

NEIL H RIORDAN PA, PhD

# STEM CELL THERAPY

HOW STEM CELLS ARE DISRUPTING MEDICINE AND TRANSFORMING LIVES

## A RISING TIDE

# TẾ BÀO GỐC

Bí mật của  
*Suối Nguồn Tươi Trẻ*



NHÀ XUẤT BẢN TỔNG HỢP  
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

ThS. Lê Thanh Thảo;  
LS. Phạm Thu Thủy;  
ThS. BS. Đỗ Xuân Trường  
dịch

# TẾ BÀO GỐC - BÍ MẬT CỦA SUỐI NGUỒN TƯƠI TRẺ

—★ —

**Nguyên tác:** *Stem Cell Therapy: A Rising Tide: How Stem Cells Are Disrupting Medicine and Transforming Lives*

**Tác giả:** Neil H. Riordan

**Dịch giả:** BS.Đỗ Xuân Trường

**Thể loại:** Y học

**Bản quyền:** First News

**NXB:** Tổng Hợp Tp.HCM

**Năm xuất bản:** 2017/Vn2018

—★ ★ ★ —

**#239:** huydatvns

06-11-2021

---

## LỜI NÓI ĐẦU

---

Tôi đã rất xúc động khi đọc cuốn sách này. Nó gợi nhớ trong tôi câu chuyện của 28 năm trước, khoảnh khắc mà tôi và vợ nghe bác sĩ nói về những gì sẽ xảy ra với Ryan – đứa con bé bỏng, xinh đẹp ba tuổi của chúng tôi trong 20 năm tới. Bác sĩ cho chúng tôi biết tại thời điểm này họ không thể làm gì, họ đã làm tất cả để giúp Ryan duy trì khả năng vận động lâu nhất có thể. Và hy vọng trong 20 năm tới, y học có thể tìm ra phương pháp chữa căn bệnh loạn dưỡng cơ này.

Khi tiếp tục đọc về những bệnh nhân đã được điều trị bởi bác sĩ Riordan, tôi nhận ra rằng tất cả chúng tôi đều có một điểm chung: y học truyền thống đã không thể giúp chúng tôi. Không còn gì có thể làm nữa. Chính phủ được thiết lập dựa trên nền tảng tự do và hạnh phúc kia đã ngăn cản chúng tôi tìm kiếm phương pháp điều trị thay thế. Nhưng, chúng tôi cũng đã rất may mắn khi gặp được một vị bác sĩ sẵn sàng làm mọi thứ trong khả năng có thể để mang lại những tia hy vọng nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống cho những người chúng tôi yêu thương. Bác sĩ Riordan đã làm việc không mệt mỏi trong một lĩnh vực hoàn toàn mới của y học. Vì bác sĩ đã hy sinh tất cả, chỉ với mong muốn mang lại cơ hội sống cho những người đã được xác định là không còn gì có thể làm nữa.

Chúng tôi thật sự may mắn. Với tầm nhìn xa trông rộng trong việc chiến đấu với những căn bệnh không thể chữa trị của y học, ông đã đưa ra một phương pháp trị liệu mới. Tôi chân thành khuyên bạn hãy đọc toàn bộ cuốn sách này, đừng bỏ sót một chương nào. Cuốn sách là toàn bộ hành trình chiến đấu đầy dũng cảm của bác sĩ Riordan và các bệnh nhân của ông.

Tiến sĩ Riordan là một vị anh hùng thật sự.

Cám ơn ông rất nhiều vì những gì ông đã làm cho chúng tôi  
cũng như gia đình chúng tôi.

**George Benton**  
*Cha của Ryan*

---

## LỜI GIỚI THIỆU

---

Tiến sĩ Neil Riordan là một người tiên phong trong lĩnh vực y học, không hề lùi bước trước bất kỳ khó khăn cũng như mối đe dọa nào. Liệu pháp điều trị dựa trên tế bào gốc của ông đã được khởi động với những kiến thức khoa học nghèo nàn nhưng tràn ngập hy vọng. Nhà tiên phong này “bước vào một khu rừng rậm” và mang về một “báu vật” cho nền y học hiện đại. Ông đã chuyển dịch kiến thức hàn lâm thành một công cụ điều trị hữu hiệu – điều mà các nhà nghiên cứu không thể làm được.

Neil là một “chàng cao bồi” khi thực hiện những “thí nghiệm” của mình trên đối tượng là con người. Mặc dù có nhiều ý kiến trái chiều, nhưng tôi có thể nói rằng ông ấy đã mang lại một cách tiếp cận mới trong điều trị, những liệu pháp chưa được nghiên cứu nhiều và chấp thuận lâm sàng trong việc chữa trị cho con người. Trong một số tình huống, người bác sĩ phải ứng biến nhanh nhạy với sự phức tạp của các vết thương. Do tính chất như vậy, quá trình điều trị có thể liên quan đến việc sử dụng các vật liệu hoặc phương pháp chưa được phê chuẩn. Ví dụ, da người chết khử cellulose ban đầu chỉ được phê duyệt cho các ứng dụng điều trị vết thương do loét ở bệnh nhân tiểu đường. Những “tấm màng” này cũng là một vật liệu tuyệt vời để đóng các vết thương trong phẫu thuật thoát vị đĩa đệm và đã được sử dụng bởi một vị bác sĩ tiên phong làm thay đổi phương pháp đóng vết thương, và bây giờ chúng đã được chấp thuận trong y tế. Nền y học của chúng ta ngày càng tiên tiến và có những bước đột phá vượt bậc chính là nhờ những vị bác sĩ tiên phong này. Phương pháp trị liệu của Riordan bằng MSCs<sup>(\*)</sup> đã được IRB<sup>(\*\*)</sup> chấp thuận.

<sup>(\*)</sup> *MSCs (Mesenchymal Stem Cells): Tế bào gốc trung mô.*

(\*\*) IRB (*Institutional Review Board*): *Ủy ban xét duyệt xét định đạo đức y sinh học.*

Chìa khóa cho sự thành công của ông là hệ thống cơ sở vật chất hiện đại và các cộng sự tài năng: một đội ngũ bác sĩ giàu kinh nghiệm, những nhân viên quảng cáo chuyên nghiệp, cùng với những chuyên gia tư vấn tận tình và thân thiện. Đội ngũ của ông quan tâm đến những gì họ làm và có trách nhiệm với công việc của mình. Ông ấy không thảo luận về việc đó trong cuốn sách này, nhưng chúng đã được ông nhắc đến trong một bài phỏng vấn. Tất cả các phòng khám, phòng thí nghiệm được kiểm soát chất lượng, phòng bệnh và nhà ăn đều đạt tiêu chuẩn nhằm cung cấp dịch vụ chăm sóc y tế với chất lượng cao nhất. Rất nhiều phòng khám và bệnh viện ở Hoa Kỳ đã tham khảo mô hình tổ chức của ông. Tuy nhiên, các phòng khám trị liệu tế bào gốc của Neil vẫn không được chấp thuận cho thử nghiệm lâm sàng.

Mỗi chương của cuốn sách này là những câu chuyện kể về niềm tin của Neil rằng liệu pháp dựa trên tế bào gốc trung mô – thu nhận từ mô mỡ, tủy xương hoặc cuống rốn – sẽ là xu hướng điều trị của tương lai. Những việc mà ông thực hiện rất đáng trân trọng, không chỉ với các bệnh nhân mà còn đối với việc cố gắng thuyết phục thay đổi những quy định trong việc sử dụng tế bào gốc của các cơ quan có thẩm quyền. Tôi đã biết đến phòng khám của Neil ở Costa Rica và các quy trình điều trị của ông, chúng đơn giản hơn những gì mà các trung tâm nghiên cứu GMP tưởng tượng. Đây là nền tảng giúp Neil xuất bản các cuốn sách về công nghệ mới này. Thật sự đáng tiếc khi chúng tôi phải đến Panama để thực hiện những công việc này, trong khi chúng có sẵn ở bất kỳ nơi đâu. Phải mất bao lâu để những liệu pháp này có sẵn cho các bệnh nhân thay vì phải đi đến Panama để điều trị?

Hằng ngày, tôi nhận được hàng trăm email từ những bệnh nhân quan tâm đến liệu pháp tế bào gốc. Tôi chỉ có thể trả lời họ rằng tôi là một nhà nghiên cứu khoa học và không thể đưa ra

phác đồ điều trị cho họ. Neil không phải là một bác sĩ nhưng kinh nghiệm lâm sàng đủ để ông ấy thực hiện công việc này. Tôi đã trao đổi với các bệnh nhân và gia đình họ về kết quả của phương pháp điều trị dựa trên tế bào gốc. Tất cả những câu chuyện được kể trong cuốn sách này chỉ là “phản hồi của tảng băng”. Đây là một cuốn sách thú vị và hữu ích về liệu pháp tế bào gốc.

**Arnold I. Caplan**

*Trung tâm Nghiên cứu Cơ Xương Khớp  
Đại học Case Western Reserve, Hoa Kỳ  
ngày 15 tháng 01 năm 2017*

---

## LỜI NGỎ

---

Là một bác sĩ may mắn được tiếp cận với công nghệ tế bào gốc ngay từ những ngày đầu, tôi đã rất vui khi được anh Nguyễn Văn Phước, Giám đốc Công ty First News - Trí Việt, cho xem cuốn sách viết về chủ đề này ngay sau khi anh có được hợp đồng bản quyền.

Như những đứa trẻ được quà, nhóm Tế bào gốc của Thẩm mỹ viện Xuân Trường đã xung phong dịch cuốn sách này sang tiếng Việt. Chỉ trong một thời gian rất ngắn, chúng tôi đã hoàn thành việc biên dịch, và trên tay các bạn đây, không chỉ là một cuốn sách mà còn là một món quà mang tới niềm vui và hy vọng. Ngay từ trang đầu tiên, tác giả đã “bắt thóp” được độc giả, kéo vào nơi sâu thẳm của trái tim và khéo léo dẫn chúng ta đi. Từng chương của quyển sách là những cuộc đời, là vẻ đẹp của cuộc sống và tình yêu. Đây là một cuốn sách khoa học, mọi hiểu biết của tôi về tế bào gốc đều có trong cuốn sách này, nhưng rất dễ đọc và dễ hiểu.

Chúc quý độc giả gặp nhiều may mắn, và hãy biết yêu thương, trân trọng từng tế bào gốc của bản thân, biết cách làm dồi dào hơn “tài khoản” tế bào gốc của mình.

Một lần nữa, xin cảm ơn tác giả Neil H. Riordan, Công ty First News - Trí Việt, và đội ngũ nhân viên của Thẩm mỹ viện Xuân Trường.

**Đỗ Xuân Trường**  
Thạc sĩ – Bác sĩ nội trú

## Chương 1

# CƠ HỘI CHO BỆNH NHÂN LOẠN DƯỠNG CƠ

Tôi và George Benton là bạn cùng lớp thời tiểu học ở Wichita, Kansas, nhưng chúng tôi đã không thật sự gần gũi cho đến khi chúng tôi trở thành những người cha. Chloe bé bỏng của tôi được sinh ra trước Ryan của Benton một tuần. Chúng tôi sống trong cùng một khu phố. Hai gia đình đã dành rất nhiều thời gian bên nhau, Chloe và Ryan nhanh chóng trở thành đôi bạn thân thiết. Khoảng ba tuổi, sự phát triển của Ryan chậm hơn Chloe rất nhiều. Chúng tôi nhận thấy thằng bé gặp vấn đề trong việc đứng dậy. Nó không đứng phốc dậy như những đứa trẻ khác. Đối với Ryan, việc đứng dậy rất khó khăn, nó chống tay vào đầu gối và đứng lên một cách chậm chạp. Nó không thể leo lên cầu thang mà phải bước từng bước một.

Ban đầu, chúng tôi cho rằng Ryan vụng về hơn những đứa trẻ khác, hoặc nó là một đứa trẻ không năng động. Nhưng một người bạn của nhà Benton – một chuyên gia về chẩn thương chính hình cho chúng tôi biết Ryan có những dấu hiệu điển hình của căn bệnh loạn dưỡng cơ. Khi chẩn đoán này được xác nhận, chúng tôi rụng rời, không thể tin đó là sự thật. Theo như chẩn đoán, Ryan chỉ có thể sống tối đa đến năm 20 tuổi. Tôi không thể tưởng tượng được, tôi đã yêu thương và đặt hy vọng vào Chloe bao nhiêu thì đối với Benton, Ryan cũng vậy. Nhưng tất cả đã được dự báo sẽ chấm dứt vào cái tuổi đẹp nhất cuộc đời của thằng bé.

Hiện nay chưa có phương pháp điều trị chứng loạn dưỡng cơ, và Ryan mắc phải chứng loạn dưỡng cơ Duchenne – thể tồi tệ nhất của căn bệnh này. Bệnh nhân Duchenne không sản xuất đủ dystrophin – một loại protein giúp duy trì tính toàn vẹn của cơ bắp. Không có protein này, cơ xương bị gãy, sau đó các mô và cơ khác dần dần chết đi theo thời gian. Cơ thể Ryan cuối cùng sẽ tự

“sup đổ”. Điều này “bóp nát” trái tim của những người đã chứng kiến Ryan lớn lên, đầy tình yêu cuộc sống, nhưng có lẽ sẽ không thể đi lại vào năm 12 tuổi và ra đi vĩnh viễn ở lứa tuổi đôi mươi. Tất cả những gì chúng tôi có thể nghĩ đến là có ai có thể giúp Ryan không? Mặc dù tôi đã không nhận ra điều này vào thời điểm đó, nhưng một ý tưởng đã lóe lên trong đầu tôi và ngày càng trở thành một niềm tin mãnh liệt trong việc trả lời những câu hỏi hóc búa nhất của y học.

Gia đình Benton đã đối đầu với thảm kịch này một cách dũng cảm. Họ tham gia Hiệp hội Loạn dưỡng cơ (MDA) và Ryan còn được chọn làm ảnh poster. Gia đình Ryan đã đi khắp các tiểu bang, kêu gọi sự hỗ trợ của các tổ chức thiện nguyện để thực hiện tất cả những phương pháp trị liệu mà họ cho rằng còn có thể giúp thằng bé. Ở nhà, gia đình Benton cố gắng mang đến cho thằng bé một cuộc sống bình thường nhất có thể. Thằng bé đã từng tham gia hướng đạo sinh, và họ thậm chí còn đăng ký cho thằng bé tham gia đội bóng. Thằng bé đánh trái bóng đi và đồng đội của nó sẽ chạy theo đường bóng ấy. Bạn bè Ryan là những công dân bé nhỏ mang lại cho chúng ta niềm tin vào tương lai: tốt bụng, giỏi giang, vui vẻ, hòa đồng và là những người bạn thực sự của Ryan trong những năm tháng ngắn ngủi mà thằng bé có.

Ryan là một cậu bé dũng cảm và giỏi che giấu tình trạng sức khỏe của mình. Thậm chí cho đến khi thằng bé lên 7, nó vẫn nghĩ nó bình thường như những bạn bè đồng trang lứa. Nhưng cũng vào thời điểm đó, căn bệnh đã không thể che giấu được nữa và những triệu chứng đã bắt đầu trở nên rõ rệt. Vào một ngày nọ, Chloe vô tình đẩy ngã Ryan khi chơi bóng rổ và thằng bé không thể đứng dậy. Tôi vẫn nhớ như in khuôn mặt ngỡ ngàng của con bé.

Khi lên 8, Ryan đã phải mang nạng. Những đứa trẻ bị chứng Duchenne thường có xu hướng đi trên đầu ngón chân để có thể giữ cân bằng tốt hơn, nhưng cũng chính điều đó sẽ làm rút ngắn các bó cơ ở mắt cá chân của chúng. Nhiệm vụ của gia đình

Benton là cố gắng giúp Ryan có thể đi lại lâu nhất có thể. Thằng bé than phiền về việc không thoải mái khi phải mang nạng cả lúc ngủ. Họ thường thấy thằng bé gỡ nó ra khi ngủ. Tất cả các bài tập (bơi lội, vật lý trị liệu, chạy bộ bằng máy,...) đã không thể trì hoãn những gì sẽ xảy ra như đã được dự đoán trước đó. Vào thời điểm Ryan và Chloe được 13 tuổi, khi gia đình tôi chuyển đến Arizona, Ryan đã phải ngồi xe lăn. Sau lần ghé thăm thằng bé gần đây nhất, tôi tự hỏi tình trạng của nó sẽ còn tồi tệ hơn thế nào nữa trong lần gặp sắp tới.

\*\*\*

Trong những chuyến công tác nghiên cứu liệu pháp tế bào gốc trưởng thành gần đây, hình ảnh Ryan luôn xuất hiện trong tâm trí tôi. Khi tôi hạnh phúc với một Chloe xinh đẹp, trẻ trung, yêu đời, tôi nghĩ đến gia đình Benton và cuộc sống của họ cùng với Ryan đã thay đổi như thế nào. Sau khi chúng tôi rời Wichita, George và vợ anh ấy, Sandra, đã ly hôn và cũng đã tái hôn. Tôi giữ liên lạc với George. Mỗi khi biết được bất kỳ tiến bộ nào trong nghiên cứu điều trị chứng loạn dưỡng cơ, tôi đều cho anh ấy biết. Khi tôi trở lại Wichita, chúng tôi gặp nhau và chắc chắn chúng tôi đều nói về tình trạng của Ryan – nó đã xấu đến mức độ nào. Ryan nói: “Bố, con nhớ là mẹ đã nói với con rằng sẽ có phương pháp điều trị”, nhắc lại những gì mà bác sĩ đã nói với cha mình trong lần chẩn đoán đầu tiên.

“Bạn có thể làm gì để trả lời câu hỏi này không?”, George khẩn khoản hỏi tôi.

Câu trả lời đã không có cho đến khi tôi sống ở Costa Rica và đã thành lập một phòng thí nghiệm y khoa cùng một phòng khám điều trị cho bệnh nhân bằng tế bào gốc, một ý tưởng đã được nung nấu trong đầu tôi từ rất lâu. Đồng nghiệp của tôi tại Viện Tế bào gốc, Fabio Solano, cho biết ông muốn điều trị cho những bệnh nhân bị loạn dưỡng cơ ở Ireland.

Bệnh nhân người Ireland của chúng tôi mắc phải chứng loạn dưỡng cơ ít trầm trọng hơn – loạn dưỡng cơ Becker, không xuất

hiện cho đến giai đoạn cuối của cuộc đời. Với thể Becker, cơ thể có thể sản xuất ra một ít dystrophin nhưng không đủ. Những dữ liệu từ nghiên cứu khoa học của chúng tôi và các đồng nghiệp khác trên toàn thế giới cho thấy khi tiêm tế bào gốc trưởng thành vào bắp cơ, nó sẽ trở thành một phần của bắp cơ và tồn tại ở đó một thời gian. Không ai có thể dự đoán được thời gian chính xác mà các tế bào gốc này có thể tồn tại, nhưng ít nhất sau một tháng, các tế bào ấy vẫn còn tồn tại. Giả thuyết của chúng tôi là nếu tế bào thu nhận từ người khỏe mạnh, chúng có thể sản xuất dystrophin, dù là một ít cũng rất hữu ích.

Tôi đã đọc được một trường hợp ở bệnh nhi mắc phải chứng Duchenne khi 14 tuổi. Lúc còn nhỏ, cậu bé đã được cấy ghép tủy xương để điều trị một căn bệnh khác, do đó hệ thống miễn dịch và hệ thống tạo máu của cậu về cơ bản là của một người khác. Tế bào từ tủy xương đã tuần hoàn khắp cơ thể và “gioe” những tế bào khác giúp cậu chống chọi với sự khởi phát của Duchenne. Đây được cho là trường hợp mắc Duchenne nhẹ nhất mà các bác sĩ đã từng gặp từ trước đến nay. Tôi cho rằng một số tế bào từ tủy xương đã sản xuất ra dystrophin tăng cường cho cơ bắp. Sau khi xem xét cẩn thận cơ hội cho bệnh nhân người Ireland, chúng tôi quyết định tiếp tục điều trị.

Khi tôi và tiến sĩ Solano xem xét các tài liệu và trao đổi về các trường hợp Becker, tôi đã nghĩ đến Ryan. Có lẽ chúng tôi có thể làm gì đó cho thằng bé với tế bào gốc trưởng thành. Việc điều trị nếu tiến triển tốt ở bệnh nhân người Ireland, có lẽ Benton sẽ sẵn sàng để có một cơ hội điều trị cho Ryan.

Khi bệnh nhân người Ireland bước vào phòng khám, anh ấy làm tôi nhớ đến hình ảnh của Gollum J. R. R., một nhân vật hư cấu sống dưới lòng đất của Tolkien, cúi mình nhiều năm để tìm kiếm chiếc nhẫn vàng quý giá mà anh ta thèm muốn. Bệnh nhân của chúng tôi chỉ mới 30 tuổi, nhưng anh đã phải cúi gập người xuống và nhờ sự hỗ trợ của một cây gậy 4 chân để đi lại. Tiến sĩ Solano và tôi quyết định tập trung điều trị cho các bó cơ chính của anh ấy bởi vì anh hầu như không thể đứng thẳng

được nữa. Để điều trị một cách hiệu quả cho bệnh nhân này, bác sĩ Solano đã tiêm 35 vial tế bào vào các bắp cơ của anh ấy, mặc dù anh ấy chỉ cần một liều điều trị thấp hơn. Tôi nói với Fabio: “Chúng ta sẽ không phải nghĩ đến chi phí trong một vài năm nữa”. Đây là giai đoạn đầu trong việc điều trị của chúng tôi, khi mà việc sản xuất ra một vial tế bào gốc phải tiêu tốn đến hàng ngàn đô la. Tôi rất biết ơn những tiến bộ kỹ thuật đã giúp giảm chi phí đi rất nhiều.

Vài tháng sau, bệnh nhân người Ireland đã có thể đứng thẳng, bước vào phòng khám và nói với một tông giọng dõng dạc: “Tôi muốn được gặp bác sĩ Solano”. Không gì có thể hạnh phúc hơn, và tôi nghĩ ngay đến Ryan, đây có thể là một tin tốt lành cho thằng bé.

\*\*\*

Lúc đầu, tôi không biết phải làm sao để đề xuất với Benton về việc thử nghiệm phương pháp điều trị độc đáo này. Tôi không muốn anh ấy nghĩ rằng tôi đang ép buộc anh ấy và cố gắng lợi dụng tình bạn để có được doanh thu cho phòng khám. Tôi thực sự tin rằng điều này có thể giúp Ryan. Một người bạn tốt của chúng tôi đã trao đổi với gia đình Benton về việc này và cho biết George rất sẵn sàng.

Vào thời điểm đó, Ryan đã 22 tuổi. Chứng loạn dưỡng cơ của thằng bé ngày càng tồi tệ như những gì đã được dự đoán và cơ thể Ryan dường như đã “sụp đổ” hoàn toàn. Thằng bé cần sử dụng các thanh kim loại để hỗ trợ cột sống và giúp trọng lượng cơ thể không “đè bẹp” các cơ quan nội tạng. Họ đã làm một con dốc trước nhà để Ryan có thể tự ra vào bằng xe lăn, nhưng khi đi xuống dốc quá nhanh, đầu của thằng bé thường bị đập vào ngực. Ryan phải đợi cho đến khi có ai đó đến giúp. Việc đáng lo ngại nhất của George và Sandra là tình trạng nhiễm trùng phổi của Ryan. Thằng bé bị viêm phế quản 4 lần một năm, lần nào cũng chuyển thành viêm phổi và phải nhập viện. Tại thời điểm đó, Ryan chỉ nặng 70 pound<sup>[1]</sup>. Và đáng buồn thay, cha mẹ thằng

bé cũng biết rằng sau một vài tháng nữa họ sẽ không còn Ryan nữa.

Vào lần đến Wichita kế tiếp, tôi đã gặp George, Sandra và chồng cô ấy, Curt, để thảo luận về việc điều trị. Sandra rất quan tâm đến việc sử dụng tế bào gốc từ người hiến tặng để điều trị cho Ryan. Nhưng làm sao để có những tế bào đó? Tôi nói với cô ấy rằng chúng tôi sẽ sử dụng tế bào gốc từ dây rốn người hiến tặng đã được kiểm tra nghiêm ngặt, nhưng cô ấy vẫn cảm thấy không an tâm. Các nhà nghiên cứu cũng có mối lo lắng tương tự như cô ấy – việc tiêm tế bào của người khác chắc chắn sẽ gây ra hiện tượng thải loại miễn dịch. Nhưng với các tế bào thu nhận từ cuống rốn – một loại tế bào chưa trưởng thành và hệ thống miễn dịch sẽ không từ chối nó – điều này về cơ bản là không đúng. Sau khi bàn bạc chi tiết, chúng tôi quyết định sử dụng tế bào gốc từ máu kinh nguyệt của chị gái Ryan, Lauren. Từ đó, chúng tôi đã nuôi cấy được 200 triệu tế bào. Ba tháng sau, George, Ryan cùng người bạn thân nhất của thằng bé, Clint đã đến Costa Rica cho lần điều trị đầu tiên.

Khi chụp hình X-quang cho Ryan, tôi thật sự hoảng hốt vì tình trạng rất xấu của thằng bé. Khung cơ xương của Ryan hầu như không còn sợi cơ nào. George và Clint chuyển Ryan lên giường bệnh.

Chúng tôi đã tiêm tế bào vào các vị trí khác nhau và với một liều cao ở vùng cổ. Bác sĩ Solano biết rằng chúng tôi phải tiến hành thật chậm vì các mũi tiêm sẽ rất đau. Khi bác sĩ Solano đưa kim vào, ông ấy tách các sợi cơ ra. Ryan không có nhiều sợi cơ, vì vậy việc điều trị bị giới hạn bởi khả năng chịu đau của thằng bé. Mỗi ngày, chúng tôi đều chụp 10 tấm hình X-quang cho đến khi cả 35 vial đã được tiêm vào bắp cơ của thằng bé. Sau đó, Ryan trở về Wichita và chúng tôi chỉ còn biết chờ đợi. Tôi đã bảo với họ rằng có thể cần hai tuần cho đến một tháng để ghi nhận sự thay đổi của Ryan.

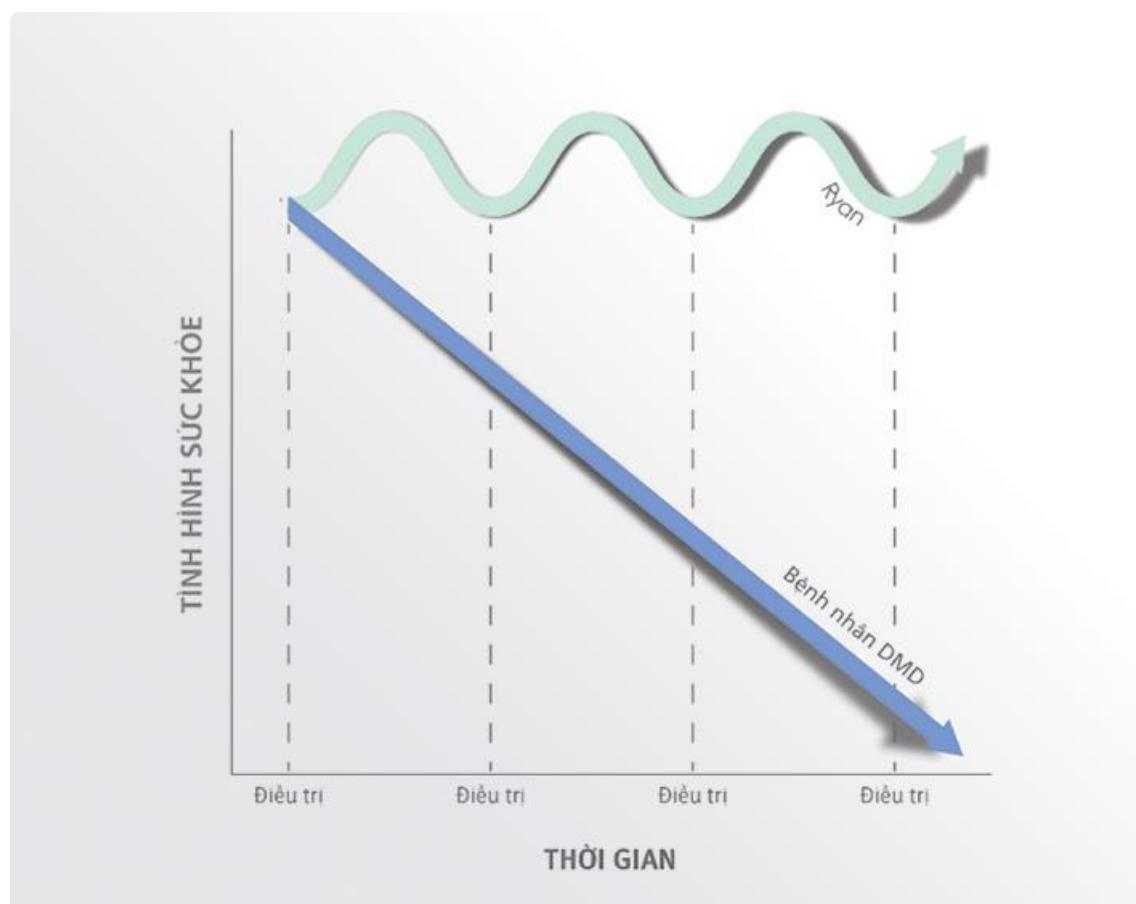
Tôi kiểm tra email hằng ngày, chờ đợi thông tin từ George. Ba tuần sau khi điều trị, anh ta cho biết Ryan đã có thể ra hồ bơi tập

vật lý trị liệu và thật bất ngờ, thằng bé đã có thể tự ngồi dậy. Một tuần sau, huấn luyện viên vật lý trị liệu cố tình đẩy Ryan và thằng bé đã có thể chống cự lại được. George cố gắng đẩy mạnh đầu thằng bé từ phía sau, và anh ta đã không thể làm nó nhúc nhích. Ryan đột nhiên có được sức mạnh ở cổ, loại sức mạnh mà thằng bé đã mất đi từ nhiều năm trước. Và Ryan bắt đầu tăng cân.

Tôi biết những điều này sẽ không kéo dài. Chúng tôi đã điều trị cho những bệnh nhân bị bệnh thoái hóa di truyền và mãn tính, và những tín hiệu tốt này chỉ là tạm thời. Số lượng tế bào gốc có hoạt tính có thể bị giảm dần. Sau một vài tháng, các tế bào này dễ bị hệ thống miễn dịch nhận biết và bị thải loại. Điều này làm cho việc xác định số lượng tế bào gốc có thể tồn tại và tiếp tục sản xuất dystropin trở nên rất khó khăn. Tuy nhiên, trong trường hợp của Ryan, hiện tượng này giảm thiểu đáng kể. Thằng bé đã có thể hy vọng về tình trạng bệnh tật của mình: “Chân cháu đã có thể cử động được nhiều, điều mà đã rất lâu rồi cháu không thể thực hiện. Cháu đã làm được, cháu chưa bao giờ cảm nhận được điều này trước đây. Tất cả những gì cháu biết chỉ là nỗi tuyệt vọng”.

Ryan đã được điều trị sáu lần (một lần tiếp theo ở Costa Rica, và những lần còn lại ở Panama), mỗi lần thằng bé đều tốt hơn một chút, tuy nhiên cũng có sự thải loại một ít. Sức khỏe tổng thể, sức chịu đựng, sức mạnh thể chất và khả năng hô hấp đã được cải thiện từ từ nhưng cũng có lúc bị suy giảm. Sau bốn lần điều trị bằng cách tiêm trực tiếp vào bắp cơ, tôi biết được một nghiên cứu cho thấy phương pháp tiêm tĩnh mạch tế bào gốc không có sự đòn áp miễn dịch là khả thi và hiệu quả trong mô hình động vật bị Duchenne [1]. Tôi tiến hành tiêm tĩnh mạch tế bào gốc cho thằng bé cho hai lần điều trị còn lại ở Panama. Hiệu quả của việc tiêm tĩnh mạch tế bào gốc là quá rõ ràng. Ryan nói: “Wow, những điều chú làm cho cháu vào thời điểm này là sự cải thiện tốt bậc so với những phương pháp điều trị trước đây”.

Việc phải đến Trung Mỹ điều trị gây ra cho Ryan không ít khó khăn, nhưng với những tiến triển mà thằng bé có được thì nỗ lực này là hoàn toàn xứng đáng. Từ việc điều trị ban đầu bằng tế bào gốc của chị gái mình, với sự đồng ý của cha mẹ Ryan, chúng tôi tăng cường phác đồ điều trị cho thằng bé bằng cả tế bào gốc thu nhận từ cuống rốn người hiến tặng và sử dụng cả hai phương pháp tiêm cơ và tiêm tĩnh mạch. Các tế bào trẻ hơn của cuống rốn có hoạt tính tốt hơn, do đó sự tồn tại và khả năng điều trị của chúng hiệu quả hơn. Kể từ lần điều trị đầu tiên vào năm 2008, sức khỏe của Ryan ngày càng cải thiện. Thằng bé đã tăng được hơn 20 pound<sup>[2]</sup> và không còn bị viêm phổi nữa. George nói: “Đó là một phép màu. Lần đầu tiên kể từ khi thằng bé lên ba, chúng tôi đã có quyền hy vọng”. Ryan là người lạc quan nhất nhưng nó cũng rất thực tế.



*Sự suy giảm trung bình của bệnh nhân DMD so với Ryan.*

Với những khó khăn trong việc di chuyển đến Panama để điều trị, vào năm 2014, chúng tôi đã đề xuất và được sự chấp thuận của FDA về việc áp dụng phương pháp điều trị mới. Điều này cho phép Ryan có thể được điều trị ngay tại quê hương của mình với bác sĩ của thằng bé, bác sĩ Maurice Van Strickland với tế bào gốc được cung cấp từ Panama. Ông được phép điều trị mỗi 6 tháng, nhưng từ tháng Một năm 2016, ông đã được điều trị mỗi 4 tháng nhằm cố gắng không để cho xảy ra bất kỳ sự suy giảm nào ở thằng bé. Ryan là bệnh nhân loạn dưỡng cơ Duchenne đầu tiên được chấp thuận điều trị theo phương pháp này trong phạm vi nước Mỹ.

### **Trị Liệu Tế Bào Gốc Đối Với Hội Chứng Loạn Dưỡng Cơ Duchenne**

*Hội chứng Loạn dưỡng cơ Duchenne (DMD) là một rối loạn thoái hóa cơ bắp, trong đó các bắp cơ ngày càng yếu đi. Một bất thường mang tính di truyền đã gây ra vấn đề trong việc sản xuất dystrophin, một loại protein chịu trách nhiệm duy trì sức mạnh của các mô cơ [2]. Khi các tế bào cơ (myofiber) bắt đầu chết đi và không được tái tạo, mô xơ và mô liên kết sẽ được hình thành ở các vị trí này [3]. Điều này gây ra hiện tượng mất mát cơ dẫn đến tê liệt và cuối cùng là tử vong do suy tim hoặc phổi.*

*Việc sử dụng các tác nhân được lý để điều trị DMD hoàn toàn không có tác dụng trong lâm sàng [4]. Chỉ có thể sử dụng corticosteroid để trì hoãn sự tiến triển của bệnh [5] nhưng nó cũng đi kèm với nhiều tác dụng phụ [6]. Có thể sử dụng phương pháp chỉnh sửa gien để phục hồi khả năng sản xuất dystrophin của tế bào, nhưng nó vẫn đang được nghiên cứu [7].*

Ryan vừa tổ chức sinh nhật lần thứ 30 của mình, một sự kiện hiếm hoi đối với các bệnh nhân Duchenne. Ryan đã trả lời tôi khi tôi hỏi rằng lúc này nó cảm thấy thế nào: “Cháu còn gì để phàn nàn nữa đâu. Từ nhỏ đến giờ, cháu luôn tự hỏi nếu không có cách chữa trị, vậy thì còn cái gì có thể ngăn cản sự tồi tệ này lại không? Chiến đấu với hội chứng loạn dưỡng cơ là đã đủ khó khăn rồi, nhưng nếu biết trước rằng nó ngày càng tồi tệ hơn thì

thật đáng buồn. Cháu đã đến dự đám tang của những đứa bé ở trại hè MD<sup>[3]</sup> trong suốt năm đầu tiên của quá trình điều trị. Cháu đã không từ chối điều trị. Cháu muốn nhiều hơn và sẽ luôn cố gắng, nhưng cháu không thể tưởng tượng được cháu sẽ ra sao nếu như cháu không điều trị cho cháu”.

*Liệu pháp tế bào tạng vào việc hỗ trợ quá trình tái tạo của các tế bào cơ. Thuộc tính tái tạo và kháng viêm của tế bào gốc trung mô (MSCs) [8, 9, 10] làm cho chúng trở thành một lựa chọn điều trị khả thi cho DMD. Ngoài ra, MSCs có khả năng điều hòa miễn dịch qua các chất tiết giúp tích hợp vào mô bị tổn thương và hỗ trợ quá trình tái tạo [11, 12]. Trị liệu MSCs đã được thực hiện trên động vật, chẳng hạn như chó Golden Retriever với chứng loạn dưỡng cơ Golden Retriever (GRMD) – một chứng bệnh tương đồng đáng kể với DMD ở người. Một nghiên cứu gần đây cho thấy điều trị bằng MSCs ở chó GRMD hoàn toàn an toàn và không có tác dụng phụ lâu dài nào [13]. MSCs có thể tiếp cận, tích hợp và biểu hiện dystrophin người ở các con chó bị tổn thương cho đến 6 tháng sau điều trị [14]. Nghiên cứu trên các mô hình chuột cũng cho thấy có sự biểu hiện của dystrophin sau khi tiêm MSCs [15]. Chúng tôi đã báo cáo các kết quả khả quan của việc điều trị bằng MSCs đối với bệnh nhân DMD [16]; một vài thử nghiệm lâm sàng đã được cho phép và xem xét để chứng minh tính an toàn và hiệu quả của MSCs trong điều kiện này [17, 18, 19, 20, 21].*

Tôi đồng ý với Ryan về khía cạnh đặc tính con người luôn có tác động nhiều hơn. Tôi nghĩ về việc có bao nhiêu đứa trẻ bị chứng loạn dưỡng cơ và các bệnh khác có thể được giúp đỡ bằng liệu pháp tế bào gốc nếu luật pháp Hoa Kỳ cho phép tôi được thực hiện điều trị rộng rãi hơn. Các bác sĩ tại Viện Tế bào gốc cũng đã điều trị cho một cậu bé ba tuổi rưỡi được chẩn đoán mắc Duchenne. Sau một lần điều trị, cậu bé đã không còn triệu chứng của Duchenne và có thể duy trì đến nửa năm sau đó, chạy nhảy với đám bạn mà không có bất kỳ khó khăn gì. Sau năm lần điều trị và không có tác dụng phụ nào, giống như Ryan, cậu bé đã được sự cho phép của FDA trong việc sử dụng trị liệu tế bào gốc như là một loại thuốc mới vào năm 6 tuổi. Lần điều trị đầu tiên của cậu bé ở Hoa Kỳ vào tháng Một năm 2016. Nếu luật

pháp cho phép điều này, chúng tôi có thể thiết lập các phòng khám trên khắp Hoa Kỳ để điều trị cho những trẻ bị loạn dưỡng cơ ở giai đoạn đầu và có thể tiếp tục trị liệu trong suốt cuộc đời của chúng. Nếu kết quả điều trị sớm ở cậu bé này có bất kỳ tín hiệu khả quan nào, chúng tôi có thể giúp hàng ngàn gia đình và mang lại cuộc sống bình thường cho những đứa trẻ ấy.



*Số lượng nghiên cứu bào gốc trung mô trên khắp thế giới được đăng ký trên website clinicaltrials.gov vào tháng 5/2017*

Tuy nhiên, vẫn có những rào cản đáng kể ngăn cản sự phát triển của liệu pháp cứu sống và kéo dài sự sống này. Tôi viết cuốn sách này để giải thích tầm quan trọng của liệu pháp này, cũng như tiềm năng của chúng với hàng triệu người trên khắp thế giới. Trong các chương tiếp theo, tôi sẽ mô tả quá trình tôi tham gia vào nghiên cứu này, ngành khoa học mang lại những đột phá này, các rào cản kinh tế và pháp lý đã ngăn cản việc áp dụng rộng rãi phương pháp này.

## Chương 2

# KHẢ NĂNG CHỮA LÀNH KỲ DIỆU CỦA CƠ THỂ – ĐÁO CHIỀU UNG THƯ

**C**ha của tôi, bác sĩ Hugh Riordan, được biết đến như là “cây đại thụ” của nền y học hiện đại. Ông là một người mạnh mẽ, một phần do cách nhìn nhận vấn đề nhưng chủ yếu là do ông không hề quan tâm người khác nghĩ gì về cách sống của mình.

Cha tôi là một vị bác sĩ không theo quy tắc nào cả, ông tin rằng điều tốt nhất ông có thể làm cho bệnh nhân không phải là ghi cho họ toa thuốc, mà là phải khuyến khích họ tự chữa cho chính mình. Ông ấy chuyên về các bệnh liên quan đến thiếu hụt vitamin. Khi còn là một sinh viên y khoa, ông làm nghiên cứu trên mô hình chuột bị thiếu một chất dinh dưỡng thiết yếu – selen. Ông nhận ra rằng những con chuột bị thiếu hụt selen dần dần mất đi sức sống và nguyên nhân bộ lông của chúng bị bạc màu là gì. Sau một thời gian ngắn điều chỉnh hàm lượng selen trong khẩu phần ăn của chuột, tất cả những hiện tượng này đều mất đi. Sau đó, ông trở thành một bác sĩ thần kinh, ông đã khám phá ra rằng việc điều chỉnh cân bằng dinh dưỡng phù hợp với nhu cầu của từng cá thể có thể mang lại những cải thiện đáng kể về sức khỏe ở những bệnh nhân bị bệnh tâm thần, đặc biệt là tâm thần phân liệt.

Khi tôi học trung học vào những năm 1970, ông ấy đã mở rộng nghiên cứu theo hướng các điều kiện bên ngoài của sức khỏe tâm thần. Khi đó, ông ấy đang điều trị cho một bệnh nhân bị ung thư với liều cao vitamin C tại Trung tâm Cải thiện Chức năng Con người (hiện nay là phòng khám Riordan). Trung tâm của ông ấy đã phải đối mặt với rất nhiều lời chỉ trích từ các cơ quan y tế cho phương pháp điều trị độc đáo này – nhiều người đã gọi ông là lang băm và dành cho ông nhiều ngôn từ còn tệ

hơn. Nhưng cha tôi không hề quan tâm vì ông biết cái gì là tốt nhất cho bệnh nhân của mình.

Vào thời niên thiếu, tôi đã dành rất nhiều thời gian ở nhà bạn của tôi, Joel. Tôi đã từng nghĩ mẹ cậu ta, Esther, là người mẹ thứ hai của mình. Khi tôi học năm nhất khoa Kinh doanh tại Đại học bang Wichita, khóa học mà tôi cho là vô bổ và không liên quan gì đến thế giới thực, Esther bị ung thư.

Bà ấy bị ung thư tế bào vảy bắt đầu từ cuống lưỡi và đã di căn khắp cơ thể. Có vẻ không công bằng với người phụ nữ này, bà không hút thuốc, uống rượu, thậm chí còn chẳng nguyên rủa, mắng chửi ai lấy một lời, thế mà lại bị căn bệnh quái ác và khó chữa này. Năm đó tôi 18 tuổi, tôi chưa từng thấy ai bị đối xử tệ bạc như Esther tại các cơ sở y tế. Việc hóa trị đã tàn phá cơ thể bà ấy và khi qua đời, bà ấy chỉ nặng có 70 pound. Bà ấy đã ra đi một cách khốn khổ trong bệnh viện, nằm trên phân của chính mình. Điều kiện điều trị nghèo nàn và kém cỏi của bà ấy đã để lại ấn tượng vô cùng sâu sắc trong tâm trí tôi, đến mức tôi vẫn còn rùng mình mỗi khi nghĩ đến. Bà ấy là người đầu tiên tôi yêu thương đã ra đi mãi mãi.

Chỉ một lúc, mọi thứ đã quay mặt với tôi. Tôi tức giận và đau khổ, không biết phải làm gì để đối mặt với việc này. Tôi không biết phải làm gì, tôi chỉ biết là muốn rời khỏi Wichita. Bố tôi gợi ý về một công việc làm thợ lặn ở các mỏ dầu ở Mexico, tôi chuyển đến Louisiana và bắt đầu công việc ấy.

Sau đó, tôi đã có được những kỹ năng hoàn hảo của một thợ lặn, công việc này rất thú vị. Một năm sau, tôi theo học ở trường lặn California, sau khi tốt nghiệp, tôi có được một công việc ở các mỏ dầu của Dubai. Một vài năm sau đó, tôi gặp Shirley, người vợ người Anh xinh đẹp của tôi, đang làm việc tại quán bar của một khách sạn ở Dubai. Chúng tôi yêu nhau, rồi kết hôn. Ngay trước ngày chúng tôi chuẩn bị đi hưởng tuần trăng mật, tôi đã có một buổi biểu diễn tuyệt vời, một buổi biểu diễn mà tất cả các thợ lặn khác trong vùng đều mong ước. Tôi sẽ phải ở trong một buồng lặn cùng một người khác trong 30 ngày,

nhưng bù lại chúng tôi sẽ nhận được 1.000 đô la mỗi ngày. Shirley mang thai đứa con đầu của chúng tôi, Chloe. Đây có vẻ như là cơ hội tuyệt vời để tích cóp một số tiền cho tương lai của gia đình tôi. Nhưng sự việc xảy ra ở đó đã làm thay đổi hoàn toàn cuộc sống của chúng tôi và đưa tôi đến một bước ngoặt trong sự nghiệp của mình.

Khi cộng sự và tôi trải qua 30 ngày dưới nước, chúng tôi đã ở trong tình trạng bão hòa nitơ/oxy sâu nhất từ trước đến nay, vì vậy không có khoang giảm áp để hướng dẫn mọi người đưa chúng tôi lên. Họ có một giả thuyết để làm việc này nhưng họ đã làm sai vào phút cuối.

Các thợ lặn càng lặn gần bề mặt khi họ ở trong khoang giảm áp, bạn càng phải chăm sóc họ nhiều hơn, bởi vì các bong bóng bên trong cơ thể của thợ lặn phát triển với tốc độ cao nhất. Chúng tôi đã được đưa lên rất chậm trong suốt hai ngày, nhưng ngay trong mười phút cuối cùng, họ đã vội vã. Họ cho rằng chúng tôi đã ở đó đủ lâu, ngay tại thời điểm chúng tôi có khả năng dễ bị tổn thương nhất. Giây phút họ phá vỡ nút đóng trên khoang, tôi cảm thấy bàn tay và chân của tôi bị té liệt.

Những người đã đưa tôi lên ngay lập tức đưa tôi vào một khoang giảm áp khác, nén tôi lại ở độ sâu 60 foot<sup>[4]</sup> và truyền oxy tinh khiết vào cho tôi. Tôi cảm thấy khá tốt ngay sau đó, và các triệu chứng của tôi đã không còn. Khi họ bắt đầu đưa tôi lên một lần nữa, tôi có một bong bóng khác và tất cả các triệu chứng đều trở lại. Tôi không thể cảm nhận bàn tay và bàn chân của mình, tôi bắt đầu té liệt. Tôi vừa mới cưới vợ và sắp chào đón đứa con gái đầu lòng của mình, vậy mà bất thình lình tôi không thể đứng dậy.

Công ty giữ tôi ở lại Dubai một thời gian để cố gắng tìm ra cách giải quyết vấn đề này. Sau đó, họ gửi tôi đến Đại học Dundee, Scotland, nơi Philip James, một bác sĩ nổi tiếng thế giới trong lĩnh vực lặn, có kinh nghiệm sử dụng oxy cao áp. Bác sĩ James đã gây ấn tượng mạnh cho tôi. Ông là vị bác sĩ duy nhất, ngoài cha tôi, dám suy nghĩ bên ngoài “chiếc hộp” và không

quan tâm người khác nghĩ gì về công việc của mình. Ông theo đuổi việc nghiên cứu về liệu pháp oxy cao áp cho bệnh nhân bị đa xơ cứng, một liệu pháp mà không ai khác tìm hiểu vào thời điểm đó. Ông đã trở thành người có ảnh hưởng lớn và sau đó đảm nhận vai trò là cố vấn cho tôi.

Điểm dừng chân tiếp theo là trở lại Hoa Kỳ, nơi tôi ngồi trong một khoang oxy cao áp lớn (phương pháp điều trị duy nhất tại thời điểm này cho các bệnh liên quan đến giảm nén, hoặc uốn cong) trong 30 ngày liên tiếp cùng với những người có vết thương không thể chữa lành, ngộ độc bức xạ và các bệnh khác. Điều đó vô cùng chán nản. Nhiều người trong số đó đã có những ảnh hưởng quá liều do điều trị ung thư. Một người phụ nữ ngồi cạnh tôi đã bị định lượng quá mức với bức xạ, tôi có thể nhìn thấy ngay qua cổ cô ấy khi cô ấy quay đầu lại với một góc độ nhất định. Nhìn thấy những hành động man rợ của những phương pháp điều trị đó khiến tôi lại nhớ đến những gì đã xảy ra với Esther khi bà ấy bị bệnh.

Cuối cùng, chấn thương ở chân tôi đã được giải quyết, mặc dù tôi vẫn còn tê tay và chân, đặc biệt là trên những đầu ngón tay của tôi. Tôi biết tôi sẽ không bao giờ có thể lặn nữa. Tôi, từ một thợ lặn rất thành công với một sự nghiệp đầy hứa hẹn, một lần nữa cảm thấy không còn có gì. Shirley và tôi chuyển đến Wichita, nơi tôi làm việc trong phòng nghiên cứu của cha tôi. Tôi cũng đã trở lại trường học và cuối cùng quyết định ghi danh vào một chương trình để trở thành trợ lý của bác sĩ. Tôi tốt nghiệp chương trình Đại học tiểu bang Wichita với bằng loại giỏi.

Trong thời gian nội trú của tôi, trước khi tốt nghiệp, tôi phát hiện ra rằng mối quan tâm thực sự của tôi là nghiên cứu và tìm ra cách chữa trị có thể giúp cho hàng ngàn người. Tại phòng thí nghiệm của cha tôi, ông đã giám sát một chương trình đột phá sử dụng vitamin C liều cao để ngăn chặn sự phát triển của các khối u ung thư. Trong vòng một năm làm việc trong phòng thí nghiệm, tôi đã giám sát tất cả các dự án nghiên cứu.

Năm 1986, cha tôi có một bệnh nhân tên là George Williams, người bị ung thư thận giai đoạn IV với nhiều di căn đã lan đến các hạch bạch huyết. Đây là một căn bệnh ung thư không đáp ứng với hóa trị. Trong thực tế, vào thời điểm đó, chỉ định hóa trị được xem là một sơ suất. Ông ấy đã thử một số liệu pháp, nhưng không có gì hiệu quả. Bác sĩ của George đề nghị ông chấp nhận bệnh tình của mình vì ông không thể sống lâu.

George đã nghe nói về nghiên cứu của Linus Pauling và một số bác sĩ người Scotland đã sử dụng liều lượng lớn vitamin C để điều trị ung thư. Cha tôi đã đồng ý điều trị cho ông ta với 30 gam vitamin C được truyền vào tĩnh mạch hai lần một tuần trong sáu tuần. Trong vòng sáu tuần, khối u của ông đã co lại một cách đáng kể; và sáu tháng sau, chúng biến mất hoàn toàn. Bố tôi bắt đầu điều trị cho George khi ông ấy đã 70 tuổi, và ông ấy sống đến 84 tuổi, nhận vitamin C nhỏ giọt vài tháng một lần. Khi ông qua đời, ông không còn dấu hiệu nào của bệnh ung thư. Ông ấy đã chết vì suy tim sung huyết, điều này quá tệ bởi vì với những gì chúng tôi biết về tế bào gốc như hiện nay, hẳn chúng tôi đã có thể giúp ông ấy.

Năm 1989, trung tâm đã nhận được khoản trợ cấp 13 triệu đô la từ Quỹ Garvey của Wichita để thúc đẩy công tác điều trị ung thư với vitamin C này. Bob Page, người đứng đầu tổ chức, rất cụ thể về những gì ông ta muốn từ chúng tôi. Ông ấy nói ông ấy sẽ cho chúng tôi mười năm và chỉ mười năm để tìm kiếm các liệu pháp không độc hại được áp dụng lâm sàng cho bệnh nhân ung thư. Ông ấy nói ông ấy không muốn chúng tôi làm việc hoặc dành nhiều thời gian tìm kiếm một phân tử nhỏ không có trong tự nhiên, rồi phải mất mười năm thử nghiệm trên động vật trước khi chúng tôi có thể thử nó ở người. Ông ấy muốn chúng tôi đưa ra một thứ có thể ứng dụng trên lâm sàng ngay bây giờ.

Chúng tôi gọi nó là dự án RECNAC, đó là “ung thư” được đánh vần ngược. Chúng tôi không dùng phương pháp y học thông thường để “đầu độc” toàn bộ cơ thể nhằm làm suy yếu

quá trình ung thư. Chúng tôi muốn tăng cường hệ thống miễn dịch để giúp nó chống lại các khối u một cách hiệu quả hơn. Cơ thể có một khả năng bẩm sinh để chữa lành chính nó trong những điều kiện thích hợp. Công việc của tôi là luôn luôn tập trung xung quanh tiền đề này. Mục tiêu đầu tiên chúng tôi xem xét là dinh dưỡng. Chúng tôi đã có dữ liệu về vitamin C và độc tính chọn lọc của nó, hoặc làm thế nào nó giết chết các tế bào khối u và chừa lại các tế bào bình thường. Chúng tôi bắt đầu công việc của mình ở đó.

Tôi rất biết ơn vì đã được làm việc với cha tôi, người đã dám “bơi ngược dòng thủy triều”. Chúng tôi đã phản bác lại dữ liệu từ một nghiên cứu vào năm 1979 tại phòng khám Mayo làm mất uy tín về việc sử dụng vitamin C để điều trị ung thư [1]. Các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành ở đó cho rằng việc điều trị bằng vitamin C không làm thay đổi tiến trình của bệnh, và bài báo khuyến cáo rằng nó nên bị “bỏ rơi” như một khóa học về trị liệu.

Chúng tôi đã tìm ra một số sai sót trong phương pháp và kết luận của phòng khám Mayo dựa trên nghiên cứu của chúng tôi. Chúng tôi đã cho bệnh nhân nhận vitamin C qua đường tiêm tĩnh mạch và điều trị chúng trong một thời gian dài. Phòng khám Mayo cung cấp liều vitamin C cho bệnh nhân bằng đường uống, một nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đường uống không cung cấp được vitamin ở liều đủ cao để gây độc cho các khối u. Hai bài báo sau đó được xuất bản trên *Canadian Medical Association Journal* cho rằng nghiên cứu của Mayo là sai sót và các nhà khoa học đã thiêu vị chống lại việc sử dụng các phương pháp điều trị ung thư “thay thế” [2, 3]. John Hoffer, giáo sư Y khoa tại Đại học McGill cho biết: “Vào năm 1971, thậm chí việc nói rằng vitamin C có thể hữu ích là rất kỳ quặc nên quá trình thảo luận giữa bác sĩ và người nghiên cứu đã bị dừng lại”. Nhưng mọi thứ đã quay trở lại. Phòng khám Mayo hiện đang quan tâm đến thử nghiệm lâm sàng sử dụng axit ascorbic qua đường tĩnh mạch để điều trị ung thư.

Lần đầu tiên khi tôi nghiên cứu về điều trị bằng vitamin C qua đường tĩnh mạch, nhiều người đã coi đó hoàn toàn là thủ đoạn của một tên lang băm, nhưng chỉ vài tháng trước đó, tôi đã được Quỹ Marcus mời đến để đánh giá các đề xuất được tài trợ cho Đại học Thomas Jefferson, Johns Hopkins, Viện Sức khỏe Quốc gia và phòng khám Mayo về việc sử dụng vitamin C theo đường tĩnh mạch cho bệnh ung thư. Các tổ chức y tế có uy tín trên toàn thế giới hiện đang nghiên cứu các phương pháp điều trị tự nhiên này. Tuy nhiên, kể từ năm 1997, tôi giữ bằng sáng chế của Hoa Kỳ, cùng với cha tôi, về việc sử dụng vitamin C qua đường tĩnh mạch làm chất gây độc tế bào khối u [4]. Tôi cũng giữ bằng sáng chế của Hoa Kỳ cùng với tiến sĩ Joseph Casciari về việc sử dụng vitamin C qua đường tĩnh mạch cùng với axit lipoic để điều trị ung thư [5].

Chúng tôi đã có xuất phát điểm khác so với cách điều trị được đưa ra bởi hầu hết các bác sĩ chuyên khoa ung thư. Do điểm khởi đầu của chúng tôi là tăng cường hệ thống miễn dịch, nên chúng tôi muốn biết liệu bệnh nhân của chúng tôi có bị thiếu hụt vitamin hay không. Hệ miễn dịch không thể hoạt động bình thường nếu thiếu vitamin. Trong một số nghiên cứu cho thấy có tới 30% bệnh nhân ung thư bị mắc đồng thời bệnh scorbut – một sự thiếu hụt vitamin C đáng kể [6]. Bạch cầu, hay còn gọi là thực bào, hấp thụ tế bào ung thư và các sinh vật ngoại lai khác, không hoạt động tốt nếu không đủ vitamin C trong hệ thống. Một trong những thử nghiệm đầu tiên của chúng tôi là xem liệu quá trình thực bào của bệnh nhân có thể tiêu hóa các tác nhân ngoại lai hay không, chẳng hạn như nấm men. Chúng tôi nhận thấy với bệnh nhân ung thư, đôi khi chỉ có 1 hoặc 2% các thực bào có tiêu hóa nấm men, trong khi ở người khỏe mạnh thì con số đó sẽ nằm trong khoảng từ 40 đến 70%. Những con số này tăng lên ở những bệnh nhân bị ung thư được điều trị bằng vitamin C, chứng minh đáp ứng miễn dịch được hỗ trợ bởi vitamin. Trong một nghiên cứu ở bệnh nhân bị ung thư tuyến tụy giai đoạn IV, cung cấp vitamin C qua đường tĩnh mạch được bổ sung

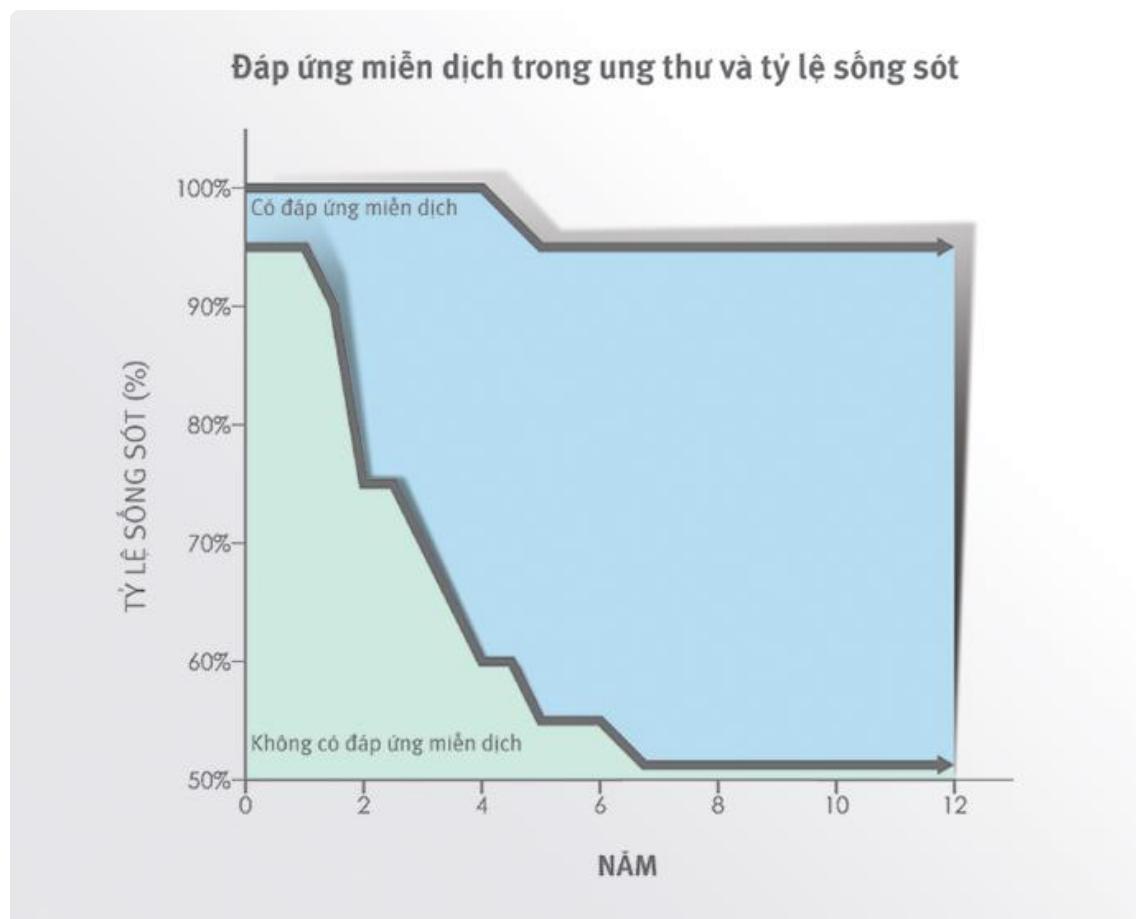
vào thuốc hóa trị liệu chuẩn giúp tăng tỷ lệ sống thêm hơn mười tháng khi so với thuốc hóa trị đơn thuần [7].

Chúng tôi cũng xem xét tình trạng stress mà bệnh nhân đã phải trải qua trong cuộc sống. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng stress có khả năng làm tăng nguy cơ ung thư trong những năm sau đó [8]. Khi tuyến thượng thận làm việc quá tải và trong tình trạng stress, cơ thể sẽ sử dụng một lượng lớn vitamin C để tổng hợp các hormone stress. Cuốn sách *Molecules of Emotion* của tiến sĩ Candace Pert mô tả mối liên hệ giữa sức khỏe tinh thần và các rối loạn chức năng miễn dịch. Về cơ bản, đại thực bào hoặc các tế bào bạch cầu, gần như ngay lập tức nhận được một thông điệp từ não bộ về bất cứ điều gì bạn đang suy nghĩ. Hầu hết bệnh nhân ung thư của tôi đã trải qua một giai đoạn stress nghiêm trọng trước khi được chẩn đoán.

Điều đã thuyết phục tôi về vai trò của hệ thống miễn dịch trong cuộc chiến chống ung thư là một nghiên cứu về 77 phụ nữ bị ung thư vú đã được xuất bản trong *Annals of the New York Academy of Sciences* của tiến sĩ James McCoy [9]. Khi những phụ nữ này được phẫu thuật, bác sĩ đã lấy khối u và nuôi cấy với tế bào bạch cầu của bệnh nhân. Ở một số phụ nữ, các tế bào bạch cầu không phản ứng với tế bào khối u; nhưng ở một số người khác, chúng được kích thích tăng sinh. Nói cách khác, hệ thống miễn dịch của những người phụ nữ này có phản ứng với bệnh ung thư. Các nhà nghiên cứu đã theo dõi họ hơn 12 năm sau đó. Trong số những phụ nữ có hệ thống miễn dịch không đáp ứng, 47% đã chết. Nhưng với những phụ nữ có hệ miễn dịch bị kích thích bởi tế bào ung thư, 95% vẫn còn sống.

Hệ thống miễn dịch của những phụ nữ đã chết đã phát triển khả năng dung nạp miễn dịch, có nghĩa là họ đã dung nạp sự phát triển của ung thư. Mục tiêu công việc của chúng tôi là phá vỡ sự dung nạp miễn dịch và biến nó thành tính đề kháng miễn dịch, hoặc khả năng tạo ra các đáp ứng miễn dịch bình thường đối với những tác nhân ngoại lai – trong trường hợp này là ung thư. Chúng tôi vận dụng một số kỹ thuật khác nhau để kích

thích hệ thống miễn dịch nhận biết và tấn công các khối u nhằm giúp cơ thể có thể tự chữa lành bệnh ung thư mà không cần hóa trị hoặc xạ trị.



*Chuyển thể từ dữ liệu của Head JF, Wang F, Elliott RL, McCoy JL.  
Assessment of immunologic competence and host reactivity against  
tumor antigens in breast cancer patients. Prognostic value and  
rationale of immunotherapy development. Ann NY Acad Sci. 1993;  
690: 340-2.*

Chúng tôi đã thành công trong việc tìm kiếm một phương pháp không độc hại để chống lại căn bệnh ung thư. Vào cuối dự án RECNAC, chúng tôi đã có kết quả và nỗ lực hết sức để xuất bản các nghiên cứu của mình [10]. Nhưng tôi đã tìm thấy một thứ khác khi tôi xem xét tất cả dữ liệu của các bệnh nhân mà chúng tôi đã điều trị trong khoảng thời gian mười năm đó. Một số bệnh nhân, ngay cả thần kỳ như trường hợp của George

Williams, cũng đã không nhận được liều vitamin C đủ cao để có thể gây tác động có hại. Một cái gì đó khác mà chúng tôi đang làm để kích thích hệ thống phòng thủ tự nhiên của cơ thể chống lại bệnh tật, cùng với liều cao vitamin C, đã giết chết các tế bào ung thư.

Sau đó, tôi bắt đầu nghĩ rằng ung thư như là một vết thương không lành. Điều này rất khác với những giải thích thông thường về ung thư, trong đó cho rằng các yếu tố môi trường hoặc di truyền làm cho các tế bào bị đột biến theo hướng tiếp tục phân chia và tạo thành khối u. Có một nghiên cứu ở Hàn Quốc đã chứng minh cho ý tưởng của tôi. Các nhà khoa học đưa các tẩm kim loại vào dạ dày của thỏ, và để đáp ứng, thỏ luôn phát triển một loại ung thư xung quanh các tẩm đó. Nhưng nếu các nhà nghiên cứu đục lỗ các tẩm kim loại, những con thỏ không phát triển khối u nữa. Giả thuyết của tôi là khi các tẩm là một khối đặc, các mô không thể nào tiếp xúc được với vết thương, vì vậy nó tiếp tục phát triển khối u xung quanh vị trí bị kích thích mãn tính.

### **Ung Thư Là Một Nỗ Lực Cuối Cùng Để Chữa Lành Các Vết Thương Không Thể Chữa Lành**

Một nghiên cứu khác đã hỗ trợ cho giả thuyết về ung thư của tôi được tiến hành bởi giáo sư, bác sĩ JeanMarie Houghton và được xuất bản trên tạp chí Science [11]. Trong một mô hình chuột bị ung thư biểu mô dạ dày, bắt đầu từ nhiễm trùng *H. pylori* gây loét, cô đã cho thấy tế bào tủy xương cấy ghép từ một loài động vật khác phát triển thành tế bào ung thư dạ dày như thế nào. Điều này đã làm cho mô hình ung thư thông thường – rằng các tế bào của cơ thể trải qua một quá trình chuyển đổi ba bước dẫn đến ung thư – trở nên sai lầm. Không có tế bào ung thư nào xuất phát từ động vật – tất cả đều đến từ động vật hiến tặng như một nỗ lực cuối cùng để chữa lành vết thương không thể lành, trong trường hợp này là vết loét. Vì vậy, nó không phải là mô (ở vật chủ) đang trải qua quá trình khởi đầu, xúc tiến và biến đổi, như mô hình ung thư thông thường gợi ý. Đúng hơn, đó là mô (ở vật chủ) đang cạn kiệt khả năng sửa chữa. Tôi tin rằng sự thiếu hụt cục bộ MSCs dẫn đến sự thất bại trong việc chữa lành, dẫn đến việc giải phóng các tế bào gốc tủy

*xương sinh sôi trong nỗ lực chữa lành vết thương, nhưng lại trở thành ung thư.*

Có một nghiên cứu tuyệt vời khác ở những cựu chiến binh trở về sau chiến tranh với những vết thương. Có một tỷ lệ cao các khối u hình thành ngay tại vết thương, các vị trí bị kích thích mãn tính. Ung thư phổi là một ví dụ tuyệt vời về điều này. Hút thuốc lá kích thích mãn tính đối với phổi, và nó làm tăng tỷ lệ ung thư phổi. Vì vậy, đây là giả thuyết của tôi: *Hầu hết hoặc tất cả các khối u hình thành như là một nỗ lực cuối cùng để chữa lành các vết thương không thể lành.*

Cơ thể có một số phản ứng rất nhạy, hoạt động một cách nhanh nhạy để chữa lành vết thương. Có những tế bào được kích hoạt khi cơ thể phát hiện ra sự mất cân bằng, tổn thương, hoặc viêm, và đó xô đến đó để bắt đầu quá trình chữa lành. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi phát hiện ra rằng vitamin C vô cùng hữu ích trong việc kích thích hệ miễn dịch tấn công những vấn đề này. Tôi tin rằng đây mới chỉ là khởi đầu của những gì chúng ta có thể khám phá nếu chúng ta đi sâu vào các cơ chế chữa lành và nghiên cứu các phương pháp để kích hoạt các yếu tố tự nhiên này nhằm chống lại bệnh tật.

Khi dự án RECNAC kết thúc cũng là lúc cha tôi và tôi phải chia tay. Tôi đã học được rất nhiều từ ông ấy trong suốt thời gian đó, và sẽ mãi mãi biết ơn sự hướng dẫn cũng như hỗ trợ mà ông ấy đã dành cho tôi trong khi tôi đang rèn luyện kỹ năng của mình như một nhà nghiên cứu và một nhà khoa học. Tôi rất hào hứng với những cơ hội mà tôi có thể tự tạo ra bằng cách vận dụng kiến thức về sức mạnh tự thân của cơ thể. Đến lúc tôi làm theo cách riêng của mình với tư cách là một Maverick<sup>[5]</sup> thực sự.

## Chương 3

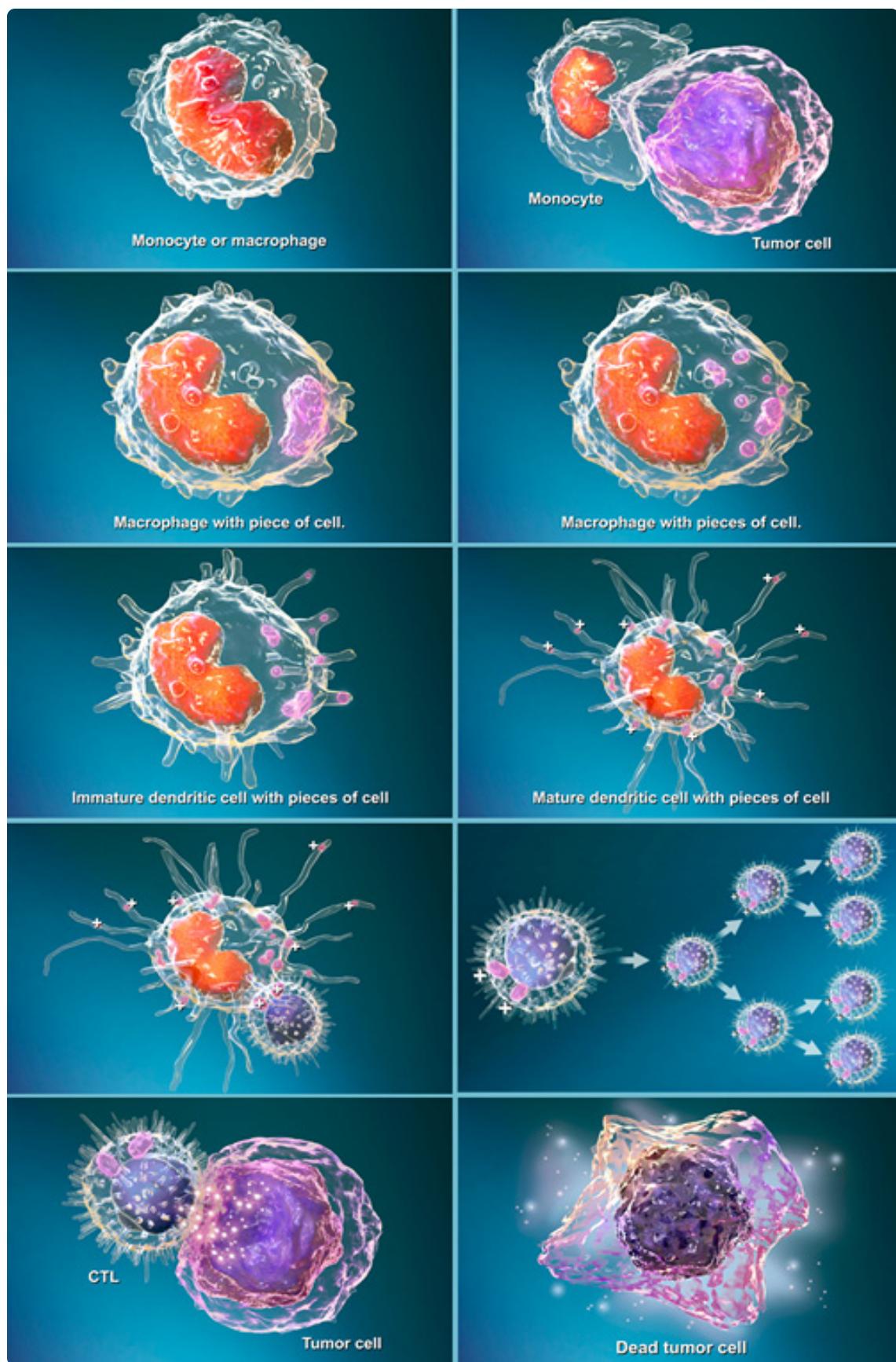
# TÁI ĐIỀU KHIỂN HỆ THỐNG MIỄN DỊCH – UNG THƯ ĐÃ DI CĂN

Khi tôi rời phòng thí nghiệm của cha tôi vào năm 1999, tôi muốn thực hiện một nghiên cứu khác với những gì được cho phép trong phòng khám của cha tôi. Tôi được truyền cảm hứng bởi một lần chúng tôi đã thực hiện điều trị cho một người phụ nữ vào năm 1998 – tôi sẽ gọi cô ấy là Patty – người có cùng loại ung thư giống như mẹ của bạn tôi, bà Esther. Chúng tôi đã thử một vài thứ khác với cô ấy. Khi căn bệnh ung thư của cô ấy đã tiến triển đến các hạch bạch huyết và tiên lượng có vẻ không tốt, chúng tôi đã giải thích cho cô ấy những gì chúng tôi muốn thử, và cô ấy đồng ý. Tôi không muốn cô ấy phải chết như Esther.

Tôi đã quan tâm đến việc thử nghiệm một phương pháp khác để khai thác và nhắm mục tiêu vào hệ thống miễn dịch của cơ thể nhằm chữa những căn bệnh mãn tính. Tôi biết rõ rằng việc sử dụng vitamin C cho ung thư là đột phá, và nó thiết lập nền tảng cho sự hiểu biết của tôi về cách thức các hợp chất tự nhiên có thể giúp củng cố sức mạnh chữa lành cơ thể nhằm tấn công các căn bệnh mà ngành công nghiệp dược phẩm vẫn chưa có giải pháp hiệu quả. Có, họ có thuốc điều trị, nhưng hầu hết các loại thuốc đó đều đắt tiền và có thể phá hủy cơ thể trong quá trình điều trị. Những gì chúng tôi đã thấy trong việc chữa trị ung thư với vitamin C là khi chúng tôi cung cấp liều cao vitamin trực tiếp vào vị trí khối u thì các yếu tố có khả năng chữa lành trong cơ thể cũng được kích thích. Tôi muốn tìm cách tác động trực tiếp vào các tế bào của hệ thống miễn dịch đó. Tôi bắt đầu công việc với các tế bào tua, cái mà đã đặt nền móng cho tôi để sau đó làm việc với tế bào gốc.

Cơ thể có ba lớp bảo vệ chống lại bệnh tật. Đầu tiên là **lớp da** – lớp da bên ngoài bao phủ cơ thể và “lớp da” bên trong các đườngống tiêu hóa, hô hấp – loại bỏ các tác nhân ngoại lai đang cố gắng xâm nhập vào cơ thể. Nếu các tác nhân ngoại lai có thể xâm nhập qua những rào cản đó, lớp phòng thủ thứ hai – **phản ứng viêm** – được kích hoạt, huy động huyết tương và các tế bào bạch cầu đến khu vực được kích thích để chữa lành vết thương. Hàng phòng thủ thứ ba là **các đáp ứng của hệ miễn dịch**, trong nhiều trường hợp, có thể được chuẩn bị đặc hiệu để chiến đấu với một chất kích thích cụ thể.

Các tế bào bạch cầu được kích thích bởi sự xuất hiện của một kích thích mang tính hệ thống gồm bốn loại: *bạch cầu trung tính*, *bạch cầu ưa eosin*, *bạch cầu đơn nhân* và *bạch cầu lympho*. Mỗi loại trong số này đều có một chức năng chuyên biệt trong việc chiến đấu chống lại bệnh tật. *Bạch cầu trung tính* là nhóm tế bào đầu tiên đến vị trí bị viêm nhiễm. Công việc của chúng là tấn công các tác nhân viêm nhiễm. *Bạch cầu ưa eosin* là các tế bào có mục đích chuyên biệt, rất hữu ích trong việc chống lại dị ứng và hen suyễn. *Bạch cầu đơn nhân* là các tế bào “dọn dẹp chiến trường”, loại bỏ ra khỏi cơ thể những tác nhân không thuộc về nó. Ví dụ, khi một bạch cầu đơn nhân phát hiện thấy một tế bào khối u, nó tấn công tế bào đó, sử dụng các enzyme phân hủy để xử lý nó. *Các tế bào lympho* trưởng thành trong tuyến úc, sản xuất kháng thể tiêu diệt tác nhân gây bệnh và tế bào khối u.



Bạch cầu có khả năng miễn dịch bẩm sinh đối với các tế bào khối u, trong đó bao gồm bạch cầu đơn nhân, bạch cầu trung tính và một số quần thể tế bào lympho nhất định có khả năng nhận biết và tiêu diệt các tế bào khối u. Ở các bệnh nhân ung thư, hệ thống đó ít nhất bị phá vỡ một phần.

Điều khiến tôi quan tâm nhiều hơn vào thời điểm đó là cách cơ thể nhận biết và phá hủy các tế bào khối u. Tế bào bạch cầu đơn nhân có thể chuyển dạng dưới sự hiện diện của các tế bào ung thư. Một loại tế bào đơn nhân gọi là đại thực bào, có nghĩa là “kẻ ăn siêu phàm”. Khi đại thực bào bám vào một tế bào ung thư, nó “cắn” từng miếng một. Bên trong đại thực bào là các gói enzyme nhỏ có hoạt tính như axit dạ dày nhằm phá vỡ tế bào khối u thành các mảnh nhỏ hơn. Sau khi tiêu diệt tế bào khối u, đại thực bào biết nó cần phải cảnh giác với phần còn lại của cơ thể về sự hiện diện của những kẻ xâm nhập nguy hiểm này. Trong nhiều trường hợp, đại thực bào tiếp tục chuyển dạng thành tế bào tua, đó là một tín hiệu cảnh báo mạnh cho cơ thể biết rằng nó phải ngay lập tức khởi động các đáp ứng mạnh mẽ của hệ thống miễn dịch để chiến đấu với khối u.

Các bạch cầu đơn nhân có tua đưa các mảnh nhỏ bị phân giải của tế bào khối u đến hệ miễn dịch, trình diện về khối u cho hệ thống lympho (các tế bào chủ chốt của hệ thống miễn dịch) để nó có thể “đánh thức” quân đội của mình nhằm đối phó với các mối đe dọa. Khi chúng ta bị nhiễm trùng, chúng ta sẽ cảm thấy các hạch bạch huyết ở cổ bị sưng lên, vì lúc đó chúng được tăng cường để chiến đấu với bệnh tật. Ngoài ra còn có các cụm hạch bạch huyết ở nách và háng, cũng như các cụm nhỏ nằm gần da.

Khi tế bào tua trưởng thành đến hạch bạch huyết, hạch bạch huyết đáp ứng với thông tin nó mang đến bằng cách tạo ra một đội quân những người lính được trang bị một cách đặc hiệu cho việc tấn công lại căn bệnh đó. Những người lính này quay trở lại vị trí các tế bào bị trình diện, bám dính, chọc các lỗ nhỏ vào màng tế bào. Theo cách đó, các tế bào gây bệnh (trong trường hợp của ung thư, đó là tế bào ung thư) bị vỡ và chết.

Những gì tôi vừa mô tả là quá trình hoạt động bình thường của hệ miễn dịch. Nó diễn ra mạnh mẽ, tinh tế và linh hoạt, hệ thống này hoạt động liên tục mỗi ngày để đáp ứng với hàng triệu vi khuẩn và vi rút xâm nhập vào cơ thể nhằm gây hại cho chúng ta. Khi chúng ta biết mình bị ung thư, có nghĩa là hệ thống miễn dịch đã thất bại – các tác nhân xâm nhập vào cơ thể chưa được xử lý một cách hiệu quả. Các nhà nghiên cứu ung thư đã nghiên cứu những tác nhân ngăn chặn sự tấn công rất hiệu quả của hệ thống miễn dịch. Họ phát hiện ra rằng thường có những tế bào tua xung quanh một khối u, nhưng hầu hết chúng chưa trưởng thành. Lý do tại sao chúng chưa trưởng thành vẫn còn là một bí ẩn. Liệu có phải là đại thực bào không nhận ra các tế bào ngoại lai này? Dù với bất kỳ lý do gì, các tế bào tua đã không trình diện thông tin chính xác về khối u cho các tế bào lympho, vì vậy các tế bào khối u về cơ bản bị bỏ qua bởi hệ miễn dịch.

### **Liệu Pháp Tế Bào Tua Trong Ung Thư**

Giáo sư, bác sĩ Jose Ignacio Mayordomo lãnh đạo một nhóm tại Đại học Pittsburgh thực hiện tiêm trên chuột với các loại ung thư khác nhau và để cho các khối u phát triển trong một đến hai tuần [1]. Các nhà khoa học phân lập tế bào tua, nuôi cấy chúng với một số yếu tố tăng trưởng, và cho tiếp xúc với các peptide (các axit amin mang thông tin về màng tế bào khối u), để khiến chúng mang thông tin từ khối u đến hệ thống miễn dịch. Sau đó, họ tiêm những tế bào tua đã được trình diện thông tin này trở lại chuột mang khối u cứ mỗi 4 đến 7 ngày. Trong vòng 7 đến 10 ngày sau lần tiêm đầu tiên, các khối u ngừng phát triển. Sử dụng phương pháp điều trị này, 80% số chuột mắc ung thư biểu mô phổi Lewis và 90% chuột bị sarcoma đã được chữa khỏi.

Bác sĩ M. Krishnan Nair, giám đốc sáng lập Trung tâm Ung thư tại Trivandrum, Ấn Độ, thực hiện một nghiên cứu tương tự [2]. Bác sĩ Nair và nhóm của ông nghiên cứu về khối u phổi ác tính, di căn (các khối u mới di căn từ khối u đầu tiên) ở chuột, và sau đó phẫu thuật cắt bỏ khối u ban đầu. Những con chuột này sau đó được điều trị bằng các tế bào tua đã được thao tác theo cách tương tự như nghiên cứu của Mayordomo. Trong số 7 con vật được điều trị, 4 con vật không quan sát thấy khối u phổi, 2 trong số còn lại có ít hơn 5 khối u nhỏ, và một con có

15 khối u nhỏ. Số lượng những khối u nhỏ ở chuột không được điều trị bằng liệu pháp tế bào tua, quá nhiều không thể đếm được, chiếm khoảng 3/4 trọng lượng của phổi.

Tại Đại học Stanford, bác sĩ Frank J. Hsu và các đồng nghiệp của ông đi tiên phong trong việc sử dụng liệu pháp tế bào tua trong điều trị ung thư ở người [3]. Họ phân lập tế bào tua từ máu tuần hoàn của 4 bệnh nhân bị u lympho tế bào B, những người mà trước đây đã được điều trị bằng hóa trị liệu. Tế bào tua được nuôi cấy và xử lý với kháng nguyên khối u (thông tin màng của tế bào khối u) có nguồn gốc từ các khối u của bệnh nhân. Các nhà nghiên cứu tiêm các tế bào tua theo đường tĩnh mạch 4 lần. Hai tuần sau mỗi lần tiêm tế bào tua, họ cũng tiêm kháng nguyên khối u dưới da của bệnh nhân, cùng với một loại protein giúp kích thích đáp ứng miễn dịch. Tất cả bệnh nhân phát triển đáp ứng tế bào T có thể đo được sau một hoặc hai lần chủng ngừa. Sự thành công của quá trình điều trị có thể đo lường được – đó là một đáp ứng một phần, một đáp ứng nhỏ, ổn định bệnh ở ba bệnh nhân với sự tiến triển của bệnh có thể đo lường được và đáp ứng hoàn toàn ở bệnh nhân có tình trạng bệnh nhẹ nhất. Tất cả bệnh nhân vẫn tiếp tục tiến triển sau hai năm theo dõi.

Bác sĩ Gerald P. Murphy và nhóm của ông tại Quỹ Ung thư thuộc Bệnh viện Tây Bắc Thái Bình Dương ở Seattle đã thử nghiệm sử dụng các tế bào tua ở những bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt tiến triển [4]. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu này đều bị ung thư tuyến tiền liệt và không đáp ứng với các liệu pháp thông thường, bao gồm cả việc điều trị nội tiết tố. Họ nuôi cấy tế bào bạch cầu đơn nhân của bệnh nhân (đại thực bào) với các nhân tố tăng trưởng và các mảng protein nhỏ được tìm thấy trên bề mặt của các tế bào khối u tuyến tiền liệt. Sau khi “giăng mồi” các tế bào tua, các nhà nghiên cứu tiêm các tế bào này trở lại bệnh nhân thông qua phương pháp nhỏ giọt tĩnh mạch. Họ thực hiện hai nghiên cứu. Hơn 27% bệnh nhân được nghiên cứu tham gia cả hai thử nghiệm lâm sàng cho thấy một số tiến triển rõ rệt, và tình trạng bệnh ở 33% bệnh nhân khác đã ổn định.

Ngoài ung thư hạch bạch huyết và ung thư tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô ác tính đã được điều trị thành công bằng cách sử dụng liệu pháp tế bào tua. Trong một nghiên cứu trên người gần đây của bác sĩ Frank O. Nestle và nhóm cộng sự tại Đại học Zurich, Thụy Sĩ, các tế bào tua được sử dụng để điều trị cho 16 bệnh nhân bị ung thư biểu mô ác tính di căn [5]. Các đáp ứng mục tiêu được quan sát thấy trong 5/16 bệnh nhân. Có 2 đáp ứng hoàn toàn và 3 đáp ứng một phần đối với di căn trong một số

*cơ quan, bao gồm da, phổi và tuyến tụy. Các nhà nghiên cứu theo dõi các bệnh nhân trong 15 tháng và nhận thấy không có bất cứ tác dụng phụ tự miễn dịch tiềm năng nào của liệu pháp ở tất cả các bệnh nhân. Các tác giả kết luận rằng tiềm chủng với tế bào tua có nguồn gốc từ cơ thể của chính bệnh nhân là một cách tiếp cận an toàn và đầy hứa hẹn trong điều trị ác tính di căn.*

Câu hỏi mà tôi quan tâm là bằng cách nào chúng ta có thể thúc đẩy các tế bào tua trưởng thành và hoàn thành quá trình kích thích hệ thống miễn dịch nhằm tham gia vào cuộc chiến? Tôi cố gắng tìm cách tạo ra các điều kiện tối ưu cho phép các tế bào tua thực hiện công việc của chúng và tấn công tế bào ung thư mà không cần phải sử dụng các chất độc hại đối với cơ thể theo cách mà phương pháp hóa trị vẫn làm.

Một phần các yếu tố khơi gợi nhiều ý tưởng cho tôi trong lĩnh vực này là nghiên cứu về ung thư thận, ung thư có nhiều khả năng thuyên giảm tự phát nhất. Nếu bạn cắt một phần của khối u trong ung thư thận, hoặc ung thư biểu mô tế bào thận, và quan sát nó dưới kính hiển vi, bạn sẽ tìm thấy hàng triệu tế bào tua, nhiều hơn bất kỳ loại khối u nào khác. Đúng như dự đoán, phần lớn tế bào tua chưa trưởng thành. Điều tôi tin đã xảy ra, sự thuyên giảm tự phát của các tế bào ung thư biểu mô khiến cho các điều kiện trong và xung quanh khối u bị thay đổi, cho phép một số tế bào tua trưởng thành và kích hoạt hệ miễn dịch tự nhiên của cơ thể. Liệu chúng ta có thể tìm cách để thực hiện điều đó đối với các loại ung thư khác?

Một số nhà khoa học đang theo đuổi cùng một ý tưởng như tôi. Cả hai thử nghiệm trên động vật và ở người sử dụng tế bào tua cho thấy một số kết quả triển vọng và theo đúng hướng mà tôi mong muốn khám phá.

Với tất cả bằng chứng thuyết phục này, các tế bào tua có thể giữ vị trí trọng yếu trong các phương pháp điều trị ung thư hiệu quả và không độc hại, chúng tôi bắt đầu nghiên cứu và tìm cách để giúp chúng trưởng thành.

Phòng thí nghiệm của chúng tôi có một máy leukapheresis, thiết bị tương tự mà Hội Chữ thập đỏ Hoa Kỳ sử dụng để thu nhận các sản phẩm của máu khi bạn hiến tặng. Quy trình tốn nhiều thời gian, nhưng tương đối đơn giản. Chúng tôi đã gắn một cây kim và ống vào mỗi cánh tay của Patty, để máu của cô ấy chạy qua thiết bị này nhằm tách bạch cầu, trả phần còn lại của máu vào cơ thể cô ấy. Quá trình này mất khoảng hai giờ.

Sau khi tách bạch cầu, chúng tôi đưa chúng đến phòng thí nghiệm, cho chúng vào một loại môi trường đặc biệt mà chúng tôi đã phát triển nhằm giúp chúng chuyển thành tế bào tua. Loại môi trường này chứa hỗn hợp hormone tăng trưởng được tìm thấy tự nhiên trong cơ thể với nồng độ cao. Chúng tôi cũng nuôi cấy cytokine của cô ấy – protein mà các tế bào miễn dịch sử dụng để truyền thông tin cho nhau – và nuôi cấy chúng trong một tủ nuôi trong hai ngày. Hỗn hợp cytokine tạo ra một môi trường giàu chất dinh dưỡng, trong đó các bạch cầu đơn nhân đại thực bào có thể chuyển thành tế bào tua. Mặc dù tôi không biết điều này vào thời điểm đó, nhưng sau đó tôi đã sử dụng cùng một quá trình tương tự để tăng sinh tế bào gốc.

Trong khi các tế bào đang chuyển đổi, chúng tôi lấy một phần khối u của Patty và thực hiện một chiết xuất. Khi các tế bào tua trưởng thành, chúng tôi đã đưa chiết xuất khối u vào hỗn hợp và để các tế bào trưởng thành trong vài ngày nữa nhằm giúp chúng có thể đáp ứng với thông tin được cung cấp bởi dịch chiết khối u. Khi quá trình này hoàn thành, chúng tôi đã kiểm tra các tế bào về sự trưởng thành và độ tinh sạch. Ngay sau khi chúng tôi chắc chắn rằng các tế bào khỏe mạnh và an toàn, chúng tôi đông lạnh chúng trong nitơ lỏng để chúng luôn sẵn sàng cho việc sử dụng khi chúng tôi cần.

Chúng tôi đã điều trị cho Patty với sự kết hợp của vitamin C và vaccine tế bào tua được sản xuất một cách đặc hiệu theo đường tĩnh mạch. Bệnh ung thư của cô về cơ bản biến mất. Tất cả chúng tôi đều ngạc nhiên khi thấy cơ thể của cô ấy bắt đầu đáp ứng nhanh với vaccine này, mà đáp ứng lại còn rất mạnh

mẽ và lâu dài. Chín năm sau, cô ấy vẫn không bị ung thư. Tôi nhớ mình đã nghĩ gì về Esther và ước gì tôi làm việc trong lĩnh vực này khi bà ấy bị bệnh. Tôi không biết liệu tôi có thể cứu bà ấy được hay không, nhưng chắc chắn tôi sẽ cố gắng. Hơn mươi năm sau khi chúng tôi điều trị cho Patty, ca trị liệu tế bào tua đầu tiên cho bệnh ung thư tuyến tiền liệt đã được chấp thuận bởi FDA.

Có bao nhiêu bệnh nhân khác giống như Esther ở ngoài kia có thể được giúp đỡ từ phương pháp điều trị độc đáo này, điều trị có thể được điều chỉnh riêng cho từng cá nhân và sẽ không có tác dụng phụ độc hại? Không giống như việc hóa trị, quá trình điều trị theo cách này sẽ không làm suy yếu cơ thể và làm hỏng hệ thống miễn dịch. Trên thực tế, nó đã cung cấp khả năng miễn dịch của bệnh nhân, giúp họ khỏe hơn và có khả năng chống lại bệnh tật tốt hơn trước đây. Chúng tôi muốn thiết lập một thử nghiệm lâm sàng cho các vaccine ung thư bằng cách sử dụng các tế bào tua này, nhưng chúng tôi đã rất khó khăn để có được một bệnh viện ở Wichita cho phép chúng tôi sử dụng cơ sở vật chất. Thất vọng bởi sự quan liêu của bệnh viện, tôi quyết định làm theo những gì các nhà khoa học tôi kính trọng, đã làm khi phải đổi mặt với sự cố chấp tương tự của bệnh viện. Tôi quyết định chúng tôi nên làm thử nghiệm lâm sàng ở nước ngoài. Đây là cách tôi đã học được từ bác sĩ Fabio Solano, một người hâm mộ của cha tôi và công việc của ông ấy, và là người điều hành một phòng khám ở Costa Rica. Chúng tôi đã thực hiện một thử nghiệm lâm sàng thành công trên vaccine tế bào tua và xây dựng một tình bạn bền chặt cùng với quan hệ đối tác.

Khi tôi rời phòng thí nghiệm của cha tôi, tôi thành lập một phòng khám ở Arizona, nơi có hội đồng quản trị y tế riêng biệt và một bộ luật riêng đối với các bác sĩ y học tự nhiên và các bác sĩ y khoa muốn thực hành các loại thuốc dinh dưỡng và tích hợp. Trong phòng khám này, chúng tôi đã điều trị cho hàng trăm bệnh nhân ung thư với vaccine tế bào tua được điều chỉnh một cách đặc hiệu.

Bệnh nhân đầu tiên của chúng tôi đã có mặt trước khi chúng tôi mở cửa phòng khám. Cô ấy đã nghe về công việc của chúng tôi và muốn chúng tôi điều trị căn bệnh ung thư buồng trứng giai đoạn IIIIC. Theo quy trình chúng tôi áp dụng với Patty, chúng tôi đã điều trị cho cô ấy trong suốt nhiều năm. Trong khi máu của cô vẫn cho thấy dấu hiệu của ung thư buồng trứng, thì cơ thể của cô cho thấy không có nhiều khối u. Ngay sau đó, chúng tôi điều trị cho một doanh nhân từ Montana bị ung thư biểu mô tế bào thận. Chúng tôi đã phân lập các kháng nguyên khối u bằng cách lấy nước tiểu và lọc qua một cái rây để có thể thu nhận các phân tử có trọng lượng phân tử cao, như các kháng nguyên khối u. Sử dụng chúng làm “mồi” cho các tế bào tua, chúng tôi đã phát triển một loại vaccine cho bệnh ung thư của ông ấy, bệnh đã hoàn toàn biến mất sau 12 tuần. Ông ấy đã không nói cho chúng tôi biết rằng ông ấy cũng bị u ác tính vào thời điểm đó, nhưng loại vaccine mà chúng tôi phát triển đã có tác động mạnh mẽ lên hệ thống miễn dịch của ông ấy, làm cho khối u ác tính trên lưng khô và biến mất.

Chúng tôi đã may mắn với những bệnh nhân ung thư tìm đến chúng tôi sớm – ở giai đoạn I hoặc II – tỷ lệ thành công trong điều trị của chúng tôi là 85%. Nếu bệnh nhân đã trải qua giai đoạn IV, kết quả thấp hơn nhiều – tỷ lệ thành công của chúng tôi giảm còn 24%.

Vào năm 2014, tôi nhận được một lá thư từ cô cháu gái của một trong những bệnh nhân thử nghiệm lâm sàng mà chúng tôi đã điều trị trước đây. Bà ấy bị ung thư phổi di căn giai đoạn IV. Ngoài các phương pháp điều trị bức xạ, bà ấy đã điều trị bằng tế bào tua và liệu pháp vitamin C cung cấp theo đường tĩnh mạch vào năm 1999. Mười lăm năm sau, bà ấy 76 tuổi và không còn bị ung thư nữa, sống ở Costa Rica cùng với chồng và cháu gái. Tôi đã rất vui khi nói chuyện với bà và chồng bà ấy năm ngoái.

*“Tôi vẫn tinh táo và tiến triển tốt. Tôi rất biết ơn vì tôi đã chọn thực hiện liệu pháp vaccine, bởi vì nó đã cứu mạng tôi. Liệu pháp đó giống*

*như những viên đạn ‘huyền diệu’ vậy”, Cindy nói.*

Gần đây tôi cũng đã nghe từ một bệnh nhân khác, Cindy Brinkerhoff, người mà chúng tôi điều trị tại phòng khám ở Bahamas. Vào thời điểm đó, cô đã bị các khối u ác tính di căn lan rộng, cấp độ Clark 5, có nghĩa là khối u đã phát triển thành chất béo dưới da. Năm 2000, cô đã phẫu thuật loại bỏ khối u ở chân cùng với các hạch bạch huyết ở vùng xương chậu, tại Trung tâm Nghiên cứu Ung thư John Wayne ở Santa Monica. Sau khi phẫu thuật, cô quyết định từ bỏ hóa trị. Đến năm 2004, sau một thời gian đầy căng thẳng trong cuộc đời, các khối u ở chân xuất hiện trở lại. Cô quyết định thực hiện liệu pháp HILP (hyperthermic isolated limb perfusion), một quy trình liên quan đến việc ngăn cách chân bằng một ga rô xoắn và làm nóng nó thông qua các mạch máu để giết các khối u ở chân. Có rất nhiều phương pháp để loại bỏ các khối u, nhưng chúng xuất hiện trở lại trong vòng vài tháng. Vào thời điểm đó, năm 2005, Cindy nghe nói về việc điều trị của chúng tôi ở Bahamas. Cô ấy đến và chúng tôi điều trị cho cô ấy bằng một loại vaccine kháng nguyên khối u có nguồn gốc từ nước tiểu của cô, việc đó đã loại trừ tất cả các khối u ngoại trừ hai khối u trong hạch bạch huyết phía sau đầu gối. Sau đó, chúng tôi loại bỏ một trong những khối u ấy và tạo ra một loại vaccine kháng nguyên chống lại khối u. Sau khi tiêm vaccine, khối u cuối cùng đã biến mất. Cô ấy tiếp tục tiêm vaccine, cùng với tiêm vitamin C, hàng tháng trong một vài năm. Cô ấy đã gửi cho tôi một tin nhắn để cho tôi biết rằng cô ấy còn sống và biết ơn liệu pháp đột phá này rất nhiều. Hình ảnh PET CT của cô ấy không còn cho thấy sự hấp thụ glucose, một chỉ số hoạt động của khối u. “Tôi vẫn tinh táo và tiến triển tốt. Tôi rất biết ơn vì tôi đã chọn thực hiện liệu pháp vaccine, bởi vì nó đã cứu mạng tôi. Liệu pháp đó giống như những viên đạn ‘huyền diệu’ vậy”, Cindy nói.

Với kết quả tuyệt vời khi sử dụng phương pháp điều trị độc đáo này, tôi bắt đầu tự hỏi liệu kết quả đáng kinh ngạc có thể đến gần hơn nếu chúng tôi tiếp tục làm việc để tăng cường và

chỉnh hướng sức mạnh tự nhiên của hệ thống miễn dịch. Đây là cách mà các nghiên cứu của tôi chuyển từ tế bào tua sang tế bào gốc trưởng thành, và xa hơn nữa.

## Chương 4

# BẮT ĐẦU LÀM VIỆC VỚI TẾ BÀO GỐC

Năm 2003, tôi bán phòng khám ở Arizona để thực hiện một lời hứa với vợ khi chúng tôi chuyển đến Arizona rằng chúng tôi sẽ sống ở quê nhà của cô ấy, Vương quốc Anh, trong một năm để con cái chúng tôi có thể làm quen với nền văn hóa đó. Thật không may, sống ở Anh không phải là một lựa chọn tốt đối với tôi. Không có bất kỳ nghiên cứu nào để làm là rất nhảm chán đến phát khóc đối với tôi, và tôi cảm thấy đầu óc của tôi đang bị lãng phí. Tôi muốn tiếp tục công việc đang làm ở Arizona, vì vậy tôi đã dành rất nhiều thời gian đi công tác và không có nhiều thời gian ở nhà với gia đình. Shirley đồng ý chuyển gia đình đến Bahamas vào năm 2004 khi tôi thiết lập một phòng thí nghiệm ở đó. Tôi có thể tiếp tục theo đuổi các liệu pháp điều trị ung thư ở Bahamas mà không cần phải rời xa gia đình mình.

Chính ở đó tôi bắt đầu làm việc với tế bào gốc như là một phần mở rộng của đề tài liên quan đến vaccine tế bào tua. Quy trình tôi đã phát triển ở Arizona là một phương pháp rất hiệu quả để biệt hóa các bạch cầu đơn nhân thành tế bào tua. Ở Bahamas, tôi muốn xem liệu chúng tôi có thể làm điều tương tự với tế bào gốc hay không.

Khoảnh khắc “hiểu ra mọi thứ” của tôi liên quan đến sự hồi sinh của các tế bào gốc ở một bệnh nhân ung thư với tình trạng khớp gối rất xấu đang trải qua quá trình điều trị. Để kích thích sự di chuyển của tế bào gốc dương tính CD34 từ tủy xương, bệnh nhân ung thư của chúng tôi đã nhận được yếu tố kích thích bạch cầu hạt (GCSF), cái mà đã huy động các tế bào gốc từ tủy xương. Bệnh nhân này đã giảm đau đầu gối chỉ đơn giản bằng việc huy động các tế bào gốc tủy xương, khiến tôi đưa ra giả thuyết rằng chấn thương mãn tính có thể là do thiếu các tế bào sửa chữa có sẵn để sửa chữa thương tích. Các tế bào gốc

được huy động có khả năng di chuyển đến vị trí bị tổn thương – trong trường hợp này là đầu gối – sửa chữa tổn thương mãn tính. Việc điều trị các vết thương mãn tính bằng tế bào tạo máu dương tính CD34, có thể được huy động bằng thuốc như đã đề cập ở trên hoặc phân lập từ tủy xương, đã được nghiên cứu và phát hiện có lợi ích trong điều trị bệnh gan [1] và thận [2], chấn thương tủy sống [3, 4], và trong nhiều trường hợp chấn thương chỉnh hình (xem chương 12 để biết thêm chi tiết) [5, 6, 7].

## Nghiên Cứu Tủy Xương Tự Thân

Các tế bào gốc trung mô (MSCs) được sử dụng để điều trị có thể thu nhận từ bệnh nhân (tự thân, hoặc tự sinh ra) hoặc từ một người hiến tặng (allogeneic). MSCs có thể thu nhận được từ nhiều mô trong cơ thể, bao gồm mỡ, tủy xương và dây rốn. Tủy xương chứa các tế bào hữu ích cho việc tái tạo, bao gồm các tế bào MSCs và CD34+. MSCs tủy xương thường được thu nhận từ hông hoặc đầu gối. Trong nhiều trường hợp, việc cô đặc các tế bào được thu nhận là cần thiết – cái này được gọi là dịch hút tủy xương cô đặc (BMAC). MSCs tủy xương đã được sử dụng để điều trị một cách an toàn các bệnh lý khác nhau với kết quả rất khả quan (xem Bảng 1).

Bảng 1: Các bệnh lý được điều trị bằng tế bào gốc trung mô tủy xương tự thân

Bệnh lý	Tài liệu tham khảo
Đa xơ cứng	8, 9, 10, 11
Loạn dưỡng cơ Duchenne	12
Chấn thương cột sống	13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
Viêm xương khớp	20, 21, 22, 23
Suy tim	24, 25, 26, 27, 28, 29
Điều trị phỏng	30, 31, 32
Rối loạn tự kỷ	33
Chỉnh hình	34
Tái tạo sụn	35, 36
Tái tạo gân	37, 38
Tăng cường nội soi khớp	39, 40, 41
Chữa gãy xương	42, 43, 44
Nhồi máu cơ tim	45, 46, 47, 48
Suy gan	49, 50, 51
Bệnh Parkinson	52, 53
Bệnh tiểu đường	54, 55, 56
Nhãn khoa	57, 58
Teo cơ xơ cứng	59
Bệnh Crohn	60, 61

Làm việc trong lĩnh vực nghiên cứu tế bào gốc có thể rất bức bối vì có quá nhiều quan niệm sai lầm về các tế bào này và khả năng sử dụng của chúng. Khi hầu hết mọi người nghe từ tế bào

gốc, họ tự động giả định rằng chúng ta đang nói về tế bào gốc phôi, vốn là trung tâm của nhiều tranh cãi ở Hoa Kỳ trong hơn một thập kỷ qua.

Quan niệm cho rằng tất cả tế bào gốc đều được thu nhận từ thai nhi và để có được các tế bào này, các nhà khoa học phải hy sinh một sinh linh chưa chào đời. Toàn bộ ý tưởng lấy đi sinh mạng của một người và đưa nó vào cứu sống một người khác khiến nhiều người không thoải mái và đặt ra những câu hỏi về đạo đức và y đức. Điều này cũng làm tôi cảm thấy rất khó chịu, vì những lý do khác nữa. Đầu tiên, tôi tin rằng các tế bào gốc tốt nhất – những tế bào có khả năng chữa lành và tái tạo tốt nhất, cũng như có ít biến chứng nhất – là tế bào gốc trưởng thành, có thể thu được từ máu rốn; mô cuống rốn hiến tặng từ đứa bé khỏe mạnh; hoặc từ chính cơ thể của bệnh nhân – ví dụ như từ tủy xương hoặc mô mỡ. Các tế bào gốc trưởng thành không thể là chủ đề gây tranh cãi. Trên thực tế, nhà thờ Baptist tán thành nghiên cứu với các tế bào gốc trưởng thành và nhà thờ Công giáo đã tài trợ cho các nghiên cứu về tế bào gốc trưởng thành.

Thứ hai, tôi tin rằng nhận thức của công chúng về tế bào gốc phôi và tính hữu ích của chúng cũng quá sai lầm. Tế bào gốc phôi đã được quảng cáo như là một phương pháp trị liệu toàn năng đối với bất kỳ bệnh tật nào, nhưng nghiên cứu đã cho thấy điều đó hoàn toàn không đúng. Khi một hợp tử được thụ tinh, nó bắt đầu chỉ là hai tế bào – trứng và tinh trùng. Các tế bào này kết hợp, bắt đầu phân chia và biệt hóa. Những tế bào đầu tiên này là toàn năng – chúng có khả năng biệt hóa thành bất kỳ loại tế bào nào trong cơ thể con người. Một số tế bào trở thành tim, một số trở thành gan, một số khác trở thành da,... cho đến khi hai tế bào ban đầu này phát triển thành một sinh vật rất đa dạng – cơ thể con người – với hàng trăm chức năng chuyên biệt khác được thực hiện bởi sự tương tác giữa hai tế bào đầu tiên này.

Với xuất phát điểm từ ý tưởng này, thật dễ dàng để những người không quen thuộc với nghiên cứu liệu pháp tế bào gốc có

thể nghĩ đến tế bào gốc phôi, được lấy từ phôi thai 4 hay 5 ngày tuổi, được gọi là phôi bào, trước khi được cấy vào tử cung của người phụ nữ, như một loại “hạt giống huyền diệu”. Nếu chúng có khả năng biến đổi thành bất kỳ loại tế bào nào, bằng cách đưa chúng vào cơ thể người bệnh, chúng có thể biến đổi thành bất kỳ mô nào cần thiết để chữa lành bệnh cho người đó. Tế bào gốc được tiêm vào não có thể trở thành tế bào não và được thiết lập để chữa lành các khiếm khuyết của não bộ, hoặc những tế bào này có thể trở thành mô tim và sửa chữa các động mạch bị tổn thương khi được tiêm vào tim... Những người đang mắc bệnh Parkinson do các tế bào sản xuất dopamine của não không còn hoạt động nữa, từ lâu đã hy vọng rằng các tế bào gốc phôi có thể tái tạo chức năng này của các tế bào não. Tuy nhiên, liệu pháp này vẫn chưa thành công.

### **Liệu Pháp Trị Liệu Tế Bào Gốc Trưởng Thành Đã Được Vatican Công Nhận**

Một hội nghị chuyên đề được Vatican tổ chức vào năm 2006 để xác nhận việc sử dụng tế bào gốc. Giáo hoàng Benedict XVI tuyên bố rằng nghiên cứu tế bào gốc trưởng thành xứng đáng được “phê chuẩn và khuyến khích” miễn là nó vẫn đảm bảo yếu tố đạo đức [62]. Quan điểm này tiếp tục được củng cố trong tài liệu giáo hội năm 2008 “Dignitas Personae”, trong đó có tuyên bố rằng nghiên cứu về tế bào gốc trưởng thành cần được “khuyến khích và hỗ trợ” [63]. Giáo hoàng Benedict XVI đã tiếp tục khuyến khích nghiên cứu phương pháp trị liệu này vào năm 2011, các liệu pháp dựa trên tế bào gốc trưởng thành đủ điều kiện là “bước tiến quan trọng trong y học” [64]. Cũng trong năm 2011, Vatican đã ký một thỏa thuận trị giá một triệu đô la với một công ty tế bào gốc Hoa Kỳ để tài trợ cho nghiên cứu và giáo dục về tế bào gốc trưởng thành [65].

Khả năng biệt hóa thành bất kỳ loại tế bào nào là con dao hai lưỡi của tế bào gốc phôi. Tiềm năng phân chia và biệt hóa không xác định có nghĩa là ngay cả một tế bào gốc phôi cũng làm “ô nhiễm” môi trường của các tế bào đã biệt hóa, nó sẽ trở thành một khối u – khối u, với thành phần mô hoặc cơ quan, đang cố

gắng trở thành một “đứa trẻ” nhưng không thể. Trong các thí nghiệm với chuột, khi các nhà nghiên cứu đưa tế bào gốc phôi vào chuột để giúp chữa lành ung thư hoặc một số bệnh khác, chuột luôn phát triển các khối u lành tính. Kết quả là, nguy cơ phát sinh khối u của liệu pháp tế bào gốc phôi đã ức chế rất nhiều ứng dụng của nó. Ngoài ra, các chi phí liên quan đến việc chắc chắn không có tế bào gốc thực sự (có khả năng gây khối u) trong sản phẩm cuối cùng là rất cao. Đây là một trong những lý do mà công ty dược phẩm sinh học Geron đã từ bỏ nhiều thử nghiệm điều trị chấn thương tủy sống bằng cách sử dụng tế bào gốc phôi. Khi họ ngưng lại, các đồng nghiệp của tôi và tôi đã viết một bài báo cho rằng “*The King is Dead, Long Live the King*” [66], để mô tả lý do tại sao chúng tôi tin rằng dự án của Geron đã thất bại. Ngẫu nhiên, Stem Cells Incorporated gần đây cũng đã từ bỏ các thử nghiệm lâm sàng tế bào gốc bào thai, vì vậy việc xuất hiện tất cả các quảng cáo thổi phồng cuối cùng cũng bị dừng lại, và thực tế là tế bào gốc trưởng thành là cách duy nhất để thực hiện tiếp tục con đường nghiên cứu này.

*“Không có một thử nghiệm lâm sàng nào thành công trong việc sử dụng tế bào gốc phôi cho đến nay.”*

Chưa kể, tế bào gốc phôi, một khi biệt hóa thành tế bào mô chuyên biệt mới, là kháng nguyên, có nghĩa là hệ thống miễn dịch nhận ra chúng là yếu tố ngoại lai và sẽ tấn công chúng. Thuốc ức chế miễn dịch phải được dùng cùng với việc điều trị bằng tế bào gốc phôi và có thể dẫn đến rất nhiều biến chứng. Vì tất cả những lý do này, đã không có một thử nghiệm lâm sàng nào thành công trong việc sử dụng tế bào gốc phôi cho đến nay.

Tôi quan tâm đến chuyện làm việc với các tế bào gốc trưởng thành vì chúng dễ thu nhận, có tiềm năng cao, không bị tranh cãi, và không giống như tế bào gốc phôi, việc sử dụng tế bào gốc sau sinh hoặc trưởng thành trong trạng thái ngây thơ, có nghĩa là chúng chưa được thao tác về mặt di truyền hoặc hóa học, chưa từng tạo ra các khối u thứ phát ở bệnh nhân. Các tế bào này cũng được đặc quyền miễn dịch, có nghĩa là hệ thống miễn dịch

của người nhận không nhận ra chúng như là một tác nhân ngoại lai, khi chúng được đưa vào cơ thể. Ngoài ra, không giống như tế bào gốc phôi, các tế bào này không muốn trở thành những “đứa trẻ”! Thay vào đó, chức năng bình thường của chúng là hỗ trợ cân bằng nội môi (tình trạng khỏe mạnh) bằng cách đáp ứng, giảm viêm, và kích thích tái tạo mô theo nhu cầu của cơ thể.

Thuộc tính tốt nhất của tế bào gốc trưởng thành là khi chúng bắt đầu trở thành mô, từ nơi mà chúng định cư – còn được gọi là “niche”, chúng sẽ bắt đầu di chuyển vào loại mô đó – một quá trình được gọi là trưởng thành. Khi các tế bào đến một điểm trưởng thành nhất định, chúng sẽ mất đi “tính gốc”, và các phân tử bảo rằng “Chúng tôi không phải là bạn” bắt đầu xuất hiện trên bề mặt. Đáp lại, các tế bào được loại bỏ nhẹ nhàng khỏi cơ thể người nhận bởi hệ thống miễn dịch. Và không có sự hình thành khối u.

Bất kỳ tế bào gốc nào không thu nhận từ mô phôi hoặc mô thai đều được gọi là tế bào gốc trưởng thành. Tế bào gốc trưởng thành bao gồm những tế bào gốc được thu nhận từ máu cuống rốn và mô dây rốn được hiến tặng từ những đứa trẻ sinh ra khỏe mạnh – một trong những nguồn giàu tế bào gốc nhất. Tiềm năng của các tế bào này nhờ vào khả năng tăng sinh nhanh, và khả năng tiết ra một lượng lớn các phân tử có hoạt tính sinh học.

Các tế bào gốc thu nhận từ dây rốn của trẻ sơ sinh vẫn được coi là tế bào gốc trưởng thành để phân biệt rõ ràng giữa chúng và các tế bào được thu nhận từ phôi hoặc bào thai. Để làm rõ thêm, tôi cũng sẽ đề cập đến các tế bào gốc dây rốn như là tế bào gốc sau sinh.

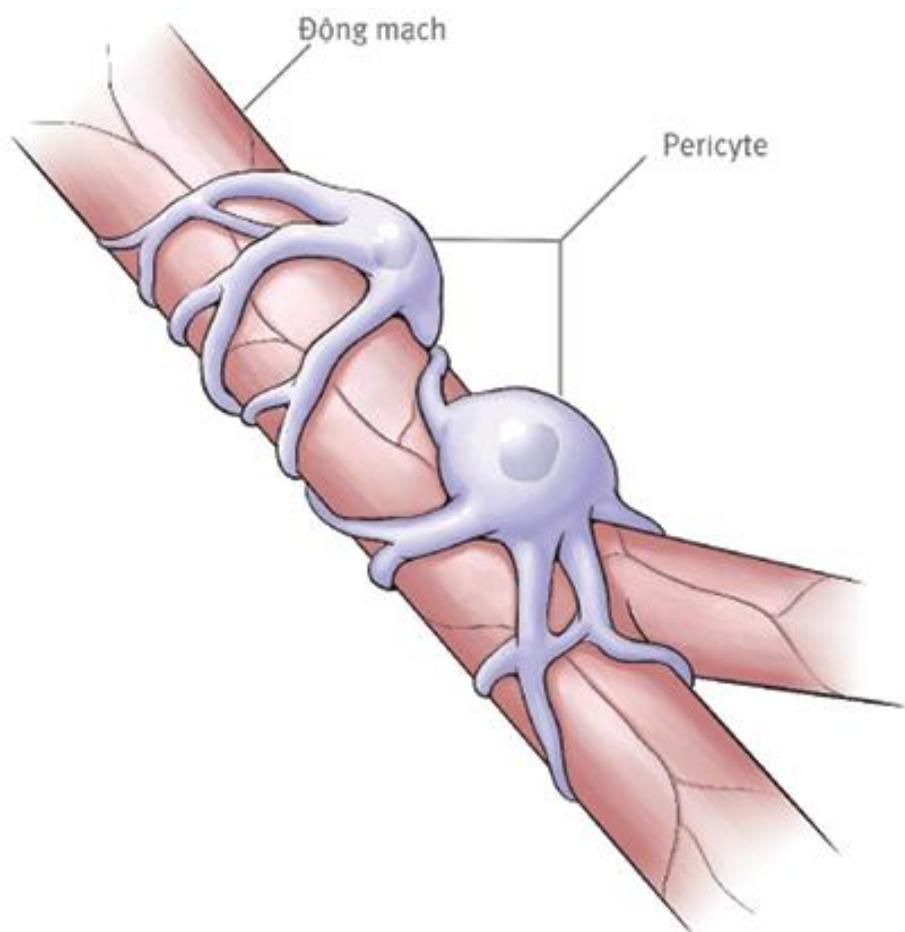
Loại tế bào gốc	Nguồn gốc tế bào gốc
Tế bào gốc phôi	Giai đoạn phát triển sớm của phôi (blastocyst)
Tế bào gốc thai nhi	Bào thai
Tế bào gốc dịch ối	Dịch ối thu nhận từ quá trình chọc ối
Tế bào gốc sau sinh	Máu cuống rốn, hoặc mô từ những đứa trẻ mới sinh khỏe mạnh
Tế bào gốc trưởng thành	Cơ thể con người (tế bào gốc sau sinh cũng được xem là một dạng tế bào gốc trưởng thành)

Trong cơ thể, tế bào gốc trưởng thành là các tế bào chưa biệt hóa nằm trong các mô và các cơ quan cùng với các tế bào đã được biệt hóa. Tế bào đã biệt hóa là những tế bào đã trở nên chuyên biệt – không còn là tế bào gốc, chúng trở thành một loại tế bào chuyên biệt, chẳng hạn như xương, cơ hoặc tế bào máu. Tế bào gốc có thể tự tái tạo và trong những điều kiện nhất định, có thể biệt hóa thành các loại tế bào chuyên biệt. Khi tế bào gốc trưởng thành bắt đầu phân chia, nó tạo ra một tế bào chị em – giống hệt tế bào gốc và một tế bào tiền thân có thể biệt hóa thành bất kỳ loại tế bào nào khi cần thiết. Chủ yếu, tế bào gốc sửa chữa các mô tổn thương mà chúng tìm thấy được. Trở lại những năm 1950 khi các nhà khoa học bắt đầu nghiên cứu về tế bào gốc, họ tìm thấy hai loại tế bào gốc trong tủy xương. Loại thứ nhất được gọi là tế bào gốc tạo máu, tạo thành các thành phần khác nhau của máu. Loại thứ hai là tế bào gốc tủy xương (còn gọi là tế bào gốc trung mô) có thể sửa chữa xương, sụn, mô mỡ và hỗ trợ sự hình thành của mô liên kết sợi. Kể từ đó, các nhà nghiên cứu đã tìm thấy tế bào gốc ở nhiều cơ quan và mô khác bao gồm não, mạch máu, cơ xương, da, răng, tim, ruột và gan. Trên thực tế, các tế bào gốc được tìm thấy trong toàn bộ cơ thể. Chúng sống trong một khu vực cụ thể của mỗi mô, một nơi được gọi là “niche” tế bào gốc, chúng không hoạt động trong

một thời gian dài cho đến khi bệnh tật hoặc chấn thương kích hoạt chúng để bắt đầu quá trình sửa chữa, tái tạo mô.

Các tế bào gốc trung mô (MSCs) tồn tại trong nhiều mô dưới dạng tế bào không hoạt động, được gọi là pericyte (peri có nghĩa là “xung quanh”, và cyte có nghĩa là “tế bào”). Pericyte bám chặt vào các mao mạch nhỏ nhất của mạch máu tồn tại khắp cơ thể ở phần cuối của động mạch. Khi cơ thể phát ra một tín hiệu chấn thương hoặc viêm, pericyte được điều động để giúp chữa lành các mô, tại thời điểm đó chúng trở nên có hoạt tính như MSCs.

## Pericyte



Tế bào gốc trung mô là các tế bào gốc đa tiềm năng, có nghĩa là chúng có khả năng biệt hóa thành nhiều hơn một loại mô mới. Trong khi các tế bào đa năng có khả năng biệt hóa thành nhiều hơn một loại tế bào, chúng không bị nhầm lẫn với các tế bào gốc toàn năng (tế bào gốc phôi), cái mà có thể biệt hóa thành bất kỳ loại tế bào nào. Các tế bào gốc trung mô được coi là đa năng bởi vì, theo định nghĩa, chúng có thể biệt hóa thành ít nhất ba loại mô khác nhau, chẳng hạn như xương, sụn hoặc mỡ. Việc này đã được thực hiện ở tất cả các phòng thí nghiệm. Tuy nhiên, theo những phát hiện mới sau này, sự biệt hóa này hiếm khi xảy ra trong cơ thể, và ngay cả khi nó xảy ra, có rất ít tác dụng hữu ích cho tế bào.

Mặc dù được tìm thấy khắp cơ thể, nhưng chỉ có một số lượng nhỏ tế bào gốc trong mỗi mô. Khi tôi lần đầu tiên làm việc với tế bào gốc, các nghiên cứu trong thời gian đó cho thấy chúng có khả năng phân chia rất hạn chế. Suy nghĩ của tôi vào lúc đó là nếu chúng ta có thể thúc đẩy công nghệ mà chúng ta đã sử dụng trong nghiên cứu ung thư khiến các tế bào gốc tạo ra nhiều tế bào tiền thân hơn cho việc chuẩn bị vaccine tế bào tua, chúng ta có thể nuôi cấy tế bào gốc một cách tương tự và triển khai chúng để điều trị cho các bệnh nhân.

Ở Bahamas, chúng tôi đã cho bệnh nhân sử dụng một loại thuốc nhằm kích thích tủy xương phóng thích tế bào gốc tạo máu vào máu. Chúng tôi cho máu toàn phần đi qua thiết bị leukapheresis để thu nhận các tế bào bạch cầu và tế bào gốc, sau đó trả phần còn lại của máu cho bệnh nhân, một quá trình tương tự như lọc máu cho bệnh nhân bị bệnh thận. Sau đó, chúng tôi nuôi cấy tế bào gốc trong một hỗn hợp các hormone tăng trưởng kích thích sự phân chia tế bào.

Đây là một công việc rất thú vị để tham gia, điều gì đó đã đưa chúng tôi đến liệu pháp điều trị ung thư tiên tiến này, cùng với ba phương pháp điều trị khác nhau mà chúng tôi đã đi tiên phong. Chúng tôi đã có các tế bào tua trưởng thành, có khả năng tiêu hóa khối u và trình bày thông tin cho hệ thống miễn dịch

để chúng có thể tấn công tế bào ung thư. Chúng tôi cũng đã phát triển một chiết xuất từ một loại cây thuộc họ bìm bìm, có khả năng làm suy yếu cấu trúc khối u bằng cách ngăn chặn sự phát triển của tế bào máu mới có vai trò quan trọng trong quá trình tăng sinh của tế bào khối u. Nay giờ, với đội quân tế bào gốc có thể phóng thích vào máu, chúng tôi có những “người lính” đã sẵn sàng và có thể bắt đầu sửa chữa mô.

Bắt đầu với tế bào gốc và tăng sinh chúng trong phòng thí nghiệm, chuyển chúng thành bạch cầu đơn nhân và sau đó là các tế bào tua, chúng tôi có thể tạo ra các vaccine mạnh hơn những gì chúng tôi đã sản xuất tại phòng khám ở Arizona. Chúng tôi đã điều trị thành công một số bệnh nhân bị u ác tính giai đoạn IV, họ không còn bị ung thư cho đến thời điểm này nhờ vào vaccine chúng tôi đã phát triển cùng với tế bào gốc của chính họ. Phòng khám cũng đạt được thành công tuyệt vời với ung thư trung biểu mô – một căn bệnh ung thư do phơi nhiễm amiang, hiện tại không có cách điều trị hiệu quả. Có nhiều bệnh nhân ung thư trung biểu mô còn sống và được điều trị tốt tại trung tâm của chúng tôi ở Bahamas hơn là bất kỳ trung tâm điều trị nào khác trên thế giới.

\*\*\*

Những tiến bộ trong nuôi cấy tế bào gốc và chuyển đổi bạch cầu đơn nhân thành tế bào tua của chúng tôi bắt đầu lan rộng khắp cộng đồng y tế. Một bác sĩ đến phòng thí nghiệm hỏi chúng tôi xem liệu chúng tôi có thể nuôi cấy tế bào gốc tạo máu CD34+ từ dây rốn hay không. Vì bác sĩ này hy vọng rằng nếu chúng tôi có thể nuôi cấy đủ số lượng tế bào CD34+, ông sẽ có thể sử dụng chúng để chữa trị cho một cậu bé bị bại não nặng. Bại não là hậu quả của một chấn thương não, thường là trước khi sinh, ảnh hưởng đến trương lực cơ, khả năng vận động và làm chậm sự phát triển tổng thể. Những người mắc bệnh bại não có các triệu chứng khác như khiếm khuyết về trí tuệ, các vấn đề về thị lực và thính lực, hoặc co giật. Những người bị bại não thường bị thiếu oxy khi sinh và kết quả là làm giảm lượng

máu đến não vào thời gian quan trọng của quá trình phát triển. Người ta hy vọng rằng các tế bào CD34+ vốn có khả năng tái tạo mạch máu mạnh, có nghĩa là tạo ra mạch máu mới di chuyển đến nơi có oxy thấp, hoặc các vùng não bị tổn thương, giúp làm tăng lưu lượng máu đến các vùng bị tổn thương và giúp chúng “bắt kịp” sự phát triển của những phần khác trong não bộ.

Rất nhiều lý do đằng sau đã được chứng minh bởi tiến sĩ Paul Sanberg và các đồng nghiệp của ông tại Đại học South Florida. Họ đã thực hiện công việc tiên phong bằng cách sử dụng tế bào dây rốn để điều trị suy tim và đột quy ở chuột. Ông ấy là anh hùng của tôi, thực ra, vì những thí nghiệm của ông ấy, trong đó ông tạo ra mô hình chuột bị suy tim và sau đó đưa vào một quần thể tế bào gốc [67]. Đoán xem cái gì đã xảy ra? Trái tim của những con chuột nhận tế bào gốc trở nên tốt hơn. Sẹo trên trái tim của chúng chỉ bằng 1/3 so với số chuột không được điều trị. Ông đã làm điều tương tự với những con chuột bị đột quy [68]. Ông gây đột quy ở chuột và đưa vào một nhóm tế bào gốc: bộ não của chúng tốt hơn nhiều khi so sánh với những con chuột không được nhận tế bào gốc.

Chúng tôi đã cải thiện công nghệ để sản xuất những tế bào này. Chúng tôi đã có một bác sĩ và một gia đình sẵn sàng thử nghiệm một phương pháp trị liệu mới trên người. Chúng tôi nuôi cấy tế bào dây rốn trong phòng thí nghiệm, và chuyển giao cho bác sĩ để tiêm chúng vào cậu bé bị bại não ba tuổi, bị mù, điếc, câm, và di chuyển bằng xe lăn. Sau đó, chúng tôi chờ đợi.

Ba tháng sau khi nhận tế bào gốc, cha của cậu bé nhận thấy đôi mắt của con trai mình dõi theo quả bóng mà anh trai của cậu bé đang nảy lên. Đột nhiên cậu bé có thể thấy! Không có gì bất thường với đôi mắt của cậu bé. Sự mù lòa của cậu bé là do tổn thương vỏ não.Thêm một vài lần điều trị nữa, cậu bé bắt đầu có thể nghe và nói chuyện, và cuối cùng có thể đi bộ với sự trợ giúp của khung tập đi. Cha mẹ cậu bé hạnh phúc ngây ngất.

Những gì tôi tin đã xảy ra với các tế bào nuôi cấy, chúng di chuyển trong máu đến vùng bị tổn thương, định vị tại vị trí

chấn thương. Khi đó, tế bào gốc sẽ kích thích sự hình thành các mạch máu mới và tăng tiết các yếu tố dinh dưỡng hoặc các phân tử hoạt tính sinh học kích thích sự phát triển tế bào mới. Bởi vì cậu bé còn quá trẻ và cơ thể rất nhạy, khi máu bắt đầu chảy đến những khu vực này, nó bắt đầu phát triển thần kinh và kích thích phát triển theo con đường bình thường, sửa chữa một số chức năng đã bị tổn thương bởi chứng bại não.

Việc điều trị cho bệnh nhân này đã mở ra một phạm vi chữa bệnh hoàn toàn mới cho chúng tôi. Khái niệm rằng các tế bào gốc cuống rốn nuôi cấy có thể được sử dụng để tái sinh mô bị hư hỏng đã trở nên hoàn toàn khả thi – một sự hứa hẹn sử dụng tế bào gốc sau sinh để điều trị các bệnh mãn tính – ngay cả khi việc chữa trị chắc chắn là hàng thập kỷ. Thậm chí thú vị hơn, công việc ban đầu của chúng tôi là chỉ ra rằng các tế bào gốc cuống rốn không gặp khó khăn gì trong thao tác thu nhận (như tế bào tủy xương) và không kích thích bất kỳ tác dụng phụ nào (như trong quá trình điều trị với tế bào gốc phôi). Có rất nhiều bằng chứng liên quan đến khả năng sửa chữa của tế bào gốc cuống rốn và việc cấy ghép chúng mà không có bất kỳ tác động tiêu cực nào.

\*\*\*

Khi một bác sĩ điều trị bệnh nhân ung thư bằng hóa trị, việc điều trị cũng phá hủy tủy xương của bệnh nhân, và do đó làm suy giảm khả năng tạo ra các tế bào máu mới. Để bù đắp cho điều này, các bác sĩ thường thực hiện ghép tủy xương. Các tế bào hiến tặng phải phù hợp tuyệt đối, nếu không cơ thể sẽ từ chối chúng. Khi cơ thể nhận ra các tế bào tủy xương mới là yếu tố ngoại lai, hệ miễn dịch sẽ tấn công chúng. Hiện tượng này được gọi là phản ứng ghép chống chủ và sẽ dẫn đến sự phá hủy ngay lập tức các tế bào được cấy ghép, khiến chúng không hiệu quả. Một cách nghiêm trọng hơn và đôi khi gây tử vong, biến chứng của việc cấy ghép tủy xương là việc các tế bào được cấy ghép vào tủy xương của người nhận hỗ trợ tế bào gốc tủy xương bị phá hủy bởi hóa trị và/hoặc xạ trị. Với một ngăn tế bào T trống, tủy

xương của người hiến tặng sẽ bắt đầu sản xuất các tế bào T, cái mà nhận ra các mô của người nhận là yếu tố ngoại lai và bắt đầu tấn công chúng. Đây là lý do tại sao việc phù hợp trong cấy ghép là rất quan trọng và người nhận phải sử dụng phương pháp điều trị ức chế miễn dịch suốt đời để giảm khả năng mắc bệnh.

Máu cuống rốn, không giống như tủy xương, chúng có đặc quyền miễn dịch. Các tế bào gốc có nguồn gốc từ máu cuống rốn chưa trưởng thành miễn dịch nên chúng không bị tấn công bởi hệ miễn dịch của người nhận. Điều này có nghĩa là chúng ta có thể điều trị bệnh nhân với các tế bào máu cuống rốn mà không quá tổn kém, phù hợp với người nhận kịp thời và không cần sử dụng các loại thuốc ức chế miễn dịch có khả năng gây hại. Vào năm 2010, đồng nghiệp của tôi, Tom Ichim và tôi đã viết một chương sách về đặc quyền miễn dịch của tế bào gốc cuống rốn [69].

Tế bào gốc cuống rốn có thể hoạt động giống như tủy xương ở chỗ chúng có thể tái tạo lại tủy xương của bệnh nhân cần tủy xương mới vì hóa trị và/hoặc xạ trị. Trên thực tế, FDA Hoa Kỳ phân loại máu cuống rốn và các tế bào gốc có trong đó theo một số quy định. Không giống như tế bào gốc tủy xương, tế bào gốc cuống rốn được cấy ghép để tái tạo tủy xương có nguy cơ thấp hơn nhiều đối với bệnh nhân trong việc phát triển tượng ghép chống chủ do chúng chưa trưởng thành. Máu cuống rốn đang được sử dụng ngày càng nhiều trong cấy ghép tủy xương vì những lợi thế này so với tủy xương.

Tôi cho rằng sự phấn khích của tôi về những thành công đã đạt được với phương pháp điều trị mới này đã vượt qua bản tính phán đoán kỹ lưỡng của mình. Khi một phóng viên của tờ báo địa phương, tờ The Bahama Journal, liên lạc với giám đốc y khoa của chúng tôi, bác sĩ John Clement, về việc viết một bài báo về công trình của chúng tôi, tôi không nghĩ đến lần thứ hai về yêu cầu này.

Tôi nhớ mãi hình ảnh một phóng viên khá trẻ với một chiếc micro Channel 7 rời khỏi văn phòng của bác sĩ Clement với một

nụ cười tươi tắn. Cô ấy đang cười rạng rỡ. Tôi hỏi bác sĩ Clement có chuyện gì thế. Ông cho biết phóng viên tin tức này sẽ làm một bản tin về tế bào gốc và cách chúng tôi giúp đỡ rất nhiều người không có lựa chọn điều trị tốt hơn.

Dòng tiêu đề trang đầu tiên của tờ báo ngày hôm sau đã viết “*Những bí mật điều trị đã được phơi bày*”. Toàn bộ trang đầu được dành cho phòng khám của chúng tôi và các chủ đề về tế bào gốc phôi thai, mặc dù chúng tôi đang sử dụng các tế bào gốc cuống rốn (không phải từ phôi thai) được hiến tặng từ những đứa trẻ sinh khỏe mạnh. Bài báo đã thảo luận làm sao có thể nghiên cứu tế bào gốc phôi khi đã bị cấm ở Hoa Kỳ. Trang 17 nói về một vấn đề thực tế là chúng tôi không sử dụng tế bào gốc phôi thai. Ấn bản này đã lợi dụng những hiểu lầm phổ biến mà mọi người thường nghĩ về nghiên cứu tế bào gốc. Đây là bài viết đầu tiên trong số 14 bài viết về chúng tôi, không có bài viết nào đúng cả.

Các “trận tuyết lở” tin tức không chính xác về nghiên cứu của chúng tôi đã tạo ra một tác động lớn ở Bahamas. Một tháng sau, vào tháng 7 năm 2004, chúng tôi nhận được một lá thư từ Bộ trưởng Y tế Bahamas cấm chúng tôi trị liệu bằng cách sử dụng tế bào gốc.

Sau khi nhìn thấy những lợi ích của tế bào gốc, tôi không thể bỏ cuộc. Tôi biết tiềm năng của phương pháp điều trị này và sẽ không để một chính phủ với hàng loạt thông tin gây nhầm lẫn ngăn cản tôi tiến triển với những gì tôi biết là nghiên cứu tiên tiến, có thể giúp chữa trị các bệnh mãn tính nghiêm trọng. Tôi lên máy bay để tìm một nơi khác mà chúng tôi có thể điều trị hợp pháp cho bệnh nhân bằng tế bào gốc. Sau khi đánh giá cẩn thận sáu lựa chọn, tôi quyết định rằng chúng tôi sẽ chuyển phòng khám của mình đến Costa Rica.

Tôi quyết định chọn Costa Rica vì một vài lý do. Đây là điểm đến du lịch nổi tiếng với 20 chuyến bay trực tiếp mỗi ngày từ Hoa Kỳ và Canada. Ở đây có một tầng lớp trung lưu phát triển mạnh và một quần thể dân số trí thức cao. Tôi đã nhận được tư vấn pháp lý rằng các phương pháp điều trị có thể được thực hiện

Ở đó với sự đồng ý giữa bác sĩ và bệnh nhân, miễn là các phương pháp điều trị không phải là một phần của thử nghiệm lâm sàng. Tôi cũng có kinh nghiệm làm việc này trước đó. Tôi đã ở Costa Rica vào năm 1998 và 1999 để thực hiện việc điều trị với các tế bào tua, làm việc với bác sĩ Fabio Solano, người đã đồng ý trở thành giám đốc y khoa của Viện Tế bào gốc mới của chúng tôi. Vì vậy, trong năm 2004 và 2005, tôi đã đi đến Costa Rica 10 ngày mỗi tháng để xây dựng phòng thí nghiệm và phòng khám.

## **Chương 5**

---

### **HOẠT TÍNH TẾ BÀO GỐC**

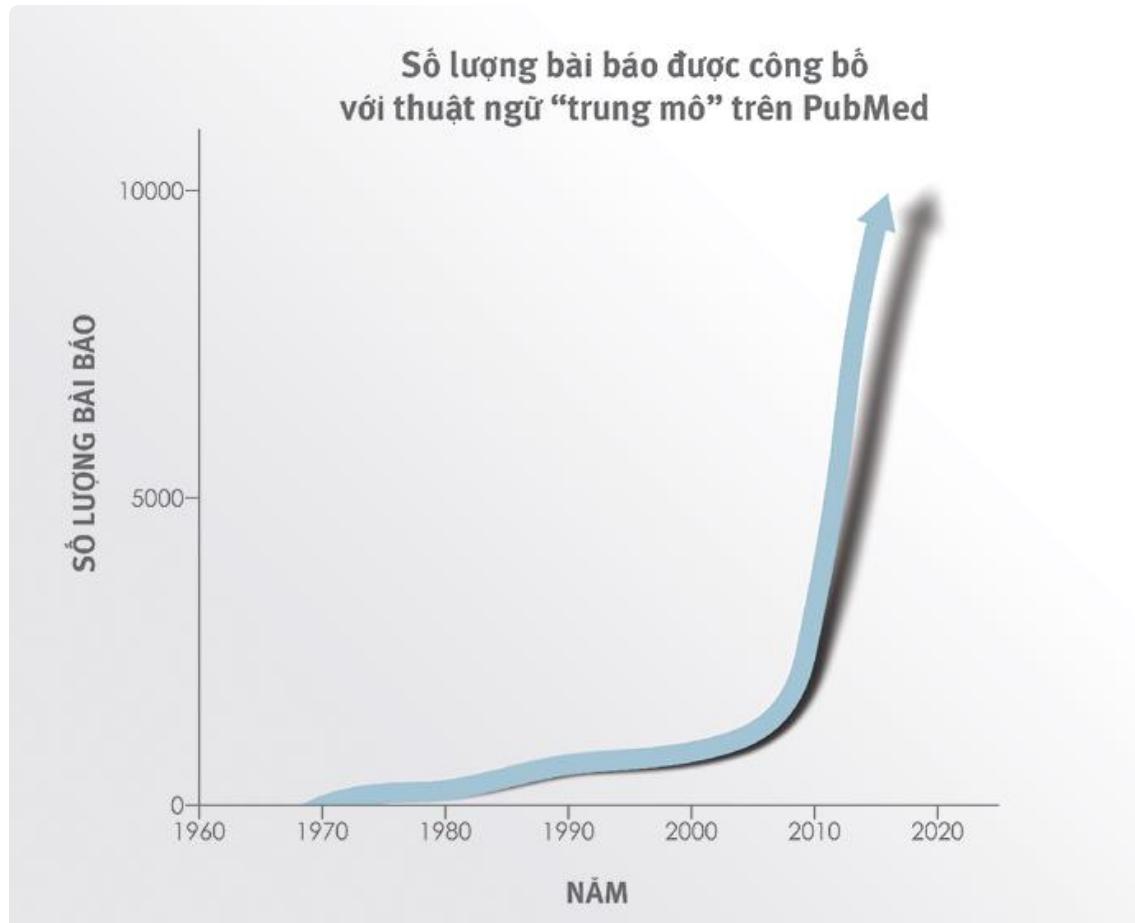
Tôi bắt đầu công việc của mình với tế bào gốc bằng cách sử dụng tế bào CD34+, nhưng không lâu sau khi thiết lập phòng khám ở Costa Rica, chúng tôi bắt đầu sử dụng tế bào gốc trung mô (MSCs). Tôi lấy cảm hứng từ công trình của Osiris Therapeutics, một công ty dựa trên công nghệ tế bào gốc được phát triển bởi các nhà nghiên cứu tại trường Đại học Case Western Reserve do tiến sĩ Arnold Caplan điều hành. Osiris là công ty đầu tiên từng chữa trị cho một bệnh nhân bằng sản phẩm tế bào gốc tự thân vào năm 1998, và hai năm sau đó là điều trị một bệnh nhân với sản phẩm tế bào gốc allogeneic (có nguồn gốc từ người hiến tặng). Đến năm 2007, họ đã đưa ra một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III với MSCs cho bệnh nhân bị bệnh lý ghép chống chủ (GvHD), và đưa thành công loại thuốc tế bào gốc được chấp thuận đầu tiên trên thế giới ra thị trường ở Canada và New Zealand để điều trị GvHD. Họ đang làm những công việc tuyệt vời khiến tôi cảm thấy thoải mái khi sử dụng MSCs với bệnh nhân của chúng tôi.

Không có nhiều thông tin về MSCs trước năm 2004, nhưng kể từ đó đã có sự tăng đáng chú ý, một xu hướng dường như không bị chậm lại bất cứ lúc nào. Chúng tôi bắt đầu sử dụng MSCs vào năm 2006 và đến năm 2009 mọi bệnh nhân đều nhận được MSCs, hoặc một mình hoặc kết hợp với các tế bào CD34+. Hiện nay, và trong vài năm qua, chúng tôi chỉ sử dụng các tế bào CD34+ cho một vài trường hợp và luôn kết hợp với MSCs.

MSCs giải quyết sự mất cân bằng miễn dịch và hiện tượng viêm theo cách mà các tế bào CD34+ không thể. Các tế bào CD34+ không gợi ra đáp ứng tế bào T bởi hệ miễn dịch, nhưng MSCs tiến thêm một bước nữa – chúng thực sự ngăn chặn đáp ứng miễn dịch, một yếu tố an toàn quan trọng khi sử dụng tế

bào từ người hiến tặng. Tất cả các bác sĩ đều được dạy trong trường y khoa rằng sự hiện diện của một tế bào ngoại lai từ một sinh vật khác sẽ luôn kích hoạt phản ứng miễn dịch tế bào T mạnh đối với tế bào hiến tặng “xâm lược”. Nhưng MSCs không gợi ra đáp ứng này. Chúng chưa trưởng thành về mặt miễn dịch. Nói cách khác, MSCs không phải là kháng nguyên, do đó chúng được dung nạp bởi hệ miễn dịch và không yêu cầu các thuốc ức chế miễn dịch như là một phần trong quá trình điều trị. Chúng cũng không sinh khối u do chúng không biệt hóa thành bất kỳ loại tế bào nào như các tế bào gốc phôi. Ngoài ra, sự an toàn của MSCs là tuyệt vời, làm cho chúng trở thành liệu pháp tế bào thích hợp nhất cho nhiều bệnh lý mà chúng tôi điều trị.

Theo thời gian, chúng tôi đã tối ưu hóa cẩn thận quá trình lựa chọn và tăng sinh tế bào để các tế bào mà chúng tôi hiện sử dụng mạnh mẽ hơn và hiệu quả hơn bao giờ hết. Chúng tôi thấy hầu hết kết quả điều trị bằng hoặc tốt hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng MSCs so với tế bào CD34+. Vì tất cả những lý do này, MSCs là liệu pháp tế bào mà chúng tôi lựa chọn.



Tế bào gốc trung mô hoạt động theo bốn cách chính:

- Kiểm soát viêm
- Điều hòa miễn dịch
- Kích thích tái tạo
- Giảm sẹo

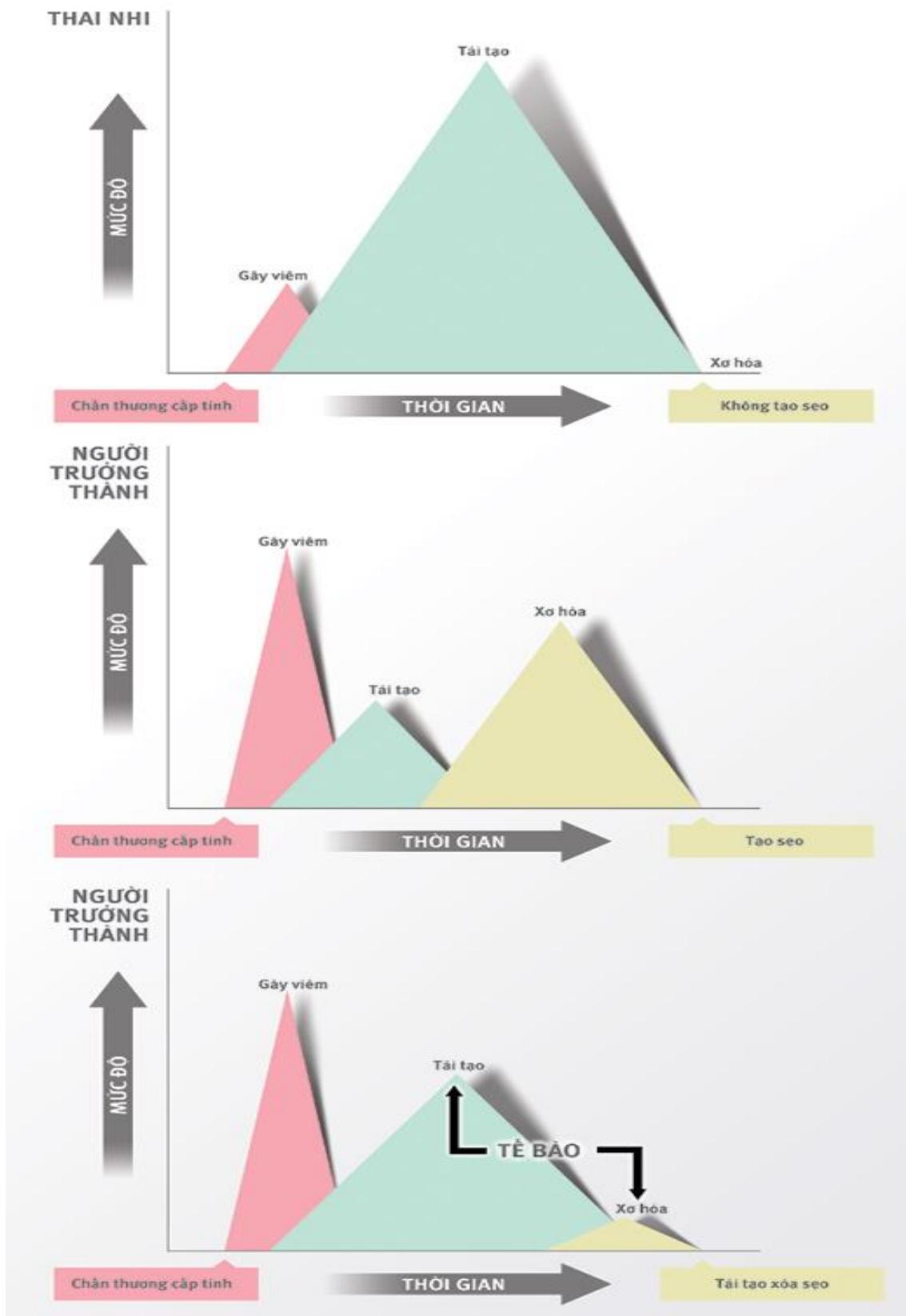
MSCs tiết ra một loạt các phân tử hoạt tính sinh học, hoặc các yếu tố dinh dưỡng giúp làm giảm viêm tại vị trí thích hợp. Tại vị trí bị tổn thương, chúng giải phóng các yếu tố dinh dưỡng nhằm làm cho hệ thống miễn dịch ngừng phản ứng quá mức với vết thương, đó là phản ứng tự nhiên của hệ thống miễn dịch – đến vị trí bị tổn thương và sản xuất các phân tử gây viêm nhằm loại bỏ tổn thương. Các phản ứng viêm này thường quá mức. MSCs không hoàn toàn “chặn” phản ứng tích cực của cơ thể. Thay vào đó, chúng “chặn” khi nó có vẻ quá mức hoặc không phù hợp.

Chính xác hơn, chúng làm việc để điều hòa phản ứng miễn dịch, điều chỉnh nó đến một mức độ thích hợp.

MSCs giúp cho hệ thống miễn dịch “bình tĩnh” hơn trong quá trình gửi tín hiệu để tái tạo mô khỏe mạnh và làm lành. MSCs là bậc thầy sản xuất các yếu tố dinh dưỡng vào đúng thời điểm và đúng nơi để cơ thể có thể phục hồi cấu trúc và chức năng tự nhiên của nó. Kết quả là, ít mô sẹo được hình thành hơn. Nếu bạn đã từng có một vết sẹo, bạn biết rằng nó trông và cảm thấy khác hơn so với làn da bình thường. Vết sẹo cũng hình thành bên trong cơ thể tại các điểm chấn thương. Mô sẹo bị xơ hóa và có thể cản trở hoạt động bình thường của cơ thể. Bệnh nhân trong phòng khám của chúng tôi và cá nhân tôi đã trải qua việc chữa lành sẹo không liên quan đến bệnh lý đang được điều trị bằng MSCs.Ần đây, một bệnh nhân được điều trị viêm khớp dạng thấp cho biết rằng hình xăm trang điểm vĩnh viễn của mình, được làm bằng mô sẹo, đã biến mất. Tương tự như vậy, một vết sẹo do bỏng trên cánh tay vào năm ba tuổi của tôi biến mất hoàn toàn sau lần tiêm MSCs đầu tiên.

Điều quan trọng là khả năng tái tạo mô của MSCs trong cơ thể không nằm ở khả năng tạo tế bào của chính mình và tạo ra một tế bào khác mà đúng hơn là kích thích cơ thể tái tạo một cách tự nhiên các tế bào của chính nó. Trong nghiên cứu chuyên sâu hơn, MSCs không trở thành các tế bào mới, trừ phi được thao tác bởi con người để làm điều đó theo một cách cụ thể. Trên thực tế, Arnold Caplan, được xem là cha đẻ của MSCs vì ban đầu ông đặt tên nó là tế bào gốc trung mô [2], thực sự muốn đổi tên MSCs thành tế bào truyền tín hiệu (Medicinal Signaling Cells) vì chức năng quan trọng nhất của MSCs nằm ở các chất tiết của nó, hoặc toàn bộ hoạt tính sinh học bí mật các phân tử từ tế bào được tiết ra, hơn là khả năng trở thành một loại mô khác.

### Quá trình đáp ứng trong thương tổn



*Ở thai nhi, đáp ứng viêm với chấn thương được giảm thiểu, trong khi tái tạo được tối đa hóa. Mô sẹo không được hình thành [1]. Ở người trưởng thành, tình trạng viêm để đối phó với chấn thương được nâng cao, quá trình tái sinh chậm chạp, và xu hướng hình thành mô sẹo tăng mạnh. MSCs tăng cường giai đoạn tái tạo của việc chữa lành trong khi giảm viêm và hình thành sẹo.*

**- Trích từ trao đổi với tiến sĩ Arnold Caplan.**

“MSCs là các ‘sensor’ đa yếu tố đặc hiệu cho từng vị trí với các đáp ứng phân tử có tính di truyền”, Caplan nói. “MSCs nhận thấy tín hiệu và chúng phản ứng một cách rất có kiểm soát. Việc quản lý tiềm năng tái tạo bẩm sinh là những gì chúng làm. Câu chuyện về MSCs sẽ thay đổi cách thực hành y học. Kiểm soát khả năng tái tạo bẩm sinh của bệnh nhân sẽ là phương pháp điều trị mới”.

Thực tế, MSCs chỉ tồn tại khoảng 4 đến 8 tháng trong cơ thể. Ban đầu chúng được dung nạp bởi hệ miễn dịch vì chúng thiếu một phân tử. Nhưng cuối cùng chúng bắt đầu biểu hiện phân tử đó, làm cho hệ miễn dịch phát hiện và nhẹ nhàng loại bỏ chúng ra khỏi cơ thể. Đây là điểm mấu chốt về sự an toàn và điểm khác biệt chính giữa MSCs và các loại tế bào gốc khác, đặc biệt là tế bào gốc phôi. Chúng không “bám dính” khắp nơi trong cơ thể và phát triển thành các loại mô khác hoặc các khối u.

**Phỏng Vấn Tiến Sĩ Arnold Caplan Giáo Sư Sinh  
Học Và Giám Đốc Trung Tâm Nghiên Cứu  
Xương Tại Trường Đại Học Case Western  
Reserve**

**NEIL RIORDAN:** Tôi đã biết về công việc của tiến sĩ Caplan trong nhiều năm. Ông đã đặt tên cho tế bào gốc trung mô, mặc dù ông cũng có một số lần suy nghĩ về việc thay đổi tên đó. Công trình, bằng sáng chế và sở hữu trí tuệ của ông là cơ sở cho việc thành lập Osiris, công ty thứ hai trên thế giới có thể tạo ra một sản phẩm dựa trên tế bào được chấp thuận ở Canada và New Zealand để điều trị bệnh lý ghép chống chủ ở trẻ em. Kể từ đó, sản phẩm cũng đã được phê duyệt để sử dụng tại Nhật

*Bản. Ông có thể nói một chút về bối cảnh pháp lý, diễn giải của ông về luật pháp Nhật Bản, và điều gì đã xảy ra?*

**ARNOLD CAPLAN:** Nhật Bản đã thông qua luật đơn giản hóa con đường lâm sàng của các sản phẩm dựa trên tế bào cho nhiều bệnh lý khác nhau bằng cách yêu cầu các tập đoàn hoặc tổ chức cho thấy sản phẩm dựa trên tế bào là an toàn và có một số lý do để tin rằng nó có hiệu quả. Pháp luật cho phép sản phẩm có thể được phê duyệt tạm thời. Trong vòng 5 năm, thông tin kết quả lâm sàng đầy đủ sẽ được công ty hoặc các nhà nghiên cứu tích lũy nhằm đánh giá đúng đắn về tính năng có thể được đưa ra bởi cơ quan quản lý Nhật Bản. Vào thời điểm đó, công ty hoặc cá nhân sẽ yêu cầu phê duyệt sản phẩm hoàn toàn. Nếu có các sự kiện bất lợi, những sự kiện này sẽ được báo cáo ngay cho cơ quan quản lý và cơ quan đó có thể rút lại phê duyệt tạm thời bất cứ lúc nào.

Đạo luật độc đáo này sẽ làm giảm thiểu các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III lớn và cực kỳ tốn kém, bởi vì phê duyệt tạm thời với các sản phẩm được trả tiền cho phép công ty tiến hành phân tích sau tiếp thị và cung cấp dữ liệu quan trọng để chứng minh cho các nhà quản lý rằng sản phẩm của họ có hiệu quả. Chúng tôi không có đạo luật này ở Hoa Kỳ và các thử nghiệm giai đoạn III cực kỳ tốn kém phải thực hiện bởi bất kỳ công ty nào. Điều này tiếp tục ngăn cản sản phẩm này đi vào ứng dụng lâm sàng cho đến khi có sự chấp thuận đầy đủ, có thể mất 2 đến 4 năm qua các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II. Nhiều công ty đến từ Hoa Kỳ, Úc và châu Âu đã cấp phép cho các công ty Nhật Bản, hoặc thành lập cửa hàng ở Nhật Bản để tận dụng lợi thế của đạo luật mới này. Nếu một sản phẩm đã được chấp thuận tại Nhật Bản, nó có thể làm cho việc phê duyệt dễ dàng hơn ở châu Âu và Hoa Kỳ.

**NR:** Có sự khác biệt gì về số năm và số tiền, giữa mô hình hiện tại ở Nhật Bản và ở Hoa Kỳ để có được một sản phẩm mới ra thị trường?

**AC:** Sự khác biệt lớn là thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III, việc đệ trình và sự cân nhắc của FDA. Mô hình của Nhật Bản có thể tiết kiệm từ 2 đến 5 năm và hàng chục triệu đô la tiền đầu tư khi so sánh với quy trình tại Hoa Kỳ. Tại thời điểm cuộc phỏng vấn này được thực hiện, có những người ủng hộ con đường này ở Hoa Kỳ, và nỗ lực của hai hoặc ba nhóm để đề xuất những dự luật như vậy lên Quốc hội. Chắc chắn, trong năm 2017 sẽ có những thay đổi lập pháp tại Hoa Kỳ, nhưng nội dung chính xác của những thay đổi đó ở cấp liên bang hoàn toàn không được biết. Trong khi đó, như bạn đã biết, có một số nhà vận động hành lang đang cố gắng để các nhà lập pháp tiểu bang thông qua luật giúp cho bệnh nhân dễ dàng tiếp cận với các liệu pháp dựa trên tế bào. Ví dụ, thống

*đốc bang California gần đây đã ký một hóa đơn cho bệnh nhân đang bị bệnh ở giai đoạn cuối, đặc biệt là ung thư, trên cơ sở nhân đạo. Những người này có thể tiếp cận với các loại thuốc, ngay cả khi họ vẫn đang được thử nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng.*

**NR:** Đó là đạo luật thích hợp để thử?

**AC:** Vâng, đó là những thử nghiệm trong ngắn hạn. Nó làm giảm nguy cơ trách nhiệm đáng kể cho các công ty được phán để cung cấp các loại thuốc này cho những bệnh nhân không có trong các phác đồ thử nghiệm lâm sàng của họ.

**NR:** Chuyển từ chủ đề chính trị sang khoa học, một trong những bài thuyết trình hấp dẫn hơn trong các buổi nói chuyện của ông là chuỗi phản ứng trong chấn thương. Tôi đã tự hỏi liệu ông có thể nói về cách mà MSCs có thể tác động đến các phản ứng này và chúng liên quan đến chấn thương mãn tính và viêm mãn tính như thế nào?

**AC:** MSCs tồn tại trong cơ thể trên mỗi mạch máu. Khi một mạch máu bị vỡ, bị viêm hoặc liên quan đến một vết thương mãn tính, những tế bào perivascular (xung quanh mạch máu) đi ra và biệt hóa thành những gì tôi gọi là MSCs. MSCs trong ngũ cản này là một tế bào tạo ra các hoạt chất hoặc phân tử đặc trưng cho vị trí xảy ra chấn thương. Ví dụ, MSCs trong não của bệnh nhân bị đột quỵ, hoặc trong tim của bệnh nhân bị suy tim, mặc dù chúng tương tự nhau, sẽ tạo ra các phân tử hoạt tính sinh học khác nhau. Những tế bào này có chức năng tự nhiên để bảo vệ các vết thương do một hệ miễn dịch quá tích cực luôn cố gắng kiểm tra và thẩm vấn các mô bị thương, tìm kiếm các thành phần xâm lấn. Và như vậy, phản ứng miễn dịch tự nhiên của bạn mang những tế bào miễn dịch rất tích cực này vào vết thương. MSCs làm các tế bào này chậm lại và yêu cầu chúng biến mất vì chúng không cần thiết. Chúng cho phép cơ thể biết rằng thương tích có thể tự chăm sóc, và nó không phải là một sự nhiễm trùng lớn.

MSCs là “lính gác” tại các vị trí bị tổn thương. Chúng không chỉ tạo ra một bức màn tại chỗ ở mặt trước nhằm chặn những tế bào miễn dịch tích cực này, mà từ phía sau, MSCs cũng tạo ra các phân tử cho phép các mô bị thương từ từ hồi phục mà không bị sẹo. Đây là tái tạo mô thực tế – không chỉ đơn giản là tạo ra một vết sẹo, nhưng với nhiều loại mô, cần có thời gian. MSCs thiết lập một môi trường trong đó quá trình tái tạo thực tế có thể xảy ra.

Vấn đề là, khi trưởng thành, chúng ta bị mất mạch máu, và do đó chúng ta mất những tế bào tái tạo rất quan trọng này. Rất thường xuyên,

chúng ta cần một mũi tiêm tăng cường nhiều MSCs hơn. Có hai cách để làm điều đó. Bạn có thể phân lập MSCs từ cơ thể của chính mình và đưa chúng trở lại chỗ bị thương; hoặc bạn có thể sử dụng các tế bào từ người khác. Do bức màn của các phân tử được tạo ra bởi MSCs, có tác dụng chống lại các tế bào miễn dịch, MSCs trở nên vô hình trước hệ miễn dịch. MSCs của bạn trong cơ thể của tôi sẽ tạm thời không được phát hiện bởi hệ miễn dịch của tôi. Một số người gọi đây là đặc quyền miễn dịch, nhưng hệ miễn dịch cuối cùng cũng sẽ nhận diện được chúng. Nhưng trong thời gian ngắn, MSCs tiết ra các phân tử để hệ miễn dịch không thể nhìn thấy chúng. Về bản chất, chúng được ngụy trang. Chúng tôi gọi đây là sự miễn nhiễm: MSCs né tránh hệ miễn dịch.

Ở những người lớn tuổi không có đủ MSCs, đặc biệt là đối với trường hợp suy tim, bạn có thể tiêm MSCs từ người khác vào máu. MSCs không đồng nhất sẽ “cập bến” tại vị trí tổn thương và bổ sung MSCs tại chỗ, mang lại hiệu quả điều trị. Có một số lượng lớn các thử nghiệm lâm sàng hiện đang được thực hiện bằng cách sử dụng MSCs từ bệnh nhân và từ một người hiến tặng không liên quan. Vì vậy, MSCs có nguồn gốc từ cuống rốn, một loại mô bị loại bỏ, sẽ tốt như MSCs của riêng bạn. Trong thực tế, khi chúng được đưa vào nuôi cấy và kích thích phân chia, chúng phong phú hơn MSCs của chính bạn khi đã trưởng thành.

Có nhiều cách khác nhau để bạn có thể thu nhận và tăng sinh MSCs, và nhiều cách khác nhau để đưa chúng đến các vị trí bị tổn thương. Đưa trực tiếp đến chỗ bị thương (ví dụ như vào khoang đầu gối) là một cách; và phân phổi theo máu là một cách khác để đưa MSCs vào cơ thể. MSCs đưa ra bức màn phân tử, bảo vệ mô bị thương khỏi sự giám sát miễn dịch. Ở những người có lớp “màn bảo vệ” này bị khiếm khuyết, hệ thống miễn dịch sẽ phá hủy mô. Chúng tôi gọi đây là bệnh tự miễn. Đa xơ cứng (MS) là một bệnh tự miễn trong đó hệ miễn dịch tấn công các lớp phủ thần kinh, phá hủy myelin. Do đó, khả năng cách điện của myelin bị tấn công bởi hệ miễn dịch, làm chập mạch giữa những dây thần kinh đó. Đó là nguyên nhân lâm sàng cơ bản của MS. Vì vậy, ngay cả khi bạn cung cấp cho ai đó bằng MSCs của chính họ, chúng có thể bị lỗi. Ở những người bị bệnh tự miễn, có lẽ tốt hơn là nên cung cấp MSCs của người khác, thu nhận từ những người hiến tặng khỏe mạnh không mắc bệnh tự miễn. Sự lựa chọn giữa autologous (từ bản thân) so với allogeneic (của người khác) là một quyết định y tế cần phải được thực hiện tùy thuộc vào bệnh mà các tế bào này được sử dụng để điều trị. Điều này là tinh tế. Tôi không hề thắc mắc rằng một số cá nhân sẽ có MSCs bị khuyết tật, và đó sẽ là lý do cho một số bệnh tự miễn.

**NR:** Trong vài năm qua, tiến sĩ Sun ở Nam Kinh, Trung Quốc đã thực hiện một loạt các nghiên cứu trên bệnh lupus. Ông ấy đã xác định được khiếm khuyết thực sự trong MSCs của những người bị bệnh lupus, và nó dẫn đến rất nhiều thử nghiệm lâm sàng, một thử nghiệm mới được công bố gần đây.

**AC:** Chúng tôi sẽ tài trợ cho một thử nghiệm ban đầu về bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), tương tự như bệnh lupus theo nhiều cách. Nhưng bước quan trọng của thử nghiệm chúng tôi sẽ tiến hành ở Cleveland, nơi chúng tôi sẽ sử dụng cho những bệnh nhân bị bệnh viêm khớp mới được chẩn đoán. FDA đã cho phép một số công ty tiến hành các thử nghiệm lâm sàng bằng cách sử dụng MSCs ở những bệnh nhân bị RA – những bệnh nhân đã thử mọi cách điều trị tiêu chuẩn nhưng vẫn tiếp tục xấu đi. Theo quan điểm của chúng tôi, một bệnh nhân mới được chẩn đoán sẽ là hoàn hảo bởi vì tất cả những điều khủng khiếp của RA chưa xảy ra. Hệ thống miễn dịch của bệnh nhân này phản ứng quá mức với một số mô ở khớp. Chúng tôi sẽ sử dụng các chế phẩm MSCs không đồng nhất và tối ưu hóa các tế bào để phản ứng với tình trạng viêm này ở các khớp. Chúng tôi đã phát triển một thử nghiệm để chọn một người hiến tặng, người mà sẽ cung cấp cho chúng tôi MSCs với đáp ứng viêm tối đa, từ đó có cơ hội tốt hơn để chữa trị cho bệnh nhân RA.

**NR:** Đó là một ý tưởng tuyệt vời. Giống như một xét nghiệm thay thế?

**AC:** Rất đơn giản. Chúng tôi có 8 hoặc 9 người tình nguyện mà chúng tôi đã lấy tủy xương. Chúng tôi đã phân lập MSCs của họ và sau đó cho chúng tiếp xúc với các cytokine khác nhau; ví dụ như IL-1. Chúng tôi chọn một người hiến tặng, người mà cho chúng ta sự “im lặng” tốt nhất đối với phản ứng IL-1 đó.

**NR:** Chúng tôi đang làm những việc tương tự. Chúng tôi lấy một dòng monocyte bất tử, phơi bày nó với lipopolysaccharide, đồng nuôi cấy nó với MSCs, và phân tích các chất tiết của chúng. Chúng tôi tìm kiếm sự ức chế tối đa TNF-alpha và IL-6.

**AC:** Vâng, điều đó tương tự như những gì chúng tôi đang xem xét. Chúng tôi đã phát triển một thử nghiệm hiệu lực khác đối với khả năng của MSCs để tạo ra các protein kháng sinh và tối ưu hóa hệ thống miễn dịch để chăm sóc các bệnh nhiễm trùng nặng. Vì vậy, đối với trẻ bị xơ nang, do các vấn đề về chất tiết ra, chúng bị nhiễm trùng phổi nặng. Chúng tôi sẽ đưa bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên bị xơ nang, những người đã trải qua mọi loại kháng sinh được con người biết để dập tắt bệnh nhiễm trùng phổi, và chúng tôi cung cấp cho họ MSCs đồng loại, MSCs

*đã được nuôi cấy với vi khuẩn Pseudomonas hoặc Staphylococcus. Chúng tôi đã nhận diện được một “người hiến tặng ngoạn mục” đối với hoạt tính gây chết. Chúng tôi xem xét đáp ứng miễn dịch và xác vi khuẩn, cái mà tạo ra một nội độc tố. Chúng tôi muốn một đại thực bào đặc biệt đến và dọn dẹp chúng. Chúng tôi có một “tình nguyện viên” đặc biệt có năng khiếu trong việc sản xuất các tế bào dọn dẹp xác vi khuẩn. Chúng tôi muốn điều chỉnh một cách cụ thể các tế bào đổi với tình trạng bệnh mà chúng tôi đang sử dụng chúng để điều trị.*

**NR:** Ô, điều đó thật tuyệt vời, tế bào có thể sản xuất các loại thuốc kháng khuẩn. Điều này được phát hiện khi nào vậy?

**AC:** Chúng tôi chịu trách nhiệm một phần về việc phát hiện ra điều đó. Những phân tử này được gọi là defensin, và chúng đã được các nhà nghiên cứu từ 20 đến 30 năm. Defensin là dịch tiết tự nhiên trong miệng của bạn – đó là cách bạn kiểm soát tải lượng vi khuẩn đi vào đường tiêu hóa. Những phân tử này không chỉ được nghiên cứu dưới dạng protein mà còn được tạo dòng. Hóa ra MSCs có cùng trình tự trong bộ gien của chúng, và nếu chúng tiếp xúc với vi khuẩn, chúng tạo ra các defensin. Nếu không có vi khuẩn xung quanh, các phân tử này không có tác động bất lợi trên bất kỳ tế bào nào khác. Như một vấn đề của thực tế, phụ nữ trẻ có kinh nguyệt hàng tháng không bao giờ bị nhiễm trùng huyết. Họ bị vỡ các mạch máu, và khi một chất pericyte đến và biệt hóa thành MSCs, nếu vi khuẩn có mặt và va chạm vào nó, vi khuẩn sẽ bị tiêu diệt ngay.

**NR:** Chúng ta có thể đề cập đến vấn đề an toàn khi sử dụng các tế bào từ một người khác – MSCs đồng loại? Ông đã đề cập rằng có rất nhiều thử nghiệm sử dụng các tế bào allogene. Nhiều người lo sợ việc sử dụng tế bào gốc để điều trị ung thư, bởi vì họ sợ bị các khối u không ác tính từ MSCs. Thực tế là MSCs có nguồn gốc từ cuống rốn đồng loại có đặc quyền miễn dịch tạm thời vẫn làm một số người lo lắng. Bạn có thể giải thích cơ chế mà MSCs đồng loại được phép sử dụng trong lâm sàng không? Và cơ chế giúp chúng an toàn trong cơ thể là gì?

**AC:** Những tế bào này đã được đưa vào 30.000 đến 50.000 người trên toàn thế giới và chúng tôi không ghi nhận được bất kỳ sự kiện bất lợi nào. Tôi lo sợ rằng những tế bào này sẽ gây ra ung thư là một sự nhầm lẫn, và đó là lỗi của tôi bởi vì tôi đặt tên cho chúng là các tế bào gốc trung mô. Tất cả những gì tôi vừa nói về khả năng của chúng không liên quan gì đến tế bào gốc. Nếu bạn bị nhồi máu cơ tim, MSCs kích hoạt sự sản sinh tế bào mới của cơ thể, chứ không phải cơ tim mới. Việc gọi chúng là tế bào gốc trung mô là không phù hợp với những gì chúng làm

trong cơ thể, điều này khác với những gì chúng làm trong đĩa petri. Đúng là tôi có thể làm cho MSCs “nhảy” trên đĩa petri, nhưng trong cơ thể chúng không nhảy theo nhịp điệu đó. Chúng tự làm ra thuốc. Tôi đã viết một bài báo để đổi tên chúng thành các tế bào tín hiệu – vẫn là MSCs (Medicinal Signaling Cells). Chúng tạo ra các loại “thuốc” báo hiệu cho quá trình tái tạo mô. Theo nghĩa đơn giản, chúng quản lý khả năng của chính bệnh nhân để tái tạo mô. Chúng ta luôn tái tạo mô, đó là một trong những quá trình quan trọng nhất của cuộc sống nói chung. Trong tất cả các mô của bạn – mỗi mô trong cơ thể – các tế bào đều bị chết và được thay thế hoàn toàn. Ví dụ, mỗi giây, 15 triệu tế bào máu sẽ chết và được thay thế hoàn toàn. Chúng được thay thế hoàn hảo bởi vì trong tủy xương của bạn là một tế bào gốc cung cấp tế bào gốc cho chính nó. Gan, tim, thận và da của bạn cũng có tế bào gốc riêng. Mỗi ngày, hàng triệu tế bào chết và được thay thế. Sự thay thế đó là cách chúng ta sống sót. Nếu bạn không thể tái tạo mô đó, bạn sẽ không tồn tại được lâu.

Đó thực sự là những gì MSCs quản lý. Nó quản lý khả năng bẩm sinh của bạn để tái tạo mọi loại mô của cơ thể nơi MSCs cư trú – gan, mỡ, da... Hoạt tính quan trọng của MSCs được đưa vào cơ thể phải hiểu rằng chúng không hình thành các mô và do đó sẽ không hình thành ung thư. Một trong những vấn đề ngay từ khi bắt đầu liệu pháp MSCs là ung thư với khối u rắn trong cơ thể có những gì chúng ta gọi là mạch máu bị rò rỉ.

Nếu bạn đưa MSCs vào cơ thể và bạn đã có một khối u đang phát triển, nó sẽ đi đến khối u đó, xem khối u đó như là mô bị tổn thương, và làm cho nó lớn hơn. Vì vậy, có những thí nghiệm hiện đang được thực hiện, các nhà nghiên cứu chuyển các gien “tự sát” mạnh vào MSCs rồi đưa chúng vào những bệnh nhân có khối u để kích hoạt khối u “tự tử”. Nhưng bản thân MSCs sẽ không hình thành các khối u. Một lần nữa, 30.000 đến 50.000 bệnh nhân không có tác dụng phụ. Khi chúng tôi cung cấp MSCs cho vài triệu bệnh nhân, chúng tôi sẽ tìm thấy biến chứng và chúng tôi sẽ đối phó với chúng.

Một khía cạnh quan trọng còn thiếu trong quy trình pháp lý của chúng ta là tính minh bạch. Chúng tôi cần một website công cộng để đăng ký các bệnh lý lâm sàng của những người đang được nhận MSCs. Khi họ vào kiểm tra thường xuyên, bệnh lý và kết quả của họ có thể được theo dõi và đưa lên trang web. Chúng ta, những người quan tâm sẽ thấy bất kỳ vấn đề nào ngay lập tức và có thể giải quyết chúng. Để đưa điều này vào bối cảnh hiện đại, hãy xem xét thuốc Vioxx, một loại thuốc kháng

viêm không chứa steroid đã bị thu hồi khỏi thị trường vì nó dẫn đến tử vong ở những người có vấn đề về tim. Nếu thông tin từ những bệnh nhân này có trên trang web thời gian thực có thể truy cập công khai, những cái chết này có thể đã được ngăn chặn. Chúng đã có thể khuyến cáo để ngăn chặn việc sử dụng thuốc ở bệnh nhân tim. [Nhà sản xuất] Merck đã để cho hàng trăm người chết. Sau đó, để cứu sống thương hiệu của mình, họ đã rút khỏi thị trường, đó là một tội phạm mặc dù nó là một loại thuốc hữu ích. Tinh minh bạch trong báo cáo là một trong những khía cạnh quan trọng nhất của việc sử dụng các công nghệ mới.

MSCs sản xuất những bức màn chắn phân tử giúp ức chế phản ứng của hệ miễn dịch, cho phép MSC tránh được sự giám sát miễn dịch. Do đó, MSCs đồng loại có thể được sử dụng. Cuối cùng, đây là một trong những cách rẻ nhất để cung cấp phương pháp điều trị thích hợp cho một loạt bệnh.

**NR:** Tôi muốn trao đổi với ông về mật độ mạch máu theo độ tuổi. Ông có tham khảo mật độ mạch máu từ tuổi trưởng thành đến tuổi già không? Có một tham chiếu nào cho điều này không?

**AC:** Chúng không được xuất bản và không ai thực hiện nghiên cứu có hệ thống về điều đó. Đó là một nghiên cứu cực kỳ chuyên sâu trong việc đánh giá các chế phẩm mô học để bạn có được thông tin định lượng. Những dữ liệu tốt nhất hiện có liên quan đến da. Nếu bạn lấy sinh thiết da từ những bệnh nhân trẻ tuổi hơn, bạn sẽ thấy sự biến đổi ở điểm tiếp giáp của lớp hạ bì và lớp biểu bì – được gọi là rete ridge. Bên dưới lớp hạ bì là những vòng mao mạch khổng lồ, đó là những gì làm cho làn da của trẻ nhỏ trở nên mềm mại và là làn da tuyệt vời nhất để chạm vào – nó có tính tạo mạch rất mạnh nhờ những “răng” sâu này. Bạn có thể biết tuổi của ai đó nhờ những “răng” này. Nếu bạn nhìn vào sinh thiết da của tôi, tôi không còn bất kỳ “răng” nào nữa.

**NR:** Như vậy, nếu chỉ nhìn vào da, một em bé với mật độ mạch máu là 100, nó sẽ khoảng bao nhiêu tuổi?

**AC:** Tôi sẽ nói là 2 tuổi.

**NR:** Về cơ bản, ngôi nhà của MSCs – mao mạch – suy giảm theo tuổi tác, vì vậy MSCs cũng suy giảm theo tuổi bởi vì chúng chết khi các mạch máu biến mất, điều đó có đúng không?

**AC:** Vâng. Với mẫu sinh thiết da, tôi cũng có thể nói liệu bệnh nhân có bị tiểu đường hay không vì bệnh nhân tiểu đường có mật độ mạch máu chỉ bằng một nửa so với người bình thường. Đó là lý do tại sao bạn thấy loét

*chân ở bệnh nhân tiểu đường là một căn bệnh khó điều trị, vì mật độ mạch máu của họ quá thấp.*

**NR:** Vì vậy, họ có ít tài nguyên hơn để sửa chữa?

**AC:** Đúng vậy, vì vậy khi bị tổn thương, số lượng MSCs đến từ khu vực xung quanh cũng giảm đi.

**NR:** Ông có thể nói gì về mật độ mạch máu của mô gan so với các mô khác không? Và tại sao năng lực phục hồi của mô gan lại tốt như vậy?

**AC:** Gan được tổ chức như thế này: *Động mạch đi vào, sau đó bạn có một loạt các tế bào gan, và sau đó bạn có các tĩnh mạch cống. Xung quanh mỗi mao mạch động mạch trong gan có những tế bào gốc gan. Những tế bào gốc này phân chia, và con cháu của chúng bắt đầu biệt hóa thành tế bào gan. Các tế bào gan biệt hóa tốt nhất, các tế bào gan, đang “ngồi” bên cạnh tĩnh mạch. Nếu bạn cắt xuyên qua một mảnh gan theo đúng cách, bạn có thể thấy toàn bộ kiểu mẫu biệt hóa từ tế bào gốc đến tế bào biệt hóa nhất bên cạnh tĩnh mạch. Vì vậy, máu đi vào qua động mạch và được giải độc khi nó đi vào tĩnh mạch. Tất cả những tế bào này, từ tế bào gan nguyên thủy, mới được biệt hóa, biệt hóa hoàn toàn đều có khả năng giải độc máu. Điều thú vị là, khi bạn bị cắt một phần của gan, nếu bạn vẫn sống sót, thì gan cần rất nhiều động mạch và mạch máu. “Ngồi” bên cạnh mỗi một trong những động mạch sống sót đó là một tế bào gốc gan. Chúng phân chia như “cháy rừng” và chúng sản xuất nhanh chóng tế bào tái tạo mới.*

*Bên cạnh mỗi tế bào gốc gan đơn là một MSC pericyte, và pericyte là yêu cầu bắt buộc đối với việc tăng sinh và biệt hóa của những tế bào gốc gan đó. Những tế bào – pericyte MSC đó đang ở bên cạnh những gốc tế bào – có một cái tên đặc biệt (tế bào hình sao), đã được nghiên cứu rộng rãi, và là những tế bào quanh mạch với mật độ cao bất thường.*

*Mỗi mô trong cơ thể tái sinh ở một mức độ nào đó. Bạn có một tế bào gốc thần kinh, một tế bào gốc tim, một tế bào gốc gan,... Trong tất cả các tế bào gốc đó là một vị trí phổ quát mà bạn có thể mô tả cho từng tế bào gốc, và cách để hình dung nó trong tâm trí của bạn là: Tế bào gốc đó đang nằm trên tế bào nội mô mạch máu của mạch máu. Ở ngay bên cạnh nó là một MSC pericyte. Vì vậy, cả tế bào gốc và pericyte đều tiếp xúc với tế bào nội mô. Đó là niche tế bào gốc phổ quát, cho dù đó là trong não, gan, hay tim của bạn, có một MSC pericyte. Vì vậy, mỗi khi một trong các mô bị thương, MSC pericyte được kích hoạt, sau đó kích hoạt tế bào gốc đặc hiệu mô.*

**NR:** Tôi biết không có dữ liệu đầy đủ về điều này, nhưng nếu nhìn vào tủy sống – mạch máu của tủy sống và mật độ mạch máu – có dữ liệu cho thấy chất trắng chiếm phần lớn, có 1/5 mật độ mạch của chất xám. Ông nghĩ gì về sự khác biệt tổng thể? Cột sống có khả năng phục hồi bẩm sinh nhưng so với gan, nó hoàn toàn không là gì cả. Tỷ lệ phần trăm là bao nhiêu?

**AC:** Không có cách nào để làm điều đó, nhưng tôi sẽ nói như sau: Nếu bạn cắt tủy sống của ai đó và phun một số MSCs từ bên ngoài vào, một trong những điều mà tất cả các MSCs làm – tất cả chúng – là ức chế sự hình thành mô sẹo. Chúng ta biết rằng, ngay cả trong dây thần kinh cột sống, những dây thần kinh này có thể tái sinh, nhưng chúng không thể tái sinh nếu mô sẹo đi ngang qua vết cắt. Vì vậy, ở động vật cho thấy nếu bạn cắt tủy sống một nửa, phun MSCs và không có hình dạng sẹo, cuối cùng các dây thần kinh sẽ tái tạo theo những dấu vết đã có.

Tương tự như với đột quỵ. Điều quan trọng đối với đột quỵ là bạn bị một cục máu đông lớn này làm chết một số sợi trục, các dây thần kinh mang thông tin. Nếu bạn chắc chắn rằng không có sự hình thành sẹo, những dây thần kinh có thể tái tạo theo các con đường đã có. Đó là cách bạn có thể có được chức năng phối hợp trở lại – các con đường vẫn còn đó. Điều đó đã được thể hiện trong các mô hình động vật và là một trong những lý do tại sao MSCs thực sự hữu ích cho bệnh nhân đột quỵ. Chúng tôi thường dạy cho bệnh nhân đột quỵ cách thực hiện các “con đường” mới cho dây thần kinh của họ. Nếu bạn ức chế sự hình thành sẹo, các sợi trục thần kinh bình thường sẽ tái sinh.

**NR:** Một câu hỏi nữa. Ông nghĩ gì về các cơ sở của chúng tôi ở Panama?

**AC:** Như tôi đã nói với mọi người, tôi đã đeo găng tay, mặc đồ bảo hộ và đi vào cơ sở GMP tốt như bất kỳ cơ sở GMP nào mà tôi biết ở Hoa Kỳ. Thực tế là bạn có một cách lựa chọn các tế bào hiệu quả làm cho cơ sở này trở thành một cơ sở bất thường. Câu thần chú của tôi mỗi lần tôi nói với bạn là như nhau: “Xuất bản, xuất bản, xuất bản”. Bởi vì chúng ta cần dữ liệu kết quả. Điều đó xảy ra với mọi phòng khám ở Hoa Kỳ và các nơi khác.

**NR:** Dữ liệu nghiên cứu MS của chúng tôi đã hoàn tất và tôi rất muốn ông xem qua chúng?

**AC:** Rất hạnh phúc khi được làm điều đó.

Vì vậy, khi bạn bị đứt tay, khi bạn bị suy tim, hoặc khi bạn bị gãy chân, tổn thương sẽ huy động các tế bào này đến sửa chữa nó bằng cách tiết ra các yếu tố dinh dưỡng mà chúng ta còn gọi là các phân tử sống sót của tế bào. Chúng kích thích các phân tử đã có để sửa chữa mô. Về cơ bản, MSCs giúp duy trì điều kiện nguyên trạng của cơ thể. Phần lớn các bệnh mãn tính là do thiếu hoặc rối loạn chức năng của các tế bào gốc trung mô, và ở mức độ thấp hơn, các tế bào gốc khác.

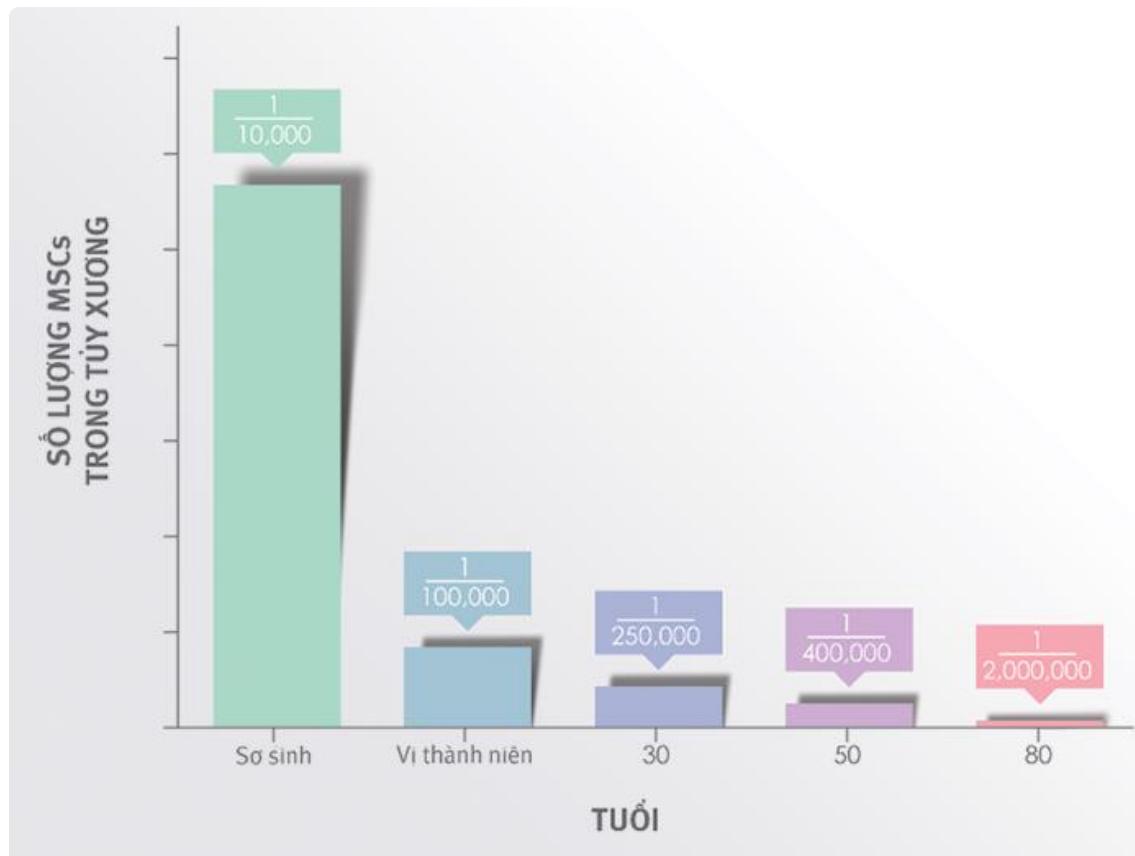
*Phần lớn các bệnh mãn tính là do thiếu hoặc rối loạn chức năng của các tế bào gốc trung mô, và ở mức độ thấp hơn, các tế bào gốc khác.*

Cách mà MSCs kích thích tái tạo là thông qua sự hình thành mạch máu, quá trình mà nhờ đó các mạch máu mới được phát triển từ mạng lưới mạch máu hiện có. Trong trường hợp các mô bị thương, nguồn cung cấp máu mới được hình thành này tạo điều kiện cho việc cung cấp oxy, chất dinh dưỡng và các phân tử quan trọng cho quá trình chữa lành. Không có sự tái lập nguồn cung cấp máu sau khi bị thương, việc chữa lành sẽ không thể xảy ra.

Khi được sinh ra, bạn có một số lượng lớn MSCs, và chúng được tìm thấy ở mọi nơi trong cơ thể bạn. Như đã đề cập trong chương 4, MSCs tồn tại ở dạng không hoạt động như tế bào pericyte trên mao mạch trong cơ thể. MSCs trên mao mạch là một “nhà thuốc riêng” của cơ thể bạn. Mật độ mao mạch, hoặc số lượng mao mạch mà một người có, sẽ giảm đi theo thời gian. Do đó, “nhà thuốc riêng” của bạn biến mất theo tuổi tác. Hãy thử hỏi bất kỳ bác sĩ phẫu thuật nào, nếu được lựa chọn, họ muốn phẫu thuật cho bệnh nhân 24 tuổi hay 84 tuổi. Tất cả họ sẽ chọn bệnh nhân trẻ hơn.

Toàn bộ quá trình làm lành vết thương đòi hỏi sự tái tạo mạch máu, dễ dàng hơn nhiều để đạt được với mật độ mao mạch cao hơn và số lượng MSCs cao hơn nằm trên những mao mạch này, như được tìm thấy ở những người trẻ. Khi mật độ mao mạch của bạn giảm, MSCs không có nơi nào để sống, vì vậy

chúng sẽ chết. Ngay cả khi bạn đạt đến sự trưởng thành xương, trong những năm tuổi thiếu niên, 90% MSCs dự trữ trong tủy xương nhằm sử dụng khi bị chấn thương, đã biến mất. Điều đó có nghĩa là bạn đang sống với 10% số MSCs đó cho phần còn lại của cuộc đời bạn.



*Chuyển thể từ dữ liệu của Caplan AI. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. J. Pathol. 2009, 217 (2): 318-24.*

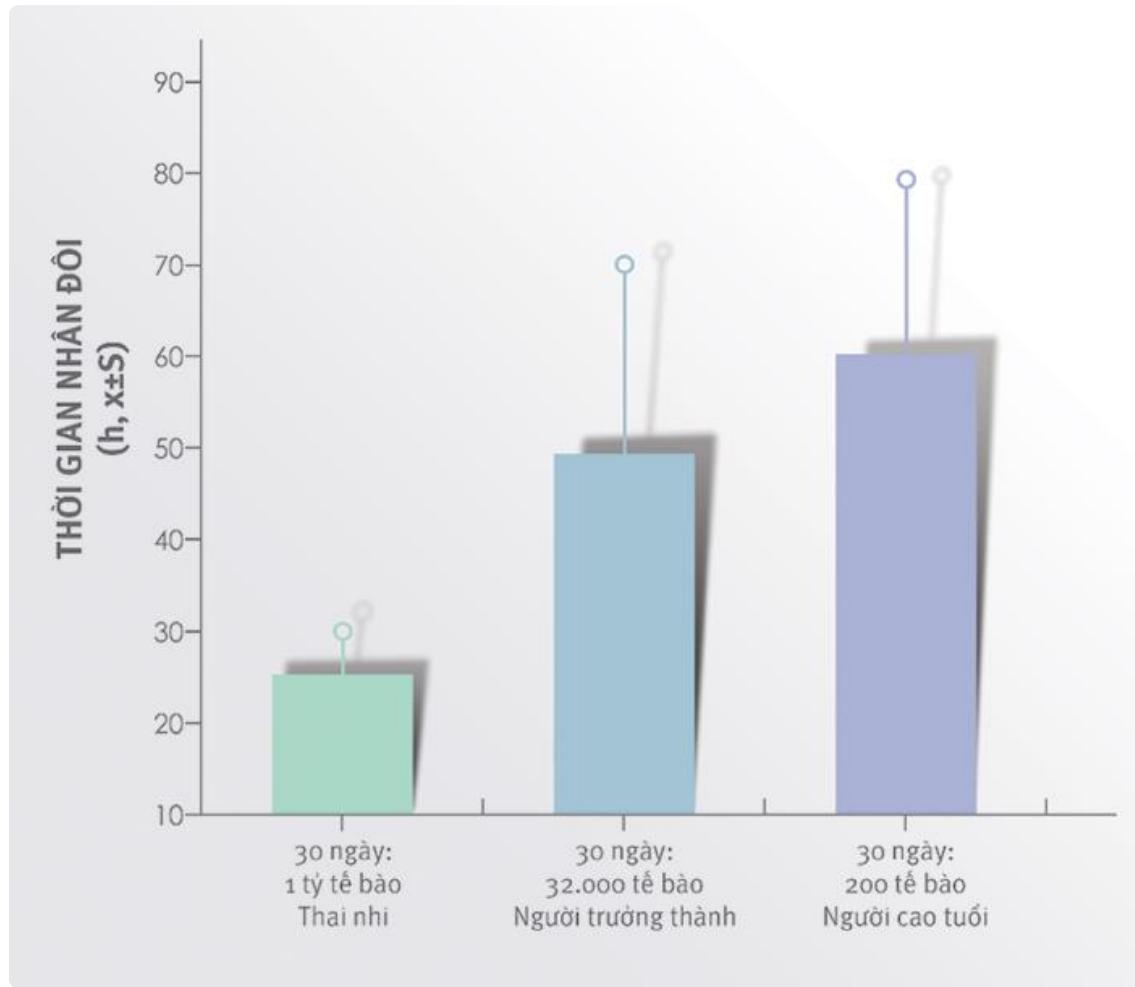
Các tế bào gốc trung mô có liên quan mật thiết đến quá trình phát triển mạch máu mới. Sự phát triển mạch máu hoặc tạo mạch máu mới càng tốt, vết thương sẽ càng nhanh được chữa lành. Việc bổ sung MSCs cùng với việc tiết ra phân tử hoạt tính sinh học của chúng vào vị trí tổn thương có thể giúp tăng tốc độ chữa lành. MSCs tiết ra các chất tiết thúc đẩy sự hình thành mạch máu, đặc biệt là yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF). Các tế bào tiền thân nội mô (EPCs) và các tế bào nội mô (ECs) có các marker CD34 và CD133 trên bề mặt tế bào của

chúng và một thụ thể cho VEGF [3]. Khi có VEGF, các tín hiệu được gửi cho EPCs và ECs để di chuyển đến khu vực này, và bắt đầu di chuyển vào mô để xây dựng các mạch máu mới [4].

Trong quá trình điều trị với MSCs, sự hình thành mạch máu ở vùng được điều trị giúp ích cho quá trình chữa lành. Một đánh giá gần đây tóm tắt bằng chứng đáng kể về vai trò của chúng trong sự hình thành mạch máu và hiệu quả điều trị của chúng đối với nhiều bệnh lý khác nhau, đặc biệt là bệnh tim mạch (thiếu máu cục bộ, nhồi máu cơ tim,...), loét do tiểu đường, bong và chữa lành vết thương [5].

Không chỉ số lượng MSCs của bạn giảm theo độ tuổi [6], mà chất lượng của chúng cũng thế [7]. Chất lượng MSCs được xác định bởi một vài yếu tố chính: tốc độ phân chia [8]; số lượng các yếu tố dinh dưỡng mà chúng có thể tạo ra và sự lão hóa tế bào, hoặc suy thoái [9]. MSCs ở những người lớn tuổi không phân chia nhanh chóng, cũng không sản sinh ra nhiều yếu tố dinh dưỡng có khả năng chữa lành như tế bào ở những người trẻ tuổi. Điều này giải thích tại sao MSCs dây rốn lại quá mạnh – chúng đến từ một con người khỏe mạnh, trẻ trung. Chúng tôi đã tìm thấy rằng MSCs dây rốn là mạnh nhất khi so sánh với tế bào MSCs phân lập từ tủy xương, mô mỡ và máu kinh nguyệt. Chúng tôi đã sử dụng tất cả và thử nghiệm rộng rãi.

MSCs mà chúng tôi sử dụng tại phòng khám ở Panama có thời gian nhân đôi tương tự như các tế bào từ thai nhi trong biểu đồ trên: 20 đến 24 giờ. Ở người trưởng thành, thời gian nhân đôi tế bào là khoảng hai ngày. Ở người 65 tuổi, thời gian nhân đôi khoảng 60 giờ. Điều này có vẻ là có sự tăng tuyến tính trong thời gian nhân đôi của tế bào, nhưng với sự nhân đôi đồng bộ, sự khác biệt trong tổng số tế bào được tạo ra theo thời gian là theo cấp số nhân. Ở thai nhi, 1 tỷ tế bào được phát triển từ một tế bào trong 30 ngày; ở người lớn, 32.000 tế bào được tạo ra trong 30 ngày; ở người 65 tuổi, 200 tế bào được tạo ra trong 30 ngày.



*Thời gian MSCs nhân đôi trong cơ thể thai nhi, người trưởng thành và người già. Chuyển thể từ dữ liệu của Chang HX, Yang L, Li Z, Chen G, Dai G. Age-related biological characterization of mesenchymal progenitor cells in human articular cartilage. Orthopedics. 2011; 34(8): e382-8.*

Tại sao sức mạnh của tế bào lại quan trọng như vậy? Chúng tôi đã tìm thấy một mối tương quan cao giữa sức mạnh của tế bào và hiệu quả điều trị tại các phòng khám của chúng tôi trong những năm qua. Chúng tôi đã rất chú ý về điều này khi chúng tôi sử dụng MSCs có nguồn gốc từ mô mỡ. Chúng tôi là người đầu tiên trên thế giới sử dụng MSCs có nguồn gốc từ mô mỡ ở người, chúng tôi dùng stromal vascular fracture (SVF) – một phần mô mỡ chứa hỗn hợp các pericyte, MSCs và các tế bào T điều tiết [10]. Trong một nghiên cứu thực hiện với Đại học

Indiana, chúng tôi nhận thấy việc tiêm SVF theo tĩnh mạch và khớp là an toàn và khả thi cho 13 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp sau 1, 3, 6, và 13 tháng theo dõi [11, 12]. Ban đầu, một số bệnh nhân không đáp ứng tốt với tế bào MSCs có nguồn gốc từ mỡ của chính họ.

Khi chúng tôi kiểm tra các tế bào của họ, chúng tôi nhận thấy rằng các tế bào của họ đã bị suy giảm sức mạnh. Có sự tương quan cao về sức mạnh và hiệu quả điều trị của MSCs. Sau khi biết được điều này, chúng tôi đã kiểm tra sức mạnh của MSCs có nguồn gốc từ mô mỡ ở tất cả các bệnh nhân. Đối với những bệnh nhân có sức mạnh MSCs không tốt, chúng tôi tăng cường điều trị bằng MSCs cuống rốn. Theo thời gian, việc sản xuất MSCs có nguồn gốc từ cuống rốn trở nên rất hiệu quả và quá trình lựa chọn tế bào được cải thiện, do đó chúng tôi hoàn toàn ngừng sử dụng các tế bào mỡ có nguồn gốc từ bệnh nhân. Kết quả là, chúng tôi có thể điều trị bệnh nhân hiệu quả hơn. Ví dụ, chúng tôi điều trị bệnh nhân đa xơ cứng chỉ trong ba ngày so với điều trị hai đến bốn tuần như trước đây.

## Tính an toàn

Vào tháng 5 năm 2016, tạp chí British Medical Journal danh tiếng đã phát hành một nghiên cứu báo cáo lỗi y khoa là một trong ba nguyên nhân gây tử vong hàng đầu tại Hoa Kỳ [13]. Điều đó có nghĩa là bạn có nhiều khả năng chết vì một lỗi y khoa do bác sĩ của bạn thực hiện hơn là tình trạng bệnh lý của bạn, ngoại trừ hai bệnh – bệnh tim hoặc ung thư.

Trước khi tôi bắt đầu sử dụng MSCs có nguồn gốc từ cuống rốn, chỉ có một thử nghiệm được công bố về việc sử dụng chúng. Ngoài các nghiên cứu đã được thực hiện bởi Arnold Caplan và Osiris, tôi đã xem xét các cơ chế vi mô. Khi một người phụ nữ có con, cô ấy sẽ giữ lại các tế bào – một số trong số đó là MSCs từ đứa bé, trong cơ thể của cô ấy đến 30 năm [14]. Những tế bào này có 50% khác biệt về mặt di truyền với tế bào của người mẹ, nhưng hệ miễn dịch của cô vẫn cho phép chúng tồn tại. Một lần nữa, điều này trái ngược với những gì các bác sĩ được học – rằng

các tế bào ngoại lai không thể ở lại trong cơ thể mà không tạo ra một đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ và đôi khi có thể gây tử vong. Tuy nhiên, các bà mẹ nuôi những tế bào ngoại lai này trong cơ thể của họ trong nhiều thập kỷ. Trong một báo cáo, một phụ nữ bị viêm gan đã ngừng dùng thuốc mặc dù bác sĩ yêu cầu, thực sự đã thấy một sự cải thiện trong tình trạng của cô. Một phân tích tế bào gan của cô phát hiện ra rằng gan của cô chứa 400 tế bào gan nam giới trên mỗi centimét vuông [15]. Người phụ nữ này không phải là sinh đẻ, chưa bao giờ được truyền máu và do đó không có lý do gì để có tế bào nam trong gan. Các nghiên cứu tiếp theo cho thấy rằng một nguồn khả thi của những tế bào gan nam giới này là từ quá trình mang thai từ 17 đến 19 năm trước đó. Các tế bào nam giới không thể phân biệt về mặt hình thái với mô gan ở xung quanh. Có thể tế bào từ thai nhi đã được chuyển sang người mẹ có khả năng biệt hóa thành các mô khác nhau và khi có mặt ở mô bị tổn thương, về cơ bản chúng có thể “pha trộn” với tế bào của người mẹ để hỗ trợ phục hồi [16].

Người ta đã từng nghĩ rằng các bà mẹ có tỷ lệ mắc bệnh tự miễn dịch cao hơn, đặc biệt là bệnh xơ cứng toàn thân, nhưng một nghiên cứu trong năm 2004 đã tìm thấy dữ liệu chứng minh việc giảm nguy cơ mắc xơ cứng toàn thân ở phụ nữ mang thai so với những phụ nữ không mang thai [17]. Ngoài ra, một nghiên cứu về phụ nữ bị viêm khớp dạng thấp, một bệnh tự miễn phổ biến khác, không tìm thấy mối tương quan giữa nguy cơ phát triển bệnh, cho dù người phụ nữ có sinh hay không và sinh bao nhiêu lần [18]. Ở những phụ nữ sinh con, thực tế có nguy cơ thấp đối với bệnh lý viêm khớp dạng thấp, rất nhiều nhà nghiên cứu đã kết luận như vậy: “Các cơ chế vi mô của HLA bào thai khác nhau có thể tồn tại nhiều năm sau sinh và có thể bảo vệ tạm thời chống viêm khớp dạng thấp”. Trong thực tế, tuổi thọ của các bà mẹ tăng tuyến tính khoảng 1/3 năm cho mỗi đứa trẻ sinh thêm lên đến 14 lần sinh [19], bằng chứng bổ sung thêm rằng cơ chế vi mô – hoặc sự hiện diện của các tế bào không thuộc cơ thể – không phải là nguy hiểm và có thể thậm chí còn mang lại lợi ích cho sức khỏe.

Đối với mỗi loại tế bào gốc mà chúng tôi đã sử dụng trong phòng khám, tôi luôn là bệnh nhân số một. Lần đầu tiên chúng tôi sử dụng MSCs tủy xương, MSCs máu kinh nguyệt, MSCs có nguồn gốc từ mô mỡ hoặc MSCs dây rốn, tôi là bệnh nhân đầu tiên trải qua điều trị. Kể từ bệnh nhân số một, chúng tôi đã thực hiện thành công hơn 5.000 ca trị liệu cho một loạt các bệnh lý mãn tính mà không có các tác dụng phụ nghiêm trọng.

Khi xem xét tính an toàn của tế bào gốc, việc phát triển khối u là mối quan tâm hàng đầu. Vì các tế bào gốc phôi, và trong một số trường hợp tế bào gốc thai nhi, có khả năng tạo khối u, có nghĩa là chúng phát triển thành các khối u, các nhà kiểm soát có xu hướng cảnh giác về sự an toàn của bất kỳ tế bào gốc nào. Để được FDA chấp thuận việc sử dụng thuốc tế bào gốc mới cho bệnh nhân loạn dưỡng cơ Duchenne của chúng tôi Ryan Benton, FDA muốn xem dữ liệu an toàn mà các tế bào gốc của chúng tôi không làm phát triển khối u. Trong khi một số nghiên cứu sử dụng MSCs từ các nguồn cũ đã chứng minh có thể tăng cường sự phát triển khối u, phần lớn các nghiên cứu thực sự cho thấy điều ngược lại rằng chúng giết chết các tế bào khối u.

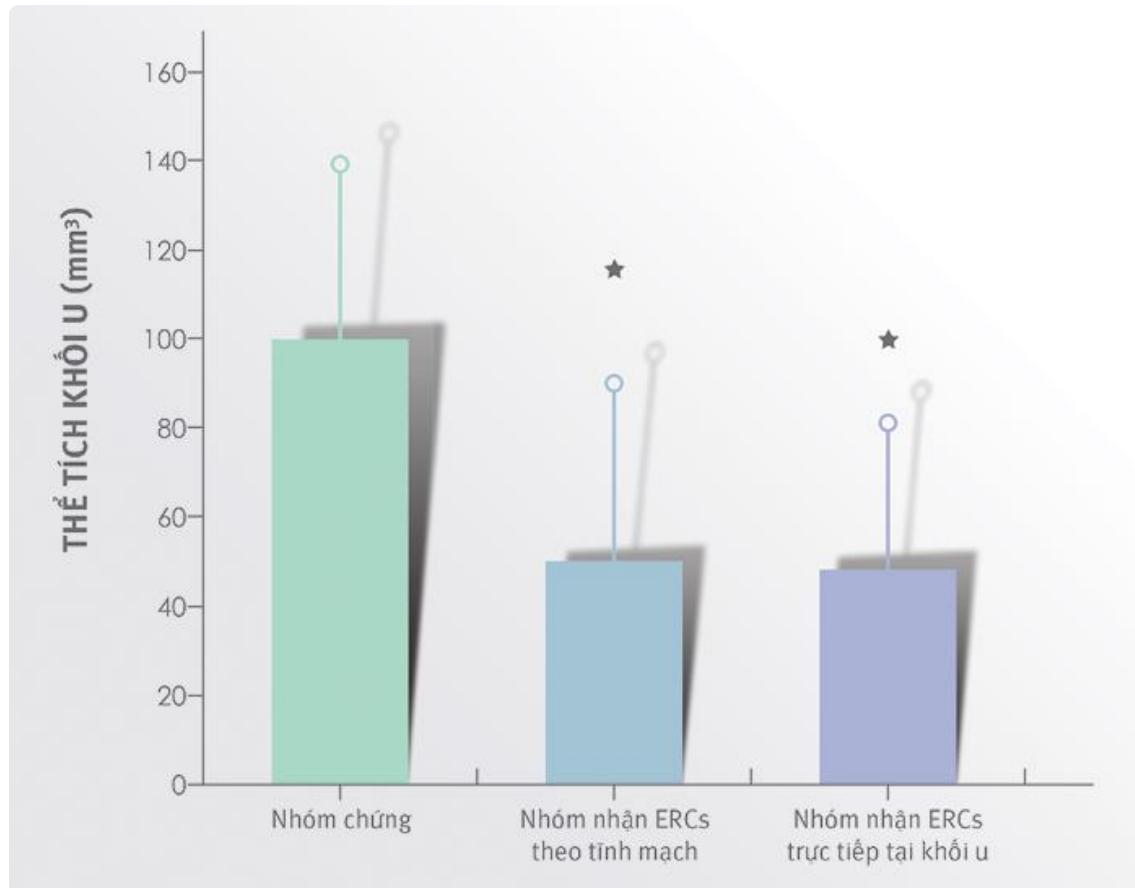
## Thử Nghiệm Lâm Sàng Tế Bào Gốc Đồng Loại

*Ngày nay, có nhiều thử nghiệm lâm sàng hiện đang đánh giá việc sử dụng tế bào gốc đồng loại (từ người hiến tặng) đối với một loạt các bệnh mãn tính*

Bệnh lý	Số lượng thử nghiệm lâm sàng
Đa xơ cứng	5
Tiểu đường típ 1	10
Lupus	5
Viêm khớp dạng thấp	4
Hội chứng Sjögren's	1
Viêm gan tự miễn	1
Bệnh Crohn	5
Xơ gan mật tiên phát	2

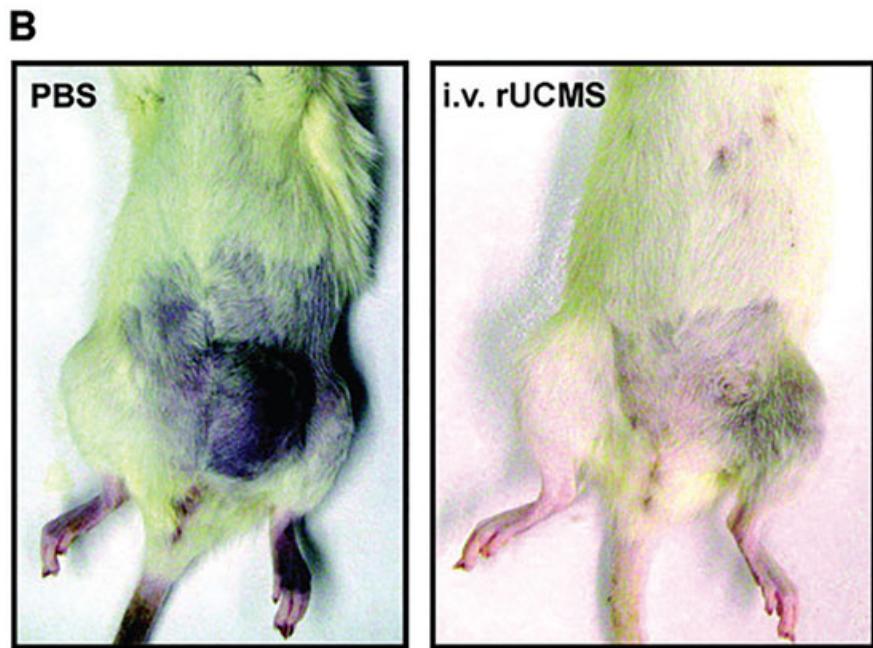
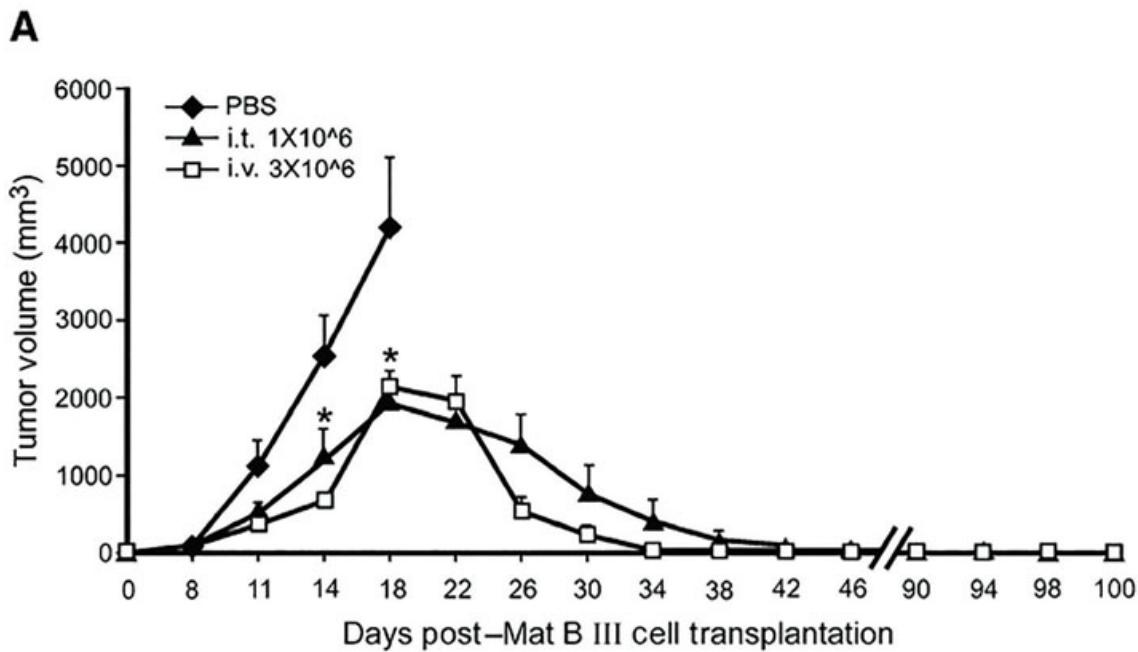
*Ngoài ra, chúng tôi hiện đang tiến hành 7 thử nghiệm lâm sàng đã được Ủy ban Đạo đức Sinh học Quốc gia chấp thuận đối với bệnh đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, tủy kỷ, chấn thương tủy sống, hen suyễn và viêm xương khớp. Chúng tôi đã hợp tác với các bác sĩ và nhà khoa học tại các trường đại học lớn ở Hoa Kỳ, Canada và Costa Rica, bao gồm Đại học California San Diego, Đại học Utah, Đại học Western Ontario, Đại học Indiana và Đại học Costa Rica.*

Chúng tôi tiêm MSCs vào tĩnh mạch hoặc tại chỗ (khối u) vào chuột bị u thần kinh đệm, một khối u não. Bằng cả hai phương thức, các khối u giảm 50%, đáp ứng được những lo ngại của FDA [20].



ERCs là các tế bào giống như tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ máu kinh nguyệt. Các tế bào khối u được cấy vào não của chuột trong ba nhóm: 1) nhóm chứng (không được điều trị), 2) một nhóm nhận ERCs theo tĩnh mạch, và 3) một nhóm nhận ERCs trực tiếp tại khối u. Kích thước của khối u được đo sau 14 ngày. Chuyển thể từ Han X, Riordan N., và cộng sự. *Inhibition of intracranial glioma growth by endometrial regenerative cells. Cell Cycle.* 2009; 8(4): 606-10.

Trong một nghiên cứu thứ hai của các nhà khoa học tại trường Đại học Kansas, MSCs được tiêm trực tiếp vào các khối u hoặc tiêm tĩnh mạch. Các khối u ở cả hai nhóm động vật được điều trị bằng MSCs biến mất và không xuất hiện trở lại [21].



Các tế bào từ lớp Wharton jelly của dây rốn chuột (rUCMS) loại bỏ hoàn toàn các khối u và không tái phát. Đường cong biểu thị sự tăng trưởng của khối u theo thời gian. Chuột nhận được hoặc là giả dược hoặc rUCMS, ví dụ đại diện sau khi điều trị được thể hiện trong hình.

Sao chép với sự cho phép của Ganta C và cộng sự. Rat umbilical cord stem cells completely abolish rat mammary carcinomas with

*no evidence of metastasis or recurrence 100 days post-tumor cell inoculation. Cancer Res. 2009; 69(5): 1815-20.*

Như tôi đã đề cập trong chương 2, niềm tin của tôi là hầu hết các khối u rắn đều do rối loạn chức năng hoặc thiếu MSCs – ung thư là một nỗ lực cuối cùng để chữa lành vết thương không thể chữa lành. Bổ sung nguồn cung cấp MSCs cho cơ thể là một phương pháp chữa bệnh và như những nghiên cứu cho thấy, đã mang lại lợi ích đối với việc ức chế sự phát triển của khối u. Trong một số nghiên cứu, việc loại trừ hoàn toàn tất cả các khối u trong cơ thể dẫn đến kết luận rằng MSCs có thể tiêu diệt trực tiếp hoặc gây ra cái chết của chính các tế bào gốc ung thư. Hãy xem chương 3 để biết thêm về các tác dụng chống khối u của MSCs có nguồn gốc từ cuống rốn và các hoạt chất sinh học được chúng sản xuất.

Trong năm 2012, một phân tích tổng hợp đã được tiến hành bao gồm 8 thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên của các bệnh nhân được điều trị bằng MSCs cho một loạt bệnh tật [22]. Phản ứng bất lợi duy nhất mà phân tích phát hiện là sốt thoáng qua. Họ không tìm thấy bằng chứng về ung thư, phản ứng miễn dịch, biến chứng hệ thống cơ quan, độc tính, nhiễm trùng hoặc tử vong. Hơn 40 nghiên cứu được công bố về việc sử dụng MSCs trong một loạt các bệnh lý mãn tính và cấp tính đã được chứng minh là không có phản ứng bất lợi nghiêm trọng nào. Đặc biệt, không có sự kiện bất lợi nào được báo cáo với việc sử dụng MSCs dây rốn, có vẻ đây là nguồn MSCs có độ an toàn cao nhất trong bốn loại MSCs thường được sử dụng: tủy xương, mô mỡ, máu kinh nguyệt hoặc dây rốn. Vì lý do này, MSCs dây rốn luôn là những tế bào chính yếu được sử dụng trong các phương pháp điều trị của chúng tôi.

**Phỏng Vấn Giáo Sư, Bác Sĩ Robert Hariri, Đồng  
Sáng Lập Và Chủ Tịch Human Longevity  
Cellular Therapeutics Sáng Lập Viên, Giám Đốc  
Khoa Học Celgene Cellular Therapeutics**

**NEIL RIORDAN:** Thưa bác sĩ Hariri, anh là một trong những người tiên phong thực sự trong điều liệu tế bào và là một người hùng, theo cá nhân tôi. Tôi thực sự đã đọc từng từ mọi bằng sáng chế của anh – và anh đã viết rất nhiều – trong lĩnh vực y học tái tạo, đặc biệt là phương pháp phân lập và tạo thuốc từ các tế bào giống như mô từ nhau thai. Anh đã thành lập một công ty có tên là Anthrogenesis, mà sau này được bán cho Celgene và trở thành giám đốc điều hành của Cellular Therapeutics của Celgene, đúng không?

**ROBERT HARIRI:** Chính xác, Neil. Anh và tôi là thành viên của cùng một câu lạc bộ fan hâm mộ.

**NR:** Tôi quan tâm đến suy nghĩ của anh về nguồn gốc của nghiên cứu này, chúng ta hiện đang ở đâu và anh nghĩ nó sẽ đi đến đâu?

**RH:** Anh và tôi đã trải qua hai thập kỷ tin rằng y học tế bào có khả năng biến đổi cách chúng ta điều trị đối với các bệnh nghiêm trọng và đe dọa tính mạng. Phần lớn công việc của chúng ta dựa trên việc cố gắng khai thác sức mạnh tái tạo của các tế bào này và “hướng dẫn” để nó giúp khôi phục chức năng tại các cơ quan và mô bị bệnh hoặc chấn thương. Tôi nghĩ cả hai chúng ta đều có thể thừa nhận rằng trong 15 đến 20 năm qua, chúng ta đã học được rất nhiều thứ. Những tế bào này không chỉ đơn giản là các bộ phận thay thế – chúng là những nhạc trưởng điều khiển các quá trình trong các cơ quan và các mô để khởi động việc tái tạo chức năng và tái tạo các mô đó.

Đó là một khái niệm quan trọng cần lưu ý. Là người bạn và đồng nghiệp của chúng tôi, Arnie Caplan, người được cho là đã đặt tên cho tế bào gốc trung mô, ban đầu mô tả các tế bào này cho khả năng biệt hóa của chúng, giờ đây anh ta rất tập trung – như chúng ta – về khả năng tổng hợp và tiết chất của các tế bào này. Đó là cách tất cả chúng ta cảm nhận về cách các tế bào này phát huy nhiều hoạt tính sinh học của chúng. Đó là một sự tiến hóa quan trọng trong suy nghĩ của chúng ta.

Cá nhân tôi đã dành khá nhiều thời gian để tập trung vào những gì tôi luôn cảm thấy là nguồn tài nguyên đáng tin cậy, phong phú, có giá trị kinh tế và có khả năng mở rộng nhất để có được những loại tế bào này – đó là “rác thải y học”. Như anh đã biết, 20 năm trước, khi thế giới tập trung vào các tế bào gốc có nguồn gốc từ phôi, chúng tôi đã khám phá nhau thai như là một nguồn tế bào gốc và là một nguồn vô cùng phong phú các tế bào đa năng và các quần thể có khả năng tái tạo, có thể được phục hồi với số lượng rất cao, rất cao, và cho phép chúng tôi thu nhận dưới sự kiểm soát rất khắt khe.

Vì tất cả chúng ta đều đang nỗ lực biến những tế bào sống này thành thuốc, chúng ta phải đối mặt với nhiều thách thức khi làm theo con đường đáp ứng các tiêu chuẩn chất lượng cao để đáp ứng các cộng đồng pháp lý và lâm sàng dưới dạng hóa chất hoặc sản phẩm sinh học.

Điều đó nói rằng, tôi nghĩ chúng ta đang ở trên ngưỡng tiến bộ to lớn trong việc sử dụng các sản phẩm này làm liệu pháp, vì hai lý do cơ bản: 1) bởi vì sự hiểu biết của chúng ta đã phát triển rất nhiều và chúng ta có thể bắt đầu lựa chọn các chỉ dẫn lâm sàng trên cơ sở hiểu biết đó; và 2) bởi vì y học tế bào đã phát triển dựa trên một cơ sở dữ liệu an toàn lâm sàng khá rộng lớn. Có nghĩa là hàng chục ngàn người đã nhận sản phẩm tế bào; chính sự an toàn của tế bào gốc và tế bào tăng sinh (được dùng như là phương pháp trị liệu của các đồng nghiệp của chúng tôi) nên các nhà quản lý cũng cảm thấy thoải mái và tự tin rằng chúng sẽ không gây bất kỳ thiệt hại nào. Chúng ta có thể bắt đầu tập trung vào những lợi ích của chúng và đưa ra quyết định về cách sử dụng – chỉ định cho đối tượng nào, với liều lượng và tần suất nào, v.v... Chúng ta sẽ thấy những sản phẩm này ngày càng tăng về mặt số lượng, được chấp thuận và ủy quyền thương mại để chúng ta có thể bắt đầu xây dựng cơ sở dữ liệu lâm sàng mạnh hơn nhằm hỗ trợ cho việc sử dụng.

**NR:** Celgene đang theo đuổi những chỉ định nào với các sản phẩm tế bào gốc?

**RH:** Chúng tôi tập trung vào một thuộc tính đặc hiệu của các tế bào từ nhau thai, được liên kết với một đặc tính sinh học duy nhất của cơ quan mà chúng tôi thấy cực kỳ hấp dẫn và quan trọng – đó là tính sinh miễn dịch độc đáo của sản phẩm. Nhau thai rất độc đáo vì đó là “biến thể” chuyên nghiệp của tự nhiên, có nghĩa là nó được thiết kế để được cấy ghép thông qua các rào cản HLA bất hòa mà không cần phải thay đổi miễn dịch của người nhận. Nhau thai là một “biến thể” mà người mẹ chấp nhận trong chín tháng mà không từ chối. Mỗi quan hệ đặc biệt đó thậm chí còn rõ ràng hơn trong trường hợp mang thai hộ; theo đó, một người phụ nữ mang thai và nhau thai nhi hoàn toàn không liên quan trong chín tháng mà không từ chối nó. Mỗi quan hệ sinh học và miễn dịch độc đáo ấy cũng được bảo tồn trong các tế bào có nguồn gốc từ nhau thai.

Chúng tôi đã điều trị hàng trăm bệnh nhân với các tế bào nhau thai mà không có sự phù hợp sinh học giữa người nhận và người cho, và chúng tôi chưa bao giờ thấy hậu quả miễn dịch tiêu cực nào từ việc làm như vậy. Điều đó, theo đúng nghĩa của nó, gợi ý rằng nhau thai có khả năng điều hòa hệ miễn dịch của người nhận theo hướng có lợi nhất. Công việc

*ban đầu của chúng tôi là lấy những tế bào này để điều trị bệnh tự miễn, trong đó đáp ứng miễn dịch dị thường của một cá nhân nhắm vào các mô của chính cô ấy. Chúng tôi quan sát thấy, trong điều kiện lâm sàng, tế bào gốc và tế bào tiền thân nhau thai có thể điều chỉnh hệ thống miễn dịch của cơ thể và ngăn chặn hoặc kiểm soát bệnh tự miễn và trong một số trường hợp, giúp bệnh nhân thuyên giảm hoàn toàn. Đó rõ ràng là điều chúng tôi rất vui mừng và có ý định theo đuổi tích cực tại Cellularity.*

**NR:** Anh có thể nói về Cellularity không? Anh và những người khác đang xây dựng một công ty y học tái tạo thì phải.

*“Chúng tôi đã điều trị hàng trăm bệnh nhân với các tế bào gốc nhau thai mà không có sự phù hợp sinh học giữa người nhận và người cho, và chúng tôi chưa bao giờ thấy hậu quả miễn dịch tiêu cực nào từ việc làm như vậy.”*

**RH:** Trong 15 năm qua, tôi tự hào đã dẫn dắt một nhóm tuyệt vời tại Celgene, nhưng tôi luôn cảm thấy ngành công nghiệp này có thể phát triển mạnh mẽ từ một sự hợp tác rộng hơn, đa dạng hơn giữa các doanh nghiệp và các trung tâm học thuật, nhờ đó chúng tôi hoạt động trên một nền tảng sức mạnh tổng thể: sức mạnh công nghệ, sức mạnh trí tuệ và sức mạnh phát triển lâm sàng – và tập hợp các nguồn lực của chúng tôi để thực hiện nhiều hơn có thể so với sự thực hiện riêng lẻ của từng cá nhân. Thời gian phù hợp để các nhà lãnh đạo trong từng lĩnh vực bắt đầu sắp xếp và củng cố các nỗ lực của chúng tôi với mục đích cung cấp các sản phẩm này đến cộng đồng lâm sàng – đến bệnh nhân – với tốc độ nhanh hơn nhiều. Đó là giấc mơ của tôi trong nửa thập kỷ qua, và chúng tôi đang đạt được rất nhiều tiến bộ theo hướng đó.

**NR:** Anh và tôi đã có mặt tại một cuộc họp cách đây vài tuần và anh đang nói về khả năng điều chỉnh tuổi thọ của động vật có vú với những tế bào này. Anh có thể nói về điều đó không?

**RH:** Nhiều năm trước, cộng đồng của chúng ta chú ý đến các tế bào gốc trong các chỉ định lâm sàng rất đặc hiệu. Trong khi ở Celgene, một công ty dược phẩm hàng đầu tập trung vào ung thư và huyết học, tôi đã quan tâm đến việc quan sát tủy xương, là một trong những hồ chứa tế bào gốc phong phú nhất của cơ thể, thay đổi do hậu quả của tuổi tác. Tôi đã học được, thông qua dữ liệu được chia sẻ bởi Arnie Caplan, rằng tủy xương, như là một nguồn máu và các tế bào tạo máu, chức năng của chúng suy giảm theo thời gian và mất dần khả năng kháng bệnh tương

tự như sự suy giảm của tổng số tế bào gốc trong mô theo tuổi tác. Có một sự suy giảm đáng kể về số lượng tế bào gốc có sẵn cần thiết để liên tục tái tạo và tu sửa lại mô.

Tại Human Longevity, công ty tôi thành lập với Craig Venter và Peter Diamandis, trong vài năm qua, cùng sự hợp tác với Evan Snyder, chúng tôi đã xem xét toàn diện sự thay đổi ở “khoang” tế bào gốc trong các mô động vật như một chức năng của tuổi tác. Chắc chắn, chúng tôi nhận thấy những thay đổi này không bị giới hạn trong tủy xương, mà còn diễn ra ở các mô khác. Sau đó, chúng tôi dựa trên giả thuyết cho rằng những thay đổi thoái hóa liên quan đến tuổi tác do mất tổng số và chất lượng tế bào gốc, đã cố gắng điều chỉnh sự mất mát đó với các tế bào thu được từ nhau thai trong suốt tuổi thọ của các đối tượng; và xem xét những gì đã làm với các “khoang” tế bào gốc và quan trọng hơn là chất lượng và chức năng của các mô. Chúng tôi thấy rằng chúng tôi thực sự có thể khôi phục lại sự trẻ trung của các mô như cơ bắp bằng cách cung cấp các tế bào gốc trở lại khi những con vật này đã có tuổi.

Những nghiên cứu này rất ủng hộ lý thuyết rằng một cách để trì hoãn, đảo ngược, hoặc kiểm soát các bệnh lý thoái hóa liên quan đến lão hóa đơn giản là chú ý đến hồ chứa tế bào gốc trong các mô cần thiết để tu sửa và cải tạo chúng. Chúng tôi có trong tầm tay một công cụ tuyệt vời – phân lập, tăng sinh, đông lạnh tế bào gốc thu nhận từ nguồn “rác thải y tế” sơ sinh này. Tôi tin rằng đây sẽ là một cách rất dễ dàng để giúp duy trì các mô và cơ quan của chúng ta khi chúng ta già đi, và có khả năng thiết lập và đảo ngược những thay đổi thoái hóa mà tôi tin là hậu quả của sự mất mát ở các “cỗ máy” tái tạo đó. Công nghệ này đang được tiến hành ở giai đoạn trung tâm khi chúng ta tập trung vào nhau thai để giải quyết một số bệnh lý thoái hóa. Tôi rất lạc quan rằng chúng ta có một lý do lâm sàng hợp lý và một lý do khoa học mạnh mẽ để sử dụng các sản phẩm này theo cách đó.

**NR:** Một chương trong cuốn sách này là về những gì chúng ta gọi là chất lỏng “huyền diệu”, hoặc chất tiết của những tế bào này. Anh có thể nói rõ hơn về các sản phẩm không phải tế bào được tạo ra từ các tế bào sau khi tăng sinh, liệu chúng có hữu ích không?

**RH:** Tôi là người đưa ra nhiều đề xuất lớn về những gì anh đã làm. Trên thực tế, nếu anh xem những bài nói chuyện mà tôi đã trình bày, bao gồm cả bài nói chuyện trên TED talk của tôi về vai trò của tế bào gốc và lão hóa, tôi nói chính xác về những gì anh đang làm. Nghiên cứu của tôi đã dạy tôi rằng mỗi tế bào gốc thực sự là một kho lưu trữ thông tin di truyền nguyên vẹn, không bị rò rỉ nhất mà chúng ta từng có trong đời.

Khi cơ thể chúng ta tiếp xúc với các yếu tố môi trường và các kích thích gây hại khác nhau, ADN trong quần thể tế bào gốc của chúng ta trong nhiều trường hợp bị hư hỏng, và hư hỏng rất ít về chất lượng hoặc số lượng. Kết quả là trong “phần mềm” của các tế bào chủ quản việc tổng hợp chất cần thiết có khả năng bị sụt giảm từ từ về chất lượng hoặc số lượng.

“Bạn có quần thể tế bào gốc càng khỏe mạnh và năng động, với nồng độ sản phẩm tiết ra ở ngoại bào dồi dào thì bạn càng có nhiều khả năng duy trì một cơ thể khỏe mạnh, trẻ trung.”

Tôi nói về thực tế là quá trình lão hóa làm suy giảm số lượng tế bào gốc và tích lũy các vấn đề di truyền tinh tế dẫn đến việc tổng hợp hạn chế hơn, cái mà tôi tin là rất cần thiết cho sức khỏe và sự trẻ trung. Rõ ràng là, với tôi, khi bạn có tế bào từ một nguồn trẻ trung – từ nguyên liệu nhau thai – trong điều kiện nuôi cấy và tiết ra các yếu tố vào môi trường, như trong huyết thanh hoặc trong môi trường ngoại bào, những yếu tố này cực kỳ quan trọng đối với tế bào để tạo thành phần cấu trúc và sinh học chính của các cơ quan và mô của chúng ta.

Nếu chúng ta có thể thay thế những yếu tố đó, khi chúng trở nên khiếm khuyết theo tuổi tác, chúng ta có thể nhận được nhiều lợi ích sinh học tương tự với việc khôi phục chất lượng của những bể chứa tế bào gốc đó. Tôi tin rằng hai phương pháp lâm sàng là sự kết hợp hoàn hảo: một là, cung cấp các sản phẩm rất cụ thể dưới dạng các yếu tố hòa tan cho bệnh nhân; hai là, cung cấp các tế bào sống đặc biệt có thể cư trú vĩnh viễn hoặc thoảng qua, nhằm cung cấp các yếu tố bị mất hoặc giảm về số lượng trong cơ thể lão hóa.

Bạn có quần thể tế bào gốc càng khỏe mạnh và năng động, với nồng độ sản phẩm tiết ra ở ngoại bào dồi dào thì bạn càng có nhiều khả năng duy trì một cơ thể khỏe mạnh, trẻ trung.

**NR:** Vì sự nhầm lẫn với phôi thai và các tế bào gốc phôi có thể gây ung thư, anh có thể trao đổi thêm về sự an toàn trước sự nhận thức ung thư với MSCs sau sinh?

**RH:** Chắc chắn rồi. Trong 20 năm qua, chúng tôi đã nhận ra rằng các tế bào gốc có nguồn gốc từ tủy xương trưởng thành khỏe mạnh hoặc từ trẻ sơ sinh khỏe mạnh có thể được cung cấp cho người nhận về cơ bản không có nguy cơ gây ra bất kỳ tác dụng phụ đáng kể nào. Những tế bào này cực kỳ ổn định, không cư xử theo cách bất thường, chiếm chỗ tạm thời

*trong nhiều trường hợp, phản hồi tín hiệu cục bộ và tiết ra các yếu tố và sản phẩm có lợi cho người nhận.*

*Tôi tin rằng một số nghiên cứu được thực hiện bởi các đồng nghiệp của chúng ta, những người đang điều trị các rối loạn chuyển hóa di truyền, thay thế một hệ thống phần mềm sinh học bị lỗi với hệ thống có thể sản xuất và tiết ra các yếu tố thích hợp, có thể phục hồi sức khỏe, đảo ngược hoặc thay đổi lịch sử tự nhiên của một căn bệnh. Đó là bằng chứng rất rõ ràng rằng các sản phẩm này hoạt động theo cách thích ứng với môi trường mà chúng tự tạo ra, và chúng không hoạt động một cách quá mức khiến người nhận gặp rủi ro.*

**NR:** Anh có muốn chia sẻ thêm điều gì để kết thúc phần phỏng vấn này không?

**RH:** Tôi rất vui khi được làm việc với anh dưới bất kỳ hình thức, phương thức hoặc cách tiếp cận nào, và tôi tin rằng lĩnh vực của chúng ta thực sự có thể hưởng lợi từ tất cả các con đường đang hướng tới để đáp ứng các tiêu chuẩn cao mà chúng ta mong muốn đối với các sản phẩm này, và từ việc đánh giá liên tục sự kết hợp giữa kinh nghiệm lâm sàng với các dữ liệu để nó phát triển cả về quy mô và chất lượng. Chúng ta cuối cùng cũng bước đến ngưỡng của thập niên y học tế bào. Tôi rất vui khi được làm việc với anh và các đồng nghiệp khác của chúng ta.

## **Quy trình lựa chọn tế bào**

Phòng thí nghiệm của chúng tôi, Medistem Panama, Inc., là phòng thí nghiệm duy nhất ở Tây bán cầu được cấp phép hoàn toàn bởi chính phủ để phân lập, sản xuất, lưu trữ và sử dụng để điều trị bằng tế bào gốc có nguồn gốc từ tủy xương, mô mỡ và cuống rốn. Chúng tôi đã được cấp phép bởi Bộ Y tế Panama. Phòng thí nghiệm rộng 8.000 foot vuông<sup>[6]</sup> của chúng tôi sử dụng các thiết bị hiện đại được chứng nhận ISO và tuân theo các quy định Thực hành Sản xuất tốt (GMPs) hiện hành, đáp ứng các tiêu chuẩn của các phòng thí nghiệm tốt nhất tại Hoa Kỳ.

Qua nhiều năm điều trị bệnh nhân mắc bệnh mãn tính, chúng tôi nhận thấy rằng một số bệnh nhân có hiệu quả điều trị cao hơn và vượt qua những bệnh nhân khác. Sự phục hồi kỳ diệu đã diễn ra một cách thường xuyên. Các bệnh nhân khác đã

cải thiện sau khi điều trị, nhưng sự phục hồi của một số bệnh nhân làm chúng tôi kinh ngạc. Đến thời điểm này, chúng tôi đã điều trị đủ số lượng bệnh nhân để có thể xem xét toàn diện hoạt động của các tế bào nhằm xác định xem một số tế bào có hoạt động tốt hơn các tế bào khác hay không.

Chúng tôi phân tích lại các tế bào được sử dụng trong các trường hợp rất thành công. Chúng tôi phát hiện chúng gần như hoàn toàn giới hạn ở sáu dòng tế bào đặc biệt. Sau đó, chúng tôi so sánh các tế bào đó với sáu dòng tế bào của các trường hợp thành công vừa phải và sáu dòng tế bào fibroblast, không có hoạt tính nào cả. Chúng tôi tiến hành sàng lọc những tế bào đó, sử dụng sàng lọc thông lượng cao, để tiết ra hơn 1.100 phân tử.

Sự khác biệt nổi bật là có một dấu ấn phân tử có ý nghĩa rõ rệt trong các tế bào từ sáu dòng được đưa ra cho các trường hợp rất thành công so với hai nhóm còn lại. Tôi gọi những tế bào hiệu quả cao này là tế bào vàng Riordan.

Quá trình sàng lọc này mất hai năm rưỡi vì chúng tôi lần đầu tiên nuôi cấy các tế bào dưới dạng 2 chiều, hay là trên các bề mặt phẳng với các tế bào nhân đồi cạnh nhau. Mặc dù đây là tiêu chuẩn chung, nhưng đó là quy trình phụ thuộc vào không gian và môi trường nuôi cấy mà chúng tôi đang nỗ lực cải tiến. Các tế bào phụ thuộc vào vị trí bám dính, vì vậy chúng đòi hỏi một diện tích bề mặt lớn để phát triển. Từ đó, chúng tôi đã nuôi cấy các tế bào trong các bioreactor cho phép các tế bào nhân lên trong không gian 3 chiều, một công nghệ tiên tiến cho phép chúng ta tăng sinh nhiều tế bào hơn trong môi trường ít hơn, với mật độ vừa phải. Chúng tôi đã trải qua hơn một năm sàng lọc để đảm bảo rằng dấu ấn phân tử của các tế bào vàng Riordan được bảo quản trong quá trình nuôi cấy ở 3 chiều. Các dấu ấn phân tử này đã được bảo tồn. Trên thực tế, nó thậm chí còn rất rõ ràng.

Đây là lần đầu tiên trong lịch sử mà một ai đó đã có thể phân tích lại xem MSCs nào có hoạt tính tốt hơn. Tôi muốn nói rằng không phải tất cả MSCs đều có tiềm năng như nhau. Nếu bạn

chọn một đội bóng rổ, bạn muốn tôi hay LeBron James, có lẽ là cầu thủ bóng rổ giỏi nhất mọi thời đại, ở trong đội bóng của bạn? Chúng ta đều là con người, nhưng khả năng của chúng ta không giống nhau. Điều này tương tự với MSCs. Một số sẽ hoạt động tốt hơn những quần thể khác. Đó là lý do tại sao chúng tôi đã làm việc để chọn các tế bào tốt nhất nhằm sử dụng cho những bệnh nhân bị bệnh mãn tính. Ngày nay chúng tôi có thể phân tích dữ liệu của các kết quả hiện tại. Chúng tôi là công ty tế bào gốc duy nhất có dữ liệu để thực hiện việc đó.

Công nghệ mới này cho phép chúng ta tiếp tục phát triển tế bào gốc hiệu quả hơn, một yếu tố quan trọng cho việc sử dụng MSCs ở quy mô lớn cho bệnh nhân. Với chi phí liều lượng hàng ngàn đô la, MSCs vẫn chưa thể phục vụ số lượng lớn bệnh nhân cần điều trị như vậy. Chúng tôi là nhà sản xuất tế bào gốc đầu tiên phát triển các tế bào này theo phương pháp nuôi cấy 3 chiều và đang có những bước tiến quan trọng hướng tới mục đích cuối cùng là tiếp cận được quần thể dân số rộng lớn hơn.

Bây giờ phòng thí nghiệm của chúng tôi đã thiết lập phương pháp tạo MSCs - tế bào vàng Riordan, chúng tôi kiểm tra các tế bào thu nhận được để đảm bảo rằng chúng tôi chỉ sử dụng những tế bào có dấu ấn phân tử tốt nhất. Trong số 100 dây rốn mà chúng tôi nhận được, chúng tôi hiện chỉ sử dụng chưa đến 10 mẫu.

### **Quy trình lựa chọn bệnh nhân**

Tại Viện Tế bào gốc, chúng tôi xử lý một số bệnh lý mà chúng tôi đã phát triển các quy trình lâm sàng được phê duyệt của cơ quan xem xét (IRB) và được theo dõi cẩn thận. Các bệnh lý bao gồm viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh thoái hóa khớp, đa xơ cứng, tổn thương cột sống, chứng tự kỷ, bại não và suy tim. Chúng tôi cũng thường nhận được yêu cầu điều trị cho những người bị các bệnh lý khác mà chúng tôi hiện chưa áp dụng cho bệnh nhân, bao gồm chứng teo cơ xơ cứng (ALS), bệnh Alzheimer, chứng loạn dưỡng cơ Duchenne, Parkinson và đột quỵ. Chúng tôi tin rằng tế bào gốc gieo niềm hy vọng cho một

loạt bệnh mãn tính. Thế nên việc điều trị bằng tế bào gốc như là một phương tiện để lấy tiền của bệnh nhân thì không phải là mục tiêu của chúng tôi. Chúng tôi đang tham gia vào việc cắt giảm thuốc men và đang say sưa thu thập dữ liệu để có thể tiếp tục áp dụng phương pháp điều trị này cho các bệnh lý và bệnh nhân thích hợp.

## Follistatin – Sửa Chữa Và Xây Dựng Lại

Một trong những phân tử được tiết ra với số lượng cao hơn bởi các tế bào vàng Riordan là phân tử follistatin. Follistatin có liên quan đến việc sửa chữa và xây dựng lại mô và được biết là có tính năng kháng viêm. Nó hiện đang được nghiên cứu về khả năng làm tăng trưởng cơ bắp. Follistatin là một chất ức chế tự nhiên đối với myostatin, chất ức chế sự phát triển cơ bắp. The Blue Belgian Bull, được nuôi để giảm mức độ myostatin, cho một cái nhìn tổng quan về việc ức chế myostatin, có thể làm tăng sự phát triển cơ bắp đến mức độ ấn tượng.



Bản quyền hình ảnh của Getty images, do NH Riordan cung cấp.

Quá trình lựa chọn bệnh nhân của chúng tôi liên quan đến việc xem xét kỹ lưỡng tiền sử y khoa và quy trình lựa chọn nghiêm ngặt để chúng tôi có thể chắc chắn rằng bệnh nhân của chúng tôi có thể tận dụng tối đa việc điều trị của họ. Ví dụ, chúng tôi thường chỉ điều trị bệnh đa xơ cứng tiến triển và tái

phát nhiều lần; những bệnh nhân bị chấn thương cột sống trong vòng mười năm qua (càng gần đây càng tốt) và những người bệnh ổn định về mặt y tế; bệnh nhân tự kỷ và bại não dưới 18 tuổi; và bệnh nhân suy tim có phân suất tổng máu từ 10 trở lên. Bệnh nhân phải được xác định không bị ung thư trong ít nhất năm năm và bị nhiễm trùng hoặc vết thương hở. Những tiêu chuẩn này giúp chúng tôi xác định những bệnh nhân sẽ được hưởng lợi nhiều nhất từ việc điều trị.

## Chương 6

# CHẨN THƯƠNG CỘT SỐNG – GIẢI PHÁP SỬA CHỮA TỐI QUAN TRỌNG

Juan Carlos Murillo là một phi công giàu kinh nghiệm, khéo léo trong việc điều hướng một chiếc máy bay nhỏ. Anh được một nhiếp ảnh gia National Geographic, người muốn chụp ảnh thung lũng núi Pacayas ở Costa Rica, thuê vào tháng 5 năm 2008. Một ngày đầy mây và máy bay bị gió thổi bay, nhưng Juan Carlos và hành khách của anh ta vẫn đang trong tình trạng rất ổn định trên thung lũng và gần với những đỉnh núi cao nhất. Đột nhiên, sau hai giờ đồng hồ, Juan Carlos biết rằng có gì đó không ổn. Chiếc máy bay đã phải chịu đựng sự nhiễu loạn trong suốt thời gian đó và nó bắt đầu mất dần độ cao. Trong lúc đang vật lộn cùng với chiếc máy bay, anh cảnh báo nhiếp ảnh gia chuẩn bị hạ cánh khẩn cấp.

Juan Carlos vật lộn với chiếc máy bay, cố gắng hết sức để tạo ra tác động tối thiểu nhất có thể – những gì các phi công gọi là mất kiểm soát. Bụng của máy bay trượt hai lần trên thung lũng trước khi nó dừng lại ở gần một khu vực đông dân cư. Chiếc máy bay nhanh chóng được bao quanh bởi mọi người. Khi Juan Carlos đợi xe cứu hộ đến, anh nghĩ anh và hành khách của mình sẽ ổn vì cẳng chân và bàn chân của họ, thường là những nơi bị thương trước tiên trong một vụ va chạm, vẫn còn nguyên vẹn. Nhưng khi chiếc trực thăng đến để đưa họ đến bệnh viện và đội y tế khẩn cấp được điều động để đưa anh ra khỏi buồng lái, Juan Carlos nhận ra rằng có điều gì đó không ổn với cái lưng của mình.

Tại bệnh viện, kết quả MRI cho thấy các đĩa cột sống ở phần lưng phía dưới – tại đốt sống L1 và L2 – đã hoàn toàn bị nghiền nát. Chúng không còn gì cả. Các bác sĩ vội vã đưa anh vào phẫu

thuật để ổn định cột sống, nhưng họ phải ngừng ca phẫu thuật giữa chừng vì anh ấy bị chảy máu. Ngày hôm sau, anh có thêm hai ca phẫu thuật nữa, một ca để ngăn chặn chảy máu và ca kia giúp ổn định lưng của anh. Một tuần rưỡi sau đó, bác sĩ của anh chuyển anh đến một bệnh viện chăm sóc dài hạn, nơi anh ở lại thêm năm tuần nữa nhưng không có tiến triển nhiều trong việc cảm nhận từ thắt lưng trở xuống. Khi anh xuất viện vào cuối thời gian nản lòng đó, vẻ bế ngoài của các nhân viên nói với anh những gì họ tin là tiên lượng của anh. Bác sĩ của Juan Carlos nói rằng anh ấy sẽ không bao giờ đi lại được nữa.

Ngay lập tức sau tiên lượng ảm đạm ở bệnh viện thứ hai, anh ấy đã kiểm tra tại một bệnh viện phục hồi chức năng khác, có vẻ như nó có thể mang lại một chút tia hy vọng. Ở đó, họ cố định anh bằng một sợi dây nịt và gắn chặt vào một thiết bị hỗ trợ. Thay vì bay cao hơn một dặm trên mặt đất trong một chiếc máy bay như những gì anh đã quen làm, điều duy nhất anh có thể thấy trong suốt sáu tuần lưu trú ở bệnh viện là trần nhà trên giường bệnh của anh. Khi anh xuất viện, các bác sĩ lại nói họ rất tiếc, Juan Carlos sẽ không bao giờ có thể đi lại được nữa.

Không nản lòng, Juan Carlos đã đăng ký một khóa học theo nhu cầu tại phòng khám của một nhà vật lý trị liệu rất tài năng, Eugenia Paris, chuyên về chấn thương cột sống. Điều mà Juan Carlos không biết khi cam kết làm việc với Eugenia là cô ấy là một người ủng hộ tích cực việc sử dụng liệu pháp tế bào gốc. Tôi đã gửi bệnh nhân bị chấn thương cột sống đến trung tâm vật lý trị liệu của cô từ khi phòng khám của chúng tôi bắt đầu điều trị bệnh nhân chấn thương cột sống bằng tế bào gốc, nhưng Eugenia đã chủ trương điều trị trước đó.

Eugenia có một bệnh nhân bị chấn thương cột sống đã đến Đức để điều trị tế bào gốc và nhận thấy có một số cải thiện trong tình trạng của mình. Như cô nói, đối với một chấn thương cột sống, một chút tiến triển cũng là một sự kiện lớn đối với hầu hết bệnh nhân. Bệnh nhân không thể cử động hoàn toàn, và sau đó họ có thể điều khiển “cần điều khiển”, hoặc đứng trong bếp với

sự hỗ trợ của nạng trong khi vợ/chồng họ chuẩn bị bữa tối, thật vui mừng với những tiến bộ này. Hầu như từ khi Juan Carlos đến phòng khám của Eugenia, cô khẳng định rằng anh hãy thử liệu pháp tế bào gốc cho chấn thương của mình. Trong thực tế, lần đầu tiên Eugenia gặp Juan Carlos, quan điểm của cô mâu thuẫn với những gì mà các chuyên gia y tế khác dự đoán. “Bạn sẽ đi lại được”, cô nói. “Đừng lo”.

Lúc đầu, Juan Carlos không thể chịu đựng được. Gia đình anh đã gửi anh đến một số bác sĩ tâm thần để giúp anh đổi mặt với thực tế đáng buồn rằng anh sẽ không thể đi lại được nữa. Khi anh nói với cha mình, một bác sĩ sản khoa đáng kính ở Costa Rica, về lựa chọn tế bào gốc, cha anh rất nghi ngờ. Ông ấy chưa bao giờ nghe nói về các phương pháp điều trị mà chúng tôi đang làm và nghi ngờ rằng chúng có thể làm hại con trai ông ấy. Sau tất cả, cha của Juan Carlos đã chi tiền cho con trai mình đi du lịch đến Miami và tham khảo ý kiến của một số chuyên gia chấn thương cột sống danh tiếng nhất trên thế giới. Các bác sĩ ở đó đã kiểm tra MRI của Juan Carlos và lặp lại những dự đoán vô vọng như các bác sĩ ở Costa Rica.

Eugenia không bị khuất phục. Cô đưa ra các lập luận với Juan Carlos trong hai tháng, cố gắng thuyết phục anh ấy rằng việc điều trị của chúng tôi ít nhất sẽ không gây tổn hại gì và, bởi vì anh ấy còn quá trẻ và hoạt động tích cực, có cơ hội cải thiện đáng kể. Cô biết anh ấy là một ứng cử viên tốt cho việc điều trị bằng tế bào gốc.

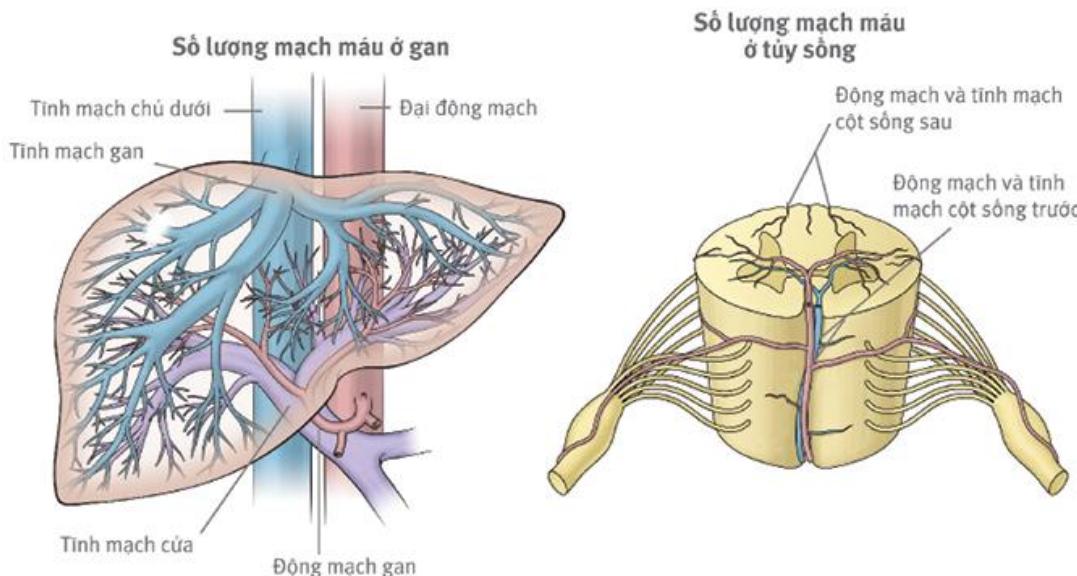
Tôi đã quyết định khi chúng tôi thiết lập phòng khám ở Costa Rica rằng chúng tôi sẽ điều trị một bệnh nhân địa phương miễn phí cho mỗi 20 bệnh nhân trả tiền mà chúng tôi đã nhận. Tôi đã quyết định Juan Carlos là một trong những người may mắn đó, và anh ấy đã thuyết phục gia đình rằng đây là bước tốt nhất tiếp theo, trên thực tế là bước duy nhất có thể hy vọng cho cơ hội phục hồi.

Khi bị một chấn thương cột sống, như đã xảy ra với Juan Carlos, các tác động kéo các sợi thần kinh ra xa nhau và gây áp

lực lên cột sống sẽ làm tổn thương các mạch máu và dây thần kinh. Áp lực lên tủy sống tăng lên và, như Juan Carlos đã trải qua, có một sự mất máu nặng. Với tủy sống cạn kiệt máu và tràn ngập hóa chất từ các màng bị phá vỡ, đáp ứng miễn dịch của cơ thể nhanh chóng hình thành mô sẹo để bảo vệ khu vực đó. Đây là lý do tại sao các chuyên gia chấn thương tủy sống thường cố gắng sửa chữa khu vực càng nhanh càng tốt – trước khi cột sống bị tổn thương hình thành mô sẹo ở bên trong.

Cho đến gần đây, thực sự không gì có thể thực hiện đối với chấn thương cột sống. Khi bị chấn thương này, bệnh nhân sẽ phải chịu tàn phế trong suốt quãng đời còn lại. Xuất phát từ một quan điểm tiến hóa cho rằng cơ thể đặt năng lượng và nguồn lực lớn vào việc tạo ra cái lồng tuyệt vời, đầy xương chắc chắn, xung quanh tủy sống (cột sống), đây có lẽ là một sự lãng phí tài nguyên khi đặt một nồng độ cao MSCs trong tủy sống với tất cả “hàng rào” bảo vệ đã được xây dựng. (Điều này tương tự như những gì đã xảy ra với vitamin C. Tại một thời điểm trong lịch sử tiến hóa của chúng ta, con người đã mất khả năng sản xuất vitamin C vì chúng ta tiêu thụ đủ lượng vitamin C từ thực phẩm. Mẹ Thiên Nhiên không bao giờ lãng phí.) Mật độ mao mạch của chất trắng chỉ bằng 1/5 chất xám [1]. Mật độ mao mạch của chất xám trong tủy sống thấp hơn khoảng 3 lần so với mô gan và 10 lần so với mô tim [2]. Vì vậy chúng ta có thể giả định rằng, vì tất cả MSCs sống trên mao mạch, trong một chấn thương tủy sống, ít MSCs hơn được giải phóng, đó là lý do tại sao cột sống không thể tái tạo hoàn toàn. Điều này có sự tương phản sắc nét với gan, gần như có thể tái tạo toàn vẹn [3, 4, 5].

## So sánh số lượng mạch máu



*So sánh số lượng mạch máu trong gan (dày đặc mạch máu) và ở cột sống (thưa thớt mạch máu).*

Chúng tôi đã có kết quả trong việc sử dụng tế bào dây rốn để điều trị chấn thương cột sống, nhưng cha của Juan Carlos vẫn không đồng ý với việc điều trị. Ông ấy không muốn con trai mình sử dụng một phương pháp điều trị mà ông xem là chưa được chứng minh, một phần bởi vì ông chưa từng nghe về nó ở trường y khoa. Cuối cùng, Juan Carlos đã thuyết phục cha mình rằng đó là cuộc sống của anh và, trong bộ dạng hiện tại, anh không còn gì để mất. Cha của anh tôn trọng mong muốn của con trai mình và thậm chí cung cấp dây rốn từ bệnh nhân của mình để điều trị. Khi chúng tôi nhận được dây rốn, chúng tôi thu nhận và tăng sinh tế bào gốc để sửa chữa cột sống bị hư hại, tương tự với những gì chúng tôi đang tiếp tục thực hiện tại các phòng khám ở Panama hiện nay. Các tế bào gốc được tiêm vào tĩnh mạch và tiêm trực tiếp (tiêm vào cột sống). Chúng tôi đã bổ sung thêm việc sử dụng tủy xương đậm đặc vào quy trình mà Juan Carlos được điều trị. Vì vậy, ngoài các tế bào dây rốn, các tế

bào tủy xương được đưa vào bằng cả tĩnh mạch và cột sống. Chấn thương cột sống là bệnh lý duy nhất chúng ta phải điều trị bằng tủy xương. Có một số nghiên cứu hiện nay cho thấy các tế bào tập trung từ tủy xương của bệnh nhân là liệu pháp duy nhất có thể cải thiện chức năng của bệnh nhân bị tổn thương tủy sống. Lý do chính chúng tôi sử dụng tủy xương là bởi vì ngoài việc chứa MSCs, nó còn giàu tế bào CD34+ và tế bào tiền thân nội mô (EPCs). Cả hai loại tế bào đều có khả năng kích thích tăng trưởng mạch máu mới. Hầu hết các tổn thương tủy sống là chấn thương và dẫn đến mất máu trong vùng tủy sống, nơi có rất ít mạch máu so với các mô và cơ quan khác. Việc tạo ra các mạch máu mới bằng những tế bào này là rất quan trọng để kích thích sự hồi phục.

## Tế Bào Gốc Trung Mô Trong Chấn Thương Cột Sống

Tủy sống là một bó thần kinh dài, tinh tế, được bọc và bảo vệ bởi các đốt sống và phân đoạn thành các vùng theo vị trí của các dây thần kinh: C1 đến C8 (cổ), T1 đến T12 (ngực), L1 đến L5 (thắt lưng), và S1 đến S5 (xương cùng). Một chấn thương tủy sống (SCI) xảy ra khi mô bị rách, bầm tím, hoặc bị nghiền nát trong một tai nạn (chấn thương), hoặc do sự tiến triển của bệnh, hoặc rối loạn (không chấn thương). Nguyên nhân thường gặp của SCI là chấn thương thể chất.

Hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) được sử dụng trong SCI để xác định mức độ và cấp độ của tổn thương. Mức độ chấn thương phụ thuộc vào đốt sống (ví dụ: C3, T10). Một SCI toàn bộ là khi không có chức năng nào được đánh giá ở dưới mức độ chấn thương; trong khi đối với một SCI cục bộ, một số chức năng giới hạn vẫn còn có thể sử dụng. Thang đo bao gồm đo lường giới hạn cử động và cảm giác (thang đo ASIA, MEP/SSEP) và chất lượng cuộc sống (ADL, SF-36, ODI) ở bệnh nhân SCI.

Những thay đổi về chức năng vận động và cảm giác thường nhận thấy được sau chấn thương cột sống, gây ra bởi sự mất tế bào thần kinh và sợi trực, cũng như viêm và tổn thương lớp vỏ bảo vệ dây thần kinh – còn được gọi là vỏ myelin (demyelination) [6]. Khả năng giao tiếp dưới mức chấn thương là một sự mất mát đáng kể về chất lượng cuộc sống và nhiều biến chứng khác có thể phát sinh, chẳng hạn như cảm giác quá

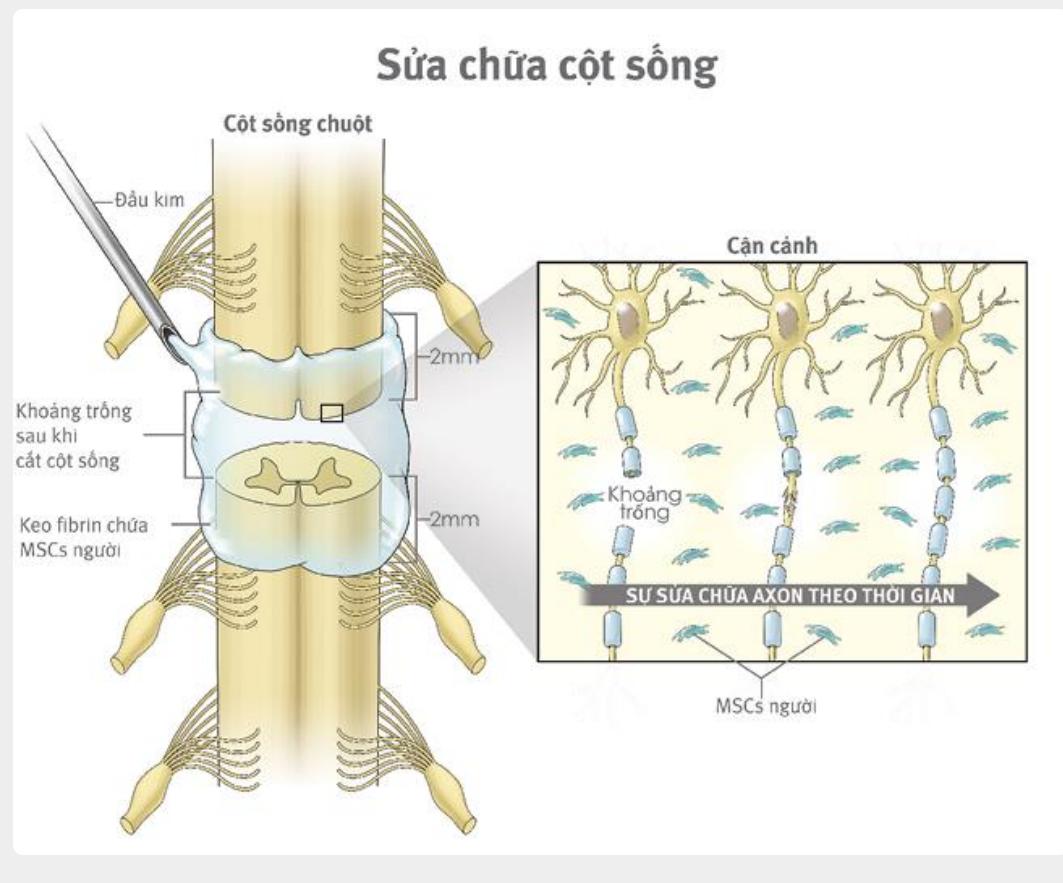
*nhạy cảm, đau không cảm giác, đau lan tỏa dọc theo các sợi cơ bị tổn thương, co cơ không tự chủ hoặc hành động lặp đi lặp lại, nhiễm trùng đường hô hấp, mất mật độ xương, tổn thương cơ bắp, loét áp lực và các vấn đề về chức năng tình dục [7].*

Các nhà nghiên cứu tại Đại học Cambridge ở Vương quốc Anh, Đại học Purdue ở Indiana và Đại học Washington ở St. Louis đã thành công trong việc điều trị chấn thương cột sống ở chó và chuột bằng tế bào gốc. Họ đã “gắn thẻ” các tế bào với một đánh dấu phóng xạ để có thể theo dõi vị trí các tế bào cư trú trong cơ thể khi chúng di chuyển theo dòng máu. Họ theo dõi thấy chúng đến nơi xảy ra chấn thương, nơi mà một số yếu tố tăng trưởng được phân phối liên tục nhằm hỗ trợ sửa chữa cột sống bị hư hỏng. Một số nhà nghiên cứu khác tìm hiểu về cơ chế tái tạo cột sống theo hướng các đáp ứng phức tạp của hệ thống miễn dịch. Tổn thương cột sống kích hoạt phản ứng tự miễn để cố gắng bảo vệ các tế bào thần kinh khác khỏi bị hư hại. Rõ ràng là để giúp sửa chữa cột sống của con người, MSCs sẽ phải phục vụ nhiều chức năng: cung cấp các yếu tố tăng trưởng cho cột sống giúp tái tạo tế bào, giảm sẹo và viêm, và “tắt” hoặc điều chỉnh các phản ứng miễn dịch không phù hợp.

Sửa chữa tủy sống là rất quan trọng để phục hồi khả năng vận động và chức năng. Khả năng tái tạo, kháng viêm và tạo mạch của các tế bào gốc trung mô (MSCs) đã thu hút nhiều mối quan tâm nghiên cứu tiền lâm sàng đối với bệnh lý SCI. Lý do điều trị bệnh nhân SCI đầu tiên của chúng tôi vào năm 2007 xuất phát từ báo cáo về một trường hợp ở Hàn Quốc, trong đó bệnh nhân được điều trị bằng tế bào gốc máu cuống rốn có thể di chuyển hông và cảm nhận làn da hông của mình sau 15 ngày điều trị [8]. Sau đó, cô ấy có thể nâng cả hai chân lên khoảng một centimet, và hoạt động cơ bắp xung quanh hông của cô ấy dần được cải thiện. Các xét nghiệm được thực hiện 41 ngày sau khi điều trị cho thấy sự tái sinh của tủy sống tại chỗ bị thương và bên dưới nó. Điều này đã được hỗ trợ bởi một số nghiên cứu trên mô hình chuột được điều trị bằng tế bào gốc có nguồn gốc từ cuống rốn người, cho thấy sự cải thiện chức năng và phục hồi của mô tủy sống [9, 10, 11, 12]. Trong những trường hợp này, các tế bào sống sót mà không ức chế miễn dịch, di chuyển đến các vị trí bị chấn thương, và tăng cường sự phục hồi một cách đáng kể. Điều trị bằng MSCs tủy xương cũng đã được chứng minh là an toàn và khả thi trong điều trị SCI [13, 14].

Có lẽ thử nghiệm trên động vật đầu tiên trong việc điều trị SCI được công bố vào năm 2008, bao gồm lý do sử dụng các tế bào này trong việc tái tạo tủy sống và một nghiên cứu được thiết kế nhằm chứng minh

rằng hiệu quả điều trị đến từ các chất tiết của tế bào gốc chứ không phải do các tế bào gốc biệt hóa thành mô cột sống [15]. Các nhà nghiên cứu đã cắt đứt hoàn toàn tủy sống của chuột và sau đó đặt các tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ cuống rốn của con người qua keo fibrin bao phủ mỗi đầu bị cắt đứt. MSCs đã đến nơi bị thương, tiết ra các protein kích thích quá trình tái tạo, chống viêm, và điều hòa đáp ứng miễn dịch theo cách mà tủy sống có thể tái sinh. MSCs chỉ đơn giản là kích thích quá trình sửa chữa tự nhiên. Như đã đề cập nhiều lần trong cuốn sách này, các lợi ích của MSCs là do các chất tiết ra của chúng, chứ không phải là trở thành một loại mô khác. Một đóng góp quan trọng của nghiên cứu này là MSCs có nguồn gốc từ cuống rốn không bị thay đổi (không được cảm ứng trở thành tế bào mô cột sống) đã phát huy vai trò tốt hơn trong quá trình sửa chữa so với những tế bào được cảm ứng. Quan trọng hơn, bởi vì các tế bào là của con người, chúng có thể được nhận dạng trong mô. Sau khi các dây thần kinh cột sống tái sinh, các tế bào của con người chỉ được tìm thấy giữa các sợi tái sinh và không phải là một phần của tủy sống. Nó không phải là những tế bào cần thiết để chữa lành, bạn thấy đấy, mà đúng hơn, đó là những gì mà chúng tiết ra.



*Chuyển thể từ dữ liệu của Yang và cộng sự. Transplantation of human Umbilical Mesenchymal stem cells from Wharton's jelly after complete transection of the rat spinal cord. PLoS One.*  
2008; 3(10): e3336

Nhiều năm sau những nghiên cứu ban đầu này, các kết quả điều trị của MSCs đối với SCI vẫn đang được chứng minh [16, 17, 18]. Một xem xét tổng quan gần đây đã thảo luận về 21 nghiên cứu trên động vật nhằm chứng minh hiệu quả của MSCs trong các mô hình tiền lâm sàng, với những cải thiện đáng kể về khả năng cử động, chức năng giác quan và chức năng vận động [19]. Việc điều trị bằng MSCs cho SCI đã đi đến các thử nghiệm lâm sàng – một cuộc khảo sát của ClinicalTrials.gov trả về một số thử nghiệm MSCs đang diễn ra và chiêu mộ người tình nguyện [20, 21, 22, 23, 24]. Một thử nghiệm đã hoàn thành gần đây báo cáo kết quả cải thiện khả năng vận động ở 8 trong 14 bệnh nhân SCI được điều trị an toàn bằng MSCs cuống rốn, với những thay đổi đáng kể trong số điểm ASIA, như: khả năng cử động, chức năng giác quan trước và sau khi điều trị [25]. Các thử nghiệm lâm sàng khác với MSCs tủy xương cũng cho thấy sự cải thiện trong số 50 đến 75% bệnh nhân [26, 27]. Theo kinh nghiệm lâm sàng của chúng tôi, điều trị SCI bằng MSCs dây rốn mang lại những thay đổi đáng kể về điểm số dấu hiệu đau và khả năng cử động, cũng như phục hồi chức năng ruột và tình dục, như chúng ta đã thấy với trường hợp của Juan Carlos [28].

Chúng tôi đang tiến hành một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I/II tại phòng khám ở Panama để đánh giá sự an toàn và hiệu quả của MSCs cuống rốn cung cấp theo đường tĩnh mạch và tiêm trực tiếp, và MSCs tủy xương tự thân cho bệnh nhân bị tổn thương tủy sống. Ngoài ra, chúng tôi đang trong quá trình bắt đầu một thử nghiệm lâm sàng MSCs cuống rốn kết hợp với Đại học Miami và Đại học Thomas Jefferson, được tài trợ bởi Quỹ Marcus [28].

Juan Carlos đã được điều trị đầu tiên vào tháng 10 năm 2008 và nhận thấy sự cải thiện rất tích cực trong các cơn đau thần kinh ảo của mình. Thang điểm đo mức độ đau theo thang điểm 10 đã giảm từ 10 xuống 3, và cậu ấy đã có thể ngừng sử dụng thuốc giảm đau có chất gây nghiện. Mãi cho đến lần điều trị thứ hai vào cuối tháng 2 năm 2009, Juan mới bắt đầu cảm thấy sự hoạt động của tế bào gốc trong việc phục hồi cảm giác của mình. Một tuần sau, vào đầu tháng 3, lần đầu tiên trong gần

một năm Juan Carlos bắt đầu cảm thấy cơ bắp ở chân co lại, và cậu ấy có thể cử động ngón chân. Trong liệu pháp vật lý trị liệu, Eugenia đã làm việc với Juan để anh ta có thể cử động được nhiều hơn, kích thích chân của cậu ấy bằng đầu dò điện tử – đột nhiên Juan bắt đầu có cảm giác ở đầu gối của mình.

Eugenia bắt đầu làm việc với Juan Carlos để giúp anh xây dựng lại sức mạnh cơ bắp. Juan đã giảm gần 50 pound<sup>[7]</sup> kể từ vụ tai nạn. Nằm trên giường và không thể kiểm soát bàng quang, anh ấy đã từng phải nằm trên nước tiểu của mình. Juan cảm thấy rất xấu hổ vì phải mặc tã. Cơ bắp của anh bắt đầu teo lại. Eugenia và nhân viên của cô đặt anh ấy lên một dụng cụ gồm các thanh song song để giúp anh đứng lên trong quá trình tập đi bộ. Họ hướng dẫn anh cách đặt trọng lượng cơ thể lên đôi chân của chính mình để giúp anh lấy lại khả năng kiểm soát các cơ bắp ở chân và tăng cường sức mạnh của chúng. Chỉ trong vài tháng, từ việc bước đi với sự giúp đỡ của một nhà trị liệu và dụng cụ hỗ trợ, anh ấy đã có thể đi lại bằng nạng, và cuối cùng là một cây gậy. Vào tháng 5 năm 2010, hai năm sau vụ tai nạn, Juan Carlos đã có thể đi lại mà không cần bất kỳ sự trợ giúp nào. Mùa hè năm đó, Juan đã có thể bay trở lại, và được đánh giá là một phi công thực thụ. Sự hồi phục của anh ấy thật tuyệt vời.

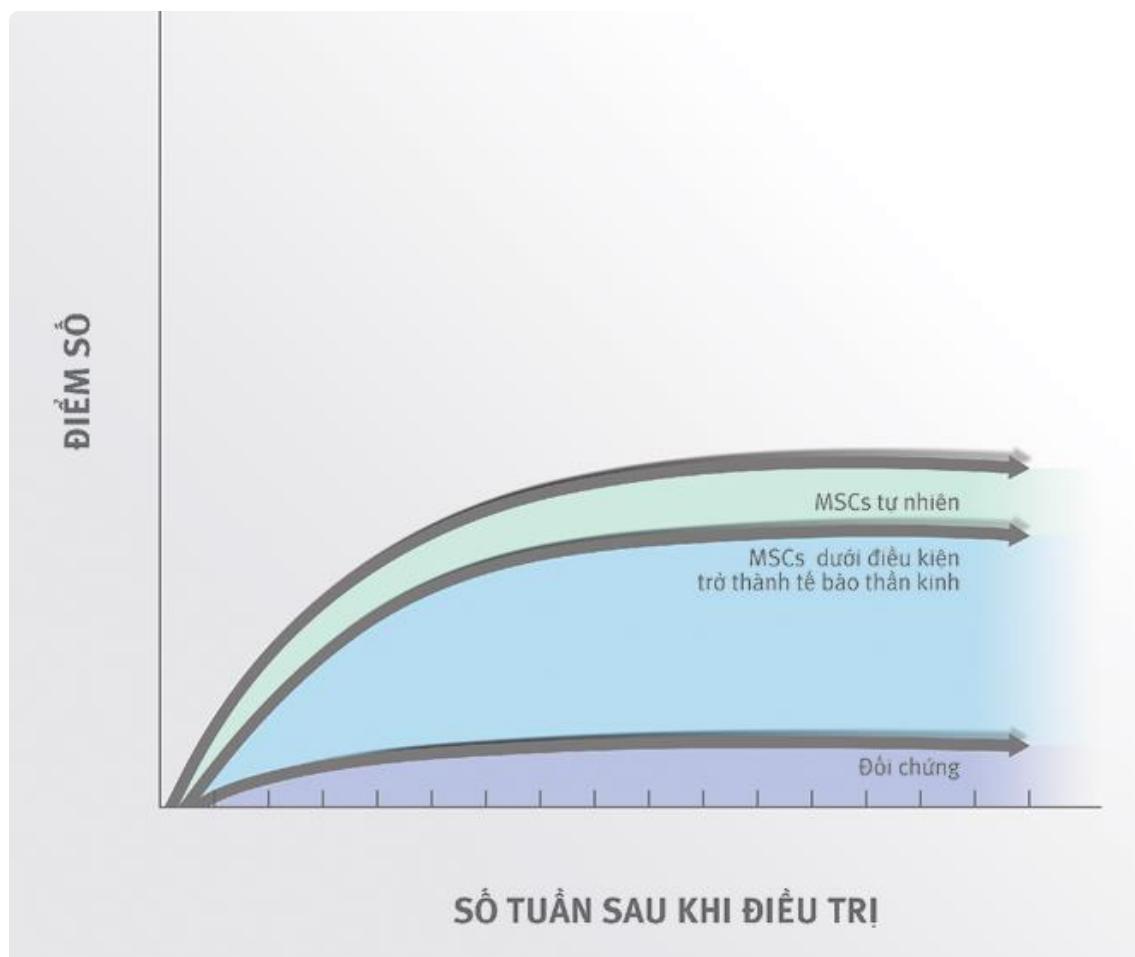
Trong thời gian Juan Carlos được điều trị, chúng tôi đã mở một phòng thí nghiệm mới tại Thành phố Tri thức của Panama, một khu vực quân sự được chuyển đổi nằm trong khu Kênh đào Panama cũ. Thành phố Tri thức là một nhóm các tổ chức học thuật, các công ty nghiên cứu và công nghệ, được chính phủ và các tổ chức phi chính phủ tài trợ. Đồng thời, chúng tôi đã mở Viện Tế bào gốc, một cơ sở y tế dựa trên nghiên cứu tại khuôn viên của bệnh viện Punta Pacifica.

Vào tháng 11 năm 2010, khi tôi đến thăm Viện Tế bào gốc, tôi đã đi uống rượu cùng một số nhân viên và một vài người bạn ở quán bar gần phòng khám. Thật bất ngờ, Juan Carlos tay trong tay cùng với vị hôn thê đáng yêu bước vào. Với ba phương pháp điều trị bằng các mũi tiêm tế bào gốc cuống rốn nhắm mục tiêu

một cách cẩn thận, Juan Carlos đã lấy lại được 90% những gì anh đã bị mất vì tai nạn.

*"Tôi biết điều này có vẻ giống như một phép lạ, và sẽ là điều kỳ diệu đối với hàng triệu người bị tổn thương cột sống khi họ biết rằng với sự kết hợp tế bào gốc trưởng thành và liệu pháp vật lý trị liệu, họ có thể 'lấy lại' cột sống, khả năng kiểm soát ruột, và chức năng tình dục một cách đầy đủ. Tuy nhiên, đây không phải là một phép lạ. Đó là khoa học cơ bản, đơn giản mà ngay cả một số chuyên gia có uy tín nhất trong chấn thương cột sống vẫn chưa thử."*

Tôi sẽ không bao giờ quên việc đưa ra sự thách đấu tại một trường đại học danh tiếng của Hoa Kỳ với các nghiên cứu tiên phong về chấn thương cột sống. Các nhà nghiên cứu chưa bao giờ nghe nói về tế bào cuống rốn hoặc tủy xương từ bệnh nhân hữu ích cho điều trị chấn thương tủy sống. Tôi đã trình bày sáu bài báo cho thấy lợi ích đối với con người trong việc điều trị (tức là phục hồi chức năng thần kinh) bằng tế bào cuống rốn và tế bào tủy xương. Họ không biết về các nghiên cứu, chỉ tập trung vào loại tế bào của chính nó, cái mà mang lại cho họ một danh sách các bằng sáng chế. Chúng bao gồm không chỉ loại tế bào mà còn là phương pháp để phân lập và nuôi cấy chúng.



*Chuyển thể từ dữ liệu của Yang và cộng sự. Transplantation of human Umbilical Mesenchymal stem cells from Wharton's jelly after complete transection of the rat spinal cord. PLoS One. 2008; 3(10): e3336*

Thông thường, đây là vấn đề lớn nhất trong nghiên cứu lâm sàng với mục đích điều trị bệnh – xung đột lợi ích. Thay vì tập trung vào những gì đang làm, ngành công nghiệp và học viện tập trung vào những gì họ sở hữu. Tôi đã thấy điều này với công ty của riêng tôi, Medistem Inc., một công ty giao dịch công khai tại Hoa Kỳ. Chúng tôi đã có bằng sáng chế và bằng sáng chế đang chờ xử lý về tế bào trung mô có nguồn gốc từ máu kinh nguyệt (còn được gọi là tế bào tái tạo nội mạc tử cung, hoặc ERC). Vào thời điểm đó, năm 2007, chúng tôi đã thực hiện một số nghiên cứu về suy tim. Chúng tôi đã có một nhóm đối tượng được điều trị bằng tế bào cuống rốn và phần lớn trong số họ cải thiện đáng kể. Ban giám đốc muốn thử sử dụng các tế bào máu kinh

nguyệt, và chúng tôi đã làm. Nhóm đối tượng này đã không đạt được kết quả khả quan như trước đó. Chúng tôi phải đưa họ trở lại và điều trị một lần nữa bằng các tế bào cuống rốn. Đó cũng là thời điểm tôi biết chúng tôi cần phải “chia tay” với công ty có trụ sở tại Hoa Kỳ, công ty này chỉ quan tâm đến việc quảng cáo những gì họ sở hữu. Tại Viện Tế bào gốc, chúng tôi chỉ quan tâm đến những gì tốt nhất cho bệnh nhân.

Khi tôi gặp Juan Carlos ở Panama cho lần điều trị thứ tư. Anh ấy vẫn bị một số vết thương ở mắt cá chân phải và một số điểm trên chân phải bị tê. Anh muốn xem liệu một liệu pháp khác có thể loại bỏ những vết thương cuối cùng của anh ấy không.

Juan Carlos đã có một sự cải thiện đáng kể. Anh ấy rất tự hào về những gì chúng tôi đã làm hết sức để đạt được điều đó và anh ấy quay lại để gặp chuyên gia nổi tiếng thế giới ở Miami, người đã nói với anh ấy rằng anh ấy sẽ không bao giờ có thể đi lại được nữa. Khi anh bước vào văn phòng bác sĩ để lấy lịch hẹn, vị bác sĩ đã không tin đó là anh. Và cha của anh ấy, bác sĩ sản khoa được đào tạo chính thống, người lúc đầu đã hoài nghi về việc điều trị bằng tế bào gốc, giờ đây đã hướng dẫn cho các bác sĩ khác và bệnh nhân của mình về liệu pháp này.

Năm 2009, Juan José Vallarino, khi đó chỉ mới 30 tuổi, đã vấp ngã xuống bờ sông, đập phần cổ xuống đất. “Nó giống như một cái gì đó vừa bị gãy”, Juan José nói. Anh gọi cho mẹ mình trên đường đến bệnh viện để nói lời tạm biệt, không chắc liệu anh có thể sống sót hay không. Tại bệnh viện, các bác sĩ đã xác định rằng anh bị tổn thương đốt sống C5, C6 toàn phần. Anh bị liệt hoàn toàn từ cổ trở xuống: “Tôi không biết khi nào tôi mới có lại cảm giác”. Sau khi phẫu thuật cột sống được mười một ngày, và xuất viện bảy ngày sau đó, anh phải ngồi xe lăn với sự khó khăn trong việc hít thở và không thể kiểm soát bàng quang hoặc ruột. Anh chỉ có thể cử động mắt và miệng.

Sau tám tháng điều trị vật lý trị liệu nghiêm khắc, và với sự giúp đỡ của hai người, nâng anh ấy lên, anh đã có thể đứng vững. Anh ấy đã di chuyển được cánh tay và có thể ngọ nguậy

một trong những ngón chân của mình. Nhưng anh ao ước được làm nhiều hơn. “Hai năm đầu tiên khá là tồi tệ”, anh ấy tâm sự.

Vào thời điểm anh ấy nghe nói về việc điều trị bằng tế bào gốc bốn năm sau đó, anh vẫn không thể tự điều khiển xe lăn của mình, chuyển mình từ ghế sang toilet, hoặc mặc quần áo. Anh ấy cũng không thể kiểm soát việc tiểu tiện và bị táo bón kinh niên. Cuộc sống anh ấy thật sự rất phụ thuộc. Anh ấy thức dậy vào buổi sáng, la hét vì các cơn đau dây thần kinh. “Nó giống như mức 15 của thang điểm 10”, anh nói về nỗi đau của mình. “Tôi cảm thấy dường như mình không ngủ được suốt bốn năm, đau đớn ở khắp mọi nơi”.

*“Khi bạn không thể cử động, giống như một cái cây, bạn chỉ chờ đợi để được cho ăn, tắm, mặc quần áo, và đặt lại vào chỗ cũ. Còn bây giờ thì mọi người có thể có cơ hội tốt hơn.”*

Sau lần điều trị tế bào gốc đầu tiên tại phòng khám ở Panama của chúng tôi, các cơn đau của anh đã giảm đi. Anh ấy có thể tự chuyển mình sang toilet và vào xe hơi. Anh có thể tự kéo mình lên khi cần và có thể tự mặc áo sơ mi. Anh ấy bắt đầu tập thể dục. “Kết hợp việc luyện tập cùng với liệu pháp tế bào gốc là rất tuyệt”, anh nói. Có lẽ tốt hơn cả là anh ấy đã kiểm soát được đường tiết niệu và ruột, cũng như chức năng cương dương.



Sau lần điều trị thứ hai hai năm sau đó, anh đã lấy lại được sự độc lập. Giờ anh có thể sống một mình. Anh hoàn toàn có thể tự ăn, tự mặc đồ và sử dụng một khung tập đi để đi lại quanh nhà và đi ra ngoài. “Khi tôi đứng lên, tôi có thể cảm nhận được cơ mông và cơ lưng của tôi co lại. Bây giờ tôi có thể cầm nắm, trong khi trước đây là không thể”. Anh tiếp tục luyện tập hai lần mỗi ngày, năm ngày một tuần. “Mọi trường hợp đều có ích, những gì tế bào gốc đã làm với tôi thì thật tuyệt vời. Nhưng bạn phải nỗ lực rất nhiều”. Anh ấy nói đúng. Bệnh nhân chấn thương cột sống của chúng tôi phải trải qua một chế độ tập luyện thể chất chuyên sâu mà chúng tôi khuyên họ nên theo dõi lâu dài khi họ trở về nhà.

Juan José rất hào hứng về những tiến triển cùng với tế bào gốc. “Khi bạn không thể cử động, giống như một cái cây, bạn chỉ chờ đợi để được cho ăn, tắm, mặc quần áo và đặt lại vào chỗ cũ. Còn bây giờ thì mọi người có thể có cơ hội tốt hơn”.

\*\*\*

Bệnh nhân chấn thương cột sống đầu tiên mà chúng tôi từng điều trị là một thanh niên 23 tuổi, đến từ Florida, vào năm 2007. Tai nạn xe máy ba tháng trước đó đã làm cậu ấy bị liệt từ đốt sống T4, ở phần ngực. Cậu ấy đến phòng khám của chúng tôi cùng với bác sĩ của mình và yêu cầu được điều trị, cậu ấy bị cột chặt vào xe lăn bởi vì cậu không thể kiểm soát phần bụng và dây chằng có tác dụng giữ mình ngồi thẳng.

Cậu ấy đã được điều trị 11 ngày, và trước khi rời đi, cậu ấy đã có thể tự nghiêng người từ bên này sang bên kia và ngả về phía trước. Cậu đã có lại cảm giác và khả năng cử động bên dưới phần hông, lần đầu tiên có thể tự chuyển mình ra khỏi giường và vào xe lăn. Cậu ấy đã trở lại một năm sau đó cho các trị liệu khác và có được nhiều chức năng tốt hơn, bao gồm cả chức năng cương dương.

Theo bài viết này, chúng tôi đã điều trị 116 bệnh nhân bị chấn thương cột sống, bao gồm cả cựu chiến binh Iraq. 70% trong số họ đã phục hồi một vài chức năng nào đó. Những gì chúng tôi nói với họ tại cuộc hẹn đầu tiên là họ không nên đặt tất cả hy vọng vào việc có thể đi lại. Ít nhất chúng tôi có thể làm gì đó để họ có thể kiểm soát chức năng bằng quang. Đây là một bước tiến lớn so với việc phải gắn liền với ống thông cả ngày. Chúng tôi yêu cầu họ tiến chậm với những kỳ vọng của họ. Cũng giống như học đi một lần nữa, họ phải thực hiện từng bước một. Nhưng có một sự hy vọng đáng kinh ngạc ở đây, đặc biệt nếu chúng ta có thể tiếp cận với bệnh nhân trước khi mô seо có cơ hội hình thành, và chúng ta có thể giúp họ làm việc với một bác sĩ vật lý trị liệu ngay lập tức. Chúng tôi luôn nói với bệnh nhân rằng phác đồ điều trị chấn thương cột sống của chúng tôi là 50% liệu pháp tế bào gốc và 50% trị liệu vật lý. Bạn sẽ không bao giờ đạt được kết quả mà Juan Carlos đã có nếu không có một bác sĩ vật lý trị liệu luôn thúc giục bạn luyện tập chăm chỉ hơn và không bao giờ được từ bỏ hy vọng.

Thật không may, nhiều bệnh nhân đến với chúng tôi sau nhiều năm chịu đựng tổn thương cột sống và chúng tôi đã phải

để họ ra về vì chấn thương xảy ra đã quá lâu. Nhưng ở những bệnh nhân mới bị chấn thương gần đây, việc điều trị của chúng tôi, kết hợp với vật lý trị liệu, quyết tâm từ bệnh nhân, và sự hỗ trợ từ những người xung quanh có thể đạt được kết quả chữa lành ấn tượng. Trong khi chúng tôi tiếp tục tối ưu hóa quy trình này và học hỏi từ các bác sĩ trên khắp thế giới đang làm việc trên cùng một kỹ thuật từ các góc độ khác, chúng tôi luôn hy vọng rằng trong những năm tới chúng ta có thể “xóa sổ” bệnh lý tê liệt cột sống.

## Chương 7

# BỆNH ĐA XƠ CỨNG – XOA DỊU HỆ MIỄN DỊCH

Trong tất cả các bệnh và bệnh lý mãn tính mà chúng tôi đã điều trị bằng tế bào gốc, tôi hiểu biết tốt nhất về bệnh đa xơ cứng (MS) bởi vì bản thân tôi cũng gặp những triệu chứng tương tự khi cúi người xuống. Khi tôi được điều trị ở Anh, họ bảo với tôi rằng những tổn thương hình thành trong não sau một trường hợp nghiêm trọng liên quan đến cúi gập thân người cũng giống như các tổn thương hình thành ở người bị bệnh đa xơ cứng. Cảm giác mơ hồ, nặng nề mà tôi trải qua, sự tê liệt ở chi gây khó khăn trong việc đi lại hay bất kỳ cử động nào, cả ngày tôi sống trong nhảm chán và tâm trạng của tôi tụt xuống mức thấp nhất là những tác động tương tự mà bệnh nhân MS gặp phải hàng ngày.

Một thời gian ngắn trước khi chúng tôi thiết lập phòng khám ở Costa Rica, các bài báo xuất hiện trên các tạp chí khoa học bắt đầu mô tả các thí nghiệm sử dụng tế bào gốc nhằm giảm các triệu chứng MS ở chuột [1] và một nghiên cứu điển hình thành công ở một bệnh nhân được điều trị bởi các bác sĩ người Iran.

Kiến thức khoa học đằng sau việc sử dụng tế bào gốc để điều trị MS rất có ý nghĩa với tôi. Đa xơ cứng là một rối loạn tự miễn, trong đó các tế bào miễn dịch của cơ thể tấn công hệ thần kinh trung ương – não, dây thần kinh thị giác và tủy sống – phá hủy lớp vỏ myelin, chất béo bảo vệ các tế bào thần kinh. Một khi hàng rào bảo vệ đó bị hư hại, các xung thần kinh di chuyển giữa não và tủy sống bị chặn hoặc méo mó, ảnh hưởng đến việc đi lại, giữ cân bằng, phối hợp và tầm nhìn. Khi bệnh tiến triển, những ảnh hưởng nghiêm trọng này có thể làm mất kiểm soát ruột và chức năng tình dục, có thể trở nên đờ đẫn và mất trí nhớ.

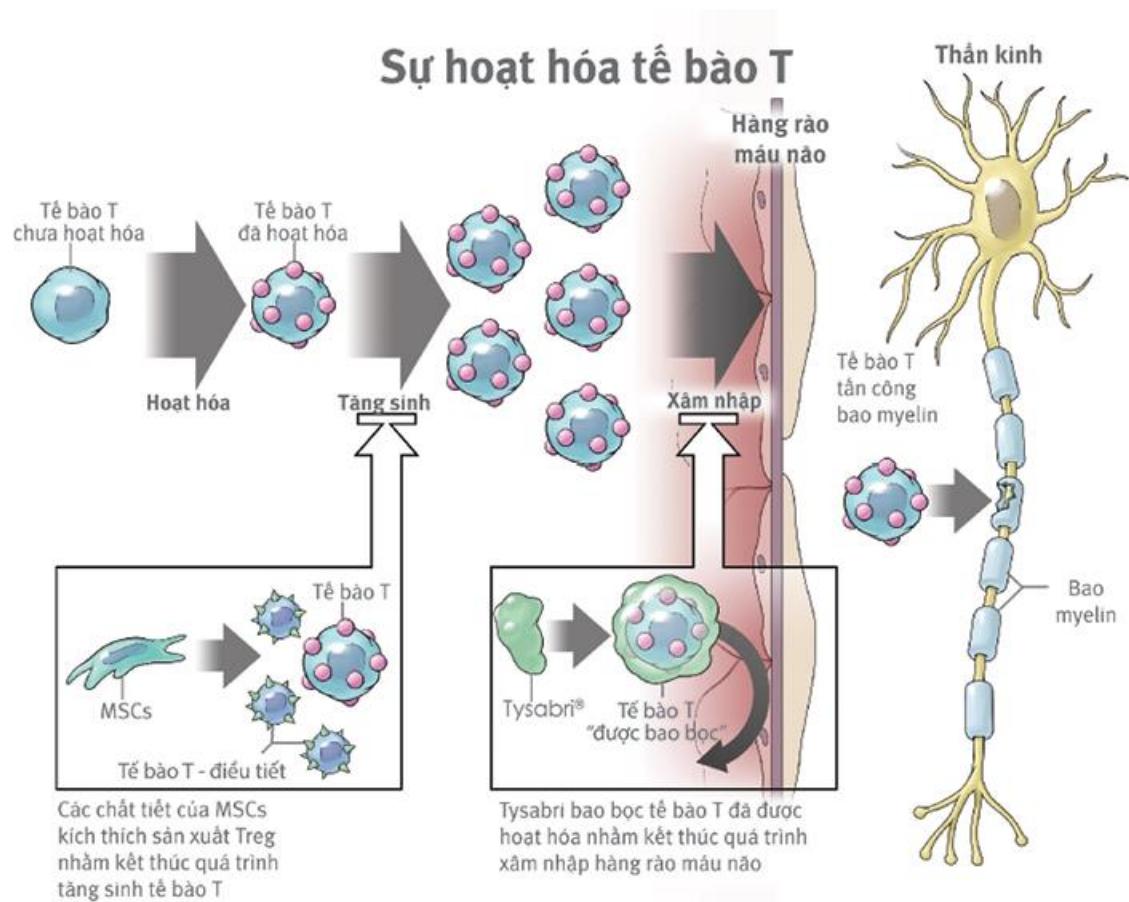
Chúng tôi đã thành công đối với các rối loạn tự miễn khác bằng cách sử dụng tế bào gốc để ngăn chặn đáp ứng miễn dịch không phù hợp và tạo điều kiện thích hợp cho việc tái tạo mô. Tôi rất muốn thử các kỹ thuật của chúng tôi trên MS – một phần vì tôi tin rằng chúng có thể rất hiệu quả so với các phương pháp điều trị bằng thuốc steroid thông thường, điều chỉnh và ức chế miễn dịch, và một phần vì tôi biết những bệnh nhân này cảm thấy như thế nào.

Mục tiêu của phương pháp điều trị MSCs dây rốn của chúng tôi đối với bệnh nhân đa xơ cứng thực sự không liên quan gì đến việc sửa chữa myelin bị hư hỏng hoặc bị phá hủy trong các tổn thương được tìm thấy trong não và tủy sống. Vì bệnh đa xơ cứng là một bệnh tự miễn phổ biến, và không phải là bệnh thần kinh, mục tiêu là giải quyết rối loạn chức năng miễn dịch. Nguồn gốc của bệnh là một nhóm các tế bào miễn dịch, được gọi là tế bào T, tăng sinh vượt ngưỡng, vượt qua hàng rào máu não (BBB) và tấn công myelin. Những tế bào này thường không được tìm thấy với số lượng lớn trong não và tủy sống – chúng được tìm thấy trong khắp các phần còn lại của cơ thể. Các tế bào T này, vì những lý do không rõ, tự sao chép cho đến khi chúng trở thành một đội quân các tế bào T hùng hậu. Vì vậy, mục tiêu chính của chúng tôi là can thiệp vào việc tái tạo của tế bào T đặc hiệu myelin (còn được gọi là tăng sinh dòng vô tính). Các tế bào gốc trung mô đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu có khả năng ngăn chặn sự tăng sinh dòng vô tính này của các tế bào T hoạt hóa. Theo một cách nào đó, tác dụng ức chế miễn dịch của MSCs, không giống như một số loại thuốc ức chế hệ thống miễn dịch, là ngăn chặn đặc hiệu tế bào T hoạt hóa này mà không làm suy giảm toàn bộ hệ thống miễn dịch – các tế bào và dịch tiết của chúng chỉ ngăn chặn sự tăng sinh dòng vô tính. Các loại thuốc ức chế hệ thống miễn dịch khác – ví dụ, hydrocortisone steroid – có tác dụng trên toàn bộ hệ thống miễn dịch, có thể làm tăng nguy cơ nhiễm bệnh truyền nhiễm và thậm chí một số bệnh ung thư. Steroid là catabolic, có nghĩa là thuốc phá vỡ mô. MSCs thì có tác dụng ngược lại – chúng là

anabolic. Chúng kích thích tái sinh. Chúng là cách cơ thể giữ cho hệ thống miễn dịch hoạt động một cách tự nhiên.

Bệnh đa xơ cứng cơ bản là tình trạng tương tự như viêm khớp dạng thấp và bệnh tiểu đường típ 1. Cả ba đều liên quan đến sự tăng sinh tế bào T này – trong bệnh đa xơ cứng, chúng tấn công myelin bảo vệ dây thần kinh; trong viêm khớp dạng thấp, chúng tấn công lớp lót của khớp; và trong bệnh tiểu đường típ 1, chúng tấn công các tế bào beta trong tuyến tụy. Các tế bào T - điều tiết thường kiểm soát các tế bào T nhưng không thể theo kịp sự tăng sinh tế bào T trong các bệnh tự miễn này. MSCs tạo ra các tế bào T - điều tiết, giúp điều hòa các tế bào T hoạt hóa, giải quyết các rối loạn chức năng tự miễn dịch.

Một loại thuốc mới được sử dụng trong điều trị MS tái phát – gọi là Tysabri® hoạt động như một lớp phủ cho các tế bào T, ngăn cản chúng thâm nhập vào hàng rào máu não hoặc tủy sống. Việc ngăn chặn các tế bào T xâm nhập vào não có vẻ như là một ý tưởng hay, vì các tế bào T hoạt hóa có nhiệm vụ phá hủy myelin dẫn đến MS, nhưng thuốc cũng ngăn chặn các tế bào T không hoạt động tiếp cận não bộ để bảo vệ nó khỏi bị nhiễm trùng. Tysabri cơ bản làm tổn hại đến hệ miễn dịch của não. Một trong những tác dụng phụ tồi tệ nhất của loại thuốc này là tình trạng được gọi là bệnh não tủy đa cấp tiến triển (PML), một bệnh do vi rút gây tử vong có khả năng gây viêm não. Bởi vì MSCs nhắm mục tiêu vào sự tăng sinh dòng vô tính của các tế bào T hoạt hóa, điều trị bằng MSCs cho MS làm giảm nhu cầu đối với một số loại thuốc như Tysabri vì nó giải quyết nguyên nhân gốc rễ của vấn đề.



Nếu mục tiêu của việc điều trị là tái tổng hợp myelin, thì chắc chắn con đường phân bổ sẽ có tầm quan trọng lớn nhất. Bạn sẽ muốn các tế bào (hoặc bất kỳ tác nhân tái tạo myelin nào được đề xuất) đi đến các vị trí tổn thương cần sửa chữa gần nhất có thể. Theo tôi, sẽ rất khó để điều trị thành công bệnh đa xơ cứng khi chỉ chú ý đến việc tái tạo myelin thôi, bởi vì nếu bạn không giải quyết vấn đề về miễn dịch, bạn sẽ tiếp tục mất myelin. Do đó, việc đưa các tế bào vào các tổn thương để tái tạo myelin không phải là đặc biệt quan trọng. Hỗ trợ thêm cho ý kiến này là bằng chứng cho thấy cơ thể có khả năng tái sinh myelin mà không cần sự can thiệp. Có ba ví dụ điển hình về điều này.

Ví dụ đầu tiên xuất phát từ một bệnh lý gọi là hội chứng Guillain - Barré, một bệnh tự miễn là kết quả của một cuộc tấn công miễn dịch vào myelin của các dây thần kinh ngoại biên. Nó bao gồm chứng tê liệt tăng dần, và có thể đe dọa đến tính mạng

nếu tê liệt đủ mạnh để ảnh hưởng đến việc hít thở. Hội chứng Guillain - Barré có thể được điều trị và thường là tạm thời. Ở 80% bệnh nhân, các dây thần kinh bên dưới không bị hư hại đến mức không thể khắc phục, và không có các triệu chứng thần kinh lâu dài, trong khi 20% bị tổn thương dây thần kinh vĩnh viễn vì các dây thần kinh bị hư hại [2]. Tin tốt là bệnh này chỉ là tạm thời. Tin tốt hơn là trong những trường hợp nhẹ, mà trong đó các sợi trục không bị phá hủy, quá trình tái tạo hoàn toàn myelin được thực hiện – cơ thể có khả năng phục hồi myelin.

Ví dụ thứ hai xuất phát từ hiện tượng nhìn thấy trên hình ảnh MRI nối tiếp của não ở những người bị MS. 50% những tổn thương cường độ thấp, được gọi là “lỗ đen” này, biến mất trong vòng một tháng xuất hiện, cho thấy sự tái tổng hợp myelin đã xảy ra một cách tự nhiên [3].

Các bằng chứng khác hỗ trợ cho quan điểm chính là hệ miễn dịch, chứ không phải hệ thần kinh trung ương, là tác nhân gây bệnh MS cũng đến từ nghiên cứu của nhiều nhóm, bao gồm Đại học Northwestern, đang sử dụng hóa trị, theo đó hệ miễn dịch cũng bị xóa sổ (cùng với các tế bào gốc tạo máu), tủy xương được tái tạo bằng cách sử dụng tế bào gốc tủy xương đã được thu nhận trước đó [4].

Bệnh nhân bước ngoặt của chúng tôi là Richard Humphries, một người Texas niềm nở và đáng yêu, cuộc sống của anh ấy đã xuống dốc một cách đột ngột khi anh ấy có các triệu chứng của MS vào năm 2005 ở tuổi 50. Vào thời điểm đó, Richard là một quản trị viên cấp cao của bệnh viện, quản lý một chuỗi viện dưỡng lão ở Texas và quản lý 140 nhân viên.

Lúc đó, Richard đã bác bỏ các triệu chứng của mình, xem đó là một sự chẩn đoán sai lầm. Với chiều cao trên 1,8 mét, anh là một người đàn ông cao lớn. Anh ấy luôn năng động, chơi golf thường xuyên, chạy bộ ba dặm mỗi ngày và đạp xe đạp sáu dặm hoặc nhiều hơn một vài lần mỗi tuần. Một ngày mùa xuân nọ, khi đang đạp xe cùng vợ, anh nhận thấy đùi mình bị tê liệt,

nhưng anh đã bỏ qua nó. Sau đó, vợ anh bắt đầu cảnh báo rằng anh dần trở nên ít hoạt động hơn. Vào một buổi chiều thứ Bảy, khi Richard trở về từ một giải đấu golf tại nhà thờ, vợ anh bảo rằng trông anh thất thường như một gã say rượu, mặc dù không có một chút rượu nào tại giải đấu. Tuy nhiên anh đã gạt điều đó qua một bên, cho đến khi cơn co giật bắt đầu xuất hiện.

Hãy tưởng tượng người đàn ông to lớn này, đứng đầu một tổ chức lớn, té vật xuống sàn nhà và cuộn tròn trong tư thế bào thai khi cơ thể run bần bật, cánh tay trái của anh ấy co lại, rồi sau đó là cổ chân. Rất nhanh chóng, số lượng các cơn co giật tăng từ một vài cơn mỗi ngày cho đến rất nhiều, đến mức anh không thể đếm được. Richard nhớ lại một ngày cuối tuần khi anh có đến 132 cơn co giật. Có những giờ anh bị co giật mỗi 6 phút một lần.

Richard đã đến gặp một vài bác sĩ giải phẫu thần kinh trong khu vực, tất cả họ đều tiến hành các thử nghiệm cho anh nhưng không thể chẩn đoán ra bệnh. Một trong những bác sĩ kê toa thuốc chống co giật, làm chậm số lần co giật trong một thời gian, nhưng chúng nhanh chóng trở lại. Khi trở lại, các cơn co giật xuất hiện một cách rõ ràng. Sau khi cơn co giật kết thúc, Richard đã mất ý thức một thời gian. Anh không nhận thức được những gì người khác đang nói với anh. Anh có thể lặp lại lời nói của ai đó, nhưng anh không hiểu ý của họ. Cứ như thế anh đang ở trong một thế giới hoàn toàn khác. Cuối cùng, vào tháng 10 năm 2005, anh và vợ đã đến phòng khám Mayo ở Minnesota, nơi mà bác sĩ phẫu thuật thần kinh nhanh chóng chẩn đoán ra tình trạng bệnh MS của anh ấy.

Tình hình của Richard đã trở nên tồi tệ hơn, và tình hình của gia đình anh cũng vậy. Anh bị sa thải khỏi công việc của mình tại bệnh viện vì ông chủ của anh nói rằng anh ấy không còn đáng tin cậy và đã trở thành mối nguy hiểm tại nơi làm việc. Richard bước vào một thế giới nhuốm màu u ám. Anh là trụ cột chính cho gia đình bốn đứa con, hai đứa đang học đại học, và bây giờ không ai thuê anh cả. Anh trải qua một quãng thời gian

đầy khó khăn, thấy mình thật vô tích sự. Một ngày nọ, anh đã đi đến một cửa hàng cách nhà một vài dặm và không thể tìm được đường trở về. “Tôi thậm chí không đủ tỉnh táo để quay số gọi vợ tôi”, anh nói. “Mọi thứ đều chuyển sang màu xám, và tôi ngồi ở bãi đậu xe trong vài giờ cho đến khi nhận ra rằng nếu tôi đi con đường kia, nó sẽ giúp tôi trở về nhà. Con đường đưa tôi đến gần nhà, nhưng rồi tôi lại nhận ra tôi đã quên ngõ rẽ vào khu phố của tôi. Sau khi mắc thêm một vài lỗi nữa, cuối cùng tôi cũng tìm được đường về nhà, nhưng phải mất ba tiếng rưỡi”.

Khi anh ngồi trên giường, cố gắng tự mình vào phòng tắm, anh xem anh là gánh nặng khủng khiếp cho gia đình mình. Điều đáng để làm nhất vào lúc này, anh nghĩ, là giải thoát cho họ. Khi vợ anh về đến nhà, anh nói với vợ rằng anh biết cô ấy không mong đợi cuộc sống kiểu này. Nếu cô ấy muốn ly dị, anh sẵn sàng. Vợ anh, một y tá, nhìn anh với ánh mắt kinh ngạc. Cô ấy đã ở bên cạnh anh trong thời gian tồi tệ nhất của cơn co giật, xoa bóp cho anh và nói chuyện nhẹ nhàng với anh cho đến khi chúng lắng xuống. Cô ấy nói với Richard rằng cô ấy đã thề với anh một cách nghiêm túc, và nếu muốn ly hôn, anh sẽ phải là người khởi xướng điều đó. Cô ấy không đi đâu cả.

Lúc đầu, Richard đã đáp ứng tốt với thuốc điều trị MS. Cơn co giật của anh giảm trong năm 2006, nhưng đến năm 2007 chúng đã quay trở lại. Các loại thuốc được kê toa đã bắt đầu mất đi tính hiệu quả. Các bác sĩ thay đổi nhiều loại thuốc khác nhau, một số giúp cải thiện tình trạng của anh ấy; nhưng đến cuối năm 2007, anh đã có 30 đến 40 cơn co giật trong một tháng.

Vào năm 2008, anh trai của Richard, một luật sư về hưu, đã bắt đầu xem xét các phương pháp điều trị bằng tế bào gốc cho MS, và tìm thấy phòng khám của chúng tôi ở Costa Rica. Anh đã cố gắng hỗ trợ tài chính cho việc điều trị của Richard ở phòng khám của chúng tôi. Richard đã nói với tôi là anh ấy khá sợ khi đến đây, nhưng cái tính hài hước của anh thì chẳng hề lẩn đi đâu mất. Anh ở trong phòng điều trị và được một nhân viên của

chúng tôi chăm sóc. Lần đầu tiên anh ấy nhìn thấy tôi, anh nói: “Anh là người gác cổng, hay anh làm chủ nơi này vậy?”.

Sau khi cảm thấy thoải mái hơn với phòng khám và nhìn qua nhẫn quan của một chuyên gia về chất lượng dịch vụ do chúng tôi cung cấp và các tiêu chuẩn khoa học cao cho các phương pháp điều trị của chúng tôi, anh đã làm một điều rất khác thường. Anh kéo tôi qua một bên, đặt tay lên cánh tay tôi, và nói: “Nếu anh có bất cứ thứ gì muốn thử, thứ gì đó mới mẻ mà anh đã nghĩ đến để thử nghiệm, anh có thể thử nó trên tôi”. Richard sẵn sàng thử một cái gì đó mới vì tất cả những liệu pháp anh đã thử cho đến nay đều không có hiệu quả. Anh hy vọng sẽ có một phương pháp điều trị đột phá.

“Tôi có thể thấy các bánh xe quay trong đầu anh”, sau đó Richard nói với tôi. “Tôi có thể thấy khói bốc ra từ tai anh”.

Thực tế là chúng tôi đang trao đổi về điều gì đó trong suốt một năm qua; nhưng chúng tôi đã không có một bệnh nhân như Richard, người sẵn sàng thử nghiệm các phương pháp điều trị mới của chúng tôi.

Chúng tôi đã có may mắn với các tế bào gốc từ dây rốn, nhưng chúng tôi biết có một kho chứa các tế bào khác chưa được khai thác: mô mỡ. Khi chúng ta già đi và bắt đầu trải qua độ tuổi trung niên, chúng ta có ít tế bào gốc hơn, một phần lớn trong số chúng được lưu trữ trong mô mỡ. Một số nhà nghiên cứu đã thành công trong việc hút mỡ từ chuột và sau đó nuôi cấy tế bào gốc để điều trị, nhưng chưa có ai thử nghiệm trên người.

Vào thời điểm đó, tôi đã có nhiều cuộc trò chuyện với Bob Harman, DVM, MPVM, người sáng lập và CEO của VetStem Biopharma, công ty đầu tiên ở Hoa Kỳ cung cấp các tế bào gốc có nguồn gốc từ mô mỡ cho các bác sĩ thú y để sử dụng. Anh ấy đã kể cho tôi nghe về một con chó bị viêm khớp dạng thấp mà họ đã điều trị thành công. Viêm khớp dạng thấp, như tôi đã thảo luận ở đầu chương, về bản chất là căn bệnh tương tự như bệnh

đa xơ cứng – cơ thể gắn kết một đáp ứng miễn dịch T1 chống lại các khớp. Trong bệnh đa xơ cứng, mục tiêu là vỏ myelin bao quanh các dây thần kinh.

*Chúng tôi là những người đầu tiên sử dụng các tế bào gốc từ mô mỡ ở người.*

Richard nói anh ấy sẵn sàng để chúng tôi thử nghiệm nó với anh. Chúng tôi là những người đầu tiên sử dụng các tế bào gốc từ mô mỡ ở người.

Chúng tôi đã tham khảo ý kiến của một bác sĩ phẫu thuật thẩm mỹ, người sẵn sàng hợp tác với chúng tôi trong thử nghiệm. Do các bác sĩ phẫu thuật thẩm mỹ thường xử lý mô mỡ thu nhận từ quá trình hút mỡ như một loại rác thải y tế, nên chúng tôi đã phải khử trùng thiết bị của mình và rất cẩn thận về cách các mô chiết xuất được xử lý sau khi quá trình hút mỡ đã hoàn thành. Một loại vi khuẩn trong hỗn hợp sẽ làm hỏng vật liệu. Sau khi khử trùng triệt để phòng phẫu thuật và thiết bị của vị bác sĩ ấy, Richard đi vào để hút mỡ.

### **Phỏng Vấn Bob Harman, DVM, MPVM, Người Sáng Lập Và CEO Của VetStem**

*Tôi đã gặp bác sĩ thú y Bob Harman ở Bahamas hồi năm 2003. Anh ấy đang kiểm tra phòng khám của chúng tôi cho một người bạn bị ung thư gan. Anh đã quen thuộc với các liệu pháp tế bào gốc bởi vì năm ngoái anh thành lập công ty riêng của mình, VetStem, công ty tế bào gốc thú y có trụ sở tại Hoa Kỳ. Mười lăm năm trước đó, anh là giám đốc điều hành của HTI BioServices, một công ty nghiên cứu tiền lâm sàng về phát triển dược phẩm cho người và động vật. Bob và tôi cũng thường xuyên gặp nhau.*

**NEIL RIORDAN:** Xin anh cho biết VetStem là gì và nó đã phát triển thế nào trong thời gian qua?

**BOB HARMAN:** Khi chúng tôi lần đầu tiên xem xét công nghệ này, tôi nghĩ rằng việc sử dụng các loại tế bào này sẽ thay đổi mọi thứ về giáo điều xung quanh việc điều trị bệnh mãn tính và cấp tính. Tế bào mỡ có thể là một thứ có thể điều trị và chữa lành trong thời gian ngắn trong

thuốc thú y. Ngay từ ngày đầu tiên, chúng tôi xác định rằng cuối cùng chúng tôi cần một sản phẩm có sẵn để điều trị với giá cả phải chăng. Điều đó có nghĩa là sử dụng các tế bào mỡ tự thân (có nguồn gốc tự thân) sẽ là một giải pháp tạm thời cho phép chúng tôi lấy dữ liệu, sở hữu trí tuệ, kinh nghiệm lâm sàng, tiếp xúc với thị trường và xây dựng độ tin cậy. Và cuối cùng, CVM của FDA (Trung tâm Thủ y) sẽ phải phê duyệt các phương pháp điều trị đồng loại (có nguồn gốc từ vật hiến tặng) giống như ở con người. Đó là ý tưởng ban đầu, nhưng nó đã mất nhiều thời gian hơn tôi nghĩ. Chúng tôi đã thực hiện được 14 năm rồi, nhưng chúng tôi chỉ mới nghiên cứu phát triển các tế bào đồng loại được 3 năm.

**NR:** VetStem trước đây đã cung cấp dịch vụ cho bác sĩ thú y, nhờ đó họ có thể làm sinh thiết mô mỡ từ vật nuôi của họ, đúng không?

**BH:** Trong suốt những năm đó, chúng tôi đã không bán một tế bào gốc nào. Tất cả những gì chúng tôi làm là cung cấp dịch vụ hợp đồng cho các bác sĩ thú y. Đó là một dịch vụ. Chúng tôi hoạt động theo những gì được gọi là "theo quy định". Chúng tôi đã gặp FDA năm 2003 trước khi cung cấp phương pháp điều trị cho bất kỳ bác sĩ thú y nào. Chúng tôi thường xuyên gặp FDA và họ tiếp tục nói về điều này trong hơn 10 năm vì dịch vụ được cung cấp hợp pháp, tuân theo hướng dẫn thực hành mô tốt của FDA (GTP) và không có vấn đề gì. Họ đã kiểm tra chúng tôi và chúng tôi trao đổi với họ mỗi năm.

**NR:** Như vậy, bác sĩ thú y làm sinh thiết, lấy mô mỡ từ vật nuôi và gửi mẫu cho anh để xử lý. Sau đó, anh xử lý mô thành stromal vascular fraction (SVF), hoặc phần tế bào bao gồm tế bào gốc, tế bào T - điều tiết và tế bào tiền thân nội mô (EPCs), sau đó anh chuyển lại SVF cho các bác sĩ thú y để tiêm vào vật nuôi.

**BH:** Vâng. Vì vậy chúng tôi không chẩn đoán, kê đơn hoặc điều trị. Chúng tôi là một phòng thí nghiệm xử lý. Chúng tôi cung cấp dữ liệu và đào tạo liên tục cho các bác sĩ thú y, để họ đồng ý và xác nhận khả năng của các tế bào SVF này [4, 5, 6, 7].

**NR:** Có bao nhiêu con vật đã được điều trị?

**BH:** Trên 12.000. Chủ yếu là ngựa và chó, chia đều, cộng thêm vài trăm con mèo. Chúng tôi cũng có cơ hội nhận được tài trợ bởi Văn phòng Nghiên cứu Hải quân để nghiên cứu tế bào gốc mô mỡ trong điều trị chữa lành vết thương, chủ yếu cho cá heo, nhưng cũng đã thực hiện cho cả sư tử biển. Chúng tôi đã xuất bản một nghiên cứu và đang chuẩn bị một bản thảo cho một bài báo thứ hai, trong đó chúng tôi lấy các tế bào

mỡ bằng cách hút mỡ từ cá heo, làm rõ đầy đủ đặc tính [1] và đã nghiên cứu về những tế bào gốc đó trong việc điều trị các vết thương trên da [2]. Nay giờ, chúng tôi đang làm việc cho nhiều vườn thú. Có lẽ chúng tôi đã hỗ trợ điều trị cho hơn 30 loài, bao gồm hươu cao cổ, tê giác, linh dương, cá voi pilot, cá voi beluga, cá voi sát thủ và chim cánh cụt. Sẽ có một đoạn phim trên một kênh giáo dục về điều trị các vấn đề về mắt ở một con hải cẩu hoang dã bị thương. Vì vậy, nó thực sự giúp ích cho quần thể động vật hoang dã này, đặc biệt là các loài có nguy cơ tuyệt chủng như tê giác trắng phương Bắc, khi chúng không đáp ứng với liệu pháp được lý thông thường. Chúng tôi làm điều này không phải vì lợi nhuận.

**NR:** Anh có một bản đăng ký về các phương pháp điều trị bằng tế bào gốc. Có bất kỳ sự kiện bất lợi nghiêm trọng nào không?

**BH:** Tôi nghĩ rằng không có gì là “có khả năng hoặc có lẽ” liên quan đến điều trị [đây là một phân loại FDA]. Như anh đã biết, ngay từ đầu, chúng tôi đã quyết định thu nhận dữ liệu, cố gắng có được các thử nghiệm được đánh giá ngang hàng trước khi chúng tôi đưa ra đề xuất. Chúng tôi đã tạo thư viện nội bộ của riêng mình tại đây, luôn cố gắng tuân thủ các nguyên tắc của FDA về quá trình thu nhận và xử lý mô. Chúng tôi hoạt động như một ngân hàng mô và ngân hàng xử lý, hoàn toàn theo thực hành mô tốt. Tôi không nghĩ rằng bất cứ ai khác trong lĩnh vực thú y làm điều đó.

**NR:** Anh sắp phát hành một thông cáo báo chí về cơ sở GMP mới của anh phải không? Và anh đang trong quá trình được FDA chấp thuận cho một sản phẩm off-the-shelf (có nguồn gốc từ đồng loại) và không phải là tự thân.

**BH:** Đúng vậy. Chúng tôi có ba đơn xin FDA chấp thuận thuốc thú y mới. Nó rất giống với việc phê duyệt thuốc mới (IND) đối với con người. Chúng tôi nộp đơn xin sử dụng ngựa, chó và mèo. Khi được phê duyệt, việc sử dụng sẽ được FDA xem xét lại. Chúng tôi tạo ra những gì chúng tôi tin đó là cơ sở để sản xuất tế bào theo tiêu chuẩn GMP phù hợp với thú y trên thế giới. Sau khi được phê duyệt, chúng tôi sẽ có các tế bào có sẵn “out of a bottle” trong tủ đông tại phòng khám. Ưu điểm của “đồng loại” là động vật sẽ không phải trải qua quá trình gây mê và sinh thiết mỡ, sau đó chờ một ngày để điều trị. Các tế bào sẽ có sẵn với chi phí thấp hơn, không cần phải phẫu thuật, và có sẵn để tiêm trong cùng một ngày.

**NR:** Hiện nay, bệnh lý nào mà các bác sĩ thú y có thể sử dụng tế bào gốc, và đối tượng nào có thể sử dụng tế bào đồng loại?

**BH:** Đối với cả chó và ngựa, cho đến nay việc sử dụng chính là trong chỉnh hình – viêm xương khớp; gân, chấn thương dây chằng và trị liệu khớp; đôi khi sửa chữa xương – cho các bệnh chỉnh hình cấp tính và mãn tính. Sản phẩm đồng loại cho chó đầu tiên sẽ là sản phẩm dùng cho viêm xương khớp ở chó – liều tiêm tại chỗ (vào không gian khớp) có tác dụng điều trị bệnh thoái hóa khớp mãn tính [3]. Chúng tôi đang chờ phê duyệt vào năm 2018. Đối tác tiếp thị thương mại của chúng tôi, Aratana Therapeutics, sẽ cung cấp sản phẩm ra thị trường.

**NR:** Anh đã có một số trường hợp chó bị bệnh viêm khớp dạng thấp phục hồi sau khi được điều trị với SVF.

**BH:** Hầu hết những con chó được điều trị đều bị viêm xương khớp, nhưng chó cũng có thể bị viêm đa khớp do miễn dịch. Chúng không có các yếu tố RA như con người, nhưng bệnh rất giống nhau. Đó là bệnh lý mang tính hệ thống. Có một cuộc tấn công vào bên trong khớp bởi hệ thống miễn dịch. Và chúng tôi xử lý nó một cách hệ thống (bằng cách tiêm tĩnh mạch). Chúng tôi đã thấy nhiều con chó với tình trạng này. Chúng tôi nhận được báo cáo từ chủ sở hữu hoặc bác sĩ thú y. Họ thấy có sự cải thiện lâm sàng. Khi chúng ta thấy một cái gì đó như thế, nó thực sự có tiềm năng để vượt qua rào cản, tham gia vào lĩnh vực điều trị cho con người. Anh đã điều trị cho các trường hợp RA với một mức độ thành công đáng kể từ các cuộc thảo luận trước đây của chúng ta về các ứng dụng của chúng tôi ở chó.

**NR:** Vâng, bệnh nhân RA đầu tiên của chúng tôi đã có đáp ứng tuyệt vời với việc tiêm SVF thu nhận từ mô mỡ của chính cô ấy. Đó là cột mốc khởi đầu cho việc sử dụng SVF ở những bệnh nhân bị bệnh tự miễn của chúng tôi. Anh và tôi là đồng tác giả của bài báo viết về điều này [4, 5, 6, 7].

**BH:** Vâng. Thật thú vị, chúng ta bắt đầu bằng cách tiêm các tế bào trị liệu vào gân hoặc khớp bị tổn thương. Nhưng trong khóa học CE của chúng tôi, chúng tôi hướng dẫn cách hoạt động của các tế bào. Dựa trên nghiên cứu của Arnold Caplan, chúng tôi đã dạy về bản chất di cư của những tế bào này. Vì vậy, tôi đã nói với các bác sĩ thú y cho động vật nhỏ về việc tiêm các tế bào vào khớp, nhưng họ bắt đầu hỏi về tiêm tĩnh mạch. Các tài liệu hỗ trợ cho sự an toàn của việc tiêm như vậy. Các bác sĩ thú y đó, mỗi người trong số họ đã nói với chúng tôi rằng những con chó ngày càng khỏe hơn, nhanh nhẹn hơn và dường như có tuổi thọ cao

*hơn khi được tiêm tĩnh mạch và tại chỗ. Hiện nay, gần 100% bác sĩ thú y sử dụng cả hai phương pháp. Tôi nghĩ rằng chúng tôi giúp những con chó cảm thấy khỏe hơn ngay lập tức bằng cách giảm viêm toàn bộ nhờ liệu pháp tiêm tĩnh mạch.*

**NR:** Anh nghĩ gì về các ứng dụng tiềm năng của MSCs, từ những gì anh đã thấy, trong thế giới động vật cũng như con người?

**BH:** Từ quan sát cho thấy một bệnh tự miễn – viêm đa khớp – có thể được chuyển sang sử dụng cho bệnh đa xơ cứng, lupus, viêm khớp dạng thấp và các bệnh tự miễn khác. Chúng tôi đã thấy các bệnh về da qua trung gian miễn dịch ở chó, cũng như lupus và viêm kết mạc. Gần đây, UC Davis đã công bố một nghiên cứu về việc tiêm tế bào gốc theo tuyến lệ để điều trị viêm kết mạc ở chó [8]. Cá nhân tôi nghĩ rằng họ có thể đã tiêm các tế bào theo đường tĩnh mạch và nó cũng có kết quả tương tự.

UC Davis cũng điều trị bệnh viêm nướu, một bệnh răng miệng khủng khiếp ở mèo được nhận biết bởi hiện tượng viêm nặng và mãn tính của nướu răng và niêm mạc. Phương pháp điều trị tiêu chuẩn là nhổ bỏ toàn bộ răng. Một vài phương pháp điều trị tế bào gốc theo đường tĩnh mạch đã được chứng minh [9] là có thể “dập tắt” bệnh tự miễn dịch [10].

Liệu pháp tiêm tĩnh mạch cũng có thể làm giảm tình trạng viêm đường ruột ở chó bị bệnh viêm ruột, một dạng rất giống với bệnh viêm ruột ở người. Viêm da dị ứng ở chó là một bệnh khác có thể điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc.

Ở mèo, bệnh thận là một vấn đề lớn. Tôi không nghĩ rằng bệnh này quá khác biệt giữa các loài. Chúng tôi đã điều trị cho gần 200 con mèo bị căn bệnh này và đang xử lý một bệnh lý khác.

Có rất nhiều thảo luận về bệnh mắt, chấn thương giác mạc, bệnh võng mạc. Tôi biết một nhóm bác sĩ thú y ở Israel đang điều trị chứng thoái hóa võng mạc – tương tự như thoái hóa điểm vàng – với tiêm tế bào gốc võng mạc ở chó. Có bằng chứng rõ ràng để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm trùng huyết. Tôi nghĩ phòng cấp cứu là nơi ta có thể hình dung đến việc sử dụng tế bào sửa chữa di trú ở những bệnh nhân bị chấn thương nhiều cơ quan và mô, giống như họ làm hôm nay bằng cách treo một túi các steroid như một tiêu chuẩn chăm sóc.

**NR:** Chết đuối trong cơ hội, phải không? Anh phải chọn trận đánh của mình và chạy xuống một đường đua hoặc cái còn lại.

**BH:** Đúng vậy, và anh đã làm như vậy, Neil, với các thử nghiệm lâm sàng. Chúng tôi đã cố gắng làm như vậy. Chúng tôi vừa công bố một thử nghiệm lâm sàng 9 vị trí ngẫu nhiên về chứng mù lòa, và được kiểm soát bằng giả dược, 93 con chó [11]. Đây là lần đầu tiên và lớn nhất được thực hiện đối với y học tái tạo trong thú y. Và chúng tôi vừa khởi xướng một cuộc thử nghiệm gồm 240 con chó, 17 vị trí. Đó là loại dữ liệu và thử nghiệm anh đang làm ở Panama. Các bài báo thật sự quan trọng vì lĩnh vực này bị cáo buộc rằng điều trị bệnh nhân không cần thiết và không có dữ liệu. Đó là cách đổi mới dành cho những công nghệ mới. Nhưng khi chúng tôi có được cơ sở dữ liệu tốt hơn, các công ty được phẩm bắt đầu thể hiện sự quan tâm và các trường thú y bổ sung thêm các chương trình về y học tái tạo. Mười năm trước, họ bảo tôi bị điên, không thích hợp và không có dữ liệu.

**NR:** Ở Panama, chúng tôi chỉ mới hoàn thành thử nghiệm đa xơ cứng, với 1.800 điểm dữ liệu cho mỗi bệnh nhân. Đó là một thử nghiệm an toàn và hiệu quả. Tiếp theo là một thử nghiệm tự kỷ ở 33 bệnh nhân với một năm theo dõi. Sau đó là thử nghiệm viêm khớp dạng thấp.

**BH:** Rõ ràng, anh đến từ Hoa Kỳ và anh có một nhận thức rõ rệt về tiêu chuẩn chất lượng. Tôi đã đến thăm khoảng một tá phòng khám trong thập kỷ qua, nhưng không có nơi nào tôi sẽ đến hoặc gửi gia đình đến ngoại trừ cơ sở của anh. Như anh đã biết, tôi đã đưa con gái của mình đến để được điều trị bởi vì tôi có mức độ hài lòng ở các SOP (quy trình vận hành tiêu chuẩn) của anh – phòng sạch, tủ hood và nhân viên. Tôi đã gặp vấn đề với nhiều nhà sản xuất kit và hệ thống phòng khám. Hàng trăm bác sĩ làm các liệu pháp SVF thậm chí không có một SOP nào được viết ra. Mọi người được đào tạo qua điện thoại hoặc trong một vài giờ. Như anh đã biết, phải mất hàng tháng đến nhiều năm để đào tạo những người có tay nghề xử lý mô. Anh đã mang tiêu chuẩn đó đến Bahamas, Costa Rica và Panama. Chúng tôi làm điều tương tự ở đây. Có hàng tá phòng khám thú y trên khắp đất nước làm lâm sàng mà không có tủ hood, hệ thống vô trùng, đếm số lượng tế bào. Anh đã theo cùng một tiêu chuẩn phát hành, dữ liệu, số lượng tế bào và kiểm tra vô trùng tốt. Không phải là tôi lo lắng về liệu pháp tế bào, mà các bác sĩ lâm sàng sẽ trở nên nguy hiểm nếu họ không tuân thủ các tiêu chuẩn chất lượng cao.

**NR:** Có khoảng năm trường hợp tiếp tục được khắc phục. Tôi có thể nói rằng tất cả đều do thực hành y tế kém.

**BH:** Chúng ta có hơn 400 SOP ở đây. Nó cồng kềnh, nhưng đó là cách đúng đắn để làm trong y tế. Chúng tôi thậm chí không để cho một bác sĩ

*thú y động vật nhỏ sử dụng sản phẩm của chúng tôi trừ khi họ tham gia khóa đào tạo thường xuyên và vượt qua bài kiểm tra của chúng tôi.*

**NR:** *Tổng thể tất cả những điều anh có được trong thế giới tế bào gốc là gì?*

**BH:** *Khi tôi bắt đầu vào năm 2002 và tôi thấy một trái tim đang đập trong một đĩa petri tại một cuộc họp về tế bào gốc ở San Diego, tôi nghĩ: "Ồ, điều này thật sự dễ dàng. Tất cả những gì bạn phải làm là thu nhận mô và đặt nó ở bất cứ đâu". Lúc đó, đó là cách chúng tôi nghĩ về sự hoạt động của những tế bào này. Nhưng trong vòng 5 năm tiếp theo, những Arnold Caplan khác trên thế giới đã đi từ việc nói về cách tạo ra các mô sang nói về các tính năng hấp dẫn. Tôi chỉ theo dõi những gì các con vật đã "nói" với chúng ta. Khi anh thấy các tế bào không hoạt động như anh nghĩ, nhưng chúng mang lại cho anh một kết quả thực sự tích cực, anh theo dõi bằng chứng lâm sàng, thu thập dữ liệu và làm nghiên cứu tốt. Tất cả điều đó cho anh biết nó hoạt động như thế nào và cho anh thấy cách để thay đổi phương pháp tiếp cận của anh để sử dụng những cơ chế đó tốt hơn. Theo dõi bệnh nhân, theo dõi khoa học, và sau đó quay trở lại bệnh nhân.*

Chúng tôi mang mô mỡ vào phòng thí nghiệm và phân giải nó bằng các enzyme, phân lập các tế bào gốc để chúng tôi có thể nuôi cấy chúng dùng trong việc điều trị cho Richard. Tôi phải thừa nhận, tôi đã không có nhiều kiến thức về quy trình hút mỡ. Tôi nói với anh ta: "Anh sẽ có một số vết bầm tím", bởi vì đó là cách các bác sĩ phẫu thuật thẩm mỹ cần thực hiện. Tôi đã khá sốc khi Richard kéo chiếc áo của mình lên vào ngày hôm sau và cho tôi thấy một làn da màu tím sậm chiếm 3/4 diện tích, phần từ dưới ngực đến hông anh ấy.

Trong đợt điều trị đầu tiên của Richard, phải mất 9 ngày để xử lý các tế bào gốc trung mô mà chúng tôi đã phân lập từ chất béo của chính anh ấy. Phải mất nhiều thời gian vì hai lý do. Đầu tiên, tiêu chuẩn vàng để xét nghiệm vô trùng là nuôi cấy tế bào trong 10 ngày để đảm bảo không bị nhiễm vi khuẩn. Thứ hai, MSCs thích di chuyển đến các khu vực bị viêm, vì vậy chúng tôi muốn sự viêm nhiễm từ quá trình hút mỡ đã được cơ thể xử lý hoàn toàn. MSCs của chính anh đã được tăng cường với các tế

bào gốc cuống rốn. Richard đã báo cáo không có phản ứng phụ nhưng có ít cải thiện sớm. Nhìn lại, tôi tin rằng tốc độ cải thiện chậm trong lần đầu tiên là do một số tế bào đang thâm nhập vào các vị trí hút mỡ. Quá trình điều trị lý tưởng sẽ là thu nhận các tế bào gốc từ mô mỡ, cho bệnh nhân về nhà để tổn thương do hút mỡ được chữa lành hoàn toàn, và sau đó cho họ quay trở lại để điều trị. Đó là một trong những vấn đề đối với việc điều trị bên ngoài Hoa Kỳ. Hầu hết bệnh nhân không muốn thực hiện hai chuyến đi cho một lần điều trị cơ bản.

Tuy nhiên, các tế bào bắt đầu hoạt động vài tháng sau đó. Nỗi đau đớn mà Richard đã từng bị ở cổ và vai đã giảm đi, hai tháng sau khi điều trị, anh ấy có thể giảm âm lượng trên máy trợ thính vì thính giác của anh cũng đã được cải thiện. Sự tiến bộ đáng kể đạt được sau ba tháng điều trị đầu tiên, đó là đột nhiên bộ não của anh bắt đầu làm việc trở lại. Anh ấy không còn bối rối nữa, và các cơn co giật cũng giảm hẳn. Hơn nữa, anh ấy có thể quan hệ tình dục trở lại. Tôi không nghĩ rằng chúng tôi đã từng có một bệnh nhân bày tỏ lòng biết ơn nhiều đến như vậy.

Vào tháng 2 năm 2009, Richard trở lại Costa Rica để điều trị lần hai. Anh nghĩ nếu nó hiệu quả như lần đầu tiên, anh có thể không cần sử dụng máy trợ thính nữa. Về cơ bản, chúng tôi trị liệu với cùng một phương pháp, và thính giác của anh đã được cải thiện. Một tác dụng khác mà chúng tôi không ngờ là anh ấy cũng bắt đầu chịu nóng tốt hơn. Richard sống ở Texas, khu vực rất nóng của thế giới. Và anh ấy thích chơi golf. Khi MS xảy ra, anh không thể đến sân golf. Sau lần điều trị thứ hai, Richard bắt đầu dạy chơi golf. Lần đầu tiên sau bốn năm, Richard đã có thể kiếm tiền cho gia đình.

Mặc dù chúng tôi là những người đầu tiên sử dụng MSCs tự thân (thu nhận từ chính bệnh nhân) có nguồn gốc từ mỡ, và chúng tôi đã đạt được rất nhiều thành công khi sử dụng các tế bào này trong nhiều năm, nhưng chúng tôi phát hiện ra rằng sức mạnh của các tế bào này là khác nhau và chúng tôi đã tìm ra được mối tương quan với những lợi ích trong việc điều trị. Ở

những bệnh nhân có các tế bào ít mạnh mẽ, chúng tôi tăng cường các tế bào này với MSCs cuống rốn. Cuối cùng, chúng tôi thay thế việc sử dụng các tế bào mỡ hoàn toàn bằng MSCs cuống rốn vì chúng tôi có thể kiểm soát chất lượng tốt hơn, chọn các tế bào có khả năng kiểm soát viêm tốt nhất, và có lẽ quan trọng nhất là giảm thời gian điều trị và loại bỏ thời gian chờ đợi giữa việc thu nhận và điều trị.

Richard và tôi trở thành bạn bè một phần vì chúng tôi có cùng một tinh thần phiêu lưu mạnh mẽ, và cũng bởi vì chúng tôi có tính hài hước rất giống nhau. Anh ấy và tôi đã liên lạc bằng điện thoại hoặc qua email vài lần một tuần. Vào lần điều trị cuối cùng vào tháng 5 năm 2010, anh ấy đã đưa ra một yêu cầu khác thường.

Lúc đó, tôi quyết định tập trung nghiên cứu và làm việc ở phòng khám tại Panama. Richard nói rằng khi anh ấy đến cho lần điều trị thứ tư, anh ấy muốn bơi ở cả Đại Tây Dương và Thái Bình Dương trong cùng một ngày. Tôi nhận ra rằng mặc dù tôi là một tay bơi lội kỳ cựu và là một thợ lặn trong nhiều năm, nhưng tôi chưa bao giờ nghĩ đến việc làm như thế này. Tôi đã nói với Richard rằng đó là một cách tuyệt vời để chào mừng anh ấy khỏe mạnh trở lại.

Chúng tôi bắt đầu tại một khu nghỉ dưỡng bên cạnh Thái Bình Dương, nơi có sân golf tuyệt đẹp. Richard, người đàn ông thậm chí còn không thể tìm được đường về nhà từ cửa hàng bách hóa vài năm trước, nay đánh 68 gậy, chỉ lệch 4. Tôi đã làm tệ hơn. Nhưng tôi đã dành cả đêm để chơi blackjack.

Sáng hôm sau, chúng tôi nhảy xuống Thái Bình Dương để bơi lội, không có gì quá “thể thao” đối với hai chiến binh trung niên. Chúng tôi đã thay quần áo và lên đường trong 3 giờ lái xe đến Đại Tây Dương.

Khi đến Đại Tây Dương, tôi nghĩ cả hai chúng tôi đều có chút bất ngờ. Không có cách nào dễ dàng để đi ra biển từ nơi chúng tôi đậu xe. Chúng tôi phải trèo lên những tảng đá, cố gắng tìm ra

cách tốt nhất để ra biển. Chúng tôi đứng trên bến tàu, trong khi Richard đang cố gắng ước tính độ sâu của nước thì tôi nghĩ chúng tôi nên nhảy xuống. Tôi nhảy úm xuống và nói rằng nước rất tuyệt, mặc dù nó không trong xanh như nước chúng tôi đã bơi lội vài giờ trước đó.

- Đi nào, huấn luyện viên! – Tôi hét lên.

Richard ngập ngừng thêm một lúc rồi mới lao xuống.

Chúng tôi chỉ ở lại Đại Tây Dương vài phút, nhưng chúng tôi đã cười toe toét suốt thời gian đó. Đây là một chiến thắng của cả hai chúng tôi – cho tôi và nghiên cứu của tôi, cũng như cho Richard, gia đình của anh ấy, và phần còn lại của cuộc đời anh ấy. Lần sau, khi anh đến thăm bác sĩ thần kinh của mình, vị bác sĩ rất ngạc nhiên. Mặc dù kết quả MRI cho thấy Richard vẫn còn các tổn thương trên não, nhưng anh đã chuyển từ MS tiến triển ban đầu sang MS ổn định, phiên bản ít đau đớn, co giật và rối loạn nhất của căn bệnh này.

\*\*\*

Nói về huấn luyện viên, Sam Harrell là một huấn luyện viên danh tiếng của trường trung học Texas, người được chẩn đoán mắc chứng đa xơ cứng vào năm 2005 ở tuổi 50. Lần đầu tiên anh nhận thấy có điều gì đó không đúng khi thị lực của anh thay đổi. Khoảng hai năm sau, hai chân của anh ấy cũng bị ảnh hưởng và việc đi bộ trở nên khó khăn. Anh cần phải sử dụng một chiếc xe golf để ra sân và trở nên cực kỳ nhạy cảm với cái nóng. Đến năm 55 tuổi, anh ấy đã phải từ bỏ sự nghiệp mà mình yêu thích do mất khả năng di chuyển và phối hợp.

Vào thời điểm đó, Sam chỉ có thể thực hiện những bước nhỏ, lắc lư đôi chân của mình – thậm chí quay người lại cũng là một thử thách lớn đối với anh. Anh phải tập trung sự chú ý vào sự chuyển động của mỗi chân khi bước đi và phải tập trung vào việc đi từ điểm A đến điểm B. Cả ngày của anh là một chuỗi những thói quen. Anh thức dậy, ăn sáng, đọc Kinh Thánh, xem tivi và trả lời email. Sau đó, anh nhìn lên đồng hồ và nó sẽ chỉ 10

giờ 30 sáng. “À, trong một tiếng rưỡi nữa tôi có thể tự làm bánh sandwich. Việc đó sẽ mất khoảng 30 phút. Sau đó, trong 5 giờ nữa Cindy sẽ về nhà và ít nhất sẽ có ai đó ở trong nhà”, anh ấy tự nhủ. Họ sẽ đi ngủ khoảng 9 hay 10 giờ và thức dậy vào ngày hôm sau, rồi lặp lại tất cả những gì đã làm trong ngày hôm nay một lần nữa. Sự đơn điệu của các thói quen bao trùm cuộc sống của anh ấy. Sam cảm thấy thiếu mục đích trong cuộc sống và trở nên chán nản.

Trong khoảng thời gian đó, một người bạn của Sam đã kể cho anh nghe về sự phục hồi của Richard Humphries sau khi được điều trị bằng tế bào gốc. Sam biết anh phải gặp Richard, nên anh liên lạc và mời Richard đi ăn trưa. Sau khi nghe câu chuyện của Richard và nhìn thấy kết quả của anh, Sam quyết định liên lạc với phòng khám của chúng tôi.

*“Tôi là người may mắn nhất thế giới”, Sam nói. “Liệu pháp này đã mang cuộc sống của tôi trở lại.”*

Sam đã đến để thực hiện hai đợt điều trị nhưng không đạt được những lợi ích ấn tượng. Tuy nhiên, anh biết có một cái gì đó đang diễn ra bên trong nên đã quay lại thêm lần nữa. Sau lần điều trị thứ ba, mọi thứ đã thay đổi. Sự thay đổi của Sam không xảy ra ngay lập tức, nhưng anh dần dần có lại được khả năng chuyển động, cân bằng và phối hợp. Anh ấy có thể nhấc chân lên, rồi đi bộ, và cuối cùng thậm chí còn đạp được xe. Chẳng bao lâu sau, anh trở lại công việc huấn luyện của mình. “Tôi là người may mắn nhất thế giới”, Sam nói. “Liệu pháp này đã mang cuộc sống của tôi trở lại. Tôi đang làm công việc huấn luyện một lần nữa, đứng dưới nhiệt độ 100 độ<sup>[8]</sup> mỗi ngày và không phải sử dụng xe golf nữa”. Anh ấy không còn cần phải dùng nạng để đi bộ hoặc sử dụng khung tập đi nữa – anh có thể chạy, nhảy và bật xa. Anh ấy không còn phải suy nghĩ về việc di chuyển từ nơi này sang nơi khác – anh chỉ việc di chuyển thôi. Anh đã tăng từ 200 bước đến 10.000 bước mỗi ngày. “Tôi nói với mọi người rằng tôi đã 60 tuổi, nhưng tôi cảm thấy mình chỉ mới 40 tuổi thôi”.

Trải nghiệm của Sam về các tế bào gốc là một sự tương phản rõ rệt với trải nghiệm của anh về việc điều trị y khoa thông thường đối với bệnh đa xơ cứng. “Tôi chưa bao giờ nghe nói về khả năng cải thiện khi tôi đến với các bác sĩ ở Hoa Kỳ”, anh nói. Các bác sĩ nói với anh rằng: “Hãy tiếp tục theo cách điều trị như vậy đi, rồi anh sẽ trở nên tồi tệ hơn với tốc độ chậm hơn”. Sự khác biệt mà các tế bào gốc đã tạo ra trong cuộc đời Sam là đáng chú ý. Kể từ đó, anh đã trở lại để thực hiện hai đợt điều trị khác, điều này đã tiếp tục cải thiện tình trạng của anh ấy. “Tôi nghĩ rằng đó là làn sóng lớn tiếp theo của y học, theo bản thân tôi”, Sam nói.

\*\*\*

Holly Huber, sống ở San Diego, có rất nhiều mơ ước lớn. Cô ấy khỏe mạnh, năng động và không có vấn đề về sức khỏe bởi vì cô ấy rất chú ý giữ gìn sức khỏe. Nhưng khi cô được chẩn đoán mắc bệnh đa xơ cứng vào năm 2004, một lời giải thích cho sự vụng về, hay quên, chóng mặt và giảm cân trong nhiều năm đã không được chú ý hoặc không được giải thích bởi các bác sĩ cuối cùng đã sáng tỏ. Trước khi chẩn đoán, Holly đã nhận thấy mình bị mất cảm giác khi đi tiểu, cùng với việc khó khăn khi nhìn màn hình máy tính, và cô biết có điều gì đó không ổn. Cô đã tự nhủ với bản thân rằng cô sẽ đi kiểm tra “khi dự án công việc lớn này được hoàn thành”. Cư như thế, thời gian lầm lũi trôi qua. Cô đã đến gặp một vài bác sĩ nhưng chưa bao giờ chắc chắn nên hỏi gì. Cô đã bị chẩn đoán sai một thời gian.

Cuối cùng, khi Holly chụp MRI, một nhà thần kinh học đã có thể chẩn đoán cô bị MS tiến triển. “Ông ấy đã đánh một danh sách tên thuốc sau một thời gian khám bệnh rất ngắn, nói rằng ‘Hãy đọc chúng. Có một loại thuốc tôi có thể cho bệnh nhân vào thứ Sáu, và cô ấy có các triệu chứng giống như bị cảm vào cuối tuần qua, nhưng cô ấy vẫn ổn để chăm sóc cho con cái của mình vào thứ Hai’”. Holly rất quẫn trí, đến mức đã hủy bỏ kỳ nghỉ sắp tới của mình ở Úc.

Kể từ khi chứng MS của cô tiến triển nhanh, trong vòng vài tháng, Holly bị ngã trên sàn nhà và không thể bước đi. Cô đã dùng tất cả các loại thuốc MS tiêu chuẩn, không loại nào trong số đó có hiệu quả trong việc ngăn chặn sự tiến triển của bệnh và hầu hết trong số đó đều khiến cô bị tác dụng phụ. Cô đã chi 400.000 đô la cho các loại thuốc đó trong suốt bốn năm.

*“Ông đã thay đổi cuộc sống của tôi và cho tôi một tương lai”, cô nói với tôi. “Mọi thứ đều mờ ảo khi tôi được chẩn đoán và với tất cả những loại thuốc đó. Có một khoảnh khắc để mọi thứ trở nên rõ ràng trở lại – đó là tất cả hy vọng và ước mơ của tôi.”*

Khi cô đến phòng khám của chúng tôi vào năm 2008, cô bị đau liên tục do tê ở chân tay. Cô ấy không thể trò chuyện minh mẫn và bị mất khả năng giao tiếp. Cô bị ngã nhiều lần đến mức không thể đếm xuể và phải ở lại trong nhà. Cô cảm thấy như thể mắt mình bị che bởi một miếng giấy sáp do viêm dây thần kinh thị giác, có căn nguyên từ những tổn thương não của cô gây ra.

Sau lần điều trị bằng tế bào gốc đầu tiên, Holly bắt đầu có cảm giác trở lại ở cánh tay và chân của mình. Sự cân bằng của cô được cải thiện. Cô ấy có thể súc miệng – một lợi ích được đánh giá cao ở bệnh nhân MS. Kể từ lần thăm khám đầu tiên của cô, cô đã trở lại 13 lần. Cô ấy bây giờ có thể đi, suy nghĩ rõ ràng, và có thể duy trì lối sống bình thường, như lái xe, nấu ăn, leo cầu thang và đi máy bay một mình. “Ông đã thay đổi cuộc sống của tôi và cho tôi một tương lai”, cô nói với tôi. “Mọi thứ đều mờ ảo khi tôi được chẩn đoán và với tất cả những loại thuốc đó. Có một khoảnh khắc để mọi thứ trở nên rõ ràng trở lại – đó là tất cả hy vọng và ước mơ của tôi”.

\*\*\*

Jason Upshaw bị chẩn đoán mắc bệnh MS hơn 20 năm trước. Lần đầu tiên ông ấy đến phòng khám của chúng tôi ở Costa Rica vào năm 2008 với tình trạng MS tái phát. Ông phải ngồi xe lăn khi bay đến Costa Rica, không thể đi bộ dù chỉ vài bước. “Tôi vẫn còn bị tê và ngứa ran khắp nơi”, ông nói. Sau lần điều trị bằng tế

bào gốc đầu tiên, ông đã có thể đi bộ xuống sân bay, lấy hành lý của mình, và đi bộ ra bãi đậu xe. “Nó cải thiện cuộc sống của tôi trong chỉ một lần điều trị”, ông nhớ lại. Các cơn đau và ngứa ran của ông giảm dần, sự mệt mỏi cũng được cải thiện đáng kể.

Hai năm sau, sự mệt mỏi của ông xuất hiện trở lại. “Tôi muốn có một khởi đầu, vì vậy tôi đã trở lại”, ông nói. “Trước khi tôi đến đây vực, nghĩa là tình trạng của tôi trước khi đến Costa Rica, tôi muốn bật lên trở lại để tiến về phía trước”. Lúc đó, phòng khám của chúng tôi đã chuyển tới Panama, vì vậy ông ấy đã chuyển sang phòng khám mới của chúng tôi. “Nếu tôi thông minh và lắng nghe cơ thể mình, tôi thực sự không gặp phải bất kỳ vấn đề gì”, ông nói.

Vợ của Jason, Michelle, đã đi cùng Jason qua từng bước đường. Cô ấy rất ấn tượng với cơ sở của chúng tôi.

Khi nói đến MS, mọi người thường hỏi: “Có bao nhiêu phương pháp điều trị căn bệnh này?”. Chúng tôi đang cố gắng để đẩy một tảng đá lên một ngọn đồi. Con người có những tảng đá có kích thước khác nhau và những ngọn đồi có kích thước khác nhau. Khi các tế bào T hoạt hóa bị giảm đi, chúng không thể tấn công myelin trong não nữa. Khi myelin không bị tấn công, cơ thể có khả năng tuyệt vời để hồi phục lại các dây thần kinh không được bao phủ. Tảng đá nhỏ hơn và ngọn đồi nhỏ hơn, việc điều trị ít hơn là cần thiết để tái tạo lại myelin ở các dây thần kinh.

#### **Tế bào gốc trung mô trong việc điều trị đa xơ cứng**

*Đa xơ cứng (MS) là một bệnh mãn tính và dần dần gây suy nhược, trong đó hệ thống miễn dịch làm mòn vỏ bọc myelin bảo vệ để phân cách các dây thần kinh. Tổn thương dây thần kinh có thể được quan sát bằng chụp cộng hưởng từ (MRI) như các mảng trong dây thần kinh ở não, tủy sống hoặc hệ thống nhĩ quang. Các triệu chứng bao gồm các vấn đề về thị giác, chuyển động, giác quan, khả năng giữ cân bằng và các vấn đề về nhận thức.*

*Một số loại thuốc có hiệu quả trong việc điều chỉnh hệ thống miễn dịch đã được kết hợp làm tiêu chuẩn chăm sóc cho MS [5]. Tuy nhiên, lợi ích của chúng bị mất khi bệnh tiến triển, và chúng không giúp tái tạo các mô thần kinh đã bị tổn thương [6].*

*Các tế bào gốc trung mô (MSCs) tiết ra các phân tử kháng viêm, kháng sinh, điều hòa miễn dịch, kích thích sự phục hồi và tái tạo các mô bị viêm hoặc bị tổn thương, và đang được thử nghiệm như là một lựa chọn để điều trị các bệnh lý khác nhau [7, 8]. Trong trường hợp bệnh đa xơ cứng, các chất tiết của MSCs kích thích cơ thể tạo ra nhiều tế bào T - điều tiết hơn (yếu tố quan trọng để giữ cho hệ thống miễn dịch được kiểm soát), điều hòa hệ thống miễn dịch bằng cách giảm hoạt động của các tế bào tua (nhân tố hoạt tính của hệ thống miễn dịch), và tạo ra một tác dụng bảo vệ trực tiếp hệ thần kinh trung ương [9].*

*Điều trị bệnh nhân MS bằng MSCs đã được chứng minh là một lựa chọn khả thi. Các mô hình chuột MS đã cho thấy những cải thiện về chức năng thần kinh và tỷ lệ sửa chữa, chứng minh tiềm năng của MSCs trong việc điều chỉnh hệ miễn dịch hoạt động quá mức [10] và giảm viêm [11]. Một nghiên cứu ban đầu đã được xuất bản vào năm 2003 bởi các nhà nghiên cứu từ trường Y Feinberg thuộc Đại học Northwestern [12].*

*Trong một thử nghiệm ở 21 bệnh nhân trong độ tuổi từ 20 đến 53, bị MS tái phát mà không đáp ứng với điều trị tiêu chuẩn ít nhất 6 tháng. Nghiên cứu cho thấy sự đảo ngược rối loạn chức năng thần kinh ở bệnh nhân MS giai đoạn sớm bằng cách tiêu diệt tế bào gốc miễn dịch của họ bằng hóa trị liệu (đồng thời giết chết tủy xương) và tái sử dụng tế bào gốc tủy xương đã được thu nhận trước đó để phục hồi tủy xương. Điều trị này có hiệu lực “thiết lập lại” hệ thống miễn dịch của đối tượng – làm suy giảm quần thể tế bào T hoạt hóa có thể thâm nhập vào hàng rào máu não. Bệnh này ổn định ở tất cả các bệnh nhân và 81% bệnh nhân được cải thiện ít nhất một điểm trên thang điểm khuyết tật. Điều này chứng thực rằng điều tiết miễn dịch có thể làm tắt MS, mà không ảnh hưởng đến tổn thương CNS myelin/thần kinh trung ương một cách trực tiếp – điều quan trọng nhất là chứng minh rằng sự tái tạo myelin diễn ra một cách tự nhiên và sự tái tạo không nên là trọng tâm của liệu pháp MS. Năm 2011, các nhà nghiên cứu từ Đại học Cambridge đã hoàn thành thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I/II với 10 bệnh nhân và cho thấy việc điều trị bằng MSCs tự thân là an toàn [13].*

*Một đánh giá hệ thống gần đây của 83 nghiên cứu đã báo cáo 24 ứng dụng điều trị MSCs cho MS [14]. Sự tiến triển của MS đã được chứng*

*minh là châm lại hoặc ổn định ở hầu hết bệnh nhân trong năm đầu tiên sau khi điều trị MSCs, không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào [15]. Cải thiện tầm nhìn [16] và điểm khuyết tật cũng đã được báo cáo [17]. Một số thử nghiệm lâm sàng của MS hiện đang được phê duyệt và tuyển chọn người tình nguyện điều trị MSCs ở nhiều quốc gia, bao gồm Hoa Kỳ [18, 19, 20], Pháp [21], Tây Ban Nha [22], cũng như tại Viện Karolinska ở Thụy Điển [23].*

*Bệnh nhân bị MS đã được điều trị một cách an toàn tại Viện Tế bào gốc từ năm 2010 mà không có tác động bất lợi nào, và nhóm đã công bố nghiên cứu điển hình và đề xuất sử dụng MSCs để điều trị MS [24]. Kết quả sơ bộ của các thử nghiệm lâm sàng đã hoàn thành của chúng tôi sẽ được công bố trong thời gian ngắn, và bài viết này gợi ý những khác biệt đáng kể giữa các đáp ứng trước và sau điều trị trong bảng câu hỏi về quy mô tác động đa xơ cứng [25].*

## Chương 8

# BIẾN CHÚNG SUY TIM – MỘT CÁCH TIẾP CẬN MỚI

Daniel Wills, giống như hầu hết mọi người, đã không nghĩ nhiều về quả tim của mình. Không có tiền sử bệnh tim trong gia đình. Ở tuổi 45, Daniel vẫn là một vận động viên, chạy bộ hàng ngày do anh đã từng là một ngôi sao chạy bộ xuyên quốc gia ở trường trung học. Anh không gặp khó khăn gì trong việc bắt kịp các thợ máy trẻ hơn tại nhà chứa máy bay, nơi anh làm việc tại sân bay quốc tế O'Hare bên ngoài Chicago.

Vào một ngày mùa thu đáng nhớ năm 2005, Daniel đã đi bộ một quãng ngắn, nhưng khi trở về nhà, dường như anh không thể lấy lại sức. Anh ấy cảm thấy buồn nôn và nhảm chán thay vì hứng khởi cao độ như bình thường. “Tôi không nghi ngờ gì cả”, Daniel nhớ lại. “Tôi không nói với ai cả”. Đêm đó anh ấy đi ngủ và cảm thấy buồn nôn, nhưng sáng hôm sau khi tỉnh dậy và vẫn khỏe mạnh, Daniel gạt tất cả chúng sang một bên.

Ba tuần sau khi các triệu chứng tương tự tái phát, Daniel không thể phủ nhận rằng cơ thể của anh đang gửi cho anh một số tín hiệu mạnh mẽ về sức khỏe. Anh ấy gọi cho bác sĩ của mình. Ông ấy bảo anh nên đến bác sĩ tim mạch để kiểm tra. Daniel được chẩn đoán bị suy tim sung huyết, một bệnh lý gây tử vong trong đó tim bơm ít máu hơn lượng cơ thể cần để tồn tại. Quả tim bị tổn thương vẫn bơm máu, nhưng khi dòng máu của tim chảy chậm lại, máu trở lại qua các tĩnh mạch bị trào ngược, gây tắc nghẽn trong các mô. Những người bị suy tim sung huyết bị hụt hơi và mệt mỏi nhanh chóng khi họ gắng sức.

“Nếu anh không sửa chữa van tim, anh có thể chết trong vòng sáu tháng”, bác sĩ tim mạch của Daniel nói.

Anh ngồi đó vài phút để cố gắng chấp nhận thực tế này. Chẩn đoán suy tim sung huyết sẽ là một cú sốc đối với bất kỳ ai,

nhưng đó là một chẩn đoán hiếm gặp đối với một người quá trẻ và khỏe mạnh. Tiêu lượng lâu dài cho anh ta cũng gây sốc – bác sĩ nói với anh rằng những người được chẩn đoán bị suy tim chỉ có thể sống thêm 7 – 8 năm. “Tôi cảm thấy mặt mình đỏ bừng. Tôi đã bị choáng ngợp như tôi chưa bao giờ cảm thấy trước đây”.

Khi Daniel rời văn phòng bác sĩ chuyên khoa tim mạch để quay lại làm việc, anh phải dừng lại và nghỉ ngơi một phút trong bãi đỗ xe Walmart. “Có khả năng là tôi sẽ không chết vào ngày mai, nhưng tôi biết tôi sẽ không sống đến 80 tuổi”, Daniel nói. “Tôi có một đứa con gái 13 tuổi và một đứa con trai 18 tuổi”. Thực tế mới thật nặng nề đối với anh.

Daniel lên lịch phẫu thuật trong ba tuần kể từ ngày được chẩn đoán. Việc sửa chữa van tim đã thành công, nhưng sự hồi phục của anh rất chậm. Một người bạn hàng xóm hàng ngày đến để đưa Daniel đi dạo, nhưng việc đi bộ thật vất vả. “Chuyện này đã thay đổi cuộc đời tôi”. Anh thay đổi chế độ ăn uống của mình gồm hầu hết các loại rau và thịt nạc, đồng thời ngừng uống bia, nhưng bất chấp tất cả những thay đổi này, anh vẫn không thể lấy lại khả năng của mình như trước đây.

“Tôi không thể duy trì tập thể dục như lúc đầu”, Daniel nói. “Nhưng một vài tháng sau khi phẫu thuật, tôi có thể đạp xe, mặc dù không xa như tôi muốn”.

Mặc dù tuân thủ kỷ luật nghiêm khắc, nhưng việc sửa chữa van tim đã không tạo ra nhiều thay đổi đối với tình trạng của Daniel. Các bác sĩ đánh giá sức khỏe tim bằng cách xem các chỉ số phân suất tổng máu tâm thất trái của quả tim, một phép đo lượng máu được bơm ra khỏi tâm thất trái, hoặc buồng tim, trong một nhịp tim. Ở một quả tim bình thường, khỏe mạnh, phân suất tổng máu nằm trong khoảng từ 50 đến 70. Vào thời điểm được chẩn đoán của Daniel, phân suất tổng máu của Daniel là 30, chỉ bằng một nửa so với người khỏe mạnh. Ba năm sau khi phẫu thuật, chỉ số này tiếp tục giảm. Nó đã giảm từ 28 xuống 26. Giấc ngủ ngày càng trở nên khó khăn đối với anh, bởi

vì đối với nhiều bệnh nhân suy tim sung huyết, khi họ nằm xuống, chất lỏng sẽ tập trung trong phổi và gây khó thở.

Thực tế là anh ấy đã rất khỏe mạnh suốt cuộc đời của mình trước khi bị bệnh tim nên đã ngăn cản cơ hội được cấy ghép tim của anh ấy, bước tiếp theo trong quá trình điều trị. Bệnh nhân tim đủ điều kiện cho ghép tim khi chỉ số phân suất tổng máu là 30, nhưng Daniel vẫn còn rất năng động khi chỉ số này của anh ấy giảm xuống còn 20, vì vậy các bác sĩ chưa đưa anh ta vào danh sách cấy ghép.

“Tôi hỏi bác sĩ chúng ta đang ở đâu. Làm thế nào chúng ta có thể thay đổi điều này?”, Daniel nhớ lại. “Tất cả những gì chúng ta có thể làm là kiểm soát tình trạng của anh cho đến khi anh đủ điều kiện cấy ghép tim”, bác sĩ trả lời. Nhiều người đã chết trong thời gian chờ đợi được cấy ghép tim.

Cuộc hôn nhân của Daniel bị sụp đổ. Anh trở nên chán nản và bắt đầu gặp một bác sĩ tâm lý. Trong thực tế, cả gia đình đang tuyệt vọng về Daniel, người mà họ nghĩ có thể chết bất cứ lúc nào. Vào năm 2008, mẹ của Daniel đã truy cập Internet để tìm kiếm một thứ gì đó – bất cứ thứ gì – có thể mang đến cho Daniel một cơ hội khác. Những gì bà tìm thấy là các cơ sở y tế có uy tín như Trung tâm MD Anderson ở Texas và Cedars-Sinai ở Los Angeles đã thành công trong điều trị suy tim sung huyết – một căn bệnh cứng đầu bất chấp mọi nỗ lực của y học – bằng tế bào gốc.

\*\*\*

Nhân viên của tôi và tôi bắt đầu điều trị suy tim sung huyết ngay sau khi tôi mở phòng khám ở Costa Rica vào năm 2006. Bệnh nhân đầu tiên của chúng tôi là một bác sĩ từ Texas, người mà tôi sẽ gọi là Dr. Bill. Ông ấy là một người đàn ông như Daniel – được chẩn đoán mắc bệnh vào năm 50 tuổi và dần dần suy kiệt vì suy tim sung huyết – một trong những người mà các bác sĩ ít có hy vọng sống nhất. Suy tim sung huyết có nhiều nguyên nhân, nhưng trong trường hợp của bác sĩ Bill, vấn đề gien di

truyền là gốc rễ gây ra các rắc rối. Mẹ ông đã qua đời vì suy tim ở tuổi 24, và các thành viên khác trong gia đình cũng không thể chống cự được.

Trong lần đầu tiên liên lạc với phòng khám của chúng tôi, bác sĩ Bill đã không thể điều trị trong một thời gian. Phân suất tống máu của ông ấy là 30, và ông ấy nằm trong danh sách cấy ghép tim, nhưng đó lại là một thủ thuật ông ấy muốn tránh vì ông biết nó không đảm bảo có thể chữa lành. Một ca phẫu thuật cấy ghép tim là cực kỳ đau đớn, xâm lấn và nguy hiểm, sẽ có chi phí ở mức tối thiểu là 250.000 đô la – nếu một quả tim phù hợp có thể được tìm thấy. Quả tim được cấy ghép từ những người chết não nhưng vẫn được hỗ trợ sự sống, và họ phải phù hợp với loại mô của người nhận để làm giảm nguy cơ cơ thể từ chối quả tim mới. Đó là một quá trình chọn lọc cao. Sau khi cấy ghép, ông sẽ chịu đựng một cuộc sống với các loại thuốc ức chế miễn dịch để ngăn chặn quả tim cấy ghép bị từ chối. Dùng thuốc để ngăn chặn hệ thống miễn dịch sẽ làm tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội, bởi vì dưới tác động của thuốc, cơ thể trở nên quá yếu để chống lại.

Ông gọi cho phòng khám của chúng tôi một vài lần để yêu cầu được điều trị bằng tế bào gốc. Chúng tôi đã không điều trị bệnh nhân suy tim cho đến thời điểm đó, vì vậy chúng tôi đã từ chối yêu cầu của ông ấy một vài lần. Tuy nhiên, ông tin rằng các tế bào gốc có thể chữa lành quả tim của mình. Ông vẫn kiên trì. Cuối cùng, Bill đã đến chỗ tôi. Ông ấy nói với tôi rằng “Tôi sẽ chết trong khi chờ đợi một quả tim phù hợp. Tôi sẽ không bao giờ có được một quả tim mới do tuổi tác của tôi. Hãy điều trị cho tôi. Tôi không quan tâm nếu tôi chết, dù sao đi nữa tôi cũng sẽ chết”.

Lúc đầu, chúng tôi hoài nghi về việc sử dụng tế bào gốc để sửa chữa tim. Đã có một số nghiên cứu về điều này. Năm 2003, các nhà khoa học đã xuất bản các bài báo mô tả cách tế bào gốc trưởng thành lưu thông trong máu có thể được sử dụng để sửa chữa tim và không cần thiết phải lấy các tế bào gốc từ tủy xương

[1]. Năm 2004, họ phát hiện ra rằng tế bào gốc sử dụng các phương pháp khác nhau để biến đổi thành hai loại tế bào cần thiết để phục hồi chức năng tim. Trong các nghiên cứu trên động vật, nghiên cứu đã chỉ ra rằng để tạo ra các tế bào cơ tim mới, tế bào gốc của con người kết hợp với các tế bào tim để tạo ra các tế bào cơ mới gọi là tế bào cơ tim – myocyte [2]. Nhưng để hình thành các tế bào mạch máu mới, các tế bào gốc tự biệt hóa hoặc tự trưởng thành để cung cấp các tế bào nội mô mới nhằm vá vào các vị trí tổn thương. Đã có một nghiên cứu ở Đức cho thấy, khi tiêm vào những con chuột bị nhồi máu cơ tim, tế bào gốc máu cuống rốn được đưa đến những vùng bị tổn thương, nơi chúng kích thích sự phát triển các mạch máu mới [3]. Các nghiên cứu khác được tiến hành ở Đức và Hà Lan cho thấy tế bào gốc có thể chuyển thành tế bào cơ tim như thế nào, nhưng chưa có trường hợp nào được báo cáo về bệnh nhân suy tim đang được điều trị bằng tế bào gốc. Tuy nhiên, tình hình của bác sĩ Bill đã tuyệt vọng và dựa trên kinh nghiệm của chúng tôi trong việc điều trị các bệnh khác bằng tế bào gốc, chúng tôi biết chắc chắn rằng việc điều trị của chúng tôi sẽ không làm hại ông.

Chúng tôi quyết định sử dụng tế bào gốc máu cuống rốn CD34+ và tế bào gốc trung mô từ dây rốn. Chúng tôi biết, từ kinh nghiệm và nghiên cứu, rằng các tế bào CD34+ sẽ di chuyển đến mô bị tổn thương và mô bị thiếu oxy (oxy thấp). Chúng tôi đã quan sát được cách những tế bào này đến mô tổn thương do thiếu oxy và sau đó giải phóng các yếu tố kích thích tăng trưởng mạch máu mới (sự hình thành mạch máu).

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các mạch máu mới, được gọi là các mạch máu thay thế, có thể giúp đỡ một quả tim đang bị tổn thương. Để khuyến khích các tế bào thực hiện công việc này, chúng tôi cũng bổ sung vitamin C theo đường tĩnh mạch sau khi tiêm MSCs cuống rốn. Điều này dựa trên kết quả của một nghiên cứu khác đã được tiến hành tại trường Y Đại học Harvard, cho thấy vitamin C có thể thúc đẩy sự phát triển tế bào gốc thành tế bào cơ tim [4].

## Tế Bào Gốc Trung Mô Trong Việc Điều Trị Suy Tim Sung Huyết

*Suy tim sung huyết (CHF) là một bệnh lý suy kiệt và có khả năng gây tử vong, trong đó chức năng tim bị suy yếu và không thể bơm máu với tốc độ đủ nhanh để đáp ứng nhu cầu của cơ thể. Kết quả là, lượng oxy và chất dinh dưỡng cho các cơ quan và mô bị giảm đi. Các triệu chứng thường gặp của CHF là mệt mỏi, khó thở, đau ngực và khả năng tập luyện thể chất hạn chế. CHF thường phát triển sau chấn thương mô tim, ví dụ sau nhồi máu cơ tim hoặc suy tim. Hậu quả viêm cấp tính có thể trở thành mãn tính – với mức độ cao của các yếu tố gây viêm [5, 6] và cytokine [7] đã được báo cáo ở bệnh nhân CHF. Đối với nhiều bệnh nhân suy tim, ghép tim là lựa chọn điều trị duy nhất sau khi việc dùng thuốc không thể giúp làm tăng phân suất tổng máu.*

*Tế bào gốc trung mô (MSCs) trở thành một lựa chọn khả thi cho việc điều trị CHF. MSCs có hoạt tính kháng viêm mạnh, bất kể nguồn gốc mô [8, 9]. Về mặt cơ chế, MSCs ức chế sự tích tụ và điều chỉnh đáp ứng miễn dịch thông qua việc tiết các cytokine [10, 11, 12]. MSCs cũng có thể biệt hóa thành tế bào giống tế bào cơ tim [13] và thúc đẩy sự hình thành mạch máu, cung cấp chất dinh dưỡng cho vùng bị ảnh hưởng và hỗ trợ hoạt động tái tạo [14]. MSCs đã được chứng minh là kích thích tái tạo cơ tim, ức chế tái phát bệnh, và kích thích sự hình thành mạch máu trong trường hợp suy tim thiếu máu cục bộ [15, 16].*

*Việc cung cấp MSCs sau nhồi máu cơ tim đã được chứng minh là làm giảm sự sản sinh của TNF- $\alpha$ , điều chỉnh các cytokine gây viêm và kháng viêm, tương quan với lợi ích điều trị [17].*

*Hơn 73 nghiên cứu trên động vật bị CHF đã sử dụng phương pháp trị liệu MSCs [18] cho thấy rằng chúng có hiệu quả trong các mô hình CHF [19, 20, 21]. Điều trị với MSCs cho chứng suy tim cũng đã được chứng minh là an toàn trong các thử nghiệm lâm sàng [22, 23], với sự giảm đáng kể các khuyết tật và cải thiện chức năng tâm thất [24]. Kết quả của một số thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã được công bố trong thập kỷ qua; một đánh giá gần đây về 23 thử nghiệm (1.255 người tham gia) kết luận rằng có bằng chứng cho thấy MSCs tuy xương có hiệu quả lâm sàng dài hạn [25]. Một đánh giá khác về 31 thử nghiệm lâm sàng (1.521 người tham gia) báo cáo có một sự giảm đáng kể tỷ lệ tử vong và nhập viện, cũng như cải thiện chất lượng cuộc sống [26]. Trong năm 2010, nhóm của chúng tôi đã báo cáo kết quả tích cực về bảng câu hỏi*

*chất lượng cuộc sống, cũng như cải thiện về mặt hóa học và thể chất trong ba năm theo dõi bệnh nhân được điều trị suy tim [27]. Trong một nghiên cứu gần đây do đồng nghiệp của tôi, bác sĩ Amit Patel tại Đại học Utah thực hiện, 18 bệnh nhân được truyền MSCs cuống rốn cho thấy có những cải thiện trong suy tim, chẳng hạn như được chứng minh qua sự gia tăng phân suất tổng máu của tâm thất trái [28]. Các nghiên cứu vẫn đang tiếp diễn để đánh giá hiệu quả điều trị của MSCs đối với CHF, nhằm tìm hiểu các cơ chế ở cấp độ phân tử và để tìm kiếm loại tế bào gốc lý tưởng cho các bệnh lý tim mạch [29, 30, 31, 32].*

Trước khi kết thúc một loạt các mũi tiêm, bác sĩ Bill cho biết ông có nhiều năng lượng hơn và ít khó thở hơn. Khi việc điều trị hoàn tất, ông ấy nói rằng ông cảm thấy rất tuyệt. Ông muốn đi thăm một người bạn bác sĩ ở Panama trước khi về nhà. Tôi đã nghe những điều tuyệt vời về Panama và hỏi liệu ông ấy có cảm thấy phiền không nếu tôi đi cùng. Ông gật đầu đồng ý.

Chúng tôi đến Panama và gặp người bạn cũ là bác sĩ Jorge Paz-Rodriguez. Chúng tôi cũng đã gặp Lic. Rodolfo Fernandez, chủ sở hữu của phòng thí nghiệm lâm sàng lớn nhất Panama. Ba người chúng tôi trở nên thân thiết ngay lập tức. Bác sĩ Paz, bạn bè thường gọi là Georgie, và Rodolfo rất quan tâm đến những gì chúng tôi đang làm ở Costa Rica. Họ nói rằng họ muốn đến và xem hoạt động của chúng tôi. Chắc chắn rồi, sáu tuần sau, họ lên máy bay và đến thăm tôi ở Costa Rica. Tôi nhớ họ đồng loạt nói: "Chúng ta cần có nó ở Panama". Họ quay lại Panama và thuê một luật sư để xem xét quy định pháp lý liên quan đến tế bào gốc ở Panama. Những gì họ tìm thấy là một đạo luật đã được thông qua ở Panama một vài năm trước đó. Luật đó, được thông qua năm 2004, đơn giản là cấm sử dụng tế bào gốc phôi, cho phép các bác sĩ điều trị bệnh nhân bằng tế bào gốc trưởng thành, kể cả tế bào gốc cuống rốn, miễn là bệnh nhân đồng ý. Một thời gian ngắn sau đó, tôi đã đi đến Panama và chúng tôi bắt đầu lên kế hoạch thực hiện các hoạt động ở đó. Chúng tôi đã gặp lãnh đạo của Thành phố Tri thức. Cuối cùng, chúng tôi thiết lập một phòng thí nghiệm nhỏ ở đó và bắt đầu hoạt động vào năm 2007. Georgie và Rodolfo là những đối tác trong hoạt động

của chúng tôi ở đó. Georgie là giám đốc y khoa của phòng khám, còn Rodolfo là giám đốc phòng thí nghiệm.

Khi đến thăm Panama, bác sĩ Bill và tôi đã thực hiện chuyến thăm không thể bỏ qua, kênh đào Panama, chỉ lái xe một đoạn ngắn từ trung tâm thành phố Panama. Trung tâm du khách và bảo tàng Miraflores nằm bên cạnh một trong những cổng ở phía Thái Bình Dương của kênh đào và là một nơi tốt để quan sát các con tàu khi chúng đi qua hai đại dương. Khu vực quan sát nằm trên đỉnh của tòa nhà ở tầng ba. Vui mừng khi thấy các con tàu, chúng tôi leo lên các bậc cầu thang để đến tầng quan sát. Ngay khi chúng tôi leo lên đến đỉnh, bác sĩ Bill dừng lại và đặt tay lên vai tôi khi chúng tôi nhìn chằm chằm vào một chiếc tàu container khổng lồ trong cảng.

- Thật không thể tin được. – Ông ấy nói.

- Vâng, kênh đào này là một kỳ công về mặt kỹ thuật. Đây là một nơi tuyệt vời để ngắm các con tàu. – Tôi trả lời.

- Không, không phải thế. Tôi không bị hụt hơi!

Khi đó là 12 ngày sau lần điều trị đầu tiên của ông ấy.

Bác sĩ Bill quay trở lại Texas và thực hiện siêu âm tim bốn tháng sau khi điều trị. Phân suất tổng máu của ông ấy đã tăng từ 30 lên 52. Bác sĩ tim mạch của ông không thể tin vào điều đó. Một sự cải thiện như thế không bao giờ xảy ra ở bệnh nhân suy tim. Một tháng sau, bác sĩ của ông lặp lại bài kiểm tra và phát hiện phân suất tổng máu của ông đã lên đến 55. Bác sĩ Bill đã trở lại làm việc và tận hưởng một cuộc sống tương đối bình thường.

Chúng tôi có thể nói, khi chúng tôi điều trị cho bác sĩ Bill, đây là lần đầu tiên suy tim sung huyết được cải thiện đáng kể bằng cách sử dụng tế bào cuống rốn người. Vào thời điểm ba năm sau khi mẹ của Daniel tìm kiếm các phương pháp điều trị trên Internet, bà đã tìm thấy thông tin về các thử nghiệm lâm sàng và thử nghiệm trên động vật. Tại MD Anderson, các thí nghiệm của tiến sĩ Edward Yeh trên những con chuột bị nhồi máu cơ tim

cho thấy một lần nữa các tế bào CD34+ sống sót trong khoang tim bên trái trong 12 tháng [33]. Trong khi chúng nán lại ở đó để thúc đẩy sự hình thành mạch máu mới, phân suất tổng máu tăng từ 37 lên 50 sau khi điều trị. Trong một dự án nghiên cứu khác của MD Anderson do tiến sĩ Yeh làm chủ nhiệm, ông và nhóm của ông đã phát hiện ra protein “bám dính” giúp các tế bào gốc trưởng thành kết hợp với các tế bào cơ tim để phát triển các tế bào mới có thể sửa chữa cơ quan bị tổn thương [34].

Nhưng trong khi các nhà nghiên cứu vẫn đang tiến hành các thử nghiệm, chúng tôi đã điều trị thêm 26 người bị suy tim sung huyết. 24 người trong số họ đã có phản ứng tích cực. Một trong những trường hợp thành công đó là Daniel.

\*\*\*

Mẹ của Daniel đã tìm thấy nhiều thử nghiệm lâm sàng đang tiến hành nghiên cứu tính hiệu quả của phương pháp điều trị mới thú vị này, nhưng Daniel không quan tâm đến việc tham gia thử nghiệm lâm sàng, ngay cả khi anh ta đủ điều kiện. Trong một thử nghiệm lâm sàng, một nửa số bệnh nhân được điều trị và một nửa được cho sử dụng giả dược, hoặc không điều trị, để các nhà khoa học có thể so sánh sự khác biệt giữa bệnh nhân được điều trị và những người không được điều trị. Nếu không có bất kỳ loại điều trị nào, Daniel chắc chắn rằng anh sẽ không thể sống thêm nhiều năm nữa. Anh không muốn mạo hiểm trong nhóm giả dược. Thay vào đó, anh và mẹ anh tìm đến phòng khám của chúng tôi.

Sau khi chúng tôi chấp nhận Daniel là một bệnh nhân, anh ta lấy tiền từ quỹ hưu trí của mình để chi trả cho chuyến đi đến phòng khám. Sau đó, anh ấy gọi cho gia đình của mình để nói với họ những gì anh sẽ làm. Mặc dù anh trai của Daniel đã rất hoài nghi, mười ngày sau thông báo của Daniel, Bryan và vợ anh ta quyết định rằng họ sẽ đi cùng Daniel khi anh ấy đến đây để điều trị. Cha mẹ của Daniel cũng quyết định đi cùng.

Tại phòng khám, sự hiểu biết của chúng tôi về các tế bào gốc và cách chúng giúp sửa chữa tim đã phát triển đáng kể từ trường hợp đầu tiên của chúng tôi với bác sĩ Bill. Nghiên cứu được thực hiện trên chuột hamster ở Hoa Kỳ bởi tiến sĩ Te-Chung Lee đã thay đổi cách chúng tôi xem xét điều trị bệnh tim. Tiến sĩ Lee đã thực hiện một nghiên cứu thú vị về chuột hamster bị suy tim [35]. Ông nhận thấy rằng mặc dù một tỷ lệ rất nhỏ (1 – 2%) tế bào tiêm vào tĩnh mạch của động vật đã thực sự được tìm thấy trong tim, nhưng các triệu chứng CHF đã được cải thiện. Ông đã thiết kế cái mà tôi cho là một thử nghiệm đột phá để khám phá những điều đang xảy ra. Trong thí nghiệm này, ông đã sử dụng mô hình chuột hamster suy tim, được cho là có triệu chứng lâm sàng giống hệt với bệnh lý suy tim của con người. Nhóm của ông đã tiêm MSCs vào cơ gân kheo cho một nhóm động vật; trước đây họ đã chứng minh rằng các tế bào được tiêm ở đó sẽ ở đó và không đi đến các bộ phận khác của cơ thể, kể cả tim.

Ngoài ra, họ thu nhận mô trường tăng trưởng mà các tế bào đã được nuôi cấy trong đó (thường được gọi là dịch nổi) và tiêm nó vào gân kheo của hamster. Chất lỏng thu nhận từ mô trường nuôi cấy tế bào rất giàu các yếu tố dinh dưỡng – các tác nhân hóa học trong máu kích thích sự tăng trưởng tế bào khỏe mạnh. Khi tế bào, hay mô trường nuôi cấy, được tiêm vào cơ gân kheo, quả tim của chuột hamster trở nên khỏe hơn. Qua đó cho thấy không cần phải là tế bào mới trở thành tế bào tim, hoặc thậm chí chúng phải được tiêm tĩnh mạch. Các yếu tố dinh dưỡng tiết ra từ tế bào, cho dù từ các tế bào cấy ghép hoặc từ các yếu tố dinh dưỡng được tiêm vào, sẽ di chuyển đến nơi chúng cần và kích thích sửa chữa tim. Các con vật được điều trị đã cải thiện chức năng tim, giảm sự chết của tế bào tim, giảm mô bị hư hỏng và tăng số lần sửa chữa trong tim.

Daniel được điều trị tế bào gốc trong suốt năm ngày. Cách điều trị của anh ấy là như nhau, sáng và chiều. “Giữa các lần điều trị, chúng tôi đã đi đến Costa Rica!”, Daniel nói, cho biết đó là một trong những kỳ nghỉ tuyệt nhất mà gia đình anh từng có.

Khi Daniel về nhà, chúng tôi nói với anh ấy, giống như những gì chúng tôi đã nói với tất cả bệnh nhân tim mạch của chúng tôi, đừng mong đợi những thay đổi lớn ngay lập tức. Đôi khi phải mất đến sáu tháng mới cảm nhận được sự khác biệt. Tuy nhiên, chúng tôi rất lạc quan về Daniel vì anh ấy còn khá trẻ và, ngoài ra trái tim của anh cũng rất khỏe mạnh. Chúng tôi nói với Daniel rằng anh có thể bắt đầu trải nghiệm một số thay đổi tích cực trong ít nhất là tám tuần tới.

Chắc chắn rồi, tám tuần sau, Daniel bắt đầu nhận thấy anh ấy có nhiều năng lượng hơn suốt cả ngày và anh không còn gặp vấn đề về hô hấp nữa. Tuy nhiên, thử nghiệm quan trọng là ngày Daniel đến khám bác sĩ tim mạch để kiểm tra thường xuyên theo lịch trình của mình.

Daniel đã lo sợ khi nói với bác sĩ của mình về việc được điều trị bằng tế bào gốc. Một tháng trước khi lên kế hoạch để điều trị tại phòng khám của chúng tôi, anh ấy đã có cuộc hẹn với bác sĩ của mình. Anh ấy đến để nói cho bác sĩ biết anh chuẩn bị làm gì, nhưng anh sợ rằng bác sĩ có thể rất hoảng hốt. Liệu bác sĩ có cảm anh ấy làm việc đó không? Trong khi Daniel bị bủa vây bởi những dòng suy nghĩ, anh nhận được một cú điện thoại thông báo rằng bác sĩ của anh đã trượt ngã trong bồn tắm và phải hủy bỏ các cuộc hẹn trong thời gian sắp tới. Lần tiếp theo khi Daniel đến gặp bác sĩ, anh đã được điều trị bằng tế bào gốc.

Kết quả lần siêu âm tim trước đây của Daniel vào tháng Một khá xấu – cho thấy phân suất tổng máu của anh ấy chỉ là 26. Daniel lo lắng, cố gắng đoán xem bác sĩ đang nghĩ gì khi kiểm tra tim của mình. Anh sợ rằng bác sĩ cảm thấy tình trạng của mình đang xấu đi. Bác sĩ đã yêu cầu một cuộc kiểm tra siêu âm tim mới và nói với Daniel rằng ông ấy muốn nó được thực hiện ngay lập tức, ngày hôm đó.

“Lúc đó tôi thực sự lo lắng”, Daniel nhớ lại những gì đã suy nghĩ. “Ông ấy đã nghe thấy gì?”.

Thông thường, phải mất vài tuần thì bác sĩ mới gặp lại Daniel sau khi ông ấy nhận được kết quả. Daniel rất lo lắng về kết quả của mình đến nỗi không dám nghe máy khi thấy số của bác sĩ gọi đến trên điện thoại di động của mình.

“Dan, chúng tôi đã nhận được kết quả siêu âm của bạn”, bác sĩ tim mạch của anh nói. “Tôi nghĩ bạn sẽ rất hài lòng. Kết quả siêu âm của bạn trở lại với 40% phân suất tổng máu”.

“Ôi trời!”, Daniel hô lên thật to. “Tốt quá!”.

Daniel lên kế hoạch cho một cuộc gọi tiếp theo đến phòng khám của chúng tôi, và ngay trước cuộc hẹn, anh đã fax một bản sao siêu âm tim của mình, cho thấy anh có một chỉ số phân suất tổng máu cao tới 45. Khi tôi nhìn thấy nó, tôi biết tôi muốn nói gì với anh ấy. Câu hỏi đầu tiên của anh ấy gây ra một chút bất ngờ.

“Làm sao anh biết rằng các tế bào gốc sẽ mang lại sự cải thiện này?”, Daniel hỏi.

“Có một số trường hợp thuyên giảm tự phát ở những người mắc bệnh như anh, nhưng đại đa số là những người nghiện rượu mãn tính đã bỏ rượu. Hầu hết mọi người không thể tốt hơn trong khoảng thời gian sáu tháng mà không có lý do”, tôi nói với anh ấy. “Anh có thể hỏi bất kỳ bác sĩ tim mạch nào trên thế giới. Anh thường không thể tự đứng mà đạt được sự cải thiện chỉ số phân suất tổng máu từ 26 đến 45”.

Nghiên cứu của tiến sĩ Lee đã giúp làm sáng tỏ: quả tim đã tự sửa chữa bằng cách được “khởi động” bởi các yếu tố dinh dưỡng bí mật kích thích sự phát triển mô mới khỏe mạnh trong một quả tim yếu.

\*\*\*

Morris Grey được chẩn đoán bị suy tim hơn 20 năm trước. Ông ấy phải đặt 11 ống stent trong tim, trong đó ba cái cuối chặn một động mạch và đã gây ra một cơn nhồi máu cơ tim. Bốn năm sau, ông ấy thực hiện một kiểm tra EKG và scan hạt nhân,

và bác sĩ của ông nói với ông rằng họ không thể làm gì cho Morris được nữa. Một người bạn của ông từ Corpus Christi, Texas nói với ông về cơ sở tế bào gốc của chúng tôi ở Panama. Ông tìm kiếm nó và quyết định đến điều trị vào tháng 10 năm 2011. “Tôi không cảm nhận được gì trong vòng 30 ngày”, Morris nói. “Sau đó, tôi bắt đầu cảm thấy tốt hơn. Tôi thực sự cảm thấy rất tốt”.

Morris quay trở lại để thực hiện một kiểm tra EKG khác vào tháng 1 năm 2012, và bác sĩ của ông ấy đã hỏi: “Anh đã làm gì? Anh có một kết quả EKG bình thường. Anh chưa từng bao giờ có được nó trước đây”.

Morris đã không nói với bác sĩ về việc điều trị bằng tế bào gốc. “Em nghĩ anh có nên nói với bác sĩ không?”, Morris hỏi vợ. Bà ấy bảo là có. Khi Morris nói với bác sĩ của mình về việc điều trị, bác sĩ có vẻ bị sốc. “Họ làm thế nào?”, vị bác sĩ kia hỏi. Morris giải thích quy trình thực hiện cho bác sĩ nghe.

Ba kết quả EKG tiếp theo của Morris đều bình thường. Ông ấy đã nhận thêm một liệu pháp tế bào gốc khác để sửa chữa thận của mình. Thật bất ngờ! “Thận của tôi đã làm hỏng cả cuộc đời tôi, nhưng bây giờ nó đã ổn”, Morris nói.

Sự hồi phục của những bệnh nhân tim như Daniel, bác sĩ Bill và Morris dường như không có gì đáng kinh ngạc. Những nghiên cứu nghiêm ngặt đang được thực hiện bởi bạn của tôi, bác sĩ Amit Patel và cộng sự tại Đại học Miami, hy vọng một ngày nào đó sẽ giúp cho liệu pháp yếu tố tế bào/dinh dưỡng được phổ biến rộng rãi ở Hoa Kỳ và trên toàn thế giới.

## Chương 9

# LÃO HÓA – ĐẢO NGƯỢC ĐIỀU KHÔNG THỂ TRÁNH KHỎI

**T**uổi già đến từng ngày!

Khi chúng ta già đi, với những mức độ khác nhau, một loạt các thay đổi khiến chúng ta không thể cân bằng nội môi – hoặc cân bằng sinh học hoàn hảo – và giảm khả năng đáp ứng với cả stress bên trong và bên ngoài cơ thể, khiến chúng ta dễ bị bệnh hơn. Ở một số người, sự lão hóa là rõ rệt, đặc trưng cho nó là sự yếu đuối – giảm sức mạnh, sức bền, chức năng sinh lý và hoạt động, tất cả đều liên quan đến một kết cục là sức khỏe kém. Có lẽ bạn đã biết những người phải phụ thuộc vào người khác cho nhu cầu hàng ngày của mình – mua sắm, nấu ăn và chăm sóc bản thân. Đây là những dấu hiệu của sự lão hóa.

Sự yếu đuối được xem như là hậu quả của quá trình lão hóa và là một mối quan tâm lớn về sức khỏe. Thay vì như là một kết quả không thể tránh khỏi ở người cao tuổi, sự yếu đuối gần đây đã được xem là một vấn đề y tế. Sự yếu đuối được xem là một hội chứng lâm sàng với ba hoặc nhiều tiêu chí sau đây: giảm cân không chủ ý, tự cảm thấy kiệt sức, suy nhược, tốc độ đi chậm và hoạt động thể chất thấp [1]. Không có phương pháp điều trị cụ thể cho sự suy kiệt này [2], mặc dù tập thể dục, thay đổi chế độ dinh dưỡng và liệu pháp hormone đã được đề xuất để trì hoãn sự suy sụp [3]. Mất mô cơ xương (sarcopenia) [4] do viêm góp phần làm suy yếu và giảm cân. Đặc biệt, những thay đổi trong các cytokine gây viêm (các “tín hiệu” hóa học như interleukin, yếu tố hoại tử khối u và yếu tố tăng trưởng giống insulin) đều liên quan đến sự mất mô cơ xương [5].

Một nguyên nhân gây ra sự mệt mỏi của sự lão hóa có thể là do giảm năng lực của các hệ thống cơ quan trong cơ thể trong việc đáp ứng với sự căng thẳng. Nhóm tế bào gốc trung mô của

cơ thể (MSCs), như được thảo luận trong chương 5, đã cạn kiệt về số lượng và sức mạnh theo tuổi tác. Mỗi người được sinh ra với một số lượng tế bào gốc trưởng thành nhất định. Con số này có thể được ví như là số tiền trong tài khoản ngân hàng. Mọi người “rút tiền” khi cần trong suốt cuộc đời. Như trong cuộc sống thực, không phải tất cả các “tài khoản” tế bào gốc đều được tạo ra như nhau. Một số người được sinh ra với sự giàu có, trong khi những người khác lại không được may mắn như thế – nghèo nàn về số lượng tế bào này. Tuy nhiên, hầu hết mọi người có thể được xem là “thuộc tầng lớp trung lưu” khi nói đến số lượng tế bào gốc mà họ có.

Thực tế này giúp giải thích lý do tại sao một số người có thể tận hưởng sức khỏe và sống thọ mặc dù lối sống thật sự không lành mạnh; trong khi những người khác có thể không được khỏe mạnh và tuổi thọ ngắn hơn dù lối sống lành mạnh hơn. Nói cách khác, một số người có thể “chi tiêu” tế bào gốc của họ một cách xa hoa hơn những người khác đơn giản chỉ vì họ có nhiều hơn. Hầu hết mọi người nằm đâu đó ở giữa – cả tuổi thọ và chất lượng cuộc sống của chúng ta có thể bị ảnh hưởng đến mức độ nào đó bởi cách lựa chọn lối sống của chúng ta. Các yếu tố môi trường cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc quyết định “tài khoản” tế bào gốc của một người bị cạn kiệt nhanh như thế nào.

Có ai đó 80 tuổi mà trông như 60 tuổi, và một người khác 40 tuổi mà lại trông như 60 tuổi.

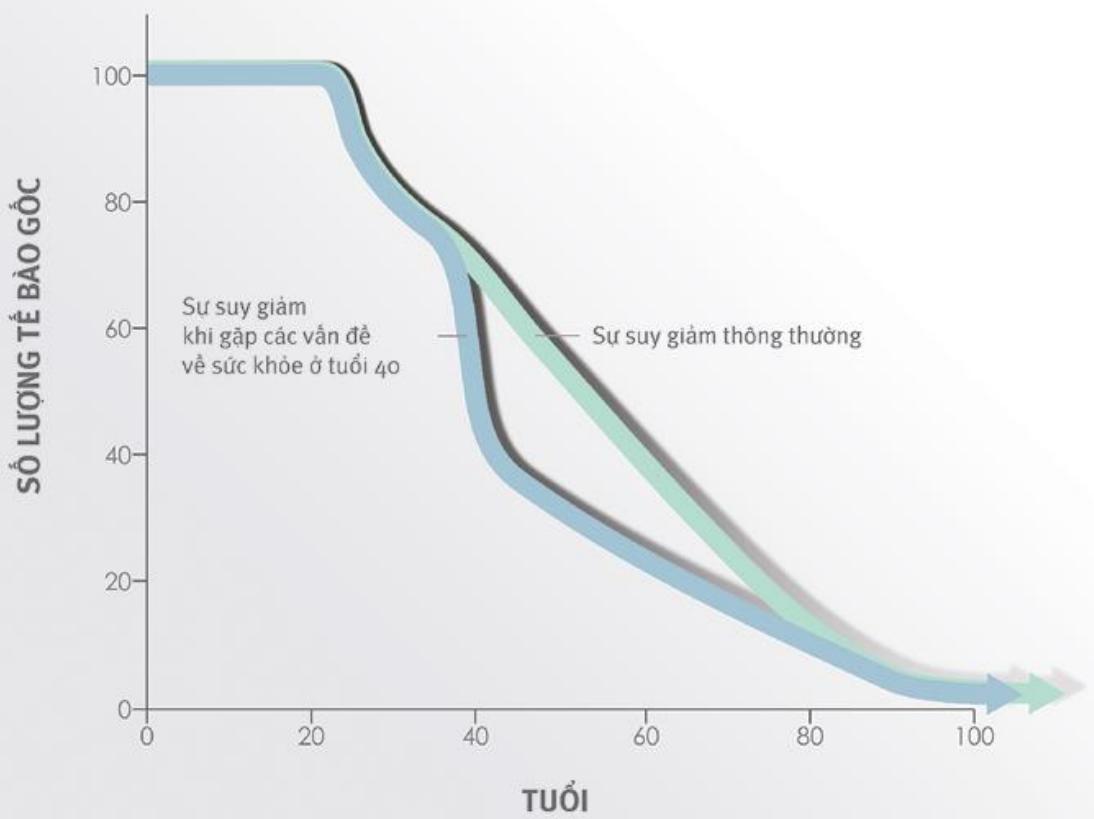
Ngay cả trong hoàn cảnh lý tưởng, tế bào gốc liên tục giảm dần theo độ tuổi. Tế bào gốc của chúng ta tồn tại trong mọi bộ phận của cơ thể để sửa chữa các tổn thương, như gãy xương, vết đứt và bầm tím, viêm, tiếp xúc phóng xạ và hóa học..., tất cả đều cần tế bào gốc để chữa lành. Bạn có thể rút từ “tài khoản” của mình, như rút từ máy ATM, bất cứ khi nào bạn cần cho đến khi bạn hết các tế bào gốc. Tùy thuộc vào cách bạn sống, và cho dù bạn được sinh ra với một tài khoản ngân hàng lớn hay nhỏ,

sau một thời gian nhất định bạn có thể không thể rút từ “tài khoản” của mình nữa.

ATM hoạt động nhanh và hiệu quả khi ai đó có số lượng lớn tế bào gốc trong “tài khoản”. Nhưng khi “tài khoản” gần như trống rỗng, thường xảy ra vào giai đoạn sau của cuộc đời, máy ATM không phân phối các tế bào gốc một cách dễ dàng. Trong thuật ngữ sinh học, điều này xảy ra vì hai lý do: 1) mật độ của mao mạch (nhà của MSCs) trong cơ thể giảm đi, và 2) tỷ lệ phân chia của tế bào gốc chậm đáng kể. Đơn giản chỉ cần đi từ một tế bào gốc, thời gian phân đôi từ 24 giờ đến 72 giờ có thể tạo ra sự khác biệt – mất 90 ngày để đạt được số lượng tế bào cần thiết cho việc chữa lành vết thương.

Ví dụ, MSCs của trẻ sơ sinh sẽ phân chia khoảng 24 giờ một lần; của một người 35 tuổi cứ 48 giờ một lần; và của một người 65 tuổi cứ 60 giờ một lần. Nếu một trong những tế bào này được đặt trong tủ nuôi cấy cùng với môi trường tăng trưởng, thì năng suất từ một tế bào đó trong 30 ngày tương ứng sẽ là 1 tỷ, 32.000 và 200. Nếu cơ thể bạn cần 10.000 tế bào để chữa lành, bạn sẽ gấp rắc rối nếu bạn chỉ có thể sản xuất 200. Không chỉ thời gian và lối sống ảnh hưởng đến số lượng tế bào gốc trong cơ thể của bạn, nếu bạn bị một cơn suy tim nặng hoặc bị một chiếc xe tải tông trúng làm gãy nhiều xương, bạn sẽ phải rút đáng kể từ máy ATM tế bào gốc khi cơ thể cố gắng sửa chữa tất cả các tổn thương đó. Dưới đây là hai biểu đồ – một biểu đồ cho thấy sự suy giảm bình thường về số lượng tế bào gốc theo thời gian, cái còn lại cho thấy điều gì xảy ra khi bạn bị đau tim hoặc gặp một tai nạn lớn.

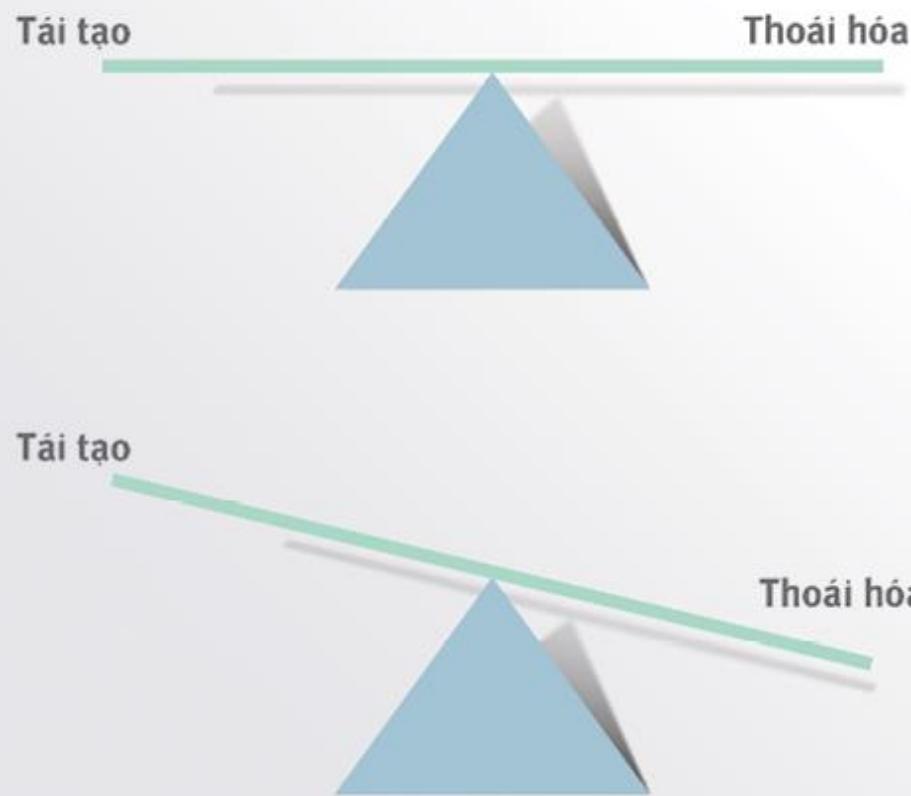
### Sự suy giảm số lượng tế bào gốc theo độ tuổi



Nếu bạn may mắn được sinh ra với một lượng lớn tế bào gốc – giàu có về tế bào gốc – sau đó bạn hút thuốc, uống rượu bia, ăn thức ăn không lành mạnh và không tập thể dục, nhưng vẫn sống rất thọ vì bạn hết tế bào gốc chậm hơn so với những người được sinh ra với một lượng tế bào gốc nghèo nàn. Nhưng nếu bạn được sinh ra trong trường hợp kém may mắn, với một lượng nhỏ tế bào gốc, một lối sống không lành mạnh sẽ có tác động tức thời và bất lợi hơn đến chất lượng và thời gian sống của bạn. Khi “tài khoản - tế bào gốc” của bạn tiến tới mức 0, khả năng chữa bệnh sẽ trở nên ngày càng khó khăn, cho đến khi nó ngừng hoạt động hoàn toàn. Giống như tài khoản ngân hàng của bạn, khi bạn có nhiều tiền, bạn sẽ dễ dàng chi tiêu hơn; khi bạn bị phá sản, bạn sẽ gặp khó khăn hơn. Tương tự như vậy, ít tế bào gốc trong “tài khoản”, máy ATM càng gấp nhiều khó khăn trong việc phân phối tài khoản đó. Hầu hết mọi người đều nằm

ở mức trung bình. Chúng ta có thể nghĩ đến việc duy trì sức khỏe như là một hoạt động cân bằng – với sự thoái hóa ở đầu bên này và sự tái tạo ở đầu bên kia.

### Sự cân bằng / mất cân bằng sức khỏe



Tại một thời điểm nhất định trong cuộc sống, có thể rất khác nhau theo từng cá nhân, một sự mất cân bằng giữa khả năng tái tạo của cơ thể và xu hướng thoái hóa sẽ xảy ra. Sự mất cân bằng này có thể xảy ra tự nhiên, hoặc có thể được thúc đẩy bởi tình trạng sức khỏe hoặc đời sống. Khi tế bào gốc chạy chậm – cả tế bào trong tủy xương và MSCs khắp cơ thể – các bộ phận cơ thể trở nên yếu ớt.

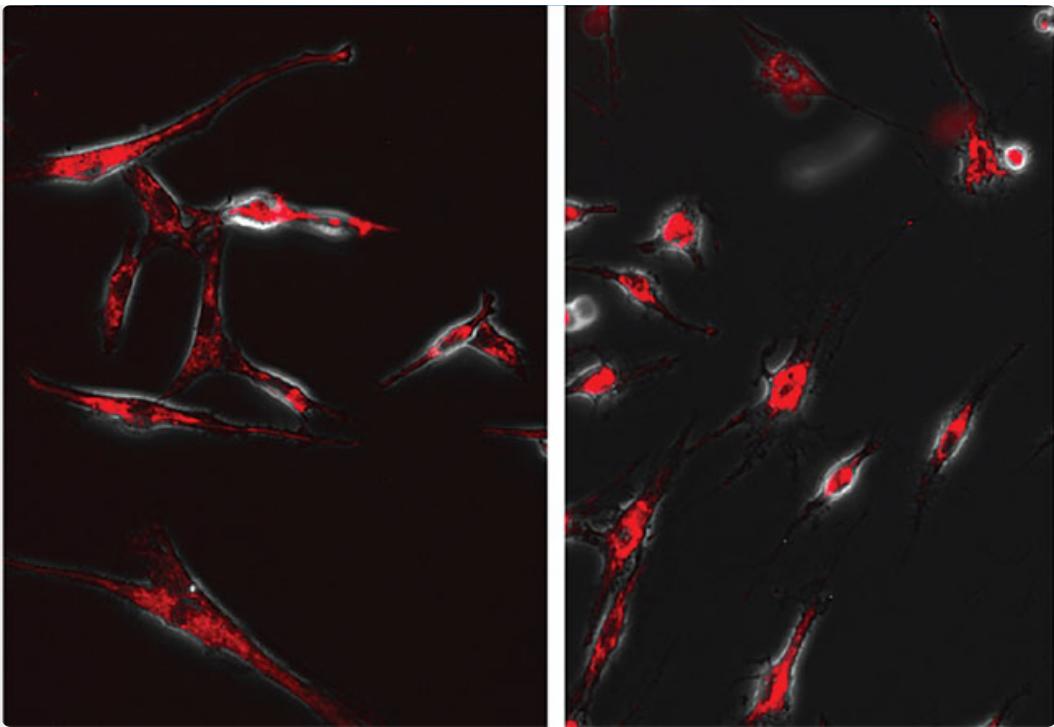
Khi một người nào đó đã hoặc đang cạn kiệt hoàn toàn lượng dự trữ tế bào gốc của mình, cách duy nhất để có được nhiều tế

bào gốc hơn là từ một nguồn thay thế. Đây là “sân chơi” của liệu pháp tế bào gốc. Một nguồn cung cấp mới MSCs tái tạo ở một người có lượng dự trữ bị suy giảm cao có thể giúp đổi mới sức khỏe ở người đó. MSCs tiết ra các yếu tố dinh dưỡng và cytokine có tác dụng chống viêm (đã được chứng minh trong nhiều bệnh lý). Như vậy, MSCs đã được định vị là một phương pháp điều trị tiềm năng thú vị cho những người bị ảnh hưởng bởi quá trình lão hóa. Tôi tin rằng phần lớn những người trên 50 tuổi đang trên con đường đi đến sự lão hóa.

## Tế Bào Gốc Trung Mô Và Quá Trình Lão Hóa

Các tế bào gốc trung mô (MSCs) có nguồn gốc từ các cá thể lớn tuổi mất đi một số đặc điểm lợi ích của chúng. Môi trường nội bào bị thay đổi theo tuổi [6], số lượng cytokine và các yếu tố tăng trưởng tuần hoàn cũng bị thay đổi, có thể ảnh hưởng đến chức năng và sự tăng trưởng MSCs [7, 8, 9]. MSCs trẻ hơn có dạng hình sợi đặc trưng, trong khi MSCs từ những cá thể lớn tuổi thường rộng và phẳng hơn [10]. Số lượng MSCs có thể thu được từ tủy xương giảm theo độ tuổi [11], và các colony tạo ra bởi MSCs của người lớn tuổi có số lượng MSCs thấp hơn [12]. Tốc độ tăng trưởng của MSCs lớn tuổi cũng như khả năng và thời gian phân chia bị chậm lại [13], và số lần phân chia của MSCs lớn tuổi cũng thấp hơn đáng kể so với MSCs được thu nhận từ các cá thể nhỏ tuổi hơn [14, 15].

Sự suy giảm chức năng hoặc mức độ khỏe mạnh của MSCs lớn tuổi này có những tác động quan trọng trong sự tham gia của chúng vào quá trình chữa lành và có thể liên quan đến các bệnh lý phát triển theo tuổi tác [16]. MSCs từ một cá nhân lớn tuổi sẽ mất nhiều thời gian hơn để có được kết quả tái tạo tương tự so với MSCs có nguồn gốc từ các nguồn trẻ hơn [17], chẳng hạn như cuống rốn từ trẻ sơ sinh khỏe mạnh. Bên cạnh thời gian tăng sinh nhanh hơn và số lần tăng sinh nhiều hơn, MSCs cuống rốn còn tiết ra một lượng dồi dào các cytokine và yếu tố tăng trưởng cần thiết để sửa chữa và tái tạo vị trí bị tổn thương hoặc bị viêm, do đó đây là nguồn thu nhận hấp dẫn đối với phương pháp điều trị MSCs.



MSCs trong những hình ảnh trên được nuôi cấy từ tủy xương của một người 65 tuổi. Các tế bào bên trái được điều trị bằng các chất tiết của amnion, một mô giàu MSCs có nguồn gốc từ túi ối của trẻ sơ sinh khỏe mạnh; các tế bào bên phải được nuôi cấy với môi trường tăng trưởng chuẩn. Lưu ý rằng ti thể màu đỏ trong các tế bào bên trái được phân bố đều khắp chu vi tế bào, biểu thị các tế bào khỏe mạnh. Ở bên phải, ti thể được giới hạn chủ yếu ở khu vực xung quanh hạt nhân, và hình thái của các tế bào bị dẹt, nhiều nguyên bào sợi hơn, cho thấy các tế bào gần bị kiệt sức, hoặc biệt hóa ở giai đoạn cuối. Nếu chúng ta đo các yếu tố dinh dưỡng từ các tế bào ở bên phải, số lượng và nồng độ sẽ thấp hơn nhiều so với các tế bào bên trái. Hiện tượng này làm nổi bật khả năng của MSCs có nguồn gốc từ các mô trẻ hơn trong việc “đào tạo” lại MSCs từ một cá nhân lớn tuổi hơn để có thể hành xử như MSCs trẻ hơn.

Viện Tế bào gốc liên ngành tại Đại học Miami hiện đang nghiên cứu việc sử dụng MSCs có nguồn gốc từ người hiến tặng cho những bệnh nhân trong độ tuổi từ 60 đến 95 yếu đuối do tuổi tác – ở giai đoạn thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I/II [18]. Nghiên cứu này nhằm mục đích chứng minh sự an toàn và hiệu quả của MSCs tủy xương của người hiến tặng được đưa vào những người lớn tuổi yếu đuối này. Các nhà nghiên cứu cho

biết: “MSCs đồng loại không chỉ giúp bổ sung các tế bào gốc tự nhiên đã cạn kiệt và/hoặc lão hóa, mà còn chứng minh được hoạt tính kháng viêm toàn thân”. Họ hy vọng sẽ cải thiện, hoặc thậm chí đảo ngược lại một số thay đổi liên quan đến lão hóa. Lưu ý rằng các tế bào gốc có thể làm giảm hiện tượng viêm mãn tính, thủ phạm làm hạn chế các cơ chế sửa chữa của cơ thể, Goldschmidt, một trong những nhà nghiên cứu, nói: “Trong nhiều trường hợp, những người cao niên này có thể tiếp tục đi bộ, nấu ăn và tham gia các sinh hoạt hàng ngày khác, do vậy họ có thể tận hưởng một cuộc sống độc lập hơn”.

Chúng tôi đã thành công trong việc điều trị lão hóa tại Viện Tế bào gốc. Cha của Mel Gibson<sup>[9]</sup>, Hutton (“Hutt”) là một ví dụ tuyệt vời. Khi ông 92 tuổi, sức khỏe của Hutt đã nhanh chóng xấu đi. Thận của ông đã được sao lưu và ông bị suy thận mãn do các vấn đề liên quan đến tuyến tiền liệt, tắc nghẽn phổi, suy tim, và nhịp tim bất thường do van tim bị vỡ – các bác sĩ của phòng khám Mayo tiên lượng trường hợp của ông là cực kỳ nghiêm trọng. Ông cũng có hình dạng rất xấu – một bên đã bị thay thế và bên kia đã biến chuyển nặng nề do bệnh viêm khớp nặng, nhưng tình trạng sức khỏe hiện tại của ông ấy yếu đến mức phẫu thuật không phải là một lựa chọn. Trên tất cả những điều này, trí nhớ của ông không sắc bén như trước đây, và ông ấy hiếm khi nói chuyện.

Phòng khám Mayo đã có thể ổn định Hutt trong suốt 10 ngày, nhưng Mel lo lắng rằng việc không thể di chuyển của cha anh là nguyên nhân dẫn đến sự suy kiệt của ông ấy. “Liệu có thể làm được gì với hông của ông ấy nữa không”, Mel tự hỏi. Phẫu thuật chắc chắn không phải là câu trả lời ở độ tuổi ông ấy, nên khi anh trai của Mel liên lạc với Mel để nói về việc điều trị tế bào gốc ở Panama, mà anh ta đã tìm kiếm được trên Internet, Mel rất thích thú. Người bạn thân của Mel, bác sĩ Brad Hillstrom, một bác sĩ được đào tạo tại Mayo, không hề biết điều đó, nhưng Mel thuyết phục anh ta để có thể liên lạc với Paz-Rodriquez, giám đốc y khoa của chúng tôi, và tôi.

Sau hai cuộc trao đổi dài qua điện thoại, xem xét các nghiên cứu và tài liệu tôi đã gửi, và tham vấn với các nhà nghiên cứu tế bào gốc khác đã kín đáo giới thiệu phòng khám của chúng tôi ở Panama, bác sĩ Hillstrom nói: “Có thể tôi sai, nhưng cha anh còn gì để mất chứ?”. Họ đưa ông ấy đến để điều trị. Ông đã được tiêm tĩnh mạch, cũng như tiêm một lần vào hông. Trên chuyến bay về nhà, Hutt có thể đi lại mà không cảm thấy đau. “Tôi đã đích thân chăm sóc chu đáo cho hàng trăm bệnh nhân đã được thay hông, và tôi chưa bao giờ thấy bất cứ thứ gì giống như những việc đang xảy ra trong cuộc đời tôi”, bác sĩ Hillstrom nói với tôi. “Ông ấy không thể ngồi, đi, đứng, hoặc thậm chí nằm xuống mà không cảm thấy đau”. Trong vòng sáu tuần, ông tăng 20 pound<sup>[10]</sup>, tăng sức mạnh thể chất, cải thiện tinh thần và bắt đầu đi lại mà không cảm thấy đau. Chức năng thận và phổi của ông ấy cũng được cải thiện, và van tim bị vỡ thậm chí đã được giải quyết. Thị lực của ông được cải thiện và tóc đã đen trở lại. Sau đó, khi một nhóm bác sĩ khác của phòng khám Mayo theo dõi sức khỏe của ông, họ thật sự kinh ngạc. Ông ấy thậm chí còn không uống nhiều loại thuốc.

Hutt đã đến Panama ba lần nữa và tiếp tục có nhiều cải thiện từ việc truyền tế bào gốc. Ông đã trải qua một sự tiến bộ vượt bậc về sức khỏe, thay vì suy giảm như đã được dự đoán, điều mà những người ở độ tuổi của ông phải trải qua. Hutt bây giờ đã 98 tuổi và vẫn khỏe mạnh. “Nó gần như làm cho đồng hồ quay ngược trở lại một vài năm”, Mel nói. “Cha tôi có thể sống thêm sáu năm nữa, và tôi tin rằng đó là kết quả trực tiếp của tế bào gốc”.

“Nó gần như làm cho đồng hồ quay ngược trở lại một vài năm”, Mel nói. “Cha tôi có thể sống thêm sáu năm nữa, và tôi tin rằng đó là kết quả trực tiếp của tế bào gốc”.

Khoảng sáu tháng sau quá trình điều trị của Hutt, Mel mời tôi và bác sĩ Paz tới Beverly Hills để trình bày cho nhiều bạn bè của anh, những người muốn tìm hiểu thêm về tế bào gốc sau khi nhìn thấy kết quả của Hutt. Sau buổi thuyết trình được tổ chức

tại khách sạn Beverly Hills, chúng tôi đã đi thăm Hutt tại nhà ông ở Agora Hills. Khi Hutt đến Panama lần đầu tiên, ông ấy đi cùng y tá của mình, tên là Nelly. Ngôn ngữ cơ thể của Nelly trong toàn bộ thời gian ở Panama dường như muốn nói với tôi rằng: “Tôi không tin vào bất cứ điều gì lao nào”. Khi tôi bước vào nhà, cô ấy chào đón tôi với vòng tay rộng mở, ôm tôi và nói: “Ồ, tiến sĩ Riordan! Hãy vào đây và xem ông Gibson này”. Cô ấy cho tôi xem mái tóc của ông ấy và mô tả nó dày hơn thế nào; một số sợi bị bạc giờ đã đen trở lại. Sau đó, cô nói với Hutt: “Ra khỏi ghế nào, ông lão, và cho anh ấy xem ông có thể làm gì”. Hutt bước ra khỏi ghế, đi quanh phòng, và sau đó đi ngược lại – điều mà ông ấy chưa bao giờ có thể làm. Tôi đã kinh ngạc trước việc ông ấy có thể xoay vòng. Và điều làm tôi hạnh phúc nhất là Nelly đã nghĩ về tôi theo một cách khác.

Nhờ vào sự phục hồi tuyệt vời mà Mel và người bạn bác sĩ của mình đã thấy ở Hutt, Mel, bác sĩ Hillstrom và vợ của ông, Tina, đã tự mình điều trị bằng tế bào gốc. Mel đã cải thiện chức năng xương vai; bác sĩ đã giảm đau đầu gối, cũng như có khả năng chịu đựng nhiều hơn và giảm trầm cảm; và vợ của bác sĩ đã cải thiện khả năng chịu đựng, cũng như sức khỏe của làn da và tóc sau đợt điều trị viêm phổi trước đó. “Xét từ quan điểm chống lão hóa, không có gì giống như tế bào gốc”, bác sĩ Hillstrom nói.

\*\*\*

Ở tuổi 86, sức khỏe của Ricardo không còn tốt như những năm trước đây. Ông ấy không thể lái xe nữa và chọn ở nhà hầu hết thời gian. Ông ấy trở nên lạc lõng trong các cuộc đối thoại, và trí nhớ của ông cũng bị ảnh hưởng. Năng lượng của ông ấy bị suy giảm, và ông không còn có thể ghé thăm trang trại của mình, nơi mà ông rất yêu thích. Ricardo là cha của Rodolfo Fernandez, giám đốc phòng thí nghiệm của Medistem, công ty mẹ của phòng khám của chúng tôi. Vì vậy, khi Rodolfo nhận thấy sự suy giảm sức khỏe của cha mình, ông biết tế bào gốc có thể giúp đỡ. Ricardo đồng ý điều trị và nhận MSCs cuống rốn theo đường tĩnh mạch. Một tuần sau, kết quả quá rõ ràng. Trí

nhớ được cải thiện, và ông đã lấy lại được rất nhiều năng lượng giúp ông cảm thấy thoải mái tự lái xe. Ông thậm chí còn quay trở lại làm việc ở nông trại của mình. Ông ấy hiện đã 90 tuổi và vẫn cảm thấy rất khỏe. Ông luôn mong đợi một phương pháp điều trị khác để duy trì những lợi ích mà ông ấy đã đạt được.

Mẹ của Rodolfo, Teresita, có một câu chuyện hay hơn. Mặc bệnh hen suyễn từ lúc 5 tuổi và sau đó được chẩn đoán mắc bệnh khí thũng, Teresita trở nên khá ốm yếu khi bà ấy 80 tuổi. Bà nhập viện, được cho uống nhiều loại thuốc và cung cấp oxy. Bác sĩ chuyên khoa phổi nói với bà ấy rằng bà sẽ cần phải ở nơi giàu oxy và không còn có thể đi đến trang trại của mình, ở độ cao 5.000 foot<sup>[11]</sup>. Khi Rodolfo chứng kiến sự thành công trong việc điều trị tế bào gốc của cha anh, anh tự hỏi liệu mẹ anh có đủ điều kiện để tham gia vào một thử nghiệm lâm sàng cho bệnh hen suyễn mà chúng tôi đang thực hiện tại phòng khám hay không. Bà ấy đã hội đủ điều kiện, và được điều trị bằng cách sử dụng MSCs theo đường tĩnh mạch cùng với các yếu tố dinh dưỡng đưa vào qua đường mũi (hít vào). Hai tháng sau lần điều trị đầu tiên, bà ấy đã gọi Rodolfo. “Mẹ cảm thấy khá hơn rất nhiều”, bà ấy nói. Hơi thở của bà đã được cải thiện. Vào lúc đó, bình oxy của bà ấy đã cạn kiệt, nhưng bà cảm thấy rất tuyệt vời vì bà không cần phải sử dụng nó nữa. Đó là hơn hai năm trước, và bà không cần sử dụng bình oxy kể từ đó. Bà đã đi đến châu Âu, Costa Rica, Hoa Kỳ, và tất nhiên, trở lại trang trại của mình.

## Sức Mạnh Năng Lượng Của Cơ Thể

Hầu hết các tế bào của cơ thể là những bào quan nhỏ nhưng mạnh mẽ, gọi là ti thể, chịu trách nhiệm cho 90% năng lượng của cơ thể. Hãy nhớ lại kiến thức về adenosine triphosphate (ATP)? ATP là “tiền tệ” năng lượng của cơ thể. Không có nó, chúng ta không thể hoạt động. Ti thể sản xuất ATP, một trong số các phân tử có nguồn gốc từ thực phẩm. Chức năng của ti thể rất quan trọng đối với sức khỏe tổng thể của chúng ta.

Ti thể phân hủy bởi một quá trình được gọi là quá trình oxy hóa, về cơ bản có nghĩa là ti thể không nhận được sự bảo trì mà chúng yêu cầu, vì vậy chúng bị hao mòn. Quá trình oxy hóa mitochondria có mối tương

*quan theo tỷ lệ nghịch với tuổi thọ – càng nhiều ti thể bị oxy hóa, hoặc bị hao mòn, tuổi thọ của bạn càng ngắn [19]. Quá trình oxy hóa là yếu tố tiên đoán lớn nhất về cái chết của một sinh vật.*

*Nghiên cứu rất thú vị trong vài năm qua đã phát hiện ra rằng MSCs là những tế bào duy nhất biết hiến tặng ti thể của mình [20, 21]. MSCs thực sự phân loại tế bào, giống như trong bệnh viện khi một y tá phân loại bệnh nhân để xác định ai cần điều trị ngay lập tức và ai có thể chờ một thời gian. Khi một MSC gặp một tế bào khác, nếu nó phát hiện nhu cầu giúp đỡ, nó sẽ thực sự tặng ti thể của nó thông qua các túi nhỏ (khoang chứa) hoặc ống nhỏ (ống), đến tế bào trong nỗ lực thay thế ti thể bị oxy hóa bằng ti thể khỏe mạnh.*

*Khám phá khoa học này xứng đáng được nhận giải Nobel, theo ý kiến của tôi. Trong tương lai, tôi tin rằng chúng ta sẽ có thể làm tăng sinh MSCs, tối ưu hóa chúng nhằm tạo ra các vi hạt và vi ống nano chứa ti thể, sẽ cho phép mọi người sống một vòng đời khỏe mạnh là 200 năm. MSCs, như các nhà máy sản xuất ti thể, có thể là một trong những bước đột phá khoa học quan trọng nhất của thời đại chúng ta.*

\*\*\*

Một nguy cơ của sự suy yếu ở tuổi già là chứng mất trí nhớ. Bộ não trải qua sự lão hóa giống như những phần còn lại của cơ thể. Ở một số người, quá trình này bắt đầu sớm hơn so với những người khác. Tại Viện Tế bào gốc, chúng tôi thường không điều trị bệnh Alzheimer, dạng mất trí nhớ được công nhận rộng rãi nhất, chủ yếu là vì nó đòi hỏi phương pháp điều trị thường xuyên nên rất tốn kém cho hầu hết bệnh nhân. Tuy nhiên đã có một ngoại lệ. Một bệnh nhân mà tôi sẽ gọi là Wilma, gia đình có tiền sử bị ảnh hưởng nặng nề bởi bệnh Alzheimer. Cả cha mẹ và bà ngoại của cô đều bị căn bệnh này. Wilma đã được kiểm tra và phát hiện rằng cô mang cả hai loại alen có khả năng mắc bệnh nặng. Đến năm 2008, khi cô 61 tuổi, họ bắt đầu nhận thấy các triệu chứng, và cô được chẩn đoán mắc bệnh Alzheimer khởi phát sớm. Chỉ áp dụng các phương pháp điều trị thông thường thì ít có tác dụng với căn bệnh tàn phá này.

Wilma đã kết hôn với một doanh nhân thành đạt, người có đủ điều kiện để theo đuổi các phương pháp điều trị tiên tiến, mặc dù có thể rất tốn kém. Họ đã tìm hiểu về việc trị liệu tế bào gốc tại phòng khám của chúng tôi từ người bạn thân của tôi, bác sĩ Bob Harman, người sáng lập và CEO của VetStem, và bắt đầu ghé thăm thường xuyên, ban đầu là phòng khám của chúng tôi ở Costa Rica và sau đó đến Panama. Wilma đã thực hiện 10 lần điều trị ở Panama và đã nhận được tổng cộng 52 mũi tiêm – 796 triệu tế bào kể từ tháng 8 năm 2010. “Cô ấy không cảm thấy có bất kỳ tác dụng phụ nào với việc điều trị bằng cách tiêm tế bào gốc theo đường tĩnh mạch”, chồng cô nói. Cô ấy đã nhận được nhiều tế bào gốc theo đường tĩnh mạch hơn bất kỳ bệnh nhân nào khác mà chúng tôi đã điều trị. Cách điều trị khác duy nhất cô nhận được đối với bệnh Alzheimer là truyền gamma globulin hai tuần một lần, được bổ sung vào năm 2014.

Trong khi bệnh của cô đã có một số tiến triển, Wilma và chồng cô tin rằng tốc độ tiến triển sẽ chậm hơn rất nhiều nếu không sử dụng tế bào gốc. Cô ấy vẫn còn đầy đủ chức năng cần thiết. Cô ấy có thể lái xe và sống một cách độc lập. Cô ấy vẫn đi đến cửa hàng tạp hóa và đi mua sắm cùng bạn bè. Chỉ có trí nhớ ngắn hạn của cô là phần nào bị thách thức. Tôi đã ăn tối với Wilma và chồng cô ấy một vài tháng trước, cùng với vài bệnh nhân khác – không ai có thể nói rằng cô ấy đã từng được chẩn đoán mắc căn bệnh mất trí nhớ quái ác. Thời gian sống trung bình đối với những người được chẩn đoán mắc căn bệnh như cô ấy là 7 năm, tôi thấy thật kinh ngạc khi cô ấy đã sống rất tốt 8 năm sau đó. “Tôi nghĩ các tế bào gốc chính là điểm mấu chốt”, chồng cô ấy nói. “Cô ấy có thể kể chuyện sau khi nhận được các tế bào, trí nhớ của cô ấy được cải thiện trong một khoảng thời gian. Đôi khi trí nhớ của cô ấy bắt đầu nhận thức được và cô ấy nói: ‘Khi nào chúng ta sẽ đến Panama?’”.

\*\*\*

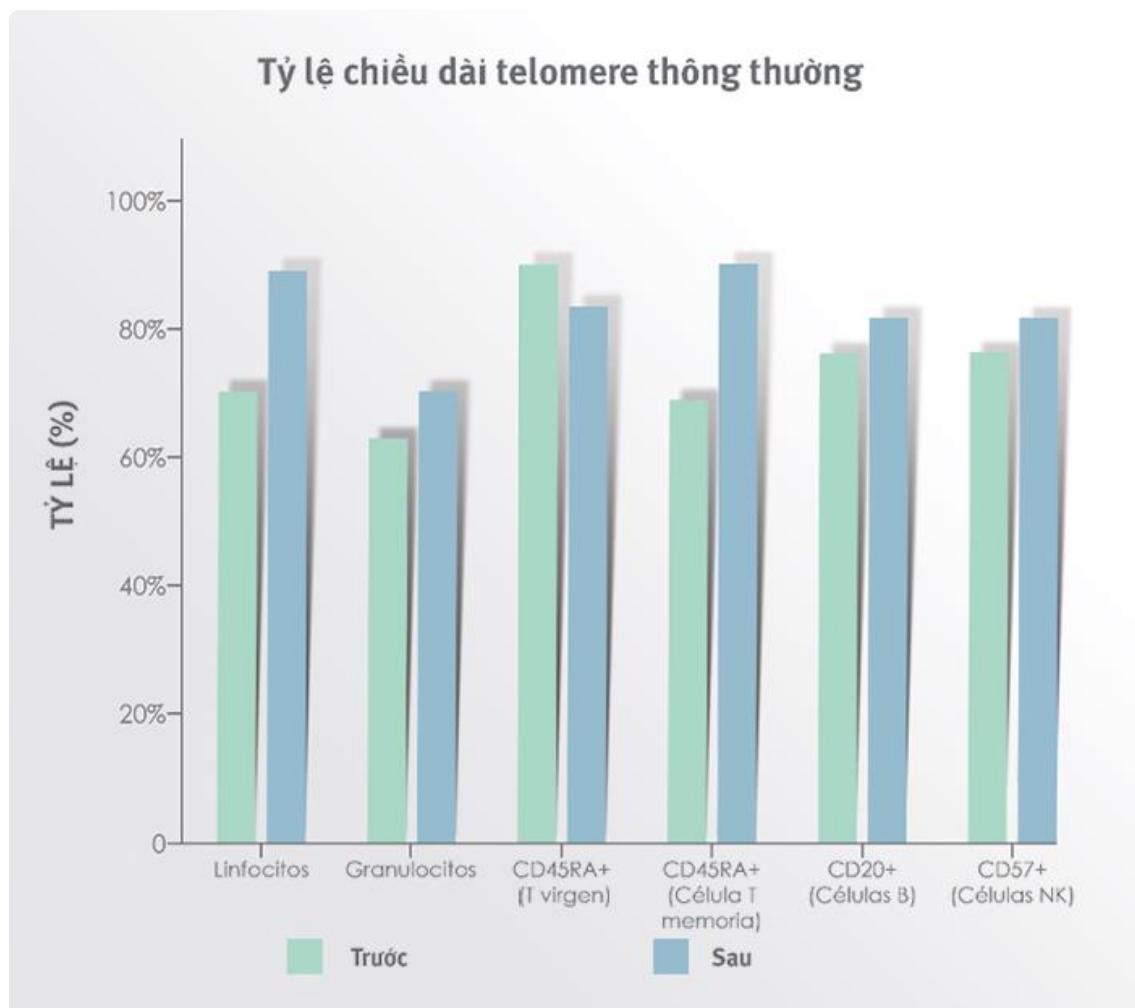
Hendrikje van Andel-Schipper từng là người phụ nữ lớn tuổi nhất trên thế giới. Bà qua đời năm 2005 ở tuổi 115, cơ thể bà đã

được hiến tặng cho khoa học theo yêu cầu của bà ấy. Điều thú vị là khi các nhà khoa học nghiên cứu cơ thể của bà ấy, họ phát hiện ra rằng tất cả các tế bào bạch cầu trong máu của bà chỉ xuất phát từ hai tế bào gốc, cho thấy các tế bào gốc đã cạn kiệt khi bà ấy qua đời [22]. Các telomere trong các tế bào bạch cầu của bà bị ngắn đi rất nhiều, một dấu hiệu của sự lão hóa và suy giảm tế bào. Nghiên cứu này đặt ra các câu hỏi, như các nhà khoa học đã nói: “Có giới hạn nào về số lượng phân bào của tế bào gốc, và điều đó ngụ ý rằng có một giới hạn đối với cuộc sống con người không? Hay bạn có thể ‘đảo ngược chiều kim đồng hồ’ bằng những tế bào đã được lưu trữ từ trước trong cuộc đời của bạn không?”. Người phụ nữ này có thể sống thọ đến như vậy vì nguồn cung cấp tế bào gốc của bà ấy dồi dào phải không? Liệu bà ấy – hay bất kỳ ai – có thể kéo dài tuổi thọ bằng cách tăng nguồn cung cấp tế bào gốc? Đây là những câu hỏi mà chúng ta sẽ phải đối mặt khi lĩnh vực này đang trên đà tiến về phía trước.

Một đồng nghiệp gần đây đã gửi cho tôi kết quả thử nghiệm của một người đàn ông 79 tuổi bị xơ hóa phổi, người đã trải qua ba lần điều trị bằng MSCs dây rốn theo đường tĩnh mạch. Telomere của 5 trong số 6 loại tế bào khác nhau – tế bào lympho, bạch cầu hạt, tế bào T ngây thơ, tế bào T nhớ, tế bào B và tế bào NK – tăng chiều dài trong suốt một năm. Các tế bào của ông ấy giờ đây có chiều dài telomere “trẻ” hơn trước khi điều trị. Bệnh nhân xơ hóa phổi tự phát có chiều dài telomere ngắn hơn so với bình thường, được cho là nguyên nhân của bệnh. Một khi các telomere trở nên quá ngắn, tế bào không thể phân chia và sau đó là lão hóa, hoặc suy giảm. Tế bào lão hóa là gốc rễ của tất cả các vấn đề về lão hóa và thiếu khả năng sửa chữa. Trong thực tế, chúng không chỉ không đóng góp để sửa chữa, mà chúng còn ức chế đáng kể hoạt động đó trong các tế bào lân cận. Có nghiên cứu khả thi về việc chọn lọc nhằm loại bỏ các tế bào lão hóa để tăng sức khỏe, giảm bệnh tật và tăng tuổi thọ.

Đây là lần đầu tiên tôi nhìn thấy trường hợp telomere ở con người có thể tăng chiều dài. Chúng tăng lên sau khi điều trị tế bào gốc, một liệu pháp điều trị không độc hại cũng đang cải

thiện sức khỏe của ông. Các nhà khoa học đã tìm kiếm một cách để tăng chiều dài telomere trong nhiều năm, tin rằng nó là chìa khóa của “Suối Nguồn Tuổi Trẻ”.



Sample Dates (mm/dd/yy) Draw: 12/02/15 Received: 12/03/15 Resulted: 12/16/15

Lymphocytes			Granulocytes			CD45RA+ (Naïve T)			CD45RA+ (Memory T)			CD20+ (B Cells)			CD57+(NK Cells)		
MTL	MTLN	INT	MTL	MTLN	INT	MTL	MTLN	INT	MTL	MTLN	INT	MTL	MTLN	INT	MTL	MTLN	INT
(kb)	(kb)		(kb)	(kb)		(kb)	(kb)		(kb)	(kb)		(kb)	(kb)		(kb)	(kb)	
3.8	5.4	L	4.7	7.4	VL	5.1	5.7	N	3.5	5.1	L	5.7	7.2	L	4.0	5.2	N

MTL = Patient Median Telomere Length

VH = Very High ( $\geq$  99 percentile)

MTLN = Normal MTL at age (50th percentile)

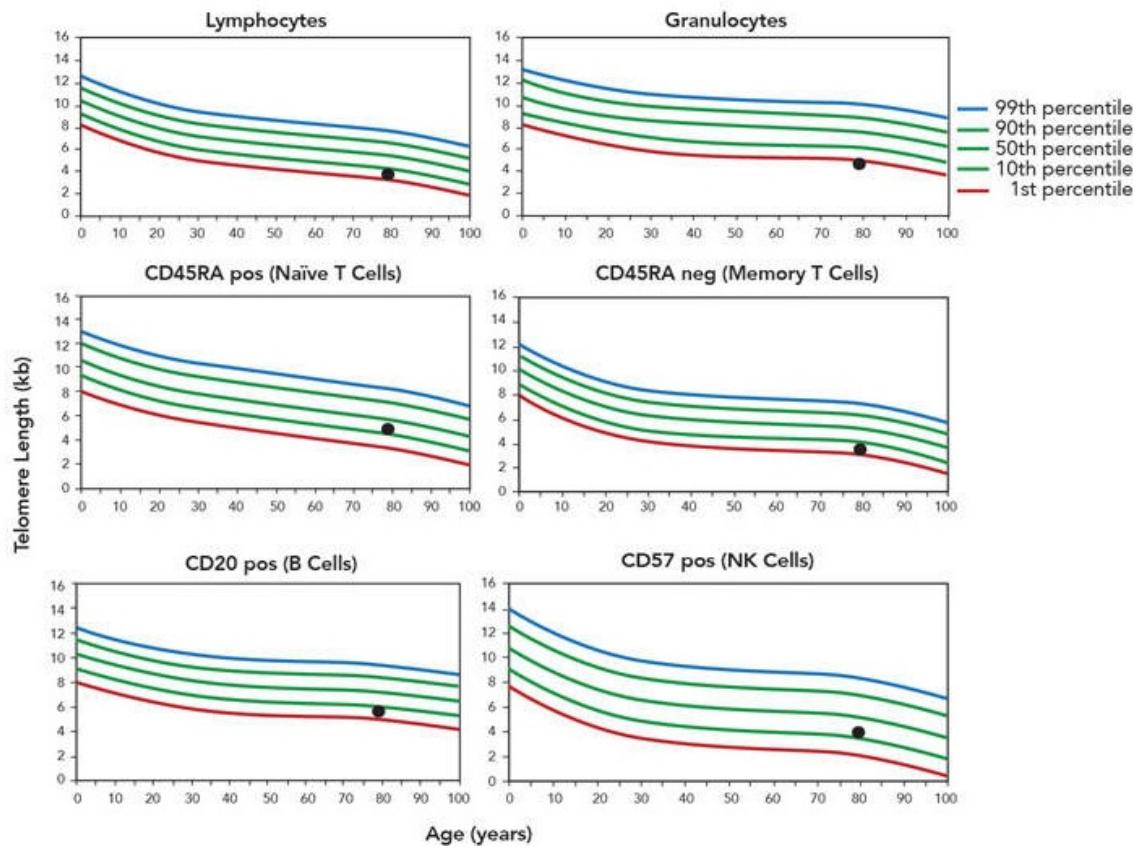
H = High ( $\geq$  90 and < 99 percentile)

INT = Telomere length interpretation

N = Normal ( $\geq$  10 and < 90 percentile)

L = Low ( $\geq$  1 and < 10 percentile)

VL = Very Low (1 percentile)



*Chiều dài đoạn telomere của các tế bào miễn dịch khác nhau trước khi điều trị bằng tế bào gốc.*

Sample Dates (mm/dd/yy) Draw: 11/16/16 Received: 11/18/16 Resulted: 11/30/16

Lymphocytes			Granulocytes			CD45RA+ (Naïve T)			CD45RA+ (Memory T)			CD20+ (B Cells)			CD57+(NK Cells)		
MTL	MTLN	INT	MTL	MTLN	INT	MTL	MTLN	INT	MTL	MTLN	INT	MTL	MTLN	INT	MTL	MTLN	INT
(kb)	(kb)		(kb)	(kb)		(kb)	(kb)		(kb)	(kb)		(kb)	(kb)		(kb)	(kb)	
4.8	5.4	N	5.2	7.4	L	4.8	5.6	N	4.6	5.1	N	6.4	7.2	N	4.3	5.1	N

MTL = Patient Median Telomere Length

VH = Very High ( $\geq 99$  percentile)

MTLN = Normal MTL at age (50th percentile)

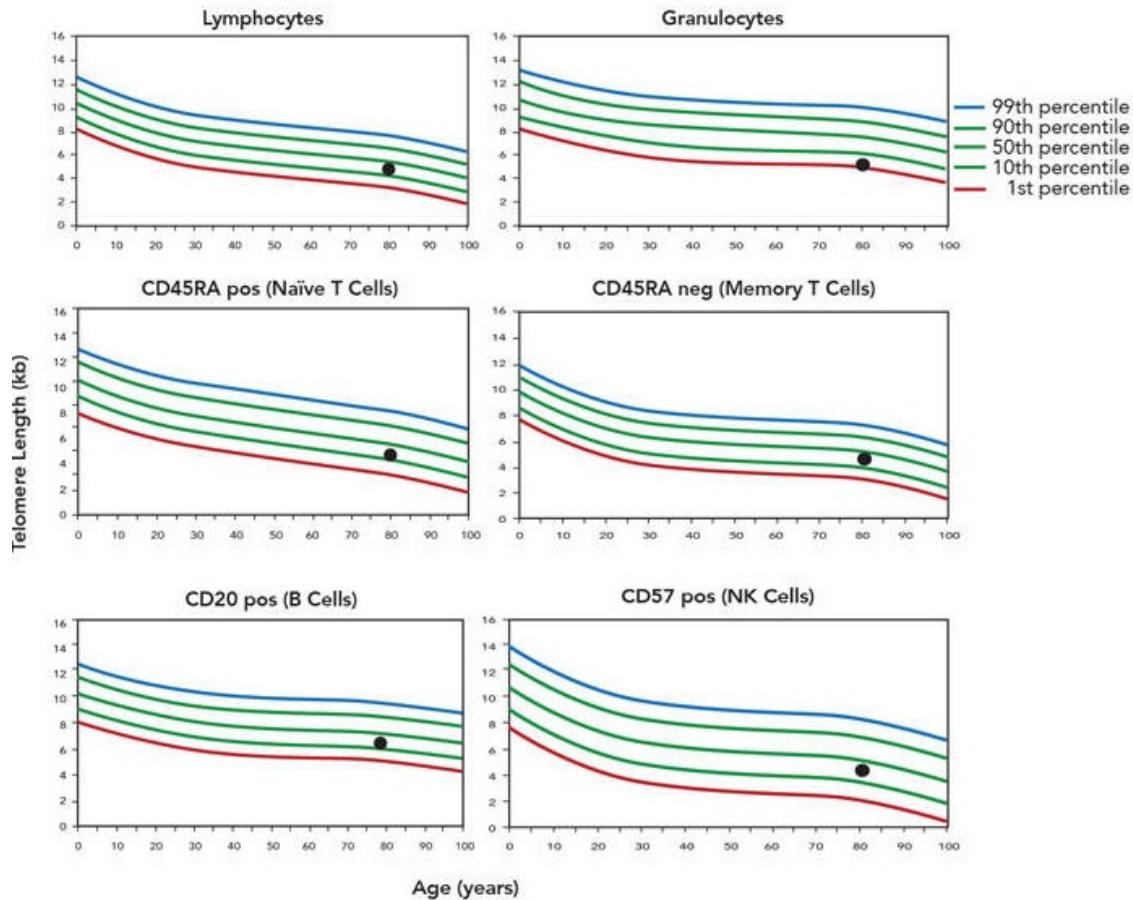
H= High ( $\geq 90$  and  $< 99$  percentile)

INT = Telomere length interpretation

N= Normal ( $\geq 10$  and  $< 90$  percentile)

L= Low ( $\geq 1$  and  $< 10$  percentile)

VL= Very Low (1 percentile)



*Chiều dài đoạn telomere của các tế bào miễn dịch khác nhau sau khi điều trị bằng tế bào gốc*

## Chương 10

# RỒI LOẠN HÔ HẤP – MỘT HƠI THỞ MỚI

Bernie Marcus, đồng sáng lập của Home Depot và là CEO đầu tiên của công ty, đã mắc phải chứng giãn phế quản, một bệnh lý phổi mãn tính khiến cho ông ấy gặp rất nhiều khó khăn, nhất là khi nói chuyện trước công chúng. Là một doanh nhân nổi tiếng và là nhà từ thiện hoạt động tích cực, Bernie là một diễn giả có tiếng nói mạnh. Khi bệnh tình của Bernie ngày càng trở nên tệ hơn và can thiệp vào khả năng trình bày của ông, ông biết có điều gì đó phải được thực hiện ngay. “Giọng tôi trở nên khàn khàn và ho 10 đến 15 lần mỗi giờ”, ông nói. “Rất khó khăn để kiểm soát và càng lúc càng tồi tệ”. Ông đã đến bệnh viện hàng đầu chuyên chữa trị bệnh lý về hô hấp của quốc gia, National Jewish Health. Ở đó, các bác sĩ nói với ông rằng ông sẽ phải uống thuốc kháng sinh trong hai năm để giải quyết tình trạng nhiễm khuẩn trong phổi. Tuy nhiên, việc điều trị này sẽ gây ra một số vấn đề về tiêu hóa, vì vậy ông đã tìm kiếm một giải pháp thay thế.



Bác sĩ của ông khuyên ông nên thử điều trị bằng tế bào gốc ở Panama. Một người bạn khác của Bernie đã đến Panama để điều trị chứng rối loạn dạ dày và đã được trị khỏi hoàn toàn, nên ông cảm thấy khá thoải mái với lời khuyên trên.

Bernie đã được điều trị bằng tế bào gốc, ngay sau đó đã ngừng ho và có thể trở lại công việc của mình. “Tôi đã có thể quay trở lại để trình bày trước công chúng mà không xấu hổ vì bản thân mình nữa”, ông nói. Lần chữa trị tiếp theo, ông dẫn theo vợ mình, bị thoái hóa khớp cả hai đầu gối và bác sĩ chẩn thương chỉnh hình của bà ấy khuyên nên thay khớp mới. “Như bạn đã biết, thay mới khớp có nghĩa là không thể sử dụng mỗi đầu gối trong sáu tháng, có nghĩa là cả một năm cô ấy không thể làm những điều mình thích”, Bernie nói. “Cô ấy là một người phụ nữ rất năng động”.

Vì vậy, ông đưa bà đến Panama để điều trị bằng tế bào gốc. “Chúng tôi phải đưa cô ấy lên máy bay vì cô ấy không thể nào bước đi mà không bị đau đớn kinh khủng”. Chỉ sau ba tuần điều

tri, bà ấy đã có thể chơi golf trở lại bốn lần một tuần mà không cảm thấy đau. Mười bốn tháng sau, bà ấy vẫn rất ổn. “Khi tôi trở lại, tôi sẽ đưa cô ấy đi cùng để tăng gấp đôi liều điều trị để chứng viêm khớp quái quỷ đó không xảy ra lần nữa”, Bernie nói.

Khi hai người bạn của Bernie đến để điều trị chứng đau lưng sau khi trải qua phẫu thuật lưng và đã có những hồi phục tuyệt vời, Bernie biết rằng việc điều trị tế bào gốc là một sự đầu tư đáng giá. “Cả hai đều bị tê liệt, đau đớn 24 giờ một ngày, không thể ngủ, không thể nằm xuống – và cả hai đều có các bác sĩ chẩn thương chính hình cho biết việc điều trị tế bào gốc sẽ không giúp được gì”, Bernie nói. “Họ không muốn đến Panama, nhưng họ cũng không muốn phẫu thuật. Hôm nay, họ không còn đau đớn, có thể hoạt động bình thường, và có thể chơi golf mà không gặp bất kỳ khó khăn nào”.

Sau đó, khi Bernie quay trở lại National Jewish Health, các bác sĩ đã rất ngạc nhiên khi phát hiện ra rằng hiện tượng nhiễm trùng do vi khuẩn của ông, mà không bao giờ thực sự biến mất ở những bệnh nhân bị giãn phế quản, hầu như không còn nữa. Và ông cảm thấy khỏe hơn nhiều. “Các triệu chứng của tôi đã cải thiện 90%”, ông nói.

Tôi tin rằng sự nhiễm khuẩn của Bernie bị tác động bởi một loại protein đặc biệt được gọi là LL-37, ban đầu được phát hiện bởi các nhà khoa học thuộc Đại học Stanford. LL-37 được tiết ra bởi các tế bào gốc trung mô và đã được tìm thấy là một trong những kháng sinh mạnh nhất hiện nay. MSCs trẻ hơn sản xuất nhiều hơn LL-37. Các tế bào gốc mà Bernie nhận được có thể đã tạo ra đủ lượng LL-37 cần thiết để tiêu diệt vi khuẩn trong phổi của ông ấy.



*MSCs có vùng ức chế, được bảo vệ chống lại vi khuẩn Staphylococcus.*

Chúng tôi thực sự đã thử nghiệm tính kháng khuẩn của MSCs trong phòng thí nghiệm. Chúng tôi nuôi cấy MSCs với vi khuẩn Staphylococcus trong đĩa petri. Những gì chúng tôi tìm thấy là một khu vực ức chế xung quanh mỗi tế bào, nơi mà vi khuẩn không thể phát triển. Các tế bào được bảo vệ khỏi vi khuẩn, mà tôi tin đó là do LL-37 chúng đã tiết ra.

Một nhóm nghiên cứu người Nga đã công bố một nghiên cứu về một nhóm 27 bệnh nhân không được điều trị, nhiễm *Mycobacterium tuberculosis* kháng thuốc, được điều trị bằng tế bào gốc trung mô tủy xương của họ [1]. Mỗi bệnh nhân đều có một kết quả lâm sàng tích cực. Ở 20 bệnh nhân, sự xuất hiện của vi khuẩn dừng lại sau 3 đến 4 tháng. Những bệnh nhân này không còn kháng thuốc nữa. 9 trong số 16 bệnh nhân được theo dõi đầy đủ một năm rưỡi đến hai năm, sự thuyên giảm của bệnh lao đã được xác định. Khi tôi hỏi bác sĩ người Nga, người đã dẫn

dắt nghiên cứu này về lý do sử dụng MSCs ở những bệnh nhân này, ông trả lời: “Khi tôi không còn gì khác, tôi đưa cho họ MSCs”.

Bernie Marcus là người thành lập và chủ tịch của Quỹ Marcus, tập trung vào sức khỏe trẻ em, nghiên cứu y học, doanh nghiệp tự do và các vấn đề về Do Thái, đã hỗ trợ cho nghiên cứu tế bào gốc. “Nó đã làm những điều tuyệt vời như vậy cho tôi và tôi đã trở thành người ủng hộ tế bào gốc”, ông nói. “Những kinh nghiệm của tôi ở Panama đã thực sự khiến tôi phải thử và đưa tế bào gốc vào Hoa Kỳ. Tôi không biết nơi nào mà tế bào gốc sẽ không hữu ích. Công việc ở Panama đang chứng minh đây là một phước lành được ngụy trang cho rất nhiều người. Nó giúp mở ra một kỷ nguyên mới, đặc biệt là các tế bào gốc dày rốn”.

Bernie là một người đề xuất mạnh mẽ việc điều trị và nghiên cứu tế bào gốc. Thực tế, khi bài viết này đang được soạn thảo, ông ấy và Newt Gingrich đang cố gắng thuyết phục con gái của Gingrich, người đã bị viêm khớp dạng thấp từ khi 20 tuổi, thử điều trị bằng tế bào gốc. “Cô ấy là một trường hợp rất nghiêm trọng”, Bernie nói. “Cha cô ấy và tôi đang cố thuyết phục cô ấy đến Panama”.

## Tế Bào Gốc Trung Mô Trong Việc Điều Trị Hen Suyễn

Dị ứng gây ra bởi sự phản ứng quá mức của hệ thống miễn dịch với một tác nhân vô hại bên ngoài (một chất gây dị ứng), gây ra đáp ứng viêm. Các triệu chứng thường gặp (chảy nước mắt, sổ mũi, hắt hơi, phát ban da, sưng, v.v...) tùy thuộc vào loại chất gây dị ứng và cách thức mà nó xâm nhập vào cơ thể. Hen suyễn, một bệnh lý có liên quan chặt chẽ, là hiện tượng viêm mãn tính đường hô hấp với những cơn co thắt thường xuyên ở các cơ gần đường hô hấp của phổi, được gọi là phế quản. Khi đường hô hấp hẹp và quá nhiều chất nhão được tạo ra bởi đáp ứng gây viêm, việc hít thở trở nên rất khó khăn. Bệnh hen suyễn có thể được kích hoạt bởi một đáp ứng dị ứng với sự hiện diện của một chất gây dị ứng (hen suyễn dị ứng), nhưng các yếu tố không dị ứng cũng có thể gây ra, ví dụ như căng thẳng, thời tiết hoặc nhiễm trùng đường hô hấp (như cảm

*lạnh hoặc cùm). Bệnh hen suyễn mãn tính có thể gây ra một sự thay đổi trong cấu trúc của đường hô hấp, được gọi là tái định hình đường hô hấp, hay sự hiện diện của mô sẹo (xơ hóa) [2, 3].*

*Thông qua các chất tiết của chúng, tế bào gốc trung mô (MSCs) đã được chứng minh là có đặc tính kháng viêm và tái tạo, cũng như khả năng điều tiết đáp ứng miễn dịch. MSCs đã được sử dụng một cách an toàn để điều trị vô số các bệnh lý, đặc biệt là các bệnh lý tự miễn dịch, vốn có liên quan đến các phản ứng gây viêm mạnh mẽ. Tiềm năng của MSCs trong điều trị bệnh phổi đã được ghi nhận đầy đủ [4, 5, 6], mang đến các thử nghiệm lâm sàng với sự cải thiện tình trạng lâm sàng và chất lượng cuộc sống [7, 8].*

*Các nghiên cứu gần đây với mô hình động vật bị bệnh hen suyễn đã khám phá ra cơ chế phân tử của MSCs và các tương tác của chúng với các tế bào thuộc hệ thống miễn dịch khi chúng làm giảm các phản ứng đường hô hấp và viêm phổi [9, 10]. Hầu hết các thí nghiệm đã được thực hiện trên mô hình chuột bị hen suyễn; các nghiên cứu như vậy đã chứng minh sự giảm viêm đường hô hấp và giảm sự tu sửa khí quản [11, 12, 13]. MSCs cũng đã được tìm thấy làm giảm đáng kể các triệu chứng dị ứng, cải thiện chức năng phổi, và ức chế một cách đáng kể các protein phổi hợp trong việc phản ứng với các chất gây dị ứng [14]. Một yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ MSCs được gọi là TGF-  $\beta$  đã được chứng minh là một thành phần quan trọng trong việc thông báo tín hiệu “dừng” cho các đáp ứng miễn dịch quá mức trong bệnh hen suyễn [15]. Trong một mô hình chuột viêm mũi dị ứng, MSCs đã được chứng minh giúp làm giảm triệu chứng dị ứng và làm giảm viêm bằng cách ức chế các cytokine gây viêm [16].*

*Một số lo ngại đã tồn tại, cho rằng năng lực của MSCs trong việc tái tạo mô mới có thể đóng góp vào việc tu sửa đường hô hấp theo một cách có hại, nhưng điều ngược lại đã được chứng minh – MSCs giúp cải thiện cấu trúc đường hô hấp bị lỗi [17]. Nghiên cứu này cũng kết luận rằng các liều MSCs lặp lại có thể cần thiết trong việc duy trì các lợi ích kháng viêm. Tương tự như vậy, mô hình mèo bị bệnh hen suyễn cho thấy một cải tiến ngắn hạn trong việc tái tạo đường hô hấp, nhưng hiệu quả đã giảm đi sau một năm, cho nên các tác giả đã đề xuất liều điều trị lặp lại với MSCs cần được nghiên cứu thêm [18].*

*Trong khi nhiều thí nghiệm về mô hình động vật bị bệnh hen suyễn và dị ứng quan tâm đến việc điều trị MSCs cho những bệnh lý này [19, 20], vẫn chưa có nhiều kết quả về các nghiên cứu trên đối tượng là con người. Trong môi trường phòng thí nghiệm, MSCs đã được chứng minh*

*là có tác động trực tiếp lên tế bào người tham gia điều phối đáp ứng với các chất gây dị ứng vô hại và ngăn chặn đáp ứng miễn dịch quá mức (các tế bào T CD4+, CD25+ và CD127- điều hòa) [21]. Một thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành để điều trị mề đay tự miễn (bệnh dị ứng da) với MSCs có nguồn gốc từ mô mỡ [22]. Nhóm chúng tôi đang tiến hành một thử nghiệm lâm sàng để điều tra sự an toàn và tính khả thi của việc điều trị hen suyễn bằng các yếu tố dinh dưỡng có nguồn gốc từ MSCs cuống rốn được cung cấp thông qua đường hô hấp [23]. Việc chuẩn bị các cytokine và các yếu tố tăng trưởng thu nhận từ chất tiết của MSCs được thực hiện trong môi trường phòng thí nghiệm. Các yếu tố dinh dưỡng trung mô (MTF) cho phép bệnh nhân có được lợi ích của liệu pháp MSCs mà không cần phải tiêm tế bào. Điều này cho phép sự tiếp cận rộng rãi hơn trong điều trị, cũng như chi phí điều trị thấp hơn. MTF đã được chứng minh là có đặc tính kháng viêm [24, 25], chống oxy hóa [26], chống dị ứng [27] và tái tạo [28] *in vitro* (ngoài cơ thể) và *in vivo* (trong cơ thể).*

\*\*\*

Một bệnh nhân khác, chúng tôi sẽ gọi cô ấy là Sylvia, đến Panama với một bệnh lý nhiễm trùng kháng sinh được nghi ngờ do công việc của cô ấy thường xuyên tiếp xúc với động vật, chủ yếu là ngựa. Cô là một người phụ nữ mạnh mẽ, luôn khỏe mạnh, không có vấn đề về sức khỏe trước đó. Trong thời gian khoảng 18 tháng, tình trạng của cô trở nên tồi tệ hơn rất nhiều, đến nỗi gia đình cô không thể ngờ tới. Cô không thể nói một câu mà không ho và thở khò khè; không thể đi mà không bị hụt hơi. Chức năng phổi của cô là 41%. Một người bạn của cô được điều trị thành công bằng tế bào gốc và đã gửi cô đến phòng khám của chúng tôi ở Panama để điều trị.

Lúc đầu, cô đã hoài nghi về việc điều trị như một số bệnh nhân khác, nhưng khoảng hai tháng sau khi nhận được tế bào gốc, chức năng phổi của Sylvia đã trở lại 100%. Giọng nói đầy khỏe khoắn, cô ấy cảm thấy tuyệt vời và tiếp tục duy trì tình trạng ổn định.

Tế bào gốc trung mô, một khi được tiêm vào tĩnh mạch, sẽ di chuyển đến phổi đầu tiên. Nếu các vấn đề ở phổi tồn tại, các tế

bào này sẽ hoạt động trong phổi trước khi chúng đi đến các bộ phận khác của cơ thể. Vì lý do này, MSCs có nhiều tiềm năng trong việc điều trị bệnh phổi. Trên thực tế, chúng tôi có một bệnh nhân tự kỷ 7 tuổi, bị mắc bệnh hen suyễn khủng khiếp khiến cậu bé phải vào bệnh viện vài lần mỗi năm. Cậu bé đã được chữa khỏi căn bệnh này chỉ với một lần điều trị tế bào gốc. Cậu không phải dùng thuốc trị suyễn và không còn bị hen suyễn nữa. Cha mẹ của cậu có thể sử dụng số tiền họ sẽ chi cho các hóa đơn bệnh viện để đưa cậu đến cho lần điều trị tế bào gốc lần thứ hai.

Chúng tôi hiện đang thực hiện một thử nghiệm lâm sàng ở Panama đối với các bệnh nhân bị hen suyễn. Các bệnh nhân trong thử nghiệm này được cung cấp theo đường hít thở các chất tiết của MSCs – các yếu tố dinh dưỡng do MSCs tiết ra. Do không tiết lộ quá nhiều thông tin về kết quả, bốn bệnh nhân đầu tiên đã được giải phóng khỏi tất cả các loại thuốc trị hen suyễn sau 6 tuần. Chúng tôi hy vọng kết quả của thử nghiệm này sẽ được công bố trong 1 – 2 năm tới.

## Chương II

### VIỆM KHỐP – GIẢI PHÁP ĐIỀU TRỊ MỚI

Marian D'Unger sống cùng một bầy vật nuôi. Ngôi nhà của vợ chồng cô ở gần một con lạch ở ngoại ô Dallas, nằm trên diện tích 1,5 mẫu Anh<sup>[12]</sup>. Ở đó, cô nuôi bốn con mèo, hai con chim, hai con chó, một con vẹt đuôi dài và hai con ngỗng. Mỗi đêm cô ấy cho 50 con gấu mèo ăn, trong đó có một con tên là George, được cô cho phép vào nhà. Khi những ngón tay của cô ấy sưng lên vào tháng 11 năm 2008 và cô ấy gặp khó khăn khi viết, lúc đầu cô ấy tự hỏi liệu mình có bị côn trùng cắn hay thứ gì khác từ một trong những con vật nuôi không.



Marian là một nhà kinh doanh bất động sản. Cô làm việc cả tuần và giới thiệu trung bình khoảng 50 – 70 căn nhà. Cô luôn mang ủng cùng với chiếc quần jeans rộng thùng thình và

những chiếc áo khoác được thiết kế riêng bởi vì cô không bao giờ biết khi nào cô sẽ phải đi xung quanh nông trại của mình. Cái đêm mà tay cô bắt đầu gây rắc rối, cô đang viết một báo cáo tiếp thị cho một trong những sản phẩm của mình. Cô nhìn xuống bàn tay phải của mình khi nó bắt đầu co cứng lại và chuyển sang màu đỏ sẫm. “Tôi đã sử dụng mọi loại thuốc giảm đau có trong nhà, những thứ mà chúng tôi đã có được từ nha sĩ”, cô nói.

Một người bạn của cô nghĩ rằng cô có thể mắc bệnh gout, một dạng viêm khớp mãn tính xảy ra khi axit uric tích tụ ở các khớp. Cơn đau và sưng quay trở lại vào đêm hôm sau. Khi Marian đến gặp một người bạn là bác sĩ, anh ấy nhìn vào tay cô và nói cô đã bị viêm khớp dạng thấp. Anh ấy có thể chẩn đoán nhanh chóng bằng cách kiểm tra các ngón tay của Marian. Từ khớp giữa trở lên, ngón tay cô bị nghiêng về phía ngón út, một đặc điểm của viêm khớp dạng thấp. Chứng viêm khớp dường như đã trói chặt đôi tay năng động của cô lại.

“Tôi chưa bao giờ để ý đến nó trước đây”, cô nói trong kinh ngạc. “Trước đêm đó tôi không bị đau tay. Tôi đã 65 tuổi và tôi có bị đau nhức, nhưng tôi nghĩ những gì đang diễn ra ở tay của tôi là do những việc tôi đã làm vào ngày hôm đó”.

Viêm khớp là một bệnh lý phổ biến ảnh hưởng đến gần 30 triệu người ở Hoa Kỳ, hay gần 10% dân số. Có hơn một trăm loại viêm khớp khác nhau, một dạng bệnh lý của các khớp gây ra đau, sưng và giới hạn phạm vi chuyển động. Nguyên nhân của các bệnh lý này là sự phân hủy của sụn, mô liên kết linh hoạt và dạng gân, không cứng như xương và không linh hoạt như cơ bắp. Sụn giúp giữ cho xương liên kết với nhau, cho phép các khớp có thể uốn cong và toàn bộ cơ thể di chuyển.

Sụn là mô duy nhất không có mạch máu. Kết quả là, nó phát triển và sửa chữa chậm hơn. Trong viêm xương khớp, hình thức phổ biến nhất của bệnh, ảnh hưởng đến 27 triệu người ở Hoa Kỳ, các cơn đau ở khớp là do sụn bị mòn đi, khiến cho các khớp không được bảo vệ khi chúng di chuyển. Khi một người bị đau

đầu gối hoặc khuỷu tay, xương cọ xát vào xương, gây đau đớn. Thường thì với viêm xương khớp, các khớp bị mòn ở nơi sụn bị mỏng đi do sử dụng quá mức.

Loại viêm khớp của Marian là viêm khớp dạng thấp, một bệnh tự miễn dịch. Hệ miễn dịch của cơ thể được thiết kế để tìm kiếm và tiêu diệt những kẻ xâm lược, đặc biệt là các tác nhân gây nhiễm trùng. Bệnh lý tự miễn là những căn bệnh mà trong đó cơ thể nhận dạng sai mô lành mạnh như là một tác nhân ngoại lai và bắt đầu tấn công các tế bào của chính mình. Khi bị tấn công vào những phần quan trọng của sụn, những người bị viêm khớp dạng thấp có thể nhận thấy hình dạng cơ thể họ bị thay đổi, như Marian đã phát hiện về ngón tay của mình. Bệnh cũng có thể tấn công các khớp khác, dẫn đến sưng đầu gối, bị chuột rút ở các ngón chân và các ngón tay khúc khuỷu với các nốt sần ở khớp của từng đốt ngón tay.

Không có cách chữa trị hiệu quả đối với viêm khớp, chỉ có một loạt các loại thuốc có thể giúp làm giảm quá trình viêm. Marian phát hiện ra những loại thuốc này có thể có những tác dụng phụ kinh khủng. Vì bác sĩ đầu tiên đã cho Marian sử dụng methotrexate để điều trị triệu chứng của cô trong vài tháng mặc dù nó khiến cô cảm thấy buồn nôn trong suốt quá trình điều trị. Khi tính hiệu quả của nó bắt đầu giảm xuống, bác sĩ đã thay thế bằng Enbrel®, tiêm vào chân cô ấy. Phác đồ điều trị đó chỉ kéo dài hai tuần vì cô ấy bị phát ban ở những vị trí tiêm thuốc. “Nó giống như những chiếc bánh kếp màu đỏ rất lớn trên chân của tôi”, Marian nói.

Loại thuốc tiếp theo là Arava®, giúp giảm đau và sưng nhưng đã làm cho Marian tiêu chảy khủng khiếp hai hoặc ba lần một ngày. Cô cũng dùng Celebrex® và 10 – 12 liều aspirin mỗi ngày. Celebrex, cũng bị mất hiệu quả sau một thời gian. Một lần nữa, cô gặp khó khăn khi cầm một cái nĩa hoặc một cây bút. Khi cô và chồng cô đi ra ngoài ăn tối, cô chỉ có thể đẩy thức ăn xung quanh đĩa của mình. Cô không thể cầm cái nĩa một cách đủ linh hoạt để đưa thức ăn vào miệng, và chắc chắn cô ấy sẽ không ăn

bằng tay. “Tôi không thể làm việc được”, Marian nói. “Chất lượng cuộc sống của tôi đã tụt dốc một cách nhanh chóng”. Đã đến lúc cô không thể lái xe bởi vì cô ấy không thể chuyển số xe.

Vào đầu năm 2010, bác sĩ đề nghị Marian sử dụng lại methotrexate, nhưng vào thời điểm này là dạng tiêm. Các tác dụng phụ thật khủng khiếp. “Nó giống như tôi đang tiêm vào mình một thứ gây ngộ độc vào mỗi tối thứ Hai. Bàn tay của tôi run rẩy khi tôi cố tiêm nó. Tôi đã rất sợ hãi với những gì tôi biết sẽ xảy ra. Ngày hôm sau sau khi tiêm, tôi sẽ nằm bếp trên sàn, nôn ói liên tục. Tôi không thể làm việc vào thứ Ba và thứ Tư. Ngày thứ Năm, tôi có thể quay trở lại; và vào thứ Sáu, tôi cảm thấy khá tốt; nhưng đến thứ Bảy, tôi lại như một kẻ vô tích sự, ngồi suy nghĩ về những gì sắp diễn ra vào thứ Hai”.

Những loại thuốc này có thể giúp Marian chiến đấu với căn bệnh của mình như thế nào? Cô nghĩ rằng các loại thuốc chỉ làm mọi thứ tồi tệ hơn. Cô vẫn bị cứng đơ khi thức dậy vào buổi sáng, và chuỗi ngày nằm ở nhà quá mệt mỏi, hoàn toàn mâu thuẫn với lời khuyên cần có một đời sống thể chất tích cực để duy trì khả năng chuyển động và tính linh hoạt trong khớp xương của cô ấy. Tồi tệ nhất là cô đã mất hy vọng. Không ai biết nguyên nhân của viêm khớp dạng thấp, và tất cả các phương pháp điều trị đều tập trung vào việc giảm bớt các triệu chứng mà không loại bỏ chúng. Theo kinh nghiệm của Marian, không có loại thuốc nào có hiệu quả đối với cô ấy.

Một người bạn của Marian đang sống ở Corpus Christi nói rằng cô đã từng nghe về một thứ có thể hữu ích cho cô ấy. Cô biết một người đàn ông ở đó, Dusty Durrill, người đã đến Panama để điều trị bằng tế bào gốc cho chứng viêm xương khớp. Anh ấy đã đi đến Trung Mỹ trong tình trạng lết đi từng bước, cúi gập xuống, phải nhờ vào sự hỗ trợ của một cây gậy và không thể bắt tay ai. Trở về sau quá trình điều trị, anh ấy có thể bước vào phòng mà không cần bất kỳ sự trợ giúp nào. Anh ấy đã kể cho mọi người biết về phép màu này.

## Những Tác Nhân Điều Chỉnh Đáp Ứng Sinh Học Trong Bệnh Lý Viêm Khớp Dạng Thấp

Trong những năm gần đây, một nhóm thuốc mới gọi là tác nhân điều chỉnh sinh học hay sản phẩm sinh học, đã được chấp thuận để điều trị viêm khớp dạng thấp ở những bệnh nhân trong tình trạng từ vừa phải đến nặng và không đáp ứng tốt với các thuốc tiêu chuẩn. Những loại thuốc này là các protein được biến đổi gien có nguồn gốc từ gien của con người, ức chế một số thành phần nhất định của hệ miễn dịch. Chúng cực kỳ mắc tiền, với chi phí khoảng 20.000 đô la mỗi hai tháng, và đi kèm với một loạt các tác dụng phụ khác. Ví dụ, khuyến cáo cho một trong các loại thuốc sinh học này là: "Humira® có thể làm giảm khả năng chống lại nhiễm khuẩn của cơ thể bạn, kể cả bệnh lao. Nhiễm trùng nghiêm trọng có khả năng gây tử vong; ung thư bao gồm ung thư hạch, các vấn đề về máu, gan và hệ thần kinh, phản ứng dị ứng nghiêm trọng và tăng nguy cơ suy tim đã được báo cáo. Trước khi điều trị, hãy làm xét nghiệm bệnh lao, thông báo cho bác sĩ nếu bạn đã đến những khu vực có nguy cơ nhiễm nấm và nếu bạn đã bị nhiễm lao, viêm gan B hay dễ bị nhiễm trùng, hoặc có triệu chứng giống như cúm hoặc vết loét. Đừng bao giờ sử dụng Humira nếu bạn bị nhiễm trùng".

Các nhà nghiên cứu đã phát hiện được rằng các tế bào hình thành sụn của những người bị viêm xương khớp không phân chia nhanh như tế bào của những người khỏe mạnh, vì vậy họ không thể bổ sung mô sụn một cách mạnh mẽ. Trong các thí nghiệm với động vật, việc tiêm các tế bào gốc của chính con vật làm tăng khả năng hình thành sụn tại khu vực bị tổn thương của con vật [1]. Trong thực tế, các dịch vụ thú y ở Hoa Kỳ thường xuyên sử dụng tế bào gốc có nguồn gốc từ chó để điều trị các con vật gặp các vấn đề ở khớp hông.

Bệnh viêm xương khớp của Dusty Durrill ngày càng trở nên trầm trọng hơn khi anh ấy ở độ tuổi 50. Anh ấy có sức khỏe hoàn hảo trong nhiều thập kỷ khi còn là phi công thuộc quân chủng hải quân, nhưng vào thời điểm 50 tuổi, anh bắt đầu gặp khó khăn khi đi bộ hoặc leo lên chưa đến một nửa cầu thang. Khi 60 tuổi, các bác sĩ cho biết anh cần phải thay cả hai khớp

gối, cũng như ít nhất một trong hai khớp hông. Một người bạn đã kết hôn với một bác sĩ thú y nói với anh ấy rằng những người nuôi chó sẽ mang những con vật nuôi không thể đi lại được đến với họ. Khi chúng được điều trị bằng tế bào gốc, những con chó này có thể chạy nhảy và sủa rất hăng.

“Cái quái gì thế?”, Dusty hỏi. “Chúng ta có thể điều trị cho chó nhưng chúng ta không thể chữa trị cho người ư? Họ đã điều trị bằng phương pháp này cho chó trong 8 hay 10 năm nay. Phải có một ai đó có thể làm điều này ở người chứ”.

*“Tôi đã phải chịu đựng điều này trong 20 năm, và họ đã chữa khỏi cho tôi bằng tế bào gốc chỉ trong 10 ngày.”*

Đó cũng là thời điểm anh tìm thấy thông tin về Viện Tế bào gốc của chúng tôi ở Panama thông qua Internet. Anh đã đăng ký, mô tả trường hợp của mình và đã chấp nhận điều trị. “Tôi đã đi đến đó và được điều trị, và 10 ngày sau đó – 10 ngày sống trong sợ hãi – tôi không còn triệu chứng gì”, Dusty nói. “Tôi đã phải chịu đựng điều này trong 20 năm, và họ đã chữa khỏi cho tôi bằng tế bào gốc chỉ trong 10 ngày”.

Dusty có một cách tuyệt vời để giải thích cách hoạt động của tế bào gốc. Tôi thích giải thích nó theo cách khoa học để mọi người hiểu rằng nó có ý nghĩa về mặt y tế. Nhưng vì nền tảng của Dusty là quân đội, nên anh thích sử dụng ngôn ngữ của nhà binh. “Tôi có thể mô tả nó cho bạn như thế này, khi bạn có một cái gì đó không ổn trong cơ thể, nó giống như một trận chiến. Khi bạn nhận được tế bào gốc, giống như bạn nhận được một tiểu đoàn chiến đấu của Thủy quân lục chiến, chúng bắt đầu sửa chữa tất cả các cây cầu và con đường bị hỏng, tiêu diệt kẻ thù, tấn công tất cả những kẻ xấu. Chúng không cần bản đồ chỉ đường. Chúng chỉ đến đó và làm nhiệm vụ của mình thôi”, Dusty nói.

Một vài tuần sau chuyến thăm khám của Dusty tới Panama, anh đã gửi cho bác sĩ Paz một email chi tiết về tất cả những thay đổi trong cơ thể anh kể từ khi được truyền tế bào gốc. Tin

tốt là chứng viêm khớp của anh ấy đã thuyên giảm, và còn có những tin tốt khác. Các tế bào đã đi đến và làm việc ở những khu vực đã gây nhiều rắc rối cho Dusty. Hiện tượng chuột rút và đau nhức ở đầu gối phải của anh đã biến mất, tóc của anh chuyển dần từ màu trắng sang màu xám, da anh sáng lên và mịn màng hơn, nếp nhăn ở cổ cũng biến mất, tình trạng rối loạn cương dương và bàng quang không kiểm soát được không còn là vấn đề nữa. Các nhân viên văn phòng và con trai của anh đều đồng ý rằng anh ấy đã tinh táo hơn và tham gia vào công việc kinh doanh nhiều hơn trước đây.

## Trị Liệu Tế Bào Gốc Trung Mô Cho Thoái Hóa Khớp

*Viêm xương khớp (OA) là hiện tượng viêm xảy ra ở các khớp, gây ra sự hao mòn, có thể đủ nghiêm trọng để làm suy giảm khả năng chuyển động và gây đau. Viêm khớp là nguyên nhân hàng đầu gây ra tình trạng khó vận động ở những bệnh nhân trên 65 tuổi [2] và thường gặp ở tay, đầu gối, hông hay cột sống. Các tổn thương vùng khớp chủ yếu phải phẫu thuật thay thế bằng chân tay giả. Các phương pháp điều trị hiện tại đối với viêm khớp là nhằm mục đích giảm đau, nhưng sự tiến triển của bệnh lý này không dừng lại [3].*

*Viêm khớp xảy ra khi bị stress viêm và oxy hóa, dần dần làm mòn sụn [4]. Các tế bào gốc trung mô (MSCs) đã được chứng minh là có khả năng tạo ra các yếu tố chống viêm [5], là chìa khóa cho việc sửa chữa và tái tạo mô [6]. MSCs cũng có thể trực tiếp trở thành mô sụn mới [7]. Đặc biệt, MSCs cuống rốn đã được chứng minh là có tiềm năng vượt trội để tái tạo sụn so với MSCs thu nhận từ các nguồn khác [8].*

*Các nghiên cứu trên mô hình động vật cho thấy rằng việc điều trị bằng MSCs rất hiệu quả đối với viêm khớp. Các mô hình đã được nhận MSCs để điều trị viêm khớp gối chứng minh có sự tái tạo trong đĩa sụn và các sụn trong khớp cũng ít bị hao mòn hơn [9]. Các hiệu quả tái tạo tương tự đã được báo cáo ở các mô hình chuột [10], thỏ [11], cừu [12] và chó [13]. Một liều tiêm duy nhất MSCs có nguồn gốc từ tủy xương đã được chứng minh là đủ khả năng để làm chậm sự tiến triển của bệnh lý viêm khớp ở cừu [14].*

*Điều trị bằng MSCs cho viêm khớp đã được chứng minh là có hiệu quả và an toàn trong môi trường lâm sàng [15,16,17]. Các thử nghiệm lâm sàng gần đây đã báo cáo kết quả giảm đau và cải thiện chất lượng sụn ở bệnh nhân viêm khớp được điều trị bằng MSCs tủy xương [18,19], cũng như tái tạo sụn với MSCs có nguồn gốc từ mô mỡ [20]. Một nghiên cứu khác báo cáo những cải thiện trong khoảng cách có thể đi bộ và hiện tượng cứng khớp trong 30 tháng sau khi điều trị [21].*

*Một bước đột phá rất thú vị trong điều trị viêm xương khớp là sự phát triển của Cartistem®, một loại thuốc được sản xuất từ MSCs cuống rốn bởi Medipost, một công ty y học tái sinh của Hàn Quốc [22]. Cartistem đã được chấp thuận để điều trị viêm khớp vào tháng 1 năm 2012 bởi cơ quan quản lý tương đương với FDA của Hàn Quốc (Bộ Thực phẩm và An toàn Thuốc). Nói cách khác, cơ quan quản lý của một quốc gia có cấp bậc đã phê duyệt một sản phẩm tế bào gốc đồng loại, hay off-the-shelf, được phân lập ra từ mô của người hiến tặng. Sản phẩm sẽ không được chấp thuận nếu nó không hiển thị được trước hết là tính an toàn và sau đó là hiệu quả điều trị. Tính đến tháng 2 năm 2015, hơn 2.000 liều đã được sử dụng một cách an toàn, với kết quả xuất sắc trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III sau 7 năm điều trị [23], và với một thử nghiệm lâm sàng đã được tiến hành tại Hoa Kỳ tại Trung tâm Phục hồi Sụn ở Chicago, IL và Trung tâm Sửa chữa Sụn ở Chestnut Hill, MA [24].*

*Hiện nay có một số thử nghiệm lâm sàng đang được liệt kê trên ClinicalTrials.gov trong việc điều trị viêm khớp bằng MSCs có nguồn gốc từ tủy xương, bao gồm một thử nghiệm tại Trung tâm Đau tái tạo ở Illinois [25]. Các quốc gia khác cũng có các thử nghiệm lâm sàng MSCs đang được thực hiện [26, 27, 28]. Nhóm chúng tôi hiện đang tiến hành thử nghiệm giai đoạn I/II để đánh giá độ an toàn và tính hiệu quả của việc tiêm nội mạc đầu gối bằng MSCs cuống rốn [29].*

Sự phục hồi mạnh mẽ thực sự đã biến Dusty thành một người tuyên truyền tế bào gốc. Anh muốn giúp giảm bớt sự đau khổ của người khác bởi vì anh biết cuộc sống của họ khó khăn như thế nào và họ tổn thương đến mức nào. Anh là một doanh nhân thành công và rất hào phóng. Đó là lý do tại sao anh đưa bác sĩ Paz đến trường Cao đẳng Corpus Christi's Del Mar vào tháng 6 năm 2010 để truyền bá thông tin về tiềm năng của phương pháp điều trị này. Và Marian D'Unger là một trong những khán giả có mặt vào ngày hôm đó.

Marian rất ấn tượng với sự cải thiện của Dusty. Mặc dù có nhiều loại viêm khớp khác nhau, nhưng Marian nghĩ rằng các tế bào gốc có thể hữu ích cho cô giống như chúng đã làm cho Dusty. Vui mừng với những gì đã nghe tại hội thảo, cô ấy hỏi ý kiến bác sĩ của mình về quan điểm của ông ấy đối với việc sử dụng tế bào gốc trưởng thành để điều trị viêm khớp. Bác sĩ của cô không khuyến khích việc đó và khuyên cô đừng đến Panama để điều trị. Theo ông ấy, tình trạng của cô không tệ đến thế.

“Điều đó có nghĩa là gì?”, Marian nghĩ. “Tôi phải ngồi trên xe lăn trước khi tôi nên cân nhắc phương pháp điều trị thay thế ư?”.

Các loại thuốc mà cô đã được kê toa cho tình trạng của mình đều bị thu phí. Trong khi cô đang ở văn phòng bác sĩ, họ yêu cầu cô kiểm tra hàm lượng methotrexate cô đã tiêm vào cơ thể một vài tháng trước đó. FDA đã thu hồi một số lô thuốc vì họ phát hiện ra rằng một số trong số chúng vô tình có những mẩu thủy tinh. Marian sững sờ. “Đây là loại thuốc được cho là đang giúp tôi, và nó được FDA chấp thuận, nhưng thực ra nó đang phá hủy mạng sống của tôi”, Marian nghĩ. “Tôi nghĩ rằng tôi sẽ thử tế bào gốc”.

Marian cùng chồng và con gái bay đến Panama trong hai tuần cô ấy cần phải ở đó để điều trị. Họ thuê một căn hộ nhìn ra Thái Bình Dương và xem toàn bộ quá trình điều trị viêm khớp của Marian như là một kỳ nghỉ gia đình. “Chúng tôi nấu hầu hết các bữa ăn trong căn hộ vì cá ở chợ rất tươi”, cô nói. Cô thậm chí còn kết nối với một đại lý bất động sản địa phương và đang nghĩ đến việc bắt đầu kinh doanh căn hộ cho những người về hưu muốn chuyển đến Panama – vì cô cảm thấy tốt hơn rất nhiều.

Marian được tiêm tế bào gốc của chính mình và một số tế bào nuôi cấy từ máu cuống rốn. Hầu hết các buổi sáng trước khi điều trị, cô phải nằm lấy bàn ghế để di chuyển quanh phòng mình. Khi về đến nhà, cô không còn khập khiễng và đau khi ra khỏi giường vào buổi sáng. “Trong vòng hai tháng, tôi đã tốt hơn đến 95%, hầu như không còn đau và bị sưng nữa”, Marian

nói. Trước khi đến phòng khám của chúng tôi, cô ấy không thể cầm bút chì. Bây giờ, cô ấy có thể viết bằng bút chì và dùng nĩa khi ra ngoài ăn. Ngoài ra, cô ấy cũng cắt giảm việc sử dụng thuốc giảm đau đến 75%. Cô ấy đã giảm từ 12 viên aspirin một ngày xuống chỉ còn 2 viên. Thêm vào đó, cô ấy đã cắt giảm việc sử dụng Celebrex từ 400 xuống 100 miligram, và cô ấy không uống nó mỗi ngày. Cô trở lại công việc kinh doanh bất động sản và tiếp tục làm việc toàn thời gian ở tuổi 74.

## Trị Liệu Tế Bào Gốc Trung Mô Cho Viêm Khớp Dạng Thấp

*Viêm khớp dạng thấp (RA) là một bệnh lý tự miễn, trong đó các tế bào khỏe mạnh trong cơ thể bị nhận diện nhầm là mối đe dọa và bị tấn công bởi hệ thống miễn dịch. Trong trường hợp RA, lớp niêm mạc của khớp bị tấn công bởi hệ thống miễn dịch và bị viêm, dẫn đến mất chức năng thể chất. RA ảnh hưởng khoảng 0,5 đến 1% dân số trên toàn thế giới [30], với tỷ lệ từ 20 đến 50 trường hợp trên 100.000 người ở các nước Bắc Mỹ và Bắc Âu [31]. Những người bị RA thường xuyên mắc phải các bệnh khác (ví dụ như tim mạch, phổi và thận) và cho thấy tỷ lệ nhiễm trùng cao hơn [32].*

*RA thường được điều trị bằng thuốc chống viêm để giảm đau, và với các thuốc chống thấp khớp biến đổi bệnh (DMARD) để ngăn chặn sự tiến triển của bệnh. Một số DMARD mới bao gồm cả thuốc sinh học và không sinh học. Chúng hoạt động bằng cách nhắm vào các tế bào hệ thống miễn dịch và các cytokine tham gia vào việc gây viêm, chẳng hạn như yếu tố hoại tử khối u (TNF). Tuy nhiên, 30 - 40% bệnh nhân RA không đáp ứng với việc điều trị DMARD [33]. Ngoài ra, DMARD cũng tác động lên các thành phần còn lại của hệ miễn dịch, làm cơ thể có nguy cơ nhiễm trùng cơ hội và một số bệnh ung thư như u lympho. Chưa có phương pháp điều trị nào hiện nay có khả năng đảo ngược hoặc sửa chữa tổn thương khớp đã xảy ra trong RA.*

*Các tế bào gốc trung mô (MSCs) có thể điều chỉnh hệ thống miễn dịch [34, 35, 36, 37] và đã được sử dụng một cách an toàn để điều trị một số tình trạng viêm [38, 39, 40, 41] trong các thiết lập lâm sàng. Ngoài ra, MSCs có khả năng tái tạo sụn bị mòn [42], MSCs thu nhận từ cuống rốn cho thấy tiềm năng trị liệu lớn hơn so với MSCs thu nhận từ các nguồn khác [43]. Việc điều trị bằng MSCs đã được chứng minh là có hiệu quả*

trong các mô hình động vật bị RA [44, 45, 46, 47], và MSCs đã có hiệu quả trong việc ức chế sản xuất các cytokine của các tế bào có nguồn gốc từ bệnh nhân RA [48, 49]. Việc truyền MSCs hầu như luôn được theo dõi bởi sự tăng lên của các tế bào T - điều tiết, nhóm tế bào có tác dụng “xoa dịu” các tế bào T gây viêm trong đáp ứng viêm phổ biến trong viêm khớp dạng thấp. Trong năm 2010, chúng tôi đã công bố một bài báo cho thấy có sự cải thiện ở bệnh nhân RA 67 tuổi, cùng với lý do cho việc đề xuất điều trị bằng MSCs của chúng tôi [50]. Ngoài ra, chúng tôi đã báo cáo không có các phản ứng phụ chủ yếu ở 13 bệnh nhân RA, được nhận tổng cộng 35 lần tiêm tế bào thu nhận từ mô mỡ của chính họ vào năm 2012 [51].

Một thử nghiệm đặc biệt đáng chú ý về điều trị MSCs cuống rốn đã được công bố vào năm 2013: 172 bệnh nhân được chia thành hai nhóm; 36 người được điều trị với DMARD một mình (nhóm đối chứng), và 136 người đã được điều trị bằng DMARD kết hợp với MSCs [52]. Việc điều trị đã được chứng minh là an toàn và không có tác dụng phụ. So với nhóm đối chứng, những người được điều trị với DMARD và MSCs cho thấy những cải thiện có ý nghĩa thống kê trong HAQ và DAS28 – hai thang đo được sử dụng để đo lường mức độ ảnh hưởng của RA đối với bệnh nhân. Nhóm DMARD kết hợp MSCs cũng có sự giảm mức độ của yếu tố giải phóng corticotropin (CRF) và yếu tố thấp khớp (RF), và sự tăng lên của các tế bào T - điều tiết (liên quan đến lợi ích lâm sàng). Bệnh nhân được đánh giá sau 3, 6 và 8 tháng, với những cải tiến cho cả ba thời điểm, nhưng sau 8 tháng hiệu quả không đáng kể. Phần thú vị nhất của nghiên cứu này là phát hiện một lần điều trị duy nhất với 40 triệu MSCs làm giảm lượng TNF- $\alpha$  và interleukin-6 (IL-6) ở những bệnh nhân khoảng 50%. TNF- $\alpha$  và IL-6, các phân tử quan trọng trong bệnh tự miễn dịch, là mục tiêu chính của DMARD sinh học mới và tốn kém (như Humira® và Enbrel®). Ngoài ra, một nhóm nhỏ bệnh nhân được điều trị lần thứ hai với cùng liều lượng tế bào đã giảm thêm 25% TNF- $\alpha$  và IL-6, do đó tổng cộng giảm 75% TNF- $\alpha$  và IL-6.

Do đó, MSCs là một liệu pháp tiềm năng đối với RA có thể thúc đẩy sự tái tạo của mô bị hư hỏng và sẽ giải quyết những bất thường về miễn dịch cơ bản. Hiện tại có nhiều thử nghiệm lâm sàng đã đăng ký trên ClinicalTrials.gov sử dụng MSCs để điều trị RA, bao gồm cả thử nghiệm trên phạm vi toàn quốc sử dụng tế bào đồng loại (thu nhận từ người hiến tặng) với sự tham gia của Đại học California tại Los Angeles và các phòng khám ở tiểu bang bao gồm Arizona, Florida và Maryland, trong số nhiều nơi khác [53]. Các thử nghiệm đang đề xuất MSCs cuống rốn [54, 55]. Nhóm của chúng tôi đặc biệt đang tiến hành một thử nghiệm

*giai đoạn I/II để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của MSCs cuống rốn đồng loại kết hợp với DMARDs trong việc điều trị cho bệnh nhân RA [56].*

Bác sĩ thấp khớp của Marian, sau khi xem xét hồ sơ của cô, nói với cô rằng ông ấy không thể tin cô đã đạt được những kết quả ấn tượng như vậy. Cô đắng lẽ phải ngồi trên xe lăn với tốc độ suy thoái nhanh chóng. Vào tháng 6 năm 2016, cô trở lại Panama để điều trị lần thứ hai. “Tôi rất may mắn khi được đến Panama. Trước khi điều trị bằng tế bào gốc, phải mất 4 phút để đi ngang qua phòng. Tôi phải nằm vào một cái gì đó để có thể đi lại. Mọi người không biết rằng tôi đã từng bị viêm khớp. Tôi khá năng động so với độ tuổi của mình. Tôi vượt xa những người trẻ hơn tôi 15 tuổi. Chính những tế bào ở Panama đã làm điều đó, ngay cả bác sĩ thấp khớp của tôi cũng chứng thực điều đó”, Marian nói.

\*\*\*

Angela được chẩn đoán bị viêm khớp dạng thấp vào năm 2008, sau khi các bác sĩ đã chẩn đoán nhầm với các triệu chứng của bệnh cúm và đau khớp. Cô ấy được chỉ định uống các thuốc thông thường cùng với việc truyền một loại sản phẩm sinh học có giá 6.500 đô la mỗi tháng, nhưng chỉ kiểm soát được một phần tình trạng của cô ấy. Cô vẫn rất khó khăn khi thức dậy vào buổi sáng và phải có một giấc nghỉ trưa ngắn. Khi anh trai cô, người được điều trị bằng MSCs cuống rốn và là người đề xuất liệu pháp tế bào gốc, đề nghị cô thử điều trị, cô hoài nghi vì các bác sĩ nói với cô rằng đó là một phương pháp điều trị chưa được chứng minh.

Angela đến phòng khám của chúng tôi trong năm 2014 và nhận được bốn lần truyền tế bào gốc trong suốt một tuần. Đến ngày thứ hai, cô cảm thấy rất tuyệt và cô muốn đi dạo trong trung tâm mua sắm. Tại sân bay trên đường về nhà, cô chọn đi bộ thay vì đi thang cuốn. Cô tiếp tục được theo dõi với bác sĩ của mình vào tháng tới và nhận thấy rằng các marker gây viêm của

cô, thường ở mức khá cao, đã giảm đáng kể. Một tháng sau, bệnh viêm khớp dạng thấp của cô không còn phát hiện được nữa, và cô ấy đã từ bỏ tất cả các loại thuốc của mình. Cô đã bị sụt 30 pound<sup>[13]</sup> do tất cả các loại thuốc mà cô đã từng sử dụng trước đây. Bác sĩ của cô rất ngạc nhiên.

Chồng của Angela đã từ bỏ tiền hưu trí vì anh cần số tiền bảo hiểm của mình để giúp chi trả chi phí quá cao cho các phương pháp điều trị y khoa trước đây của cô, nhưng sau khi cô được nhận tế bào gốc, cô không còn cần điều trị nữa và anh có thể nghỉ hưu. Hai năm sau đó (tại thời điểm viết bài này), cô ấy vẫn rất khỏe.

\*\*\*

Janet Vaughan là một vũ công và bác sĩ chỉnh hình. Cô thường xuyên tham gia 10 đến 12 cuộc thi nhảy theo điệu American Rhythm hoặc American Smooth mỗi năm, và yêu thích từng phút giây đó. Trong vòng chung kết Giải vô địch Quốc gia Mỹ năm 2000, trong khi đang nhảy, Janet nghe thấy một tiếng động lớn và cảm thấy đau đớn ở bàn chân phải. Nhưng cô không rời bỏ sàn nhảy và kết thúc bài thi hoàn hảo, giành vị trí thứ ba với một khớp bị trật. Tuy nhiên, chấn thương khiến cô không thể đi lại được, và cô được chẩn đoán bị viêm xương khớp cùng với một ngón chân bị trật khớp cần phẫu thuật. Các bác sĩ của cô nói với cô rằng cô sẽ không bao giờ có thể nhảy nữa. Cô ấy đã hoàn toàn suy sụp.

Cô tìm thấy một chuyên gia ở Houston để thực hiện phẫu thuật và thậm chí đã chứng minh các bác sĩ của mình sai – cô đã nhảy một lần nữa. Nhưng không lâu sau đó, cô suýt bị chấn thương đầu gối trong khi tập luyện suốt cả ngày. Nhiều lần tiêm và cuối cùng phẫu thuật nội soi không thành công khiến đầu gối cô bị sưng, và cô đã phải sử dụng nạng. Tình trạng của cô càng trở nên tồi tệ hơn với mọi cách điều trị mới.

Không nản lòng, Janet đã liên lạc với các phòng khám khác trên toàn nước Mỹ để tìm kiếm một phương pháp điều trị đúng

đắn. Một số phòng khám cho biết chấn thương của cô quá nặng để điều trị. Những người khác đã không cho cô ấy sự tự tin mà cô cần để việc điều trị sẽ hữu ích. Rồi cô gặp Dusty Durrill. Khi cô nghe câu chuyện của anh ấy về Viện Tế bào gốc, cô biết tế bào gốc là cách điều trị cho trường hợp của mình. Cô ấy đăng ký ngay lập tức và đến để điều trị. Janet bắt đầu cảm nhận được tác dụng của lần điều trị tế bào gốc đầu tiên khoảng sáu tháng sau đó. Sự thay đổi thật ấn tượng, và cô cảm thấy nó ở tất cả các khớp xương, không chỉ đầu gối. Cô cảm thấy nhẹ nhõm với chấn thương cổ đã xảy ra 20 năm trước và các cơn đau khớp ở tay. Kể từ sau lần điều trị đầu tiên, Janet đã đến thêm một vài lần nữa để duy trì điều trị, “nhằm chống lại các bệnh thoái hóa do viêm xương khớp”, cô nói.

Tốt hơn cả, Janet đã có thể khiêu vũ trở lại. Trong thực tế, cô đã giành được danh hiệu U.S. American Rhythm với nhà vô địch thế giới Tony Dovolani, “giấc mơ đã trở thành sự thật”, cô nói. “Điều trị bằng tế bào gốc, đối với tôi, là sự thay đổi cuộc sống. Tôi trở lại với sàn nhảy, không đau đớn và lấy lại toàn bộ sự tự tin để nhảy múa, không một chút e ngại”.

## Chương 12

# SINH HỌC TRONG CHẨN THƯƠNG CHỈNH HÌNH – VIỆN Y KHOA RIORDAN

Tôi đã gặp bác sĩ R. Wade McKenna tại một hội nghị ở Florida, nơi cả hai chúng tôi đều tham gia báo cáo. Tôi đã quan tâm đến việc ông sử dụng các sản phẩm sinh học trong thực hành phẫu thuật chỉnh hình. Sản phẩm sinh học là sản phẩm y tế có nguồn gốc từ mô sống. Tế bào gốc là một loại sản phẩm sinh học. Bác sĩ McKenna bắt đầu bằng cách sử dụng sản phẩm sinh học có sẵn duy nhất cho các bác sĩ chấn thương chỉnh hình ở Hoa Kỳ vào thời điểm đó: huyết thanh giàu tiểu cầu (PRP). PRP cơ bản được tạo thành từ các yếu tố tăng trưởng trong máu toàn phần. Trong chấn thương chỉnh hình, PRP là một hỗn hợp các tế bào bạch cầu và huyết tương giàu tiểu cầu. PRP được sử dụng để tăng cường phản ứng chữa lành trong các chấn thương mô mềm (như gân và rách cơ bắp). Trước khi sản phẩm sinh học được đưa vào sử dụng, bệnh nhân thường được tiêm steroid để giảm đau do chấn thương mô mềm.

Steroid làm cho chấn thương cảm thấy tốt hơn trong ngắn hạn, nhưng về lâu dài chúng thực sự xé nát mô, phá vỡ các protein và đôi khi làm tình trạng thương tích thêm tồi tệ hơn là chữa lành. Nó không làm gì để giải quyết vấn đề cơ bản, đó là làm thế nào để tái tạo mô bị hư hỏng hoặc thoái hóa. Cuối cùng, bệnh nhân có thể cần phẫu thuật do tổn thương.

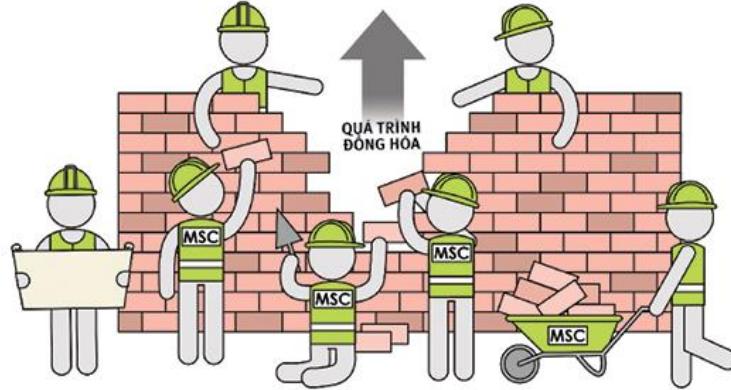
Bác sĩ McKenna là bác sĩ phẫu thuật chỉnh hình đầu tiên của quận Wise, Texas. Do là bác sĩ phẫu thuật chỉnh hình duy nhất, ông đã phát triển các mối quan hệ lâu dài với bệnh nhân của mình, người mà ông sẽ gặp trong những lần tái khám với nhiều phản hồi khác nhau. Bệnh nhân của ông là hàng xóm của ông và đã tạo thành một cộng đồng. Ông thường nói đùa rằng việc

đánh giá năng lực của ông ấy không phải trong cuộc họp hàng năm, đó là mỗi tuần tại Walmart. Ông ấy không thể gửi những ca khó đến một bác sĩ khác – ông ấy là lựa chọn duy nhất của họ. Ông nhanh chóng trở nên thành thạo trong việc tìm ra phương pháp điều trị đúng cho bệnh nhân của mình. Ban đầu, ông đã sử dụng PRP để điều trị cho một người chơi bóng mềm bị viêm gân do vi khuẩn. Ông biết rằng phẫu thuật có thể sẽ làm cho tình trạng của cô tồi tệ hơn, làm hỏng sự nghiệp đại học của cô. Ông đã đọc được một bài báo về việc sử dụng PRP cho tình trạng của cô ấy – 5 trong số 10 bệnh nhân được chữa lành mà không cần phải phẫu thuật.

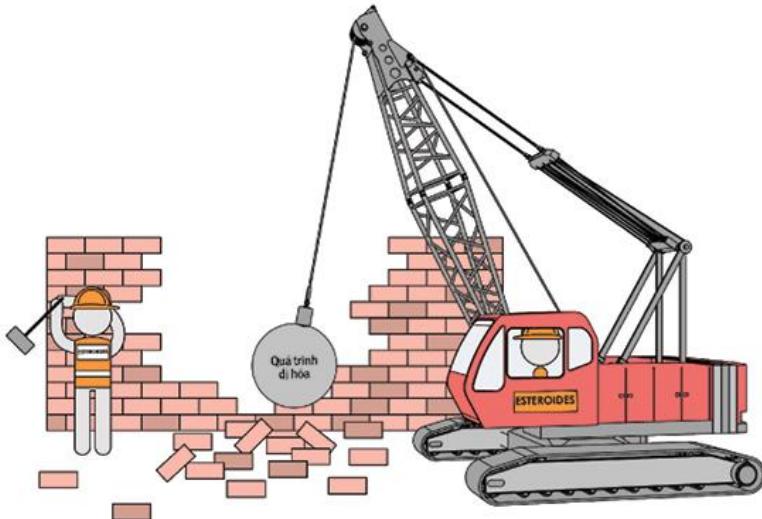
## **Việc Tiêm Steroid Có Lợi Hay Hại?**

*Viêm khớp có thể được điều trị với sự kết hợp của thuốc gây tê cục bộ và corticosteroid để giảm đau. Tuy nhiên, phương pháp điều trị này có thể gây chết các tế bào sụn [1, 2], đặc biệt là ở liều cao [3], đưa ra các câu hỏi về lợi ích của chúng khi được sử dụng cho viêm xương khớp. Các mô hình động vật, đặc biệt là ở ngựa, cho thấy tác dụng bất lợi của corticosteroid đối với sụn [4]: điều trị bằng corticosteroid làm thay đổi sụn và sản xuất collagen không chỉ trong khớp được điều trị mà còn ở các khớp không được điều trị, và tác động này có thể lan đến các phần còn lại của cơ thể [5]. Tác động tiêu cực tương tự đến mô sụn cũng đã được quan sát thấy trong các mô hình chó in vivo, và in vitro [6, 7].*

## Hoạt tính MSCs trong cơ thể



## Hoạt tính Steroids trong cơ thể



Steroid có liên quan đến sự tổn thương của các tế bào sụn và hoại tử vô mạch của khớp, cùng với các tác động tiêu cực khác trên cơ thể:

- Giảm khả năng miễn dịch tổng thể
- Gây độc đối với tế bào gốc
- Phá hủy khả năng sửa chữa gân của cơ thể

Bệnh lý viêm xương khớp vẫn tiếp tục tiến triển bất kể việc điều trị bằng corticosteroid vào đầu năm 1993: đầu gối của bệnh nhân điều trị steroid cho thấy bị thoái hóa nhiều hơn (78,6%) so với đầu gối của

*những người không được điều trị (52,4%) [8]. Gân đây hơn, việc sử dụng corticosteroid đã cho thấy có ít lợi ích lâu dài hơn đối với viêm móm trên lồi cầu xương cánh tay, thường được gọi là viêm khuỷu tay tennis – viêm ở vùng khuỷu tay với tổn thương gân và cơ ở vùng khớp. Mặc dù có hiệu quả trong ngắn hạn, nhưng tiêm corticosteroid không tốt hơn so với tiêm giả được trong thời gian dài [9, 10, 11, 12], và có tỷ lệ tái phát cao hơn sau một năm [13].*

*Điều thú vị là, steroid là chất được tiết ra một cách tự nhiên trong cơ thể bởi vỏ thượng thận để đáp ứng với stress, chỉ khi thiếu vitamin C. Thượng thận có nồng độ vitamin C cao nhất so với bất kỳ mô nào trong cơ thể. Khi cơ thể bị căng thẳng, vitamin C được tiết ra từ tuyến thượng thận đầu tiên, có tác dụng chống viêm mạnh trong cơ thể. Chúng tôi thường xuyên cho bệnh nhân chấn thương chỉnh hình uống vitamin C, và cung cấp vitamin C theo đường tĩnh mạch sau mỗi lần phẫu thuật để bổ sung nguồn cung cấp của cơ thể và của thượng thận.*

*Nó có ý nghĩa mang tính tiến hóa rằng nếu các “khối sửa chữa” không có sẵn để chữa lành vết thương, vết thương sẽ duy trì ở trạng thái bị viêm mãn tính. Vitamin C đóng vai trò rất quan trọng trong việc sản xuất collagen và nhờ đó chữa lành vết thương. Nếu tuyến thượng thận thiếu vitamin C, corticosteroid tiết ra có thể có tác dụng chống viêm, nhưng tác dụng chuyển hóa của chúng thấp hơn vitamin C.*

Ông ấy không biết bất kỳ ai đã sử dụng phương pháp điều trị này vào lúc đó, nhưng ông biết rằng các lựa chọn của cô ấy rất hạn chế. Hóa ra đó lại là một lựa chọn tốt. Cô ấy đã trở nên tốt hơn rất nhiều khi điều trị với PRP so với việc cô ấy cần thực hiện các quy trình nội soi và phẫu thuật khớp phổ biến trong tình trạng của mình.

Nếu không có các yếu tố tăng trưởng từ PRP, mô gân có rất ít cơ hội để chữa lành do lượng máu cung cấp thấp – giống như sụn ở những người bị viêm khớp. Tiểu cầu được thiết kế để chữa lành vết thương và ngăn chảy máu, cũng như chiêu mộ các tế bào từ máu và tủy xương tham gia vào quá trình chữa lành. Khi tiêm PRP, nó sẽ gửi thông báo: “Mô này bị thương” cho cơ thể để cơ thể có các đáp ứng tương ứng. Với một quy trình xâm lấn tối

thiểu, mất ít hơn 30 phút, vận động viên bóng mềm đã có thể trở lại sân sau sáu tuần, chơi bóng và không cảm thấy đau đớn.

## Nội Soi Khớp Trong Chấn Thương Chỉnh Hình

*Nội soi khớp là một thủ thuật phẫu thuật được thực hiện với sự trợ giúp của thiết bị nội soi khớp, một dụng cụ quang học giống như một cái máy ảnh nhỏ cho phép bác sĩ phẫu thuật nhìn thấy bên trong khớp bị ảnh hưởng. Quy trình này thường cần thực hiện hai vết rách nhỏ, một để nội soi khớp và một cho dụng cụ phẫu thuật, làm cho nó trở thành một phương pháp can thiệp xâm lấn tối thiểu với việc gây tê tại chỗ, cục bộ hoặc gây mê toàn thân. Nội soi khớp có thể được sử dụng trong trường hợp bị tổn thương mắt cá chân, cổ tay, vai hoặc khuỷu tay, nhưng thường được sử dụng nhất cho đầu gối trong trường hợp chỉnh hình đĩa sụn bị rách hoặc dây chằng trước (ACL).*

*Trong khi thời gian phục hồi không kéo dài lâu như phẫu thuật cắt khớp (mở khớp hoàn toàn), bệnh nhân nội soi khớp vẫn bị sưng và đau, đòi hỏi phải tham gia phục hồi chức năng để có thể chịu đựng được trọng lượng trên khớp. Có sự quan tâm lớn trong việc tối ưu hóa phẫu thuật nội soi – đặc biệt, việc sử dụng các sản phẩm sinh học để tăng tốc thời gian phục hồi và thúc đẩy quá trình chữa lành trong khu vực được xác định. Việc điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) có chứa các yếu tố tăng trưởng cao đã cho thấy kết quả đầy hứa hẹn; các nghiên cứu tổng tắt nhiều thử nghiệm lâm sàng báo cáo việc giảm đau và giảm nguy cơ tái phát chấn thương sau khi điều trị PRP đối với một số bệnh lý nhất định [14, 15, 16].*

Sau đó, bác sĩ McKenna đã nhận thức được rằng ông có thể áp dụng những kiến thức mà ông đã đạt được khi thu nhận các yếu tố tăng trưởng từ máu để thu nhận các yếu tố tăng trưởng từ tủy xương, cũng như phân lập tế bào gốc. Máu toàn phần chứa rất ít tế bào gốc, nhưng tủy xương là một nguồn giàu các tế bào này. Nó đặc biệt phong phú các tế bào gốc thúc đẩy sự hình thành mạch máu, hoặc sự phát triển của các mạch máu mới, giúp mang các chất dinh dưỡng cần thiết đến chỗ bị thương. Khi làm việc với các mô mà bản thân có nguồn cung cấp máu ít hơn một cách tự nhiên, sự phát triển của các mạch máu mới đến khu vực này có thể tạo ra sự khác biệt lớn.

Bác sĩ McKenna đã thực hiện nhiều ca vi phẫu, quy trình tiêu chuẩn để chăm sóc cho bệnh nhân bị tổn thương sụn đầu gối. Quy trình liên quan đến việc khoan một lỗ nhỏ vào đầu gối và chỉ đủ sâu để cho tủy xương có thể rỉ ra. Trong thủ thuật vi phẫu, tủy xương là chìa khóa để thúc đẩy quá trình chữa lành sụn. Tế bào gốc và các yếu tố tăng trưởng khác từ tủy xương di chuyển đến vị trí bị tổn thương và thúc đẩy quá trình làm lành sụn. Sự thành công của quy trình phụ thuộc phần lớn vào mức độ mạnh mẽ của các tế bào gốc. Vấn đề là, nhiều bệnh nhân trải qua thủ tục này không hồi phục sau chấn thương, hoặc họ chỉ hồi phục trong một vài năm vì họ không đủ khả năng để chữa lành sụn. Thật không may, quy trình này có kết quả kém hơn so với các kỹ thuật sửa chữa sụn khác [18], và một bài báo đánh giá dữ liệu 20 năm trong 28 nghiên cứu đã cho biết rằng không có dữ liệu về hiệu quả dài hạn của kỹ thuật này [19]. Lớp phủ bảo vệ mọc lại để chữa lành sụn sau khi thực hiện thủ thuật vi phẫu không phải là hyaline, mà là fibrocartilage, vốn kém ổn định hơn so với hyaline trong khớp. Fibrocartilage dễ bị phá vỡ hơn so với hyaline, đó là lý do tại sao rất nhiều thủ thuật vi phẫu bị thất bại.

Bác sĩ McKenna đã rất chán nản với tỷ lệ thành công kém của thủ thuật vi phẫu. Ông tự hỏi liệu việc bổ sung một dịch hút tủy xương đã được cô đặc có thể giúp chữa lành đầu gối tốt hơn so với một vài giọt được chiết xuất trong quá trình vi phẫu hay không.

Vấn đề là, vào lúc đó, các thủ thuật liên quan đến việc chiết xuất tủy xương cần một công cụ được gọi là Jamshidi™, một cây kim có dạng giống như móng tay dài được đưa vào xương hông bằng cách sử dụng một cái mallet. Quy trình Jamshidi khá đau đớn, đòi hỏi bệnh nhân phải được gây mê, và đôi khi cần phải rút tủy xương nhiều lần để có thể thu nhận được một mẫu tốt. Để vượt qua quy trình đau đớn và xâm lấn này, trong suốt 6 năm, bác sĩ McKenna đã phát triển một thiết bị sử dụng năng lượng, tạo ra một lỗ tròn trong xương làm giảm tác động đến bệnh nhân và không yêu cầu gây mê toàn thân. Theo thời gian,

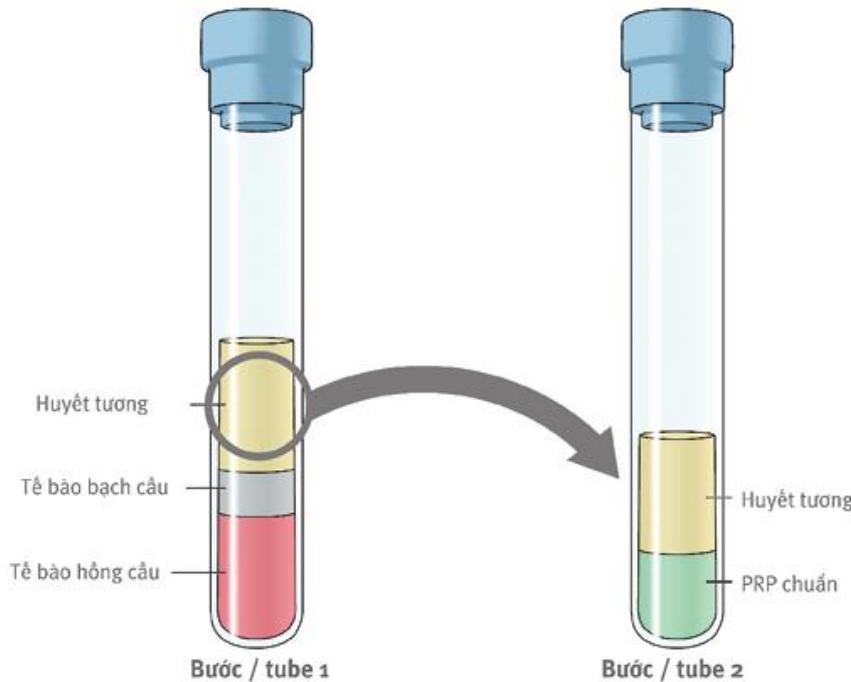
ông đã có thể tối ưu hóa số lượng tế bào đơn nhân chiết xuất, bao gồm các tế bào gốc, cũng như làm giảm các biến chứng của việc thu nhận tủy xương có thể gây đau cho bệnh nhân.

## Huyết Tương Giàu Tiếu Cầu (PRP)

Điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) là một kỹ thuật để tăng cường quá trình chữa lành sau khi bị tổn thương. Máu được rút ra, thường từ tĩnh mạch cánh tay của bệnh nhân, sau đó được ly tâm để có được tiểu cầu và cytokine ở nồng độ cao hơn trong máu tuần hoàn. Quá trình này tách sản phẩm PRP thành ba lớp riêng biệt: 1) các tế bào máu đỏ ở phía dưới; 2) các tế bào bạch cầu và các cytokine có chứa amoniac (chất đệm) ở giữa; và 3) huyết tương (phần lỏng của máu), chứa tiểu cầu và các yếu tố tăng trưởng ở trên cùng.

Thực ra có hai sản phẩm thường được gọi là PRP. Một trong số đó là PRP thuần túy. Nhóm này, các PRP được tạo ra bằng cách ly tâm một cách nhẹ nhàng sao cho các tiểu cầu vẫn bị treo trong huyết tương. Sau đó, huyết tương được chuyển sang một ống khác, được ly tâm nhanh hơn để các tiểu cầu lắng xuống đáy.

### Các bước / tube ly tâm



*Trong lĩnh vực chỉnh hình, PRP không chỉ đơn thuần là PRP – nó còn bao gồm các tế bào bạch cầu (từ lớp chất đệm). Lớp này cũng sẽ bao gồm các tế bào bạch cầu (thường được gọi là PBMCs, hoặc các tế bào đơn nhân máu ngoại vi). Vì vậy, trong các tài liệu có rất nhiều bài báo đề cập tới PRP, trong khi thực tế họ đang mô tả PRP kết hợp với PBMCs. Thật ra, bạn sẽ muốn có các tế bào bạch cầu trong hỗn hợp PRP nếu mục tiêu là để chữa lành vết thương, bởi vì nó bao gồm các thành phần tế bào giúp chữa lành.*

*Một khi các tiểu cầu được kích hoạt bên trong cơ thể, chúng giải phóng nhiều yếu tố tăng trưởng, thúc đẩy quá trình hình thành mạch máu. Mạng lưới mạch máu mới hình thành này cho phép các chất dinh dưỡng và các tế bào khác được phân phối đến khu vực này, mang lại hiệu quả phục hồi nhanh hơn, ít đau đớn và giảm sự hình thành mô sẹo tại vị trí bị tổn thương. Việc điều trị bằng PRP đặc biệt hữu ích trong chấn thương chỉnh hình và y học thể thao, với những thành công đáng chú ý trong nội soi khớp (sửa chữa chấn thương dây chằng trước và đĩa sụn), rách cơ, chấn thương gân Achilles và khuỷu tay tennis, trong số nhiều chấn thương khác [17].*

*Bác sĩ McKenna thường đề cập đến PRP kết hợp với PBMCs là “bone marrow lite”. Tủy xương là một môi trường rất giàu tế bào gốc, bao gồm các tế bào CD34+, là tiền thân của tất cả các tế bào máu và tế bào tiền thân nội mô (EPCs), rất quan trọng cho việc hình thành mạch máu mới. Các tế bào EPCs và CD34+ đều góp phần hình thành mạch máu mới. Tủy xương cũng chứa MSCs, cũng có thể tăng cường sự phát triển của mạch máu mới, cũng như tiết ra nhiều yếu tố dinh dưỡng kích thích sự tái tạo và giảm viêm.*

Với điều kiện pháp lý hiện hành tại Hoa Kỳ, một trong số ít các lựa chọn tế bào gốc có sẵn cho chúng tôi là dịch hút tủy xương cô đặc (BMAC). Mặc dù nó có sẵn tại Hoa Kỳ, nhưng nó hiếm khi được bảo hiểm chi trả. Tôi tin rằng sớm thôi, tất cả mọi thứ sẽ thay đổi.

Các tế bào gốc từ dịch hút tủy xương đã được so sánh với hầu như tất cả các loại mảnh ghép với tỷ lệ thành công cao hơn trong các nhóm điều trị được nhận tủy xương. Điều mà nhiều bác sĩ phẫu thuật chỉnh hình không hiểu trong quá khứ là dịch hút tủy xương không chỉ hữu ích cho việc chữa lành xương mà

còn cho các mô khác. Bác sĩ McKenna và tôi đã xuất bản một bài báo về việc điều trị bằng dịch hút tủy xương cô đặc của một phụ nữ 56 tuổi bị bệnh lý liên quan đến gân Achilles và một phần gân Achilles bị rách, làm hạn chế khả năng tham gia các hoạt động hàng ngày – có liên quan đến việc đi bộ hoặc mang giày dép [47]. Theo chúng tôi được biết, cô ấy là bệnh nhân gân Achilles đầu tiên được điều trị bằng dịch hút tủy xương. Trước đây là một người chơi quần vợt năng động, cô đã không thể ra sân hơn 10 năm do chấn thương. Cô đã gặp nhiều bác sĩ trong những năm qua và tuân thủ các phương pháp điều trị tiêu chuẩn liên quan đến thuốc giãn nở và thuốc chống viêm. Cô đã chọn không tiêm steroid và phẫu thuật tiêu chuẩn cho chấn thương, nhưng khi được trình bày về tính khả thi của việc tiêm dịch hút tủy xương thu nhận từ tủy xương của mình, một thủ thuật không xâm lấn mất ít hơn 60 phút, cô đã rất quan tâm.

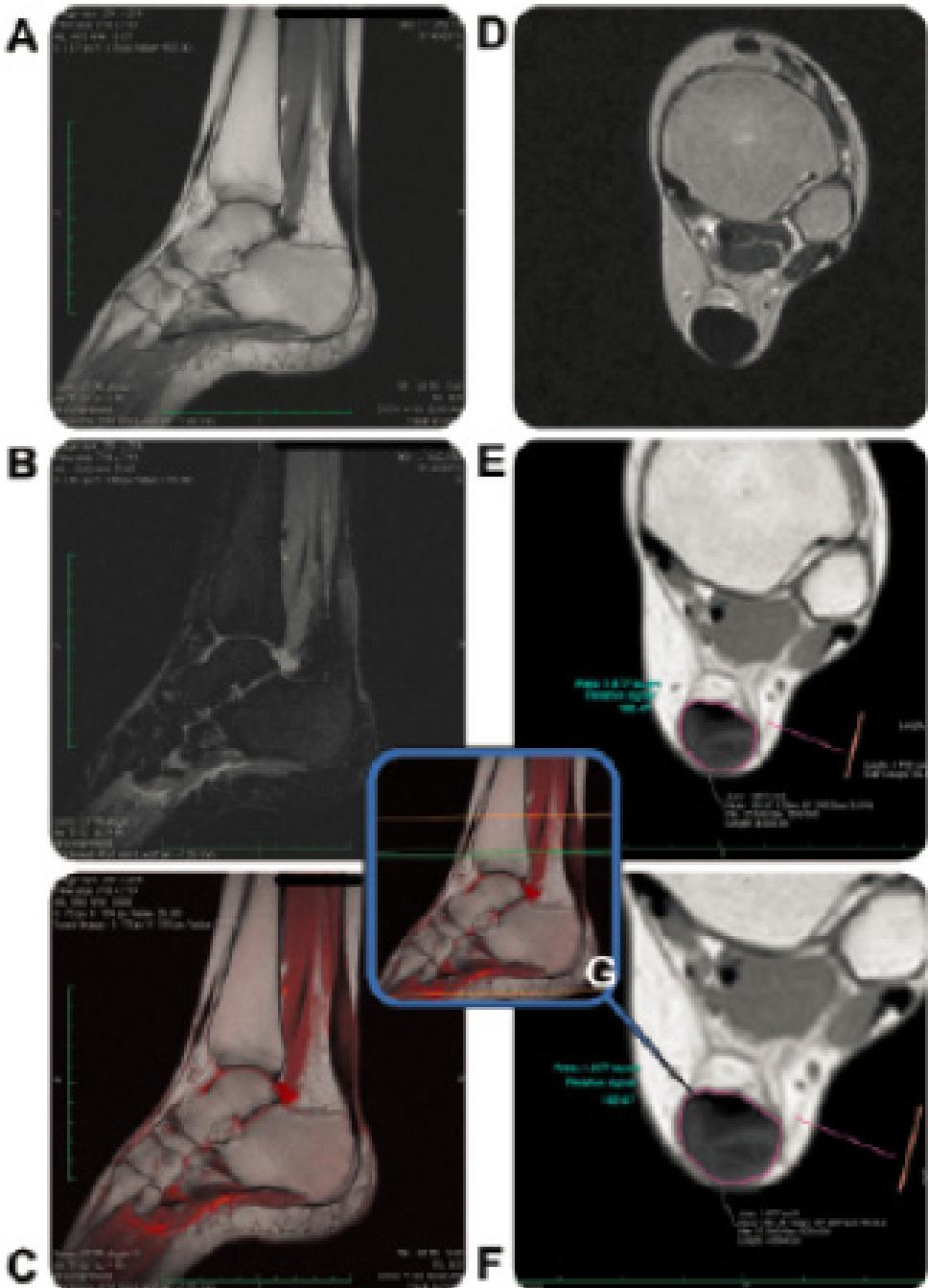
Chỉ sáu tuần sau khi tiến hành thủ thuật, bệnh nhân cho biết cảm thấy ít đau hơn đáng kể khi nghỉ ngơi và đi bộ. Nút thắt trong dây chằng Achilles của cô đã giảm 50% so với kích thước ban đầu và không còn mềm khi chạm vào. Cuối cùng cô cũng có thể đặt gót chân và đi bộ trên những bề mặt không bằng phẳng mà không cảm thấy đau đớn. Và hơn hết, cô đã có thể trở lại sân tennis lần đầu tiên sau nhiều năm. Hình ảnh chụp MRI được thực hiện 10 tuần sau khi phẫu thuật cho thấy gót chân của cô trông gần như không thể phân biệt được với gót chân không bị thương còn lại. Một sự tái tạo của mô khỏe mạnh như thế này là không thể thấy với các phương pháp điều trị khác. Thời gian phục hồi đối với các thủ thuật phẫu thuật tiêu chuẩn cho chấn thương của cô sẽ mất ít nhất sáu tháng, nhưng sẽ không khôi phục lại gân như dịch hút tủy xương cô đặc đã làm, được chứng minh bằng MRI. Việc phục hồi như thế này không xảy ra với việc phẫu thuật.

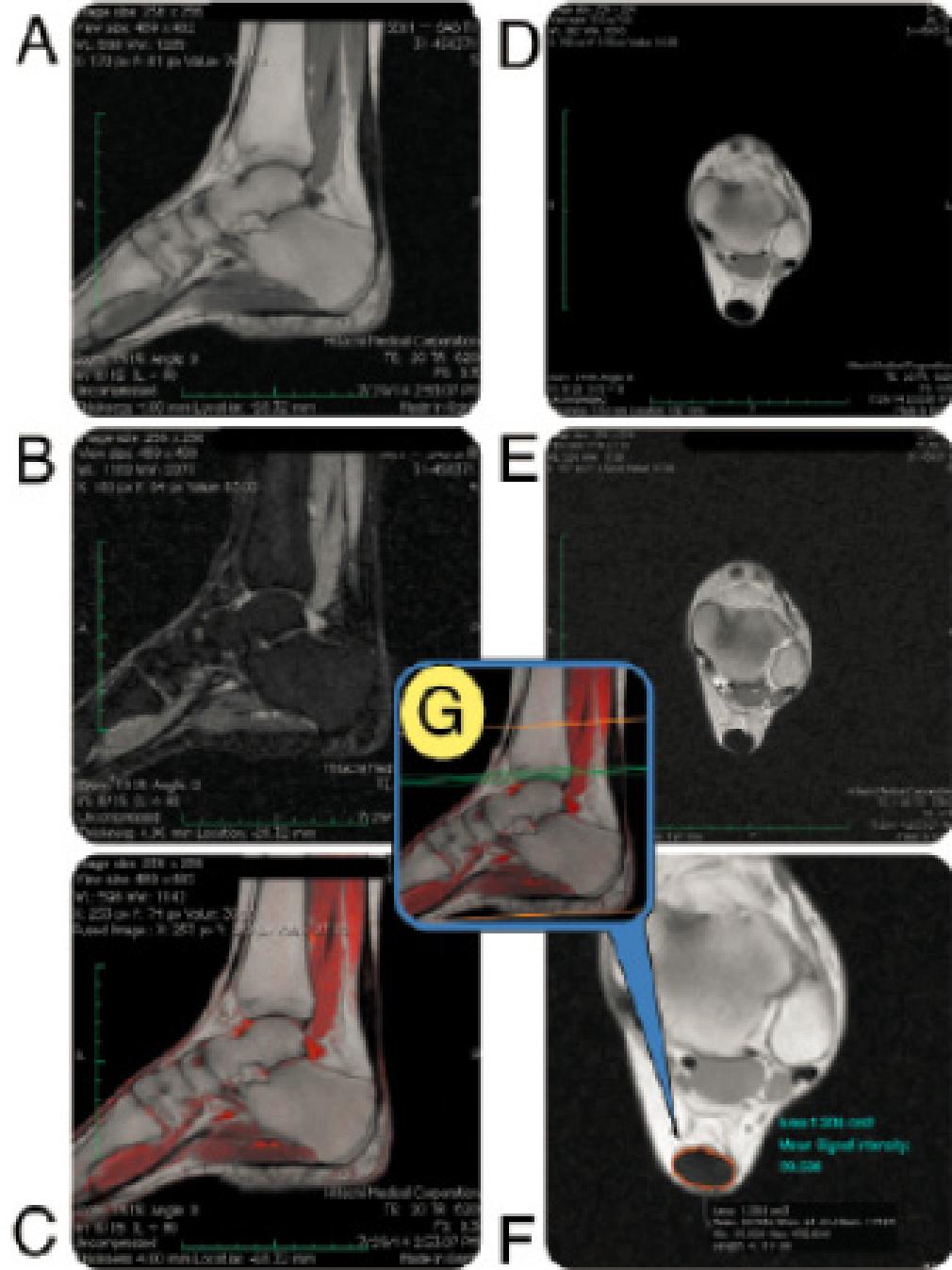
Lý do mà chúng tôi điều trị bệnh lý gân Achilles cho người phụ nữ này đến từ sự thành công khi chúng tôi sử dụng dịch hút tủy xương cô đặc với việc ghép gân Achilles trong việc sửa chữa dây chằng trước đầu gối bị rách. Chấn thương ACL là một

trong những chấn thương phổ biến nhất và có liên quan đến việc phải loại bỏ một phần dây chằng của chính bệnh nhân từ bên dưới xương bánh chè để thay thế ACL. Sửa chữa này mất 369 ngày để chữa lành, tại thời điểm đó nó trông bình thường như hình ảnh trong kiểm tra MRI.

Thật không may, gân được lấy ra từ bên dưới xương bánh chè không có khả năng chữa lành đúng cách, đôi khi dẫn đến viêm gân hoặc rút ngắn gân, cả hai đều ảnh hưởng đến vị trí của xương bánh chè, và có thể dẫn đến viêm khớp. Bác sĩ McKenna thích sử dụng các mảnh ghép khử trùng của gót chân Achilles lấy từ xác chết, có thể được điều chỉnh tốt hơn với kích thước của ACL mà không cần phải tháo gân của bệnh nhân. Ông tiêm tủy xương cô đặc tại các vị trí bị tổn thương, và thời gian chữa bệnh là ít hơn 24 tuần, chỉ bằng khoảng một nửa thời gian điều trị thông thường. Ông có thể tránh được các biến chứng của các phương pháp điều trị thông thường và đưa bệnh nhân của mình trở lại cuộc sống bình thường sớm hơn.







Ảnh chụp MRI gót chân bệnh nhân trước khi trị liệu, 10 tuần sau khi  
trị liệu và 32 tuần sau khi trị liệu. Có thể thấy vùng gân bị tổn thương

gân như được chữa lành hoàn toàn. Diện tích vùng tổn thương giảm từ 2.272 cm<sup>2</sup> xuống còn 1.204 cm<sup>2</sup>

## Hyaline Vs. Fibrocartilage

Sụn là một mô liên kết được hình thành bởi các tế bào được gọi là chondrocyte xếp chồng lên nhau trong một ma trận collagen. Không có mạch máu trong cấu trúc này; chất dinh dưỡng được hấp thụ qua ma trận, dẫn đến khả năng tái tạo hạn chế. Sụn có thể được phân loại thành ba loại: sụn hyaline, fibrocartilage và sụn đòn hồi [20].

Sụn đòn hồi được tìm thấy trong tai và cổ họng và là loại mềm dẻo nhất trong số chúng. Fibrocartilage được thiết kế để chịu đựng sự căng nén và là một loại sụn mạnh mẽ hiện diện trong đĩa sống của cột sống, trong khum ở cuối gân, và trong cấu trúc callus của xương. Sụn hyaline có thể được tìm thấy trong khu vực xương sườn và trong khớp cử động nhiều hơn (cổ tay, khuỷu tay, vai, hông, đầu gối,...), nơi dịch khớp giúp làm giảm ma sát giữa các xương.

Ma trận sụn hyaline được hình thành bởi collagen loại II, trong khi fibrocartilage được tạo thành từ collagen loại I. Có ít tế bào sụn trong fibrocartilage so với hyaline, cũng như có ít proteoglycan và glycoprotein. Dưới kính hiển vi, các tế bào trong sụn hyaline có dạng hình tròn và tập hợp thành các nhóm nhỏ, nằm rải rác trong ma trận, được bao bọc bởi perichondrium, một cấu trúc hỗ trợ. Các tế bào trong fibrocartilage nằm theo hàng ngang và được bao quanh bởi các bó sợi collagen, tạo ra cấu trúc dạng mảng.

Một mối quan tâm đặc biệt [21, 22] khi điều trị các khiếm khuyết sụn ở khớp là mô có thể chứa sụn fibrocartilage thay vì sụn hyaline, dẫn đến trình trạng cứng khớp ở các khớp di động và mất đi các chức năng bình thường. Trong một số trường hợp, mô giống hyaline hình thành thành công, nhưng fibrocartilage [23] và collagen loại I [24] có thể xuất hiện trong 40% các trường hợp [25].

\*\*\*

Teresa Hamrick là một y tá từ Tallahassee, FL. Năm 1983, cô bị thương trong một vụ tai nạn xe đạp nhưng đã gạt bỏ chấn thương và tiếp tục đi bộ càng nhiều càng tốt, càng lâu càng tốt. Những cơn đau đầu gối cuối cùng đã khiến cô phải đến gấp bác

sĩ hai năm sau đó, nơi cô được cho biết rằng cô bị bệnh thoái hóa khớp và cần phải thay cả hai khớp gối. Sụn ở đầu gối của cô ấy không tồn tại, và đầu xương đùi của cô bị mòn. Bác sĩ của cô khuyến cáo cô nên tìm một công việc mới cho phép cô ngồi. Cô đã trở lại trường học và có bằng quản lý. Bác sĩ phẫu thuật chỉnh hình của cô nói với cô ấy rằng nếu cô tiến hành thay thế toàn bộ đầu gối, cô sẽ cần phải lặp lại các ca phẫu thuật khoảng bảy năm sau đó do sự hao mòn trong các hoạt động bình thường của cô. Cô đã chọn không phẫu thuật và nhanh chóng bị ràng buộc vào một chiếc scooter có gắn động cơ.

Mười hai năm sau, ở tuổi 50, Teresa đã trải qua cơn suy tim đầu tiên. Cô hồi phục và bắt đầu làm việc với một huấn luyện viên để giúp ngăn ngừa các vấn đề về tim. Nhưng vào tháng 7 năm 2011, cô bị một cơn suy tim nặng và buộc phải nghỉ hưu do tình trạng sức khỏe của mình. Cô ấy đã không còn hy vọng gì vào thời điểm đó. Nền tảng y học của cô thúc đẩy sự quan tâm của cô trong việc tìm kiếm một giải pháp khác. Cô đọc các bài báo khoa học và các thử nghiệm lâm sàng về tình trạng của mình và các lựa chọn có thể. Cuối cùng, cô quyết định thử liệu pháp tế bào gốc tự thân cho tim mình. Sau khi điều trị, phân suất tổng máu của cô đã tăng từ 12 đến 30% sau 3 tháng.

Đến đầu tháng 9 năm 2013, quả tim của cô ấy ở trong tình trạng tốt – phân suất tổng máu là 40%, và cô ấy đã có thể đi bộ, mặc dù vẫn gặp một số rắc rối, 1,5 dặm<sup>[14]</sup> một ngày. Một ngày nọ, cô đang đi xuống một ngọn đồi và cảm thấy bị rách ở đầu gối. Chấn thương đó khiến cô phải tiếp tục sử dụng chiếc scooter có gắn động cơ, chỉ có thể tự đi bộ 10 – 15 foot<sup>[15]</sup>. Cô gặp một bác sĩ phẫu thuật chỉnh hình, người đã đề nghị cô thay toàn bộ cả hai đầu gối. Không phải là một “fan hâm mộ” lớn của phẫu thuật hoặc thuốc, cô đã lên mạng để tìm hiểu xem có ai đang thực hiện liệu pháp tế bào gốc cho đầu gối không. Cô đã biết được thông tin về hội nghị quốc tế về tế bào gốc được tổ chức tại Bahamas vào tháng 9 năm 2014. Một năm trước, tôi đã gặp bác

bác sĩ McKenna tại một hội nghị ở Florida do cùng một nhóm tổ chức. Tại hội nghị chuyên đề Bahamas, ông đã lên kế hoạch trình bày kết quả của mình về điều trị bệnh nhân trong thực hành chỉnh hình của mình. Teresa đã đặt vé tới Bahamas để tìm hiểu thêm về nghiên cứu của ông ấy. Cô đã rất ấn tượng với bài thuyết trình của ông và gặp ông ấy sau buổi họp. Họ sắp xếp cho cô ấy trở lại Texas để điều trị. Vào tháng 3, bác sĩ McKenna đánh giá đầu gối của cô ấy và quyết định rằng cô ấy vẫn cần thay thế toàn bộ đầu gối trái, nhưng chỉ một phần đối với đầu gối ở bên phải. Ông đã thực hiện phẫu thuật cùng với tiêm BMAC và amnion. Amnion là một sản phẩm có nguồn gốc từ màng ối của con người, được thu nhận từ túi ối của trẻ sơ sinh khỏe mạnh.

Theo tuổi tác, số lượng tế bào gốc trong tủy xương đều giảm dần. Vào thời điểm một người đạt đến sự trưởng thành của cơ xương, số lượng tế bào gốc trung mô trong tủy xương đã giảm 90%. Thời gian phân đôi của các tế bào, đó là một dấu hiệu cho thấy sự mạnh mẽ của chúng, cũng giảm theo độ tuổi. Ở những bệnh nhân lớn tuổi bị các bệnh lý liên quan đến chấn thương chỉnh hình mãn tính, Viện Y khoa Riordan tăng cường sử dụng dịch hút tủy xương cô đặc cùng với amnion. Khi tiếp xúc với amnion, các tế bào gốc thực sự thay đổi theo cách làm cho chúng xuất hiện và hành xử như tế bào tủy xương phân lập từ những người trẻ tuổi hơn.

Bốn tuần sau, Teresa có thể về nhà. Tháng 9 năm sau, cô trở lại để thay thế một phần đầu gối và tiêm thêm BMAC và amnion. “Không ai từng nghĩ rằng tôi sẽ có lại chức năng hiện tại sau khi đã phải dùng scooter và khập khiễng trong 30 năm, sau đó ngồi xe lăn trong sáu tháng. Tôi đã làm việc với một huấn luyện viên một lần nữa. Tôi đã đi bộ được 1 – 3 dặm<sup>[16]</sup> mỗi ngày. Trên hình ảnh X-quang, đầu gối của tôi là hoàn toàn ngay ngắn và có một khoảng cách như nhau giữa các xương. Quá trình điều trị của tôi cực kỳ thành công. Tôi đang phục hồi rất nhanh. Tôi quá hạnh phúc với kết quả tôi đã đạt được. Tôi đã có lại cuộc sống của chính mình”.

\*\*\*

Jennifer Ziegler là một phụ nữ 50 tuổi năng động đã bị thương ACL ở đầu gối trong một tai nạn trượt tuyết vào tháng 1 năm 2015. “Tôi trượt khỏi con đường của một vận động viên khác, nghe một tiếng rơi vỡ lớn trong đầu gối của tôi, và bước khập khiễng xuống núi”, cô ấy nói. Chấn thương ACL là phổ biến, và giống như Jennifer, nhiều người vẫn “cứng đầu” và cố gắng sử dụng cơ bắp mặc dù chấn thương. Vài tháng sau, vào tháng 6, Jennifer bị chấn thương một lần nữa trong khi đang làm vườn. “Tôi lại cảm thấy đau đớn. Việc vào và ra khỏi xe thật khó khăn. Đi dạo cùng con chó của tôi cũng là một vấn đề. Tôi không bao giờ biết khi nào đầu gối của tôi sẽ tái phát”.

Sau khi chồng cô thuyết phục thực hiện kiểm tra MRI, cô đến gặp bác sĩ chấn thương chỉnh hình của mình. Ông đề nghị cô làm phẫu thuật tự ghép truyền thống, trong đó liên quan đến việc loại bỏ một phần của dây chằng trước đầu gối để thay thế ACL còn thiếu. Bác sĩ McKenna nói về phẫu thuật này rất nhiều. Nó tạo ra một chấn thương khác và mất đến một năm để chữa lành. Đề xuất trải qua một cuộc phẫu thuật như thế khiến Jennifer cảm thấy không thoải mái. Khi đó, cô ấy liên lạc với tôi. Tôi đã giới thiệu cô ấy đến phòng khám của chúng tôi.

Vài ngày sau, cô ấy bay đến Texas. Sau khi khám, bác sĩ McKenna đề nghị nội soi khớp và tiêm BMAC cùng amnion. Một số ACL của cô vẫn còn nguyên vẹn nên ông ấy cảm thấy cô không cần thực hiện phẫu thuật. Cô đã trải qua quá trình điều trị, và sáu tuần sau, Jennifer có thể đi bộ đường dài và đi xe đạp trong kỳ nghỉ ở Colorado. Đến tháng Một, cô lại có thể trượt tuyết. “Tôi ước mọi người đều có cơ hội chọn một phương pháp điều trị ít xâm lấn hơn. Nó phải được chi trả bằng bảo hiểm. Nó phải là một cái gì đó mà tất cả mọi người ở Hoa Kỳ đều có cơ hội lựa chọn để thực hiện”, cô nói.

### **Dịch Hút Tủy Xương Cô Đặc (BMAC)**

*Dịch hút tủy xương cô đặc (BMAC) là nguồn tế bào gốc ưu tiên cho chấn thương chỉnh hình do sự tập trung cải thiện của tế bào gốc đối với việc chữa lành xương. Một peptide tiết ra bởi các tế bào này, được gọi là sox-9, rất hữu ích trong việc hình thành sụn. Nồng độ cao của tế bào gốc CD34+ trong tủy xương cô đặc là một lý do khác mà tại sao nó lại là nguồn tế bào gốc được lựa chọn. Các tế bào CD34+ tập trung vào sự hình thành mạch máu, hoặc sự phát triển của các mạch máu mới, điều cần thiết cho việc chữa lành các chấn thương chỉnh hình. Tủy xương cô đặc tiết ra những gì cơ thể cần để chữa lành.*

Hút tủy xương là phương pháp chiết xuất một lượng nhỏ tủy xương ở dạng lỏng. Các công nghệ mới như ống thông Bio-MAC® cho phép quá trình hút đơn giản và an toàn được thực hiện trong phòng khám dưới điều kiện gây tê tại chỗ. Tủy xương có thể thu được từ xương ở chân hoặc cánh tay, hoặc từ đinh chậu (vùng hông). Chất lỏng chiết (từ 60 đến 120 cc) sau đó được cô đặc xuống còn 5 cc. Sự cô đặc dịch hút tủy xương này rất giàu tế bào gốc trung mô (MSCs), tế bào tiền thân nội mô (EPCs), các protein và yếu tố khác được tiết ra bởi các tế bào này, chẳng hạn như CD133+ và CD34+.

Như đã thảo luận ở một số chương khác, MSCs có đặc tính kháng viêm, thúc đẩy sự tăng trưởng mạch máu và có thể điều chỉnh hệ thống miễn dịch [26]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy các chất tiết được kích thích bởi MSCs cũng có trách nhiệm trong khả năng trị liệu của chúng [27], bao gồm sửa chữa sụn [28]. Đặc biệt, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) kích thích các tế bào tạo máu (tế bào tiền thân nội mô) phát triển mới mạch máu ở vùng bị thương hoặc bị viêm. Quá trình này cung cấp các chất dinh dưỡng hiệu quả hơn và thúc đẩy việc chữa lành nhanh hơn.

Việc điều trị bằng BMAC đã được sử dụng một cách an toàn trong các mô hình động vật. Mô hình dê được nhận BMAC cho thấy sự cải thiện đáng kể ở các khớp bị tổn thương, với sự phục hồi gần như hoàn toàn của sụn [29]. Tương tự như vậy, khi điều trị được tăng cường với BMAC, sụn của ngựa, cho thấy được chữa lành tốt hơn [30]. Những con ngựa nhận được MSCs có nguồn gốc từ tủy xương sau khi phẫu thuật nội soi đĩa sụn tổn thương cho thấy sự cải thiện về khả năng làm việc so với những con chỉ thực hiện phẫu thuật [31]. Tương tự như vậy, chuột nhận được MSCs có nguồn gốc từ tủy xương của con người, như là một chất bổ sung trong phẫu thuật cơ ống xoay vai, cũng cho thấy những cải thiện từ rất sớm [32].

*BMAC cũng đã được sử dụng trong các quy trình lâm sàng, không có tác động bất lợi [33] và mang lại kết quả tích cực. Bệnh nhân được điều trị BMAC sau phẫu thuật đầu gối cho thấy sự cải thiện cao hơn ở tất cả các chỉ số, với sụn khỏe mạnh bao phủ các vùng bị thương sau 1 – 2 năm theo dõi [34]. BMAC cũng được chứng minh là có lợi trong việc điều trị các khuyết tật xương [35], ghép xương [36], chấn thương gân [37, 38] và bệnh động mạch ở chi dưới [39]. Một đánh giá gần đây báo cáo kết quả tổng thể tuyệt vời về việc sử dụng BMAC cho điều trị viêm xương khớp và chấn thương sụn [40].*

*PRP và BMAC đã được sử dụng cùng nhau để điều trị cho một vận động viên bóng đá sau những biến chứng của phẫu thuật nội soi khớp hông, mang lại những cải thiện đáng kể trong hoạt động thể chất, cũng như sự xuất hiện của gân dưới hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) [41]. Việc điều trị bằng BMAC để bổ sung cho nội soi cơ ống xoay vai đã được chứng minh là an toàn và giúp tăng cường chất lượng mô ở gân bị tác động sau một năm theo dõi [42].*

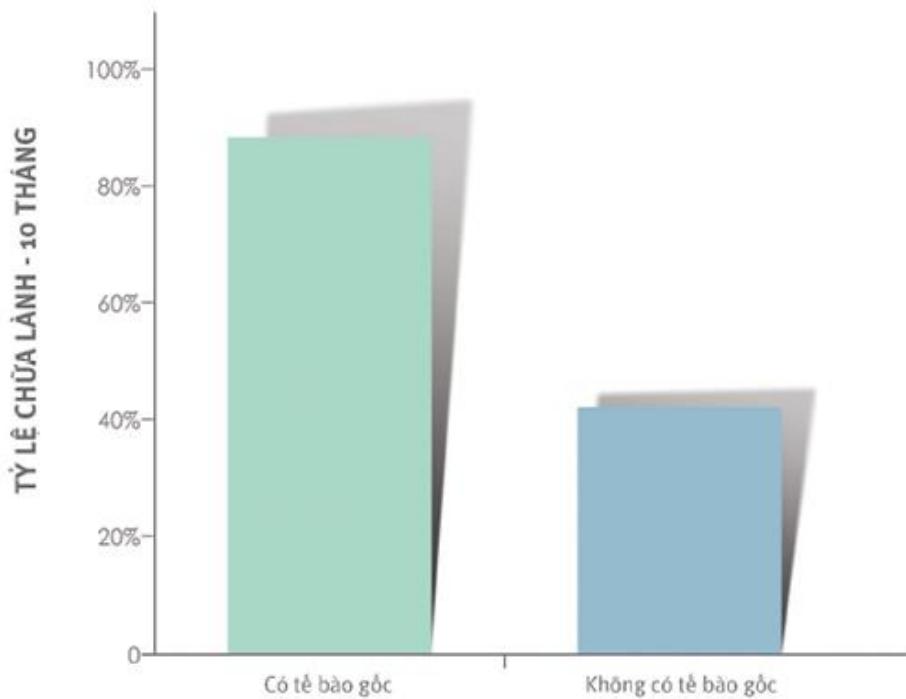
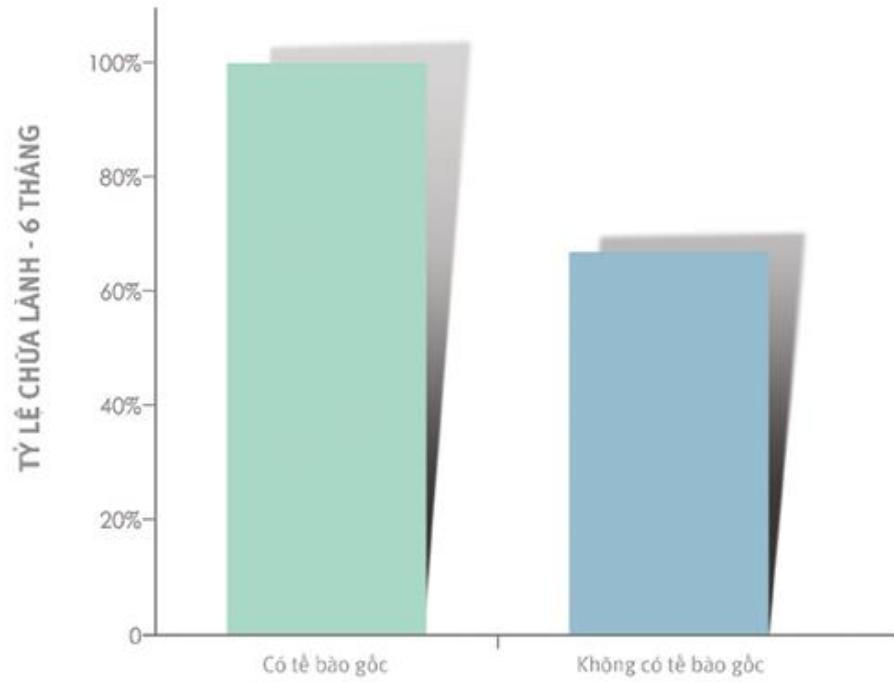
*Có lẽ lập luận hấp dẫn nhất cho việc sử dụng BMAC trong chỉnh hình, cả từ quan điểm của bệnh nhân cũng như từ góc độ kinh tế là bài viết năm 2014 của Hernigou và cộng sự [43]. Bài viết tổng hợp lại các kết quả của một nghiên cứu trong 10 năm – một sự theo dõi việc sửa chữa cơ ống xoay vai trong hai nhóm bệnh nhân, một trong đó được nhận BMAC và nhóm còn lại thì không. Nhóm được nhận BMAC có tỷ lệ chữa lành 100% sau 6 tháng, so với 67% ở nhóm không được nhận BMAC. Mười năm sau, chỉ có 13% bệnh nhân được điều trị bằng BMAC có tổn thương ở cơ ống xoay vai so với 66% bệnh nhân không được sử dụng BMAC. Với chi phí cao của phẫu thuật sửa chữa cơ ống xoay vai đối với một công ty bảo hiểm, rõ ràng là trả tiền cho một quy trình BMAC sẽ có hiệu quả kinh tế cao hơn đối với các công ty bảo hiểm, cũng như bệnh nhân.*

*Hiện tại đã có một số thử nghiệm lâm sàng đăng ký trên ClinicalTrials.gov để nghiên cứu về các phương pháp điều trị với MSCs như là một sự hỗ trợ cho các thủ thuật nội soi, như: MSCs cuống rốn cho ACL (dây chằng trước) [44], BMAC cho nội soi cơ ống xoay vai [45] và BMAC nội soi mắt cá chân [46].*

Jim Morello là một vận động viên chạy marathon 70 tuổi, đang trải qua những gì mà ông gọi là “nỗi đau xương chậm xương” trong khi chạy. Một người bạn của ông đã được điều trị

bằng tế bào gốc ở Colorado và hài lòng với nó, điều này đã thúc giục Jim tìm hiểu các phòng khám khác nhau. Sau khi nói chuyện với bác sĩ McKenna tại Viện Y khoa Riordan, ông quyết định thực hiện điều trị bằng tế bào gốc cùng với nội soi khớp ở cả hai đầu gối.

**Dịch chiết tủy xương cô đặc - tăng cường nội soi khớp  
trong tổn thương cơ ống xoay vai**



*Chuyển thể từ dữ liệu của Hernigou P và cộng sự. Biologic augmentation of rotator cuff repair with mesenchymal stem cells*

*during arthroscopy improves healing and prevents further tears: A case-controlled study Int Orthop. 2014 Sep; 38(9): 1811-8*

“Một trải nghiệm rất tích cực”, ông nói. “Các nhân viên ở đó thật tuyệt vời”. Quy trình thực hiện được diễn ra vào thứ Hai với một quá trình theo dõi vào thứ Năm, sau đó ông trở về Tulsa. “Tôi đã có thể bắt đầu chạy từng chút một theo thời gian. Ba tháng sau đó, tôi chạy đua một cách cẩn thận. Tôi đã có một số kiểm tra MRI cho thấy sự tăng trưởng giữa các xương – tin tốt sau khi đã tiêu tiền”. Một năm sau khi điều trị, ông đã tham gia một cuộc đua đánh giá trước khi tham dự giải Tulsa Run. “Tôi muốn đầu gối của tôi ở trạng thái tốt để duy trì hoạt động vui chơi với các cháu của tôi, đó là động lực lớn nhất của tôi”, Jim nói. “Kết quả mà tế bào gốc mang lại rất tích cực. Tôi đã đề nghị một số người thực hiện”.

\*\*\*

David Crumpton là nha sĩ cho gia đình bác sĩ McKenna. Một ngày nọ, David vươn tới để nhấc một vật lên, cơ hai đầu của anh bị tách ra khỏi xương và rách một ít gân. Anh đến Viện Riordan-McKenna để điều trị. Bác sĩ McKenna lắp lại cơ hai đầu, tiêm BMAC và amnion để giúp nó lành lại. “Cách tôi nghĩ về nó là, một cái gì đó bị xé rách trong cánh tay của tôi để tôi có thể tìm hiểu làm thế nào để sửa chữa lưng của tôi”, anh nói. Trong khi cơ hai đầu của anh đang lành, áp lực anh đặt lên cánh tay trái để bù đắp cho cơ hai đầu cánh tay phải làm trầm trọng thêm một chấn thương cũ ở lưng. Do là nha sĩ, Crumpton luôn phải uốn cong phần thắt lưng khiến ông bị đau lưng mãn tính, đặc biệt là sau khi bị thương cơ hai đầu. Anh đã bị chèn ép và bị thương đĩa ở cột sống thắt lưng. Bác sĩ McKenna ban đầu giới thiệu anh đến một bác sĩ khác để thử phương pháp gây tê ngoài màng cứng, nhưng do những phương pháp đó không có tác dụng, bác sĩ McKenna đề nghị thực hiện một kiểm tra để xác định đĩa nào đã ảnh hưởng, sau đó tiêm BMAC và amnion vào ba đĩa. Việc điều trị được thực hiện vào thứ Năm; anh đã phải trải qua một số đau nhức vào thứ Sáu và thứ Bảy, và trở lại làm việc vào thứ Hai.

“Ngay sau khi phẫu thuật, cơn đau đã biến mất, và trong sáu tháng tiếp theo nó tiếp tục cải thiện từng tuần một. Hôm nay là ngày tôi cảm thấy khỏe khoắn nhất trong suốt 30 năm qua. Tôi cảm thấy rất tuyệt vời về những gì mình đã làm”.

\*\*\*

Elizabeth Fortado, 21 tuổi, một cầu thủ bóng chuyền chơi cho trường Đại học Arkansas, đã bị rách tất cả dây chằng ở mắt cá chân khi chơi thể thao ở châu Âu trong năm thứ hai của cô. Cô đã đến gặp hai chuyên gia chỉnh hình nổi tiếng, cả hai đều nói với cô rằng cô cần phẫu thuật và sự phục hồi sẽ mất ít nhất là tám tháng. Điều đó có nghĩa là cô ấy sẽ không thể chơi bóng chuyền trong năm đó. Bố của Elizabeth quen thân với bác sĩ McKenna, vì vậy ông đã đưa Elizabeth đến tham vấn. “Chúng tôi mất hai tháng trải qua điều trị với bác sĩ McKenna, nhưng chúng tôi sẽ mất toàn bộ mùa giải của con bé nếu nó phải phẫu thuật”.

Họ quyết định tiến hành điều trị và Elizabeth được tiêm BMAC và amnion vào năm 2015. Tám tuần sau, cô bắt đầu tập luyện trở lại. “Ngay lập tức tôi nhận thấy sự khác biệt ở mắt cá chân”, cô nói. “Nó mạnh hơn rất nhiều so với trước đây. Thật là tuyệt. Trước khi điều trị, tôi đã có rất nhiều vết sưng ở mắt cá chân. Vô cùng đau đớn!”. Mười tuần sau, cô bắt đầu trận đấu bóng chuyền đầu tiên của mình, đạt được tỷ lệ thành công cao nhất từ trước tới nay. Sau đó, trong trận đấu thứ hai của mình, cô đã trải nghiệm sự nghiệp của mình ở thời điểm đỉnh cao.

“Là một vận động viên cấp cao cố gắng để trở lại thi đấu, để trở lại và cạnh tranh ở một vị trí mạnh hơn bao giờ hết, nó đã tạo ra một sự khác biệt không thể tin được”, cha cô bé nói thêm. “Mọi người đều hoài nghi về quy trình thực hiện này – các bác sĩ phẫu thuật chỉnh hình ở trường, các giảng viên. Mọi người khá lo lắng khi con bé có thể trở lại sau một chấn thương nghiêm trọng như vậy. Họ biết những chấn thương đó trong bóng chuyền và không bao giờ thấy một người nào có thể trở lại như thế”. Elizabeth trải qua một sự củng cố và cải thiện trong phạm

vi chuyển động ở mắt cá chân, còn tốt hơn cả mắt cá chân không bị thương. Sau đó, cô trở lại để tiêm thêm BMAC và amnion để tiếp tục gia cố mắt cá chân của mình. “Mắt cá chân tồi tệ của tôi lúc đó, bây giờ lại là mắt cá chân khỏe hơn của tôi, và mắt cá chân khỏe của tôi thành ra lại trở nên tệ hơn”, cô nói.

\*\*\*

Billy Minick là một tay đua bò 77 tuổi đến từ Texas. Một trong bốn tay đua chuyên nghiệp hàng đầu thế giới khi còn trẻ, ông đã dành cả cuộc đời để cưỡi bò, quất roi và chạy Billy Bob's Texas, một trường đua bò và câu lạc bộ đồng quê ở Fort Worth mà ông đã mua cùng với ba người bạn. Ông kết hôn với vợ mình, Pam, vào năm 1983 và điều hành công ty với bà cho đến năm 2013, khi cả hai đều về hưu. Pam rất tích cực tham gia một số tổ chức từ thiện và nổi tiếng khắp Fort Worth, Texas.

Trong khi quất roi một con bê cả ngày, cánh tay của Billy trở nên mềm rũ. “Cánh tay ông ấy chuyển sang màu xanh”, Pam nói. Ông đã đến gặp bác sĩ một vài ngày sau đó, theo phong cách cao bồi thực sự, nhưng cơn đau đã khiến ông phải đến gặp chuyên gia chấn thương chỉnh hình, người đề nghị thực hiện nội soi cơ quay ống vai, một phương pháp phẫu thuật triệt để nhất cho loại chấn thương này. Billy đã thấy Pam chịu đau khổ rất nhiều trong tám tháng từ một cuộc giải phẫu ít nghiêm trọng hơn vào hai năm trước cho vết rách cơ quay ống vai. Billy cảm thấy miễn cưỡng khi phải trải qua một cuộc phẫu thuật lớn vì ông không muốn phải chịu đựng những khốn khổ như Pam, vì vậy ông đã tìm kiếm một ý kiến thứ hai. Các bác sĩ tiếp theo đề nghị một cách điều trị bảo thủ hơn nhiều – vật lý trị liệu một mình.

“Các đồng nghiệp của tôi có khuynh hướng ở những giai đoạn cực đoan của bệnh lý”, bác sĩ McKenna nói. “Ông Minick đã được thông báo rằng vai của ông bị thương kinh niên đến mức ông không còn là ứng cử viên cho phẫu thuật thay thế vai truyền thống, nhưng ông sẽ cần phải chỉnh hình đảo ngược khớp. Trong khi đó, bác sĩ thứ hai nói với ông Minick rằng

không gì ngoài vật lý trị liệu để cố gắng lấy lại một số chức năng cơ vai. Tôi không nghĩ đó là lựa chọn tốt nhất cho ông Minick. Chỉnh hình đảo ngược khớp là sự can thiệp vai nghiêm trọng nhất có thể được thực hiện trong phẫu thuật. Vấn đề với phẫu thuật này là không có quy trình dự phòng tốt – nếu nó không có tác dụng, không còn gì có thể thực hiện nữa. Về cơ bản, nó đốt cháy giai đoạn. Không gì có thể làm sau đó. Phẫu thuật này khá mới mẻ, và đối với những bệnh nhân như Minick, người không bị viêm khớp trầm trọng, tính phổ biến của nó ít được biết đến”.

Người bạn thân của Billy đã được điều trị tại Viện Y khoa Riordan với kết quả xuất sắc, và đề nghị Billy đến phòng khám. Billy không có sức mạnh hoặc khả năng sử dụng cánh tay phải của mình vào lúc đó. Việc di chuyển cánh tay làm ông đau đớn và khó chịu. Ông quyết định trả tiền cho bác sĩ McKenna cho một lần thăm khám. “Ông Minick không thể giơ cánh tay của mình lên đến ngang ngực”, bác sĩ McKenna nói. “Ông ấy không còn mô nào. Ông đã bị co rút lại hoàn toàn phần quan trọng nhất trong cơ xoay ống vai của mình. Vai của ông cơ bản bị trật khớp, xương cổ của ông ấy đè lên xương bên dưới và xương dưới vai bởi vì ông không có cơ bắp hoặc gân của cơ xoay ống vai để giữ nó ở đúng chỗ”.

“Sau khi thảo luận kỹ càng về những gì tôi nghĩ là lựa chọn dành cho ông ấy, tôi không nghĩ ông ấy là một ứng cử viên tốt cho liệu pháp tế bào gốc một mình. Tôi cũng không nghĩ ông ấy là một ứng cử viên tốt cho một phẫu thuật chỉnh hình khớp hoàn toàn. Tôi đề nghị một sự kết hợp liệu pháp tế bào, tiêm BMAC của chính ông ấy cùng với amnion, và một phẫu thuật chỉnh hình xâm lấn nhỏ một phần của vai”. Sau một số xem xét, ông Minick quyết định tiến hành theo khuyến nghị của bác sĩ McKenna. Bác sĩ McKenna đã có thể làm sạch những mảnh vỡ và mảnh vụn trong vai của ông ấy bằng cách nội soi khớp, loại bỏ các mảnh xương, và chèn một phần vai để giảm đau và giúp cải thiện phạm vi chuyển động. Liệu pháp tế bào sẽ giúp tăng khối lượng tế bào nhằm tăng sức mạnh cho cơ cổ của ông ấy.

Các cơn đau của Billy sau khi phẫu thuật đã giảm đến mức ông chỉ cần uống một viên thuốc giảm đau. “Tôi chưa bao giờ có bất kỳ thứ gì khác ngoài đau đớn”, ông nói. Trong vòng vài tuần, Billy đã phục hồi cánh tay và luyện tập phạm vi chuyển động bằng vật lý trị liệu.

“Điều làm tôi ngạc nhiên là ngay cả ở tuổi 77 và có ít chức năng trong cánh tay của mình tại thời điểm điều trị, ông Minick vẫn lo lắng về việc có thể quất roi trở lại. Tôi nói với ông ấy rằng mục tiêu của chúng tôi là cố gắng lấy lại chức năng, sức mạnh, phạm vi chuyển động và giảm đau đến mức tối đa. Ngay cả việc lấy chiếc ví ra khỏi túi của mình hoặc đeo dây an toàn cũng rất khó khăn vào lúc đó. Nhưng chắc chắn tháng sau khi làm thủ thuật, ông Minick lại có thể quất roi trở lại”, bác sĩ McKenna nói.

“Nó không hoàn hảo, nhưng tôi đã nhận được nó”, Billy nói. “Việc lấy lại sức mạnh là một quá trình chậm chạp, nhưng tôi đã thấy thỏa mãn hơn. Nó đang trở nên tốt hơn và tốt hơn mỗi tuần”. Ở Pam và một số bạn bè của Billy, những người đã trải qua các cuộc phẫu thuật tương tự mà không điều trị bằng tế bào, sự hồi phục của họ mất nhiều thời gian hơn Billy. “Tôi tin tưởng các tế bào gốc của bản thân mình”, ông nói.

“Nếu không có liệu pháp tế bào, loại phẫu thuật này – mặc dù là xâm lấn tối thiểu – ở độ tuổi này vẫn có thể giúp giảm đau đáng kể nhưng không thể giúp cải thiện phạm vi chuyển động hoặc sức mạnh”, bác sĩ McKenna nói. “Với liệu pháp tế bào, trong vòng hai tháng, ông đã có thể nâng cao vai của mình. Tái tạo lại quần thể tế bào tại các khu vực bị teo, các tế bào được phục hồi, bệnh nhân được chữa lành, ít đau mà có lại nhiều chức năng hơn”.

Mục tiêu của chúng tôi là sử dụng BMAC và amnion để biến các ca phẫu thuật lớn thành các ca phẫu thuật nhỏ, và phẫu thuật nhỏ thành các mũi tiêm đơn giản. Phương pháp tiêm hiện tại đang được sử dụng cho các bệnh lý như viêm khớp, rách một phần hoặc toàn bộ, và chấn thương rách một phần, mãn tính,

đau đớn. Phẫu thuật xâm lấn tối thiểu được tăng cường với BMAC và amnion.

Tôi đã tính toán khoản tiết kiệm cho các công ty bảo hiểm, ngoại suy từ các dữ liệu được công bố, bao gồm cả BMAC tự thân trong phẫu thuật chấn thương cơ xoay ống vai. Giả sử chi phí phẫu thuật là 25.000 đô la và chi phí cho bộ kit tủy xương trị giá 2.500 đô la, khoảng 4,8 tỷ đô la sẽ được tiết kiệm cho các công ty bảo hiểm hàng năm do các thất bại trong phẫu thuật và phẫu thuật sửa chữa vai một mình. Con số này không bao gồm thời gian lao động bị mất, hoặc thời gian chăm sóc tăng lên do các theo dõi sau phẫu thuật sẽ được tiết kiệm.

Một điều đáng chú ý trong điều trị bằng dịch chiết tủy xương cô đặc của bác sĩ McKenna là bệnh nhân trải qua phẫu thuật chỉnh hình có tỷ lệ nhiễm trùng thấp hơn. Chúng tôi đã có thể giảm đáng kể nhiễm trùng trong các ca phẫu thuật, thường có khoảng 3 – 5% tỷ lệ nhiễm trùng. Một cách giải thích cho điều này có thể là do peptide kháng khuẩn cao, được gọi là LL-37, được tiết ra bởi các tế bào gốc trung mô được tìm thấy trong dịch chiết tủy xương cô đặc. Một giải thích khác cho việc giảm nhiễm trùng là tốc độ lành vết thương nhanh hơn do sự chuyển động tốt hơn của bệnh nhân, làm tăng lưu lượng máu đến chỗ vết thương và giảm sưng.

## Chương 13

# TỰ KỶ – TIẾN TRIỂN, KHÔNG HỒI QUY

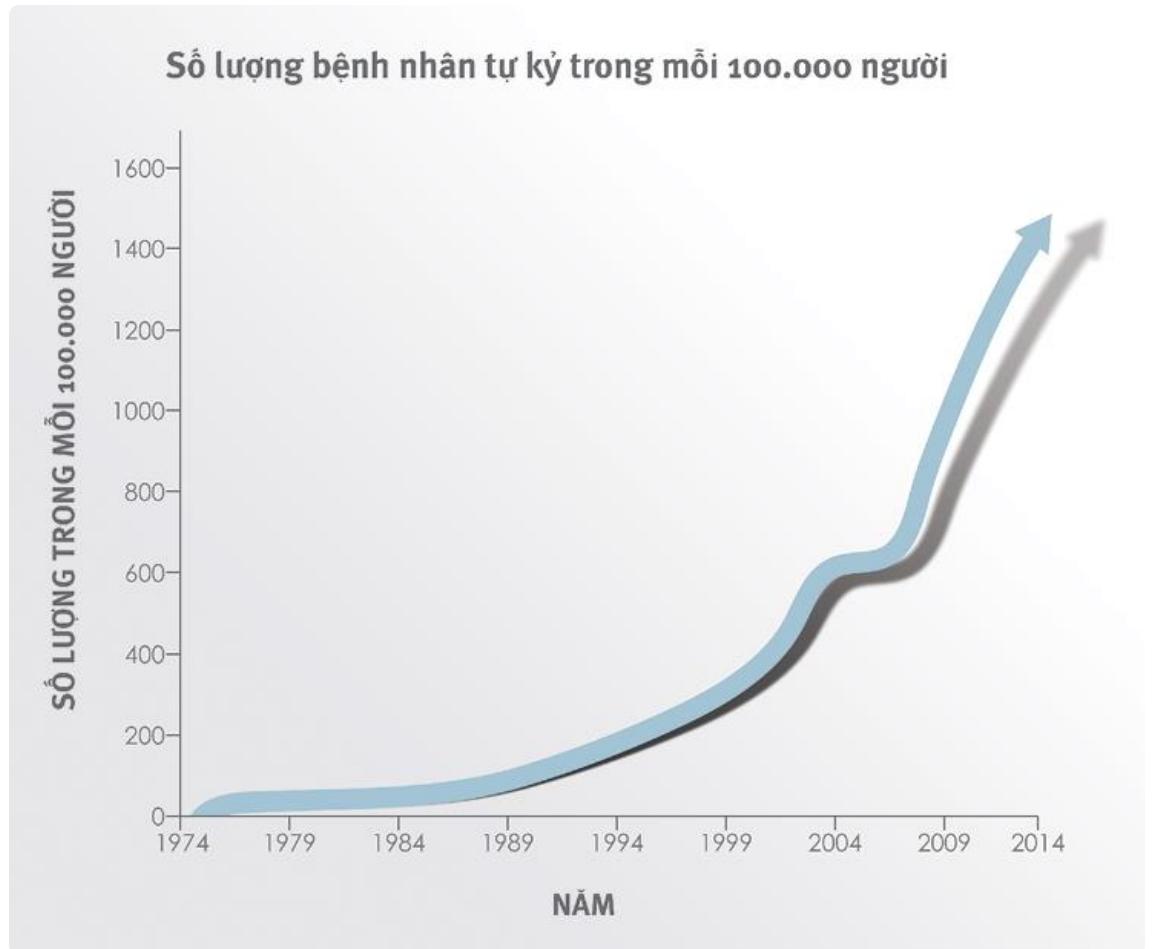
Tại phòng khám của chúng tôi ở Panama, chúng tôi đã điều trị cho nhiều bệnh nhân mắc phải các bệnh mãn tính mà bác sĩ của họ bảo rằng họ có ít hy vọng được chữa khỏi, nhưng không có căn bệnh nào làm trái tim tôi cảm thấy đau đớn như tự kỷ. Nhiều người bị bệnh mãn tính bị sụp đổ bởi cách nó thay đổi cuộc sống và sắp xếp lại kế hoạch tương lai của họ. Không giống như các bệnh đến muộn trong cuộc sống, với chứng tự kỷ, sự suy sụp thường tàn bạo hơn và hầu như luôn ảnh hưởng đến toàn bộ gia đình.

Nhiều bậc cha mẹ của trẻ tự kỷ nhận ra con của họ có những khác biệt từ sớm – thường là vào thời điểm một đến hai tuổi – và cuối cùng thì nhận được chẩn đoán từ bác sĩ. Tuy nhiên, một nhóm nhỏ các gia đình có trẻ bị tự kỷ có một câu chuyện hoàn toàn khác: đứa trẻ vui vẻ và khỏe mạnh, trải qua tất cả các mốc phát triển, và đột nhiên một ngày tất cả đều dừng lại. Chúng yếu ớt, không phản ứng với những nụ cười và cái ôm của cha mẹ và, trong nhiều trường hợp, trải qua những tháng ngày chỉ với hành vi lặp đi lặp lại, gây nhiều phiền nhiễu – chẳng hạn như lắc lư, lặp lại các cụm từ giống nhau, hoặc làm các hành động tương tự với các khối xếp hình.

Đối với các gia đình sống với chứng tự kỷ, sự đau khổ to lớn hơn rất nhiều vì mất hy vọng. Khi bạn bị ảnh hưởng bởi một bệnh lý mãn tính ở tuổi 50, bạn đã sống một phần lớn cuộc đời và tạo ra một số kỷ niệm đẹp. Còn khi một đứa trẻ được chẩn đoán mắc một chứng bệnh mãn tính như chứng tự kỷ, tương lai của nó trông thật ảm đạm. Cha mẹ không thể không lo lắng về việc con của họ sẽ sống ra sao sau khi họ ra đi.

Thật không may là tự kỷ lại rất phổ biến, và số lượng trẻ em được chẩn đoán mắc phải căn bệnh này ngày càng tăng. Ngày nay, cứ mỗi 68 trẻ em, một trong số đó đã được chẩn đoán mắc chứng tự kỷ, phổ biến hơn cả bệnh ung thư ở trẻ em, bệnh tiểu đường ở trẻ vị thành niên và AIDS trẻ em kết hợp lại. Và số liệu thống kê của chính phủ cho thấy rằng số trẻ em được chẩn đoán mắc chứng tự kỷ đang gia tăng với tốc độ từ 10 đến 17% mỗi năm. Điều này có thể là do chúng ta đang chẩn đoán tốt hơn, hoặc có thể là do sự gia tăng của các yếu tố gây ra bệnh – có thể là do ảnh hưởng của môi trường hay yếu tố di truyền. Các nghiên cứu khác cho thấy người mẹ đã bị nhiễm vi rút hoặc nhiễm độc hóa học. Một số bằng chứng thu thập được trong 30 năm qua cho thấy chứng tự kỷ có thể do viêm hệ thần kinh trung ương gây ra. Chúng tôi nhận ra đây là “lối thoát” mà liệu pháp tế bào gốc có thể hỗ trợ vì khả năng của các tế bào gốc là giúp chống viêm.

Trẻ tự kỷ bị rối loạn miễn dịch và tăng viêm. Bởi vì hệ miễn dịch và hệ thần kinh được kết nối chặt chẽ, một số bất thường về miễn dịch đã được phát hiện trong hệ thần kinh của trẻ tự kỷ. Các hợp chất viêm đã được tìm thấy trong não và máu của trẻ tự kỷ [1, 2, 3]. Và trẻ tự kỷ bị tình trạng tự miễn như một số lý do được đề xuất có thể đóng vai trò gây bệnh [4]. Đầu tiên, một số loại tự kháng thể đã được tìm thấy. Thứ hai, các thành viên gia đình của trẻ tự kỷ có nhiều khả năng mắc bệnh tự miễn. Và thứ ba, chứng tự kỷ đã được kết hợp với tình trạng bệnh lý ruột tự miễn, tương tự như bệnh Crohn. Và không chỉ trẻ tự kỷ gặp tình trạng viêm và mất cân bằng miễn dịch, cơ thể trẻ còn sản xuất ít hợp chất chống viêm hơn [5, 6], điều này chỉ làm tình trạng viêm thêm phức tạp.



Dữ liệu thu thập từ website của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC) <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>

### Tế Bào Gốc Trung Mô Trong Điều Trị Tự Kỷ

Rối loạn phổ tự kỷ (ASD) đề cập đến một nhóm rối loạn phát triển não ảnh hưởng đến kỹ năng giao tiếp và tương tác xã hội với mức độ khác nhau về cường độ, có tác động đáng kể đối với đời sống của bệnh nhân, gia đình và xã hội. Các cơ chế gây ASD chưa được xác định đầy đủ [7], và hiện tại không có cách chữa trị nào. Việc điều trị tập trung vào quản lý hành vi; can thiệp y tế thường nhằm đến các triệu chứng – ví dụ, với thuốc chống rối loạn thần kinh trong một số trường hợp nhất định [8]. Có một nhu cầu cấp thiết đối với các phương pháp điều trị khác [9], đặc biệt là những phương pháp tập trung vào các quá trình sinh học đã biết liên quan đến ASD.

Các nghiên cứu gần đây đã phát hiện ra rằng có thể có mối liên hệ giữa ASD, hệ miễn dịch và hiện tượng viêm. Trẻ em bị ASD có hàm lượng một

số chemokine (protein báo hiệu được tiết ra bởi các tế bào, trong trường hợp này là MDC và TARC) được biểu hiện cục bộ bởi các mô bị viêm cao hơn, và càng tăng ở những người có triệu chứng nặng hơn [10]. Tương tự như vậy, trẻ em bị ASD đã được tìm thấy có nồng độ cytokine gây viêm Th1 (*IL-12* và *IFN-γ*) trong máu cao hơn đáng kể so với các trẻ cùng tuổi [11]. Các protein liên quan đến việc gắn kết bạch cầu vào thành mạch máu (một bước quan trọng của quá trình viêm) đã được tìm thấy ở mức độ cao đáng kể ở trẻ em bị ASD [12]. Sau khi điều trị 26 tuần với chế độ ăn bổ sung luteolin, một nhóm trẻ em bị ASD cho thấy việc giảm mức độ của các cytokine gây viêm *TNF-α* và *IL-6*, có liên quan chặt chẽ với sự cải thiện hành vi [13]. Như trong thử nghiệm này, chúng tôi nhận thấy đáp ứng đối với việc điều trị thay đổi theo nhóm trẻ ASD. Việc phát hiện các dấu ấn sinh học giúp xác định các quần thể con như vậy là vấn đề mấu chốt trong việc điều trị cho trẻ em bị những rối loạn này.

Có khoảng 20% trẻ bị ASD có các triệu chứng tiêu hóa, với mức độ nghiêm trọng cao hơn ở những trẻ khó tính, hay lo âu và xa lánh xã hội [14]. Nhạy (quá mẫn) với các kích thích (thính giác, thị giác, cảm giác) là một đặc điểm chung của ASD; một nghiên cứu trên 2.973 trẻ bị ASD cho thấy tỷ lệ đáp ứng quá mẫn là cao đối với kích thích giác quan ở những trẻ có triệu chứng về tiêu hóa [15].

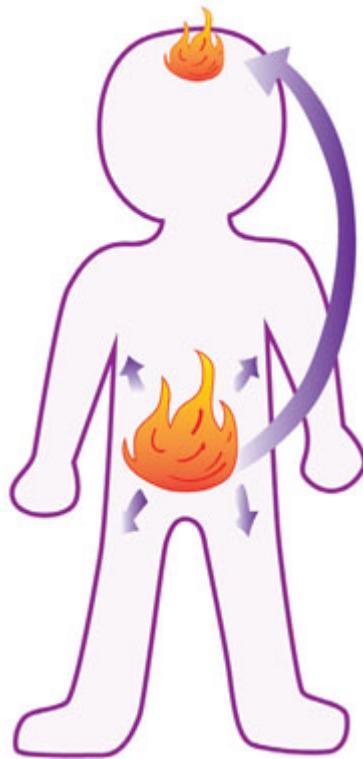
Hiện tượng viêm ở cả ruột non và ruột già cũng đã được báo cáo [16], và một thử nghiệm đối với một số gen, cùng các marker gây viêm, có thể xác định chính xác ASD ở 83% trường hợp [17]. Mức độ viêm liên tục bắt nguồn từ ruột này có thể gây ra những thay đổi trong cấu trúc não; điều đó đã chứng minh được rằng chất trắng não là không cân xứng đáng kể ở trẻ em bị ASD [18]; hiện tượng viêm dây thần kinh và mở rộng chất trắng của não có khả năng đồng xuất hiện [19]. Những đánh giá gần đây đã làm nổi bật các bằng chứng về sự hình thành hiện tượng viêm neuron ở trẻ em bị ASD [20] và cơ chế của hiện tượng viêm nói trên có thể góp phần vào nguyên nhân gây ASD [21], nhấn mạnh sự cần thiết phải điều trị nhằm vào khía cạnh này. Nhóm của chúng tôi đã đề xuất từ năm 2007 [22] rằng các đặc tính của tế bào gốc trung mô (MSCs) làm cho chúng trở thành một lựa chọn điều trị khả thi để giải quyết các vấn đề về viêm và miễn dịch liên quan đến ASD – một thử nghiệm song song, được kiểm soát bằng giả dược trong điều trị bằng MSCs ở trẻ em bị ASD sẽ rất lý tưởng để chứng minh điều này.

Tác dụng chống viêm của các tế bào gốc trung mô và các chất tiết [23] của chúng đã được chứng minh hữu ích trong một số bệnh lý viêm [24,

25, 26, 27], cho thấy trị liệu MSCs là một phương pháp đầy hứa hẹn cho bệnh nhân ASD [28]. Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh rằng việc điều trị bằng MSCs là an toàn đối với bệnh nhân ASD [29]. Trẻ em được điều trị với sự kết hợp của MSCs cuống rốn và các tế bào cuống rốn khác cho thấy sự khác biệt rõ ràng trong phản ứng thị giác, cảm xúc, trí tuệ và giao tiếp phi ngôn ngữ [30]. Trong một nghiên cứu khác, trẻ bị ASD được điều trị bằng các tế bào có nguồn gốc từ tủy xương, bao gồm MSCs; sự cải thiện tổng thể đã được quan sát thấy ở 96% bệnh nhân, bao gồm các cải thiện về hành vi (66%), các mối quan hệ xã hội (90,6%), và khả năng phát âm, ngôn ngữ, giao tiếp (78%) [31].

Một số thử nghiệm lâm sàng hiện đang được phê duyệt và đang tiến hành trên ClinicalTrials.gov để điều trị ASD bằng MSCs tủy xương, MSCs có nguồn gốc từ mỡ, và MSCs cuống rốn [32, 33, 34, 35, 36].

Nhóm của chúng tôi đã công bố một bài báo khoa học (tham khảo ở trên) về lý do sử dụng tế bào gốc cuống rốn để điều trị bệnh tự kỷ vào năm 2007. Nó được xuất bản trên tạp chí Journal of Translational Medicine. Đây là một trong những bài báo được truy cập và trích dẫn nhiều nhất – truy cập hơn 74.000 lần.



Hiện tượng viêm trong ruột tác động đến quá trình viêm trong não

Nếu viêm và rối loạn miễn dịch là nguyên nhân gây ra các triệu chứng của bệnh lý tự kỷ, thì việc điều trị viêm có thể giúp giảm bớt các triệu chứng. Chúng tôi suy đoán rằng nếu chúng ta có thể tiêm tế bào gốc trung mô vào trẻ bị tự kỷ, những tế bào này sẽ tiết ra các yếu tố làm giảm viêm và giúp cân bằng hệ thống miễn dịch. Nếu các tế bào hoạt động, như chúng đã làm với rất nhiều bệnh lý khác, chúng tôi thực sự có thể giúp những đứa trẻ và gia đình chiến đấu chống lại căn bệnh quái ác này và sống một cuộc sống bình thường hơn, như chúng tôi đã làm với Anthony.

Anthony Guerriero đã từng phát triển bình thường như bao trẻ khác. Bé nói chuyện và đi đứng bình thường trước lần sinh nhật đầu tiên của mình, và đáp ứng với tất cả các mốc phát triển và hành vi cho đến khi được 18 tháng. Rồi bé đột nhiên ngừng cố gắng tương tác và trở nên khó khăn khi tham gia chơi đùa cùng bạn bè. Bé không quay lại khi ai đó gọi tên của mình và từ từ mất toàn bộ khả năng ngôn ngữ mà bé đã từng có. Anthony được chính thức chẩn đoán mắc chứng tự kỷ khi bé hai tuổi. “Thằng bé không biết nó là ai hay chúng tôi là ai. Nó im lặng trong suốt hai năm. Thật là khó khăn”, John Guerriero, cha của Anthony chia sẻ.

Anthony trở nên hiếu động, trèo lên bàn ghế, nhảy nhót, thậm chí là đi trên mặt bàn, như thể đang cố thoát khỏi một cái gì đó mà cậu không thể mô tả. “Nó không thoải mái với làn da của mình”, John nói.

Lý do các bác sĩ sử dụng từ “phổ” là để thừa nhận rằng có một loạt các hành vi có thể dẫn đến chẩn đoán tự kỷ. Với hầu hết các bệnh, bạn có hoặc không có triệu chứng. Với bệnh tự kỷ, một đứa trẻ có thể hoạt động rất tốt; có thể nói chuyện thoải mái và giao tiếp bình thường, nhưng vẫn có một số trẻ chậm trễ đáng kể trong việc xử lý các kích thích tác động đến mình mỗi ngày. Hoặc đứa trẻ có thể bị ảnh hưởng nghiêm trọng bởi bệnh lý – né tránh, không giao tiếp và bị lạc trong thế giới của chính mình. Một khía cạnh phổ biến của bệnh lý này, bất kể trẻ ở đâu trên

phổ tự kỷ, các bậc cha mẹ cần sớm thiết lập liệu pháp để giúp trẻ, liệu pháp có hiệu quả hơn trong thời gian dài. Họ gọi đây là “thời kỳ cửa sổ” của chứng tự kỷ, khoảng thời gian từ 2 đến 7 tuổi khi các liệu pháp khác nhau cho việc phát âm, kỹ năng vận động và xã hội có thể có tác động lớn nhất đến việc xử lý tình trạng bệnh.

Anthony trải qua một loạt các liệu pháp – hành vi, thể chất, lời nói, y sinh, và chế độ ăn uống như hầu hết các trẻ bị tự kỷ khác. Trong khi Anthony đã đạt được một số tiến bộ và phát biểu được một ít, cậu bé vẫn phải đấu tranh với việc xử lý và biểu cảm ngôn ngữ. Cậu bé tiếp tục có các kích thích giác quan, gặp vấn đề về tiêu hóa và dị ứng.

Cha mẹ Anthony lần đầu tiên nghe nói về liệu pháp tế bào gốc từ một bác sĩ chuyên về tự kỷ. Khi họ xem xét liệu pháp này, chi phí dường như nằm ngoài khả năng của họ. Nhưng khi liệu pháp được nhắc đến lần nữa bởi cha mẹ của một đứa trẻ mắc chứng tự kỷ khác, và một lần nữa bởi một thành viên trong gia đình, họ quyết định làm một số nghiên cứu. Họ đã tìm đến một người mẹ trên Facebook, người đã đưa con mình – có triệu chứng và hành vi tương tự như Anthony – đến để điều trị. Họ rất ấn tượng với những cải thiện của con cô ấy và họ quyết định gom góp tiền để điều trị. Khi thị trưởng thành phố nghe nói về ý định đó, ông đã tổ chức một buổi quyên góp nhằm giúp họ có cơ hội điều trị vào năm 2015.

Sau lần điều trị đầu tiên, bố mẹ Anthony nhận thấy ngay rằng da của cậu bé trở nên mềm mại hơn nhiều. “Giống như nó đã tìm thấy Suối Nguồn Tươi Trẻ vậy”, cha cậu bé cho biết. Những thay đổi tích cực tiếp tục diễn ra khi họ trở về nhà. Anthony bắt đầu hỏi về những món ăn mới mà cậu bé thường không ăn. Trước khi điều trị, Anthony chỉ ăn một vài loại thực phẩm vì hầu hết các loại thực phẩm khác đều khiến cậu bé bị đau bụng. “Thằng bé tăng cân khá nhiều và tràn đầy năng lượng. Nó rất khỏe mạnh”, cha của Anthony phấn khởi nói.

Hành vi của Anthony cũng thay đổi khá nhiều. Thằng bé ngừng trèo lên bàn ghế. “Bây giờ, nó là một cậu bé hoàn toàn bình thường. Và nó rất bình tĩnh”, John nói. Thằng bé đã có thể ngồi xem buổi biểu diễn khiêu vũ hai tiếng rưỡi của em gái mình – một điều không thể xảy ra chỉ một năm trước đó. “Năm ngoái nó không thể ngồi yên đến một phút, và đó là một ngày căng thẳng đối với tất cả chúng tôi!”.

Cải thiện tốt nhất của Anthony là mối liên hệ mới với anh trai và em gái của mình. “Bây giờ, nó đang nói chuyện với chúng tôi và anh chị của nó. Trước khi điều trị, nó không bao giờ trò chuyện với anh trai của mình. Thằng bé chỉ ở trong thế giới của riêng nó. Bây giờ, chúng là những người bạn tốt nhất của nhau. Không ai có thể tách rời chúng ra được”.

Tôi đã thấy những tế bào mạnh mẽ này có thể tạo ra một sự thay đổi đáng kể ở những đứa trẻ dường như bị đóng kín và cô lập khỏi thế giới như thế nào. Theo thời gian, thay vì cha mẹ sẵn sàng quay trở lại để điều trị lần thứ hai bằng tế bào gốc, họ báo rằng con của họ đã tiến bộ vượt bậc, trở thành một đứa trẻ hoàn toàn bình thường so với những bạn có cùng vấn đề và thách thức như cậu bé.

Anthony trở lại cho lần điều trị thứ hai. Chúng tôi đã nhìn thấy một Anthony cùng với hành vi mà chúng tôi đã từng thấy ở rất nhiều trẻ mắc chứng tự kỷ khi quay trở lại để tiếp tục điều trị – họ thực sự mong chờ điều đó. Lần điều trị đầu tiên đối với trẻ tự kỷ có thể rất khó khăn. Với mức độ nhạy cảm cao và còn khá nhỏ, việc rút máu ra và tiêm lại có thể là rất đáng sợ. Đó là lý do tại sao chúng tôi đã hợp tác với các chuyên gia tự kỷ từ khắp nơi trên thế giới để giúp chúng tôi thiết kế một phòng điều trị tự kỷ đặc biệt dành riêng cho những đứa trẻ này. Từ màu sắc của các bức tường cho đến những điểm nhấn tuyệt vời của bầu không khí, phòng trị liệu tự kỷ được thiết kế ngay từ đầu để giúp việc điều trị dễ dàng hơn đối với trẻ tự kỷ. Nhưng với những lần điều trị tiếp theo, chúng tôi nhận thấy những đứa trẻ đã trở nên háo hức và sẵn sàng giơ tay ra cho chúng tôi tiêm vì chúng biết

điều đó sẽ giúp chúng sớm cảm thấy khỏe hơn. Khi Anthony trở lại để điều trị lần thứ hai, vào ngày tiêm mũi đầu tiên, khi tỉnh dậy, cậu bé đã hỏi về tế bào gốc.

Một thời gian ngắn sau khi trở về nhà từ lần điều trị thứ hai, Anthony hỏi về việc đai nịt của cậu bị tháo ra khi đi xe buýt. Trước khi điều trị, cậu phải được nịt vào ghế ngồi vì nếu không cậu sẽ cố gắng tìm cách thoát ra ngoài khi xe buýt dừng lại, hoặc thậm chí nhảy vào lòng người lái xe buýt trong khi anh ấy đang lái xe. Nhưng Anthony đã cảm thấy sẵn sàng “trở thành một cậu bé lớn”. Cậu không còn gặp khó khăn đối với việc ngồi yên trên xe buýt mà không cần sử dụng đai nịt.

Trong vòng một tháng sau lần điều trị thứ hai, bài phát biểu và cuộc trò chuyện của Anthony đã thực sự diễn ra. Lần đầu tiên cậu có thể tham gia các trò chơi cần trí tưởng tượng. Và Anthony đã có thể thông báo khi cậu cảm thấy không khỏe, điều này giúp cho công việc của cha mẹ trở nên dễ dàng hơn nhiều. Trẻ em mắc chứng tự kỷ thường bị tử vong do các bệnh tật mà chúng không có khả năng mô tả. Khi răng hàm của Anthony bị lỏng lẻo, cậu đã có thể nói: “Răng của con bị đau ở đây”, một điều mà hầu hết các bậc cha mẹ thường được nghe thấy.

Tám tuần sau lần điều trị thứ hai, cha mẹ Anthony phải gọi cậu là cậu bé “mồm miệng liền thoáng”, trong khi nhớ lại quãng thời gian mà họ tự hỏi liệu có khi nào thằng bé sẽ nói chuyện dù chỉ một lần hay không. Anthony bắt đầu kể những câu chuyện cười và trêu chọc cha mình. “Đây là năm tuyệt vời nhất trong cuộc sống của chúng tôi”, John nói.

Sáu tháng sau lần điều trị thứ hai, thằng bé đã được yêu cầu quay trở lại điều trị bằng liệu pháp ngôn ngữ, một phương pháp mà trước đó đã được yêu cầu ngưng thực hiện vì gây quá nhiều căng thẳng cho thằng bé. “Có vẻ đã đến lúc phải điều trị bằng phương pháp ngôn ngữ một lần nữa”, John nói.

\*\*\*

Câu chuyện của Kenneth Kelley bắt đầu hơi khác một chút so với câu chuyện của Anthony. Khi bé được sáu tháng tuổi, mẹ bé dẫn bé theo đến nha sĩ để gỡ bỏ lớp amalgam của mình. Thằng bé đã ngủ trên sàn nhà trong suốt quá trình bác sĩ làm việc và vô tình hít phải khói thủy ngân bốc hơi. Ngày hôm sau, họ trở lại cho một quy trình khác. Sau cuộc hẹn kế tiếp, bé đã tụt khỏi biểu đồ tăng trưởng và gặp khó khăn trong việc chăm sóc bản thân. Bé dường như yếu hơn và “tiếng bập bẹ” của nó hầu như không bao giờ tiến triển nữa. Sinh nhật đầu tiên của bé đến và bé vẫn không chạy nhảy hay nói chuyện nhiều hơn những tháng trước. Bác sĩ nhi khoa của thằng bé không nhận thấy có bất kỳ vấn đề nào. Vài bác sĩ tiếp theo mà cha mẹ cậu đã tham khảo ý kiến cũng đưa ra nhận xét tương tự. Cuối cùng họ đã tìm thấy một bác sĩ lắng nghe những mối quan tâm của họ, Kenneth được chẩn đoán mắc chứng tự kỷ khi hai tuổi. Cha mẹ của bé bắt đầu điều trị cho bé với các liệu pháp hành vi và ngôn ngữ như thông thường, nhưng đến khi bốn tuổi, thằng bé vẫn rất nghèo nàn về từ vựng. Các bác sĩ nói: “Có lẽ nó là đứa trẻ chậm nói”.

Khi 5 tuổi, Kenneth nhận được 38 mũi tiêm trong thời gian 8 tuần để nó có thể bắt kịp lịch tiêm chủng cần thiết cho việc đi học. Khi đó cũng là thời điểm mà các biểu hiện hành vi của nó trở nên tồi tệ hơn. Marty Kelley, mẹ thằng bé cho biết: “Chứng tự kỷ của nó có thể đã tăng gấp 100 lần”. Thằng bé trở nên hung dữ. Khi gặp gỡ người lạ, nó sẽ cư xử thái quá, la hét và đòi hỏi sự chú ý, nhảy lên bàn ghế, ném đồ đạc, nằm ăn vạ trên sàn và cởi quần áo ra. Thằng bé hét lên “Im miệng” với cả người trong nhà và người lạ. Đôi khi, nó còn cố gắng chạy trốn và mang theo em gái của mình ra ngoài đường. Có những ngày thằng bé la hét từ sáng đến tối. Nó không thể tự mặc quần áo và còn chống cự lại khi cha mẹ cố gắng mặc quần áo cho. Thằng bé vẫn còn phải sử dụng tã. Rất ít khi thằng bé có thể làm chủ bản thân. Nó cần được chỉ cho cách làm mọi thứ.

Cha mẹ Kenneth đã tìm hiểu các lựa chọn khả dĩ dành cho con trai của họ. Họ đã biết được thông tin về phương pháp điều trị y sinh và phương pháp ăn kiêng. Mãi cho đến khi Ken tiến

hành kiểm tra hàm lượng thủy ngân, cha mẹ cậu bé mới nhận ra chuyện gì đã xảy ra. Hai ngày trong phòng khám nha khoa và hít phải thủy ngân đã gây ra hậu quả quá lớn. Các bác sĩ chưa bao giờ nhận thấy mức thủy ngân quá cao. Kenneth đã trải qua quá trình điều trị để giúp loại bỏ thủy ngân, và khi 5 tuổi rưỡi, thằng bé bắt đầu được điều trị bằng phương pháp oxy cao áp, giúp mang nhiều oxy hơn đến các khu vực của não đã không được cung cấp hoặc không được cung cấp đủ oxy, một triệu chứng phổ biến ở trẻ tự kỷ. Liệu pháp này đã giúp thằng bé phát triển khả năng ngôn ngữ và trở nên bình tĩnh hơn, nhưng Kenneth vẫn còn một chặng đường dài phải đi.

Cha mẹ của Kenneth tiếp tục với một loạt các phương pháp trị liệu y sinh, và đến thăm khám một số bác sĩ tự kỷ hàng đầu trên thế giới. Họ đã chi 300.000 đô la để điều trị và thực hiện các phương pháp khác nhau. Một số liệu pháp điều trị đã có hiệu quả nhưng một số cách điều trị khác chỉ làm cho tình trạng thằng bé trở nên tồi tệ hơn. Sau hai năm điều trị bằng oxy cao áp – liệu pháp mà cha mẹ Kenneth cảm thấy có hiệu quả nhất – những cải thiện của thằng bé cũng không còn tăng nữa.

Khi lên 8, Kenneth vẫn không thể trả lời các câu hỏi: “Ai, cái gì, ở đâu, khi nào, tại sao”. “Còn gì có thể làm nữa không? Chúng tôi đã làm tất cả”, Marty nói. Kenneth đang ở giai đoạn cuối của chứng tự kỷ và cũng được chẩn đoán bị chậm phát triển trí tuệ nghiêm trọng. “Không gì có thể làm với đứa trẻ này nữa”, các bác sĩ nói với họ.

Cha mẹ của Kenneth đã biết được thông tin về liệu pháp tế bào gốc vào thời điểm đó khi họ đọc được đoạn tin tức nói về một cậu bé mắc chứng tự kỷ khác đã được điều trị tại phòng khám của chúng tôi – bệnh nhân tự kỷ đầu tiên của chúng tôi. Họ đã nói chuyện với cha của cậu bé kia và theo dõi sự tiến bộ của nó. “Tôi không tin vào kết quả ban đầu họ nhận được”, Marty nói. Nhưng họ đã rất ấn tượng với sự tiến bộ của cậu bé ấy và biết rằng họ cần một cách tiếp cận mới, vì vậy họ quyết định

nộp đơn xin điều trị bằng tế bào gốc tại phòng khám của chúng tôi.

Chưa tới một trăm bệnh nhân đã sử dụng tế bào gốc cho việc điều trị bệnh tự kỷ tại thời điểm đó. “Chúng tôi biết chúng tôi sẽ mất rất nhiều tiền nếu nó không có tác dụng. Chúng tôi luôn tự hỏi ‘Chuyện gì sẽ xảy ra nếu chúng tôi không thử?’”. Thế là Kenneth đến phòng khám của chúng tôi ở Costa Rica năm 2009, lúc cậu bé được 8 tuổi.

Vào thời điểm đó, Kenneth chỉ có vốn từ vựng của một đứa trẻ 4 tuổi, hình thể của một đứa trẻ 5 tuổi và vẫn phải mang tã. “Bạn sẽ ra sao nếu con của bạn không thể nói chuyện với bạn? Không thể nói cho bạn biết một ngày của nó như thế nào? Những gì nó muốn làm khi lớn lên? Màu sắc yêu thích của nó là gì?”, mẹ của Kenneth chia sẻ tâm tư giống như bất kỳ vị phụ huynh nào có con bị chứng tự kỷ.

Chỉ vài ngày sau khi điều trị bằng tế bào gốc, thằng bé bắt đầu nói nhiều hơn và sử dụng các giác quan thường xuyên hơn, nhưng cha mẹ cậu bé vẫn còn hoài nghi về các thay đổi. Một tuần sau, thằng bé đã có thể kể lại một sự kiện từ quá khứ – điều mà nó chưa từng làm được trước đây. Trong vòng hai tuần điều trị, khả năng ngôn ngữ của thằng bé cải thiện thêm 20%.

Trong vòng sáu tháng điều trị đầu tiên, Ken bắt đầu có thể đọc, khả năng tư duy trừu tượng được cải thiện, thằng bé thể hiện sự tự chủ, nói năng rõ ràng hơn, có ý thức hơn, có thể làm các bài toán và viết những câu đơn giản – và cuối cùng không cần mặc tã nữa. Việc la hét và các hành động không thích hợp cũng đã dừng lại. “Thằng bé tiến triển từng ngày trước mắt chúng tôi”, mẹ của Ken cho biết.

Một năm sau, gia đình Kelley trở lại để điều trị lần thứ hai, lần này đến phòng khám của chúng tôi ở Panama, hy vọng sẽ đạt được nhiều lợi ích hơn nữa. Thằng bé tiếp tục cải thiện khả năng đọc, nói và hành vi của mình. Vào năm sau, khi 10 tuổi, kỹ năng giao tiếp của Kenneth đã tương xứng với những đứa trẻ

cùng lứa tuổi. Và thằng bé tiếp tục quay trở lại để điều trị lần thứ ba.

“Sự phục hồi của Kenneth là một phép màu”, Marty nói. “Tôi không bao giờ muốn quay trở lại thời gian trước khi điều trị bằng tế bào gốc”. Sau lần điều trị thứ ba, cô nói: “Kết quả từ tế bào gốc có thể được nhìn thấy mỗi ngày trong những suy nghĩ tinh anh và trí tưởng tượng phong phú của thằng bé. Nhìn con trai vui chơi như ngày hôm nay, thật khó để tin rằng nó đã từng bị mắc bệnh tự kỷ chỉ vài năm trước”.

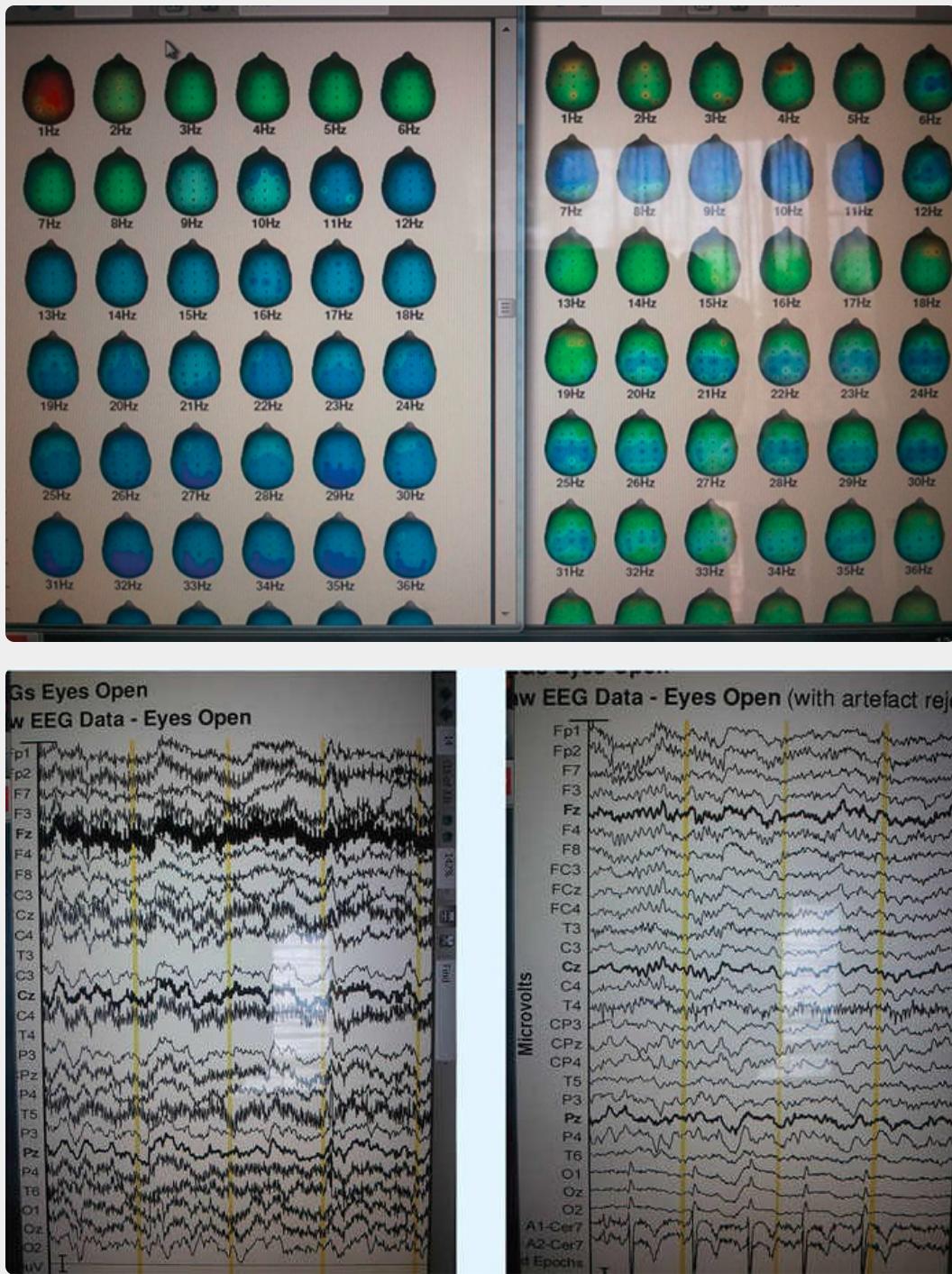
Marty đã trở nên rất thoái mái khi đi đến Panama một mình cùng con trai. “Panama thật tuyệt vời. Tôi rất thích sống ở đó. Nó rất an toàn. Phòng khám thật tuyệt vời, các bác sĩ là những người tốt nhất tôi từng gặp. Phòng khám sạch sẽ. Tôi muốn nhiều người Mỹ biết về điều này. Tôi ước rằng chúng tôi đã có nó tại Hoa Kỳ”, cô nói.

*Để một đứa trẻ bị tự kỷ nặng trở nên bình thường, điều đó không thể làm được. Mỗi ngày tôi thức dậy, tôi kinh ngạc về thằng bé. Thật khó tin rằng điều này đã thực sự xảy ra.”*

Bốn năm sau lần điều trị đầu tiên, “Ken khá bình thường. Cuộc trò chuyện của nó rất thú vị và hấp dẫn. Thằng bé luôn suy nghĩ theo cách logic và rành mạch. Thằng bé có hàng triệu câu hỏi, thích làm bài tập và học môn lịch sử. Nó là hình ảnh thu nhỏ của sự hoàn hảo – một cách hành xử hoàn hảo, cánh tay đắc lực của cha mình, cuộc sống tràn đầy hạnh phúc”. Chỉ số IQ của cậu bé Ken đã tăng từ 52 khi tuổi 6 lên 98 ở tuổi 13. Điều này hoàn toàn không tệ đối với một cậu bé đã từng được chẩn đoán bị chậm phát triển trí tuệ.

*Ken được theo dõi bởi một nhà thần kinh học trong những năm qua và đã được kiểm tra scan não điện tử định lượng (qEEG). Kết quả kiểm tra qEEG của Kenneth trước và sau khi điều trị tế bào gốc có sự khác biệt đáng kể. Vào năm 2007, hình ảnh scan cho thấy có hoạt động co giật ở đường biên giới não, trong khi*

*hình ảnh scan vào năm 2013, sau sáu lần điều trị tế bào gốc, cho thấy hoạt động hoàn toàn bình thường ở nhiều khu vực của não.*



\*\*\*

Năm 2 tuổi, Ethan Collins được chẩn đoán và phát hiện có sự chậm phát triển nghiêm trọng. Bé thích quay bánh xe và cánh quạt máy bay đồ chơi của mình. Thằng bé cầm chiếc vớ trước mặt và phát liên tục. Thằng bé có vẻ không thích đồ chơi – nó sẽ tách hoặc đập vỡ chúng. Khi 4 tuổi, Ethan được chẩn đoán mắc chứng rối loạn nhân cách phổ biến (PDDNOS), có trên phổ tự kỷ, và rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD). Bác sĩ tâm thần đã kê toa một số loại thuốc khá nặng, và bố mẹ thằng bé đã từ chối điều trị.

Ethan cuối cùng đã bị đuổi ra khỏi trường công lập vì hành vi của nó quá nguy hiểm. Mẹ của Ethan, Sarah, là giáo viên giáo dục đặc biệt tại trường của thằng bé, nhưng cô đã nghỉ việc khi thằng bé phải chuyển trường. “Tôi không thể chăm sóc cho những đứa trẻ có nhu cầu đặc biệt của người khác trong khi tôi cảm thấy mình không thể tự lo cho chính con của mình”, cô nói. Ethan được đưa vào một ngôi trường khép kín dành cho trẻ tự kỷ.

Họ bắt đầu quan tâm đến việc điều trị bằng tế bào gốc, và tìm thấy câu chuyện của Marty Kelly về Kenneth. Sau khi trao đổi với Marty, cha mẹ của Ethan quyết định đến để điều trị. Ethan lúc đó được 8 tuổi. “Ngay lập tức, mọi thứ bắt đầu thay đổi đối với thằng bé”, Sarah nói. Có một hồ bơi ở chung cư nơi họ ở lại trong chuyến đi của họ. Các bài học bơi, hoặc bất kỳ môn thể thao nào, luôn luôn là một vấn đề. Ethan trở nên rối loạn đến nỗi các môn thể thao không phải là một lựa chọn. Hai ngày đầu tiên ở hồ bơi tại Panama không có gì khác biệt – Ethan hoảng sợ, la hét: “Con sắp chết đuối! Con sẽ chết mất!”. Nhưng vào ngày thứ ba, thằng bé nói: “Con cảm thấy thực sự ổn”, khi nó nhảy xuống hồ, bắt đầu bơi và không gặp bất kỳ vấn đề gì. “Chúng tôi không thể tin vào sự thay đổi quá nhanh chóng của thằng bé”, Sarah nói.

Cuối tuần đó, họ đi ăn ở bên ngoài và nghĩ rằng Ethan sẽ lựa chọn món gà cục và khoai tây chiên như bình thường, nhưng khi được hỏi liệu nó có muốn thử một món gì khác không,

Ethan yêu cầu một món ăn mới. “Đây là một đứa trẻ chắc chắn sẽ bị nôn nếu bạn cố gắng cho nó ăn cái gì đó không nằm trong chế độ ăn uống thường xuyên của nó”, Sarah nói. “Chúng tôi rất vui mừng. Chúng tôi không thể tin rằng nó đang ăn một món khác và còn có cả rau trong đó”.

Trên đường về nhà ở Arizona, Ethan đã nói chuyện rất nhiều. Thậm chí nó còn nhớ cả tên chú chó của giáo viên. Khi về nhà, thằng bé đến gặp bác sĩ tâm thần của mình, người đã so sánh sự tiến bộ của Ethan với việc làm sạch một tấm gương mờ. Ông ấy đã rất ngạc nhiên. “Cuối cùng chúng tôi đã không cần phải theo dõi Ethan nữa vì thằng bé đã có thể ngừng sử dụng các loại thuốc liều cao trước đây”, Sarah nói. Các hành vi nghi thức, tật nghiến răng, táo bón và tính khí hung hăng của Ethan đều không còn nữa.

Ethan bây giờ đã 12 tuổi và đang theo học lớp 7. “Thằng bé làm mọi thứ tốt đến ngạc nhiên. Nó thích ứng, học cách làm những điều mới. Nó có thể kiểm soát các bài học của mình, tự làm bữa sáng và tự mặc quần áo – thằng bé là một đứa trẻ bình thường”, mẹ Ethan vui mừng cho biết.

\*\*\*

Con trai của Victoria được chẩn đoán mắc chứng tự kỷ lúc 19 tháng tuổi. Vào thời điểm cậu bé được 9 tuổi, sau khi đã thử một loạt các liệu pháp và phương pháp điều trị, con trai cô ấy đã không có nhiều tiến bộ. Thằng bé có xu hướng bạo lực và tấn công những người thân trong gia đình mỗi ngày. “Tôi đã bị bầm tím và vết trầy xước khắp cánh tay”, Victoria nói. Bởi vì các hành vi bùng nổ và nguy hiểm của nó, thực tế là họ còn có một đứa con gái nhỏ trong nhà, nên cha mẹ thằng bé phải đối mặt với một quyết định đau lòng là đưa thằng bé vào nơi cư trú cho những đứa trẻ như nó và mẹ nó luôn lo ngại hậu quả. “Con trai tôi rất thân thiết với tôi. Nó cần ở bên tôi. Những lần giận dữ lớn nhất của nó là khi tôi rời khỏi thằng bé để vào phòng tắm. Gia đình tôi đã tan rã vì nó”.

Victoria đã nghe nói về tế bào gốc từ một gia đình khác, họ nói với cô rằng việc điều trị có thể giúp cho con trai cô ấy. “Lúc đầu tôi nghĩ đấy không phải là sự thật. Nhưng tôi đã nghe nhiều câu chuyện về những cải thiện đáng kể và tôi biết rằng chúng tôi đang ở ngã tư đường. Tôi không muốn gửi con trai của tôi đi, nhưng một thứ gì đó phải thay đổi từ phía thằng bé bởi vì chúng tôi không muốn đặt con gái mình vào tình trạng nguy hiểm”. Khi cô mang thai đứa con thứ ba, Victoria quyết định thử việc điều trị bằng tế bào gốc.

“Trước khi điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc, con trai tôi đã rất khốn khổ. Không có cách nào để tôi có thể biết thằng bé có đau không, nó luôn luôn nổi giận. Tôi chỉ muốn con trai tôi mỉm cười”.

Trong bốn tuần đầu điều trị, con trai cô ấy trở nên tồi tệ hơn. “Lúc đầu, tôi nghĩ ‘Tôi đã làm cái gì vậy?’”. Việc điều trị bằng tế bào gốc không phải lúc nào cũng phát huy tác dụng ngay lập tức như nó đã làm cho Anthony và Kenneth. Đôi khi cơ thể cần thời gian để điều chỉnh những thay đổi đang diễn ra bên trong. “Vào tuần thứ sáu, thằng bé bắt đầu cảm thấy vui vẻ hơn và hành vi của nó cũng trở nên tốt hơn”. Ngay cả nhóm bác sĩ trị liệu của nó cũng đồng ý rằng cuối cùng tế bào gốc cùng đã tạo ra sự khác biệt.

Thằng bé bắt đầu đi đại tiện đều đặn – không còn bị táo bón. Nó ngủ vào ban đêm, điều chưa từng xảy ra trước đây. Việc học tập của nó cũng được cải thiện. Và quan trọng nhất, thằng bé đã ngừng tấn công gia đình mình. Nó không cần phải đi khỏi nhà nữa. “Đứa con trai vui vẻ của tôi đã trở lại, và đó là tất cả những gì tôi muốn. Mọi thứ khác đều không quan trọng. Nếu việc điều trị này đã không được lựa chọn, tôi không biết cuộc sống của tôi bây giờ sẽ như thế nào”.

\*\*\*

Hiện tại, chúng tôi đang phân tích dữ liệu về dự liệu tương lai của một loạt 33 bệnh nhân tự kỷ được điều trị bằng MSCs

cuống rốn. Các bệnh nhân được điều trị bốn lần, cách nhau ba tháng, với bốn lần truyền tế bào gốc. Dữ liệu đang được phân tích về sự ức chế các cytokine gây viêm thường tăng lên ở bệnh nhân mắc chứng tự kỷ, hình ảnh scan EEG, điểm số trên thang điểm tự kỷ của trẻ em, và điểm kiểm tra đánh giá điều trị tự kỷ. Nghiên cứu này sẽ được công bố trong vài năm tới, các bệnh nhân được điều trị đã được theo dõi trong ít nhất một năm sau khi điều trị.

Quỹ Marcus đã tài trợ nghiên cứu tế bào gốc tại Đại học Duke và Đại học Miami cho trẻ tự kỷ. Họ hiện đang chiêu mộ ứng viên cho lần thử nghiệm lâm sàng thứ hai, một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II để kiểm tra tính hiệu quả của cả tế bào gốc cuống rốn có nguồn gốc từ người hiến tặng và của chính bệnh nhân. Bernie Marcus, người sáng lập Quỹ Marcus, tin rằng một khi kết quả của những thử nghiệm lâm sàng được công bố, cha mẹ của trẻ tự kỷ sẽ thúc đẩy các nhà lập pháp vượt qua các dự luật nghiên cứu về tế bào gốc đối với số trẻ em đang tuyệt vọng trong việc điều trị này. Tôi đồng ý với anh ấy. “Tôi đã là một người ủng hộ thực sự cho các tế bào gốc, bắt đầu ở Panama, cố gắng để có được một số điều được thông qua bởi FDA. Chúng tôi hy vọng sẽ chứng minh được rằng không gì trong số này là hiệu ứng giả được”, Marcus nói.

## Chương 14

# VIÊM LOÉT ĐẠI TRÀNG – TỰ MIỄN DỊCH TRONG BỆNH GOUT

Ở tuổi 15, cuộc đời của Henry đã thay đổi đáng kể. Tiêu chảy ra máu và đau bụng khiến cậu bé bị đau đớn gấp đôi và không thể ăn nhiều thức ăn mà cậu từng thích. Cậu được chẩn đoán mắc viêm loét đại tràng, một dạng bệnh viêm ruột có liên quan đến đáp ứng tự miễn dịch, trong đó hệ miễn dịch nhầm lẫn thức ăn, vi khuẩn và các chất khác trong ruột già như là những kẻ xâm lược ngoại lai và khởi phát đáp ứng viêm làm tổn thương niêm mạc ruột.

Thông thường, đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với các thành phần trong ruột bị hạn chế đáng kể. Bên trong đường tiêu hóa, mặc dù nằm trong cơ thể, nhưng thực sự vẫn có thể được xem xét như ở bên ngoài cơ thể. Chỉ khi thức ăn được tiêu hóa đi qua lớp lót tiêu hóa thì nó mới được xem là nằm trong cơ thể. Ở một người khỏe mạnh, hệ miễn dịch không khởi phát nhiều phản ứng miễn dịch dọc theo lớp lót của đường tiêu hóa. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân viêm loét đại tràng, hệ miễn dịch khởi phát một cuộc tấn công vào bề mặt quan trọng này, dẫn đến tình trạng viêm và tổn thương đường ruột mãn tính.

Henry đã được điều trị bằng thuốc chống viêm mesalamine và đã có tác dụng được một thời gian. Nhưng chẳng mấy chốc Henry cần bổ sung prednisone vào thuốc để kiểm soát triệu chứng của mình. Sau đó, bác sĩ của cậu đã chuyển mesalamine thành sulfasalazine, và prednisone thành một steroid khác, budesonide. “Prednisone có tác dụng giảm cơn bệnh của cháu, nhưng lại có những tác dụng phụ kinh khủng, bao gồm các vết rạn da, ứ nước, xương yếu, mất ngủ và thay đổi tâm trạng”, Henry nói. Henry đã thử các phương pháp trị liệu khác như

Remicade, Simponi và Entyvio, nhưng chúng mang lại hiệu quả rất ít. Cậu đã thử các thuốc kháng sinh như Flagyl và Xifaxan, vốn chỉ có tác dụng với các triệu chứng của bệnh lý ruột kích thích. Mercaptopurine và methotrexate chỉ làm trầm trọng thêm tình trạng của Henry. Cậu thậm chí còn thử dùng cả thuốc Đông y, các vị thuốc này đã giúp giảm chảy máu nhưng cũng chỉ trong một thời gian ngắn.

*"Cháu đã thấy có sự cải thiện đáng kể đối với các triệu chứng viêm đại tràng của cháu sau khi điều trị, tuyệt vời hơn bất kỳ loại thuốc nào cháu đã từng uống", Henry nói. "Cháu cảm thấy hạnh phúc, tự do hơn rất nhiều, và có nhiều năng lượng hơn bao giờ hết".*

Dường như cậu đã thử tất cả mọi thứ, nhưng những triệu chứng đó vẫn còn, cho đến một ngày mẹ của Henry nói với cậu về liệu pháp tế bào gốc. Henry đến tham gia điều trị MSCs cuối cùng tại phòng khám của chúng tôi ở Panama và bắt đầu trải nghiệm hiệu quả chữa trị sau khi tiêm tĩnh mạch lần thứ hai. Chứng đau bụng của cậu đã giảm và ít phải vào nhà vệ sinh hơn. Sức khỏe của cậu tiếp tục cải thiện và không còn cần phải dùng bất kỳ loại thuốc nào để kiểm soát bệnh tật nữa.

Có một tỷ lệ đáng kể các bệnh nhân bị viêm loét đại tràng giống như Henry – rất khó trị. Tình hình của họ tiếp tục xấu đi mặc dù vẫn đang được điều trị. Thay đổi chế độ ăn uống, đi tiêu thường xuyên và không thể đoán trước, và đau mẩn tính làm cho bệnh nhân viêm loét đại tràng cảm thấy như họ không thể tham gia vào các sự kiện xã hội thường xuyên. Họ có thể giảm cân và có mức năng lượng thấp. Và nhiều loại thuốc chỉ phát huy hiệu quả rất ít. Viêm mẩn tính ở ruột ăn mòn lớp lót ruột rất nhiều nên ruột không còn hữu ích nữa. Phẫu thuật cắt bỏ một phần hoặc toàn bộ đại tràng là phổ biến ở những bệnh nhân viêm loét đại tràng, theo đó buộc phải đặt túi đựng túi mật. Để xử lý đúng tiến triển của bệnh ở bệnh nhân viêm loét đại tràng, rối loạn chức năng miễn dịch, điều vốn làm tổn hại đến tính toàn vẹn của niêm mạc ruột và dẫn đến các triệu chứng, phải được điều trị.

## Tế Bào Gốc Trung Mô Trong Việc Điều Trị Viêm Loét Đại Tràng

*Việc điều trị bằng tế bào gốc trung mô (MSCs) cho bệnh nhân viêm loét đại tràng đã được nghiên cứu. Vào năm 2010, một nhóm các nhà nghiên cứu từ Nga đã công bố một nghiên cứu về việc sử dụng MSCs có nguồn gốc từ tủy xương đầu tiên ở bệnh nhân viêm loét đại tràng [1, 2]. MSCs làm giảm hiện tượng viêm tự miễn dịch và kích thích quá trình tái tạo niêm mạc ruột, tăng thời gian thuyên giảm trong khi giảm tái phát bệnh và số lần nhập viện ở 72,7% bệnh nhân. Việc điều trị MSCs cho phép hầu hết bệnh nhân ngừng hoặc giảm sử dụng steroid. Cùng một nhóm nghiên cứu người Nga khác đã nghiên cứu MSCs kết hợp với việc điều trị chống viêm chuẩn cho một nhóm bệnh nhân bị bệnh cấp tính đang bùng phát, cho thấy rằng MSCs có nguồn gốc từ tủy xương người hiến tặng làm tăng hiệu quả điều trị chống viêm [3].*

Các nhà nghiên cứu người Brazil đã đánh giá liệu tiêm vào tĩnh mạch hay tiêm vào phúc mạc (vào ổ bụng) là tốt nhất cho viêm loét đại tràng, thì nhận thấy tiêm tĩnh mạch có hiệu quả làm giảm viêm ruột tốt hơn cả ở mô hình động vật bị viêm đại tràng [4]. Nghiên cứu này chứng tỏ khả năng của MSCs trong việc di chuyển đến vị trí tổn thương, đặc biệt là khi được cung cấp theo dòng máu. Một mô hình động vật viêm đại tràng khác cho thấy sự tích lũy MSCs trong vùng bị viêm của đại tràng sau khi tiêm tĩnh mạch [5]. Việc sử dụng MSCs cuống rốn đã được nghiên cứu ở các mô hình động vật viêm đại tràng và làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh, giảm các cytokine gây viêm và hoạt động oxy hóa, cũng như làm giảm tính thấm của ruột và làm thay đổi cân bằng miễn dịch [6, 7, 8]. Một thử nghiệm lâm sàng sử dụng MSCs cuống rốn cho viêm loét đại tràng hiện đang được tiến hành để thiết lập tính an toàn về sau, xác định đáp ứng lâm sàng và kiểm soát viêm [9].

## Chương 15

# TIỂU ĐƯỜNG – MỘT SỰ THAY ĐỔI VỀ MÔ HÌNH

**H**iện tại chúng tôi không điều trị bệnh tiểu đường ở Panama, nhưng đó là một lĩnh vực điều trị tiềm năng rất thú vị. Tiểu đường ảnh hưởng đến 29,1 triệu người ở Hoa Kỳ, hoặc 9,3% dân số Hoa Kỳ [1]. Trong số đó, 8,1 triệu người không được chẩn đoán. Tiền tiểu đường, tiền thân của bệnh tiểu đường típ 2, ảnh hưởng đến 37% người trưởng thành từ 20 tuổi trở lên và 51% những người từ 65 tuổi trở lên. Điều đó có nghĩa là hơn 86 triệu người Mỹ bị tiền tiểu đường. Tiểu đường là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ bảy [2] và tiêu tốn hơn 245 tỷ đô la chi phí ước tính – 176 tỷ đô la chi phí y tế trực tiếp và 69 tỷ đô la cho năng suất lao động bị giảm sút [3]. Trung bình, chi phí chăm sóc sức khỏe cho bệnh nhân tiểu đường típ 2 là khoảng 13.700 đô la mỗi năm, cao hơn 2,3 lần so với chi tiêu trong trường hợp không bị bệnh tiểu đường.

Có hai dạng bệnh tiểu đường chính: típ 1 và típ 2. Ở bệnh tiểu đường típ 1, còn gọi là đái tháo đường phụ thuộc insulin (IDDM), hoặc bệnh tiểu đường vị thành niên, tuyến tụy của bệnh nhân tạo ra ít hoặc không tạo ra insulin, được cho là một phần hậu quả của một cuộc tấn công tự miễn dịch vào các tế bào beta sản xuất insulin trong tuyến tụy. Tiểu đường típ 1 là một trong những bệnh mãn tính tổn kém nhất ở thời thơ ấu và là một bệnh được xem là không bao giờ chữa được.

Bệnh nhân tiểu đường típ 1 phải tiêm insulin nhiều lần hàng ngày hoặc liên tục truyền insulin qua bơm, và kiểm tra lượng đường trong máu bằng cách chích ngón tay sáu lần hoặc nhiều hơn mỗi ngày. Vì có nhiều yếu tố (như căng thẳng, kích thích tố, tăng trưởng, hoạt động thể chất, thuốc, bệnh tật/nhiễm trùng và mệt mỏi) ảnh hưởng đến việc sử dụng insulin, nên một chương trình cung cấp insulin được giám sát chặt chẽ không bắt

chức các chức năng nội sinh của tuyến tụy, và kết quả là nhiều biến chứng có thể phát triển. Ketonemia, quá nhiều ketone trong máu, có thể là do mất khả năng tiết insulin và có thể dẫn đến nhiễm ceton, tích tụ axit trong máu, nếu không được điều trị có thể dẫn đến hôn mê do đái tháo đường. Cuối cùng, người mắc bệnh tiểu đường típ 1 có thể tử vong do tất cả các vấn đề liên quan đến đường huyết cao trong thời gian dài, bao gồm bệnh tim và mạch máu, bệnh thận, mù lòa, tuần hoàn kém, mất chi và tuổi thọ ngắn hơn (11 năm ở nam giới và 13 năm ở nữ giới).

Tiểu đường típ 2, còn được gọi là đái tháo đường không phụ thuộc insulin (NIDDM) và trước đây là bệnh tiểu đường khởi phát ở người trưởng thành trước khi bắt đầu xuất hiện ở trẻ em, có liên quan đến sự suy yếu đáp ứng mô ngoại biên với insulin. Nói cách khác, ở những người khỏe mạnh, các tế bào phản ứng với insulin bằng cách để cho glucose (đường) đi vào tế bào từ máu; nhưng ở những người bị tiểu đường típ 2, tế bào trở nên kháng insulin và không cho glucose đi vào, làm cho glucose bị tích tụ trong máu. Do hậu quả của bệnh béo phì, bệnh nhân trẻ hơn cũng được chẩn đoán mắc bệnh này.

Tại Hoa Kỳ, bệnh tiểu đường típ 1 ảnh hưởng đến khoảng 5% tổng số bệnh nhân tiểu đường [4]. Tiểu đường típ 2 phổ biến hơn nhiều, ở mức 90 đến 95%. Tiểu đường típ 1 có ở khoảng 15 đến 30 triệu người trên toàn cầu và 1,4 triệu người ở Hoa Kỳ [5, 6]. Tỷ lệ mắc bệnh ngày càng gia tăng ở nhiều quần thể, đặc biệt là ở trẻ nhỏ. Nói chung, hầu hết mọi người được chẩn đoán mắc bệnh tiểu đường típ 1 trước tuổi 30. Cuộc sống của những người này không chỉ phụ thuộc vào insulin, mà còn có thể xảy ra nhiều biến chứng làm hạn chế cuộc sống và rút ngắn tuổi thọ. Insulin là phương pháp chính để kiểm soát bệnh tiểu đường bằng cách điều chỉnh lượng đường trong máu, nhưng nó không thể đảo ngược hoặc ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh.

Bởi vì các tế bào beta là mục tiêu của cuộc tấn công ở bệnh tiểu đường típ 1, sự chú ý đã được cố gắng để thay thế các đảo

tụy, nhóm tế bào bao gồm các tế bào beta, trong tuyến tụy để điều trị hoặc chữa khỏi bệnh. Một khi hệ thống miễn dịch đã tấn công các đảo tụy và phá hủy các tế bào beta, sẽ không thể đảo ngược tiến triển của bệnh. Chúng tôi đã được dạy trong trường y khoa rằng một khi cuộc tấn công miễn dịch bắt đầu, nó chỉ là vấn đề về thời gian trước khi tất cả hoặc hầu hết các tế bào beta bị phá hủy. Khoảng thời gian trước khi bị hủy diệt và trước khi hoàn toàn phụ thuộc vào tiêm insulin được gọi là “thời kỳ trăng mật”.

Tuy nhiên, mô hình đang chuyển dịch. Trong vài năm qua, thông tin mới cho thấy bệnh tiểu đường típ 1 không chỉ được điều trị mà còn có khả năng chữa khỏi bằng cách sử dụng các tế bào – không chỉ là thay thế cho các tế bào beta hoặc đảo tụy, mà còn kích thích sự tái sinh của chúng.

**MÔ HÌNH CŨ:** *Tiểu đường típ 1 là một bệnh tự miễn dịch ngắn hạn không thể đảo ngược, phá hủy tất cả các tế bào sản xuất insulin trong tuyến tụy.*

**MÔ HÌNH MỚI:** *Tiểu đường típ 1 là bệnh tự miễn mãn tính; khi được hiệu chỉnh, cho phép các tế bào sản xuất insulin của tuyến tụy tái sinh.*

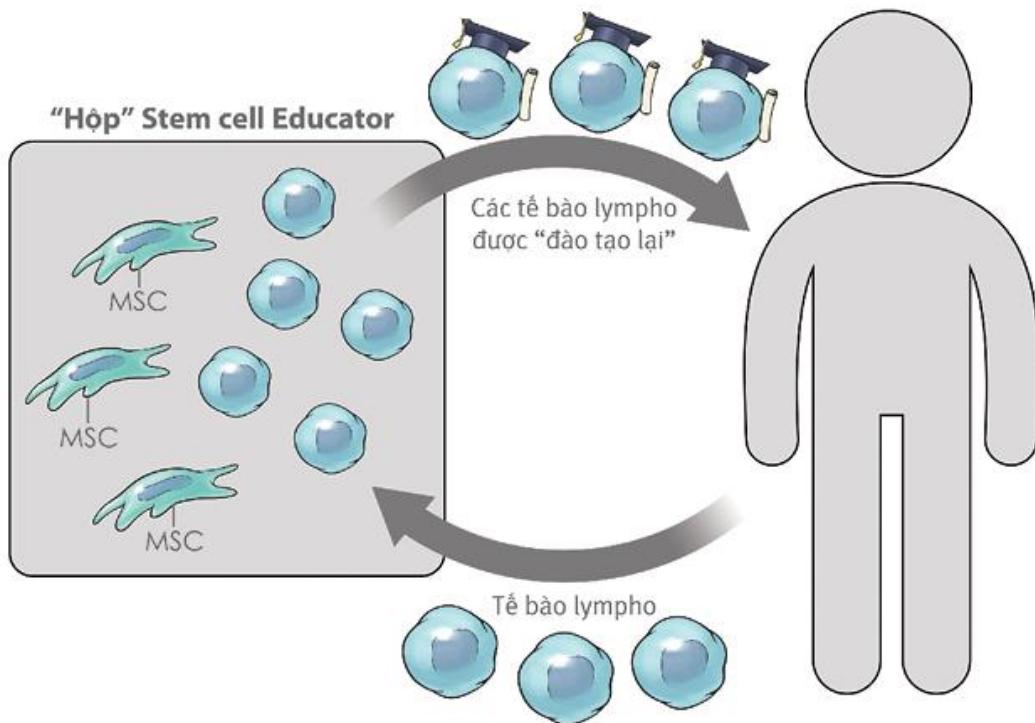
Bằng chứng đầu tiên xuất phát từ bác sĩ Riccardo Calafiore ở Ý. Ông là người đầu tiên tiêm các đảo tụy vào khoang bụng của con người [7]. Để làm được điều này, trước tiên ông cần phải bảo vệ các đảo tụy được đưa vào khỏi cuộc tấn công miễn dịch của người nhận. Ông đã bọc các đảo tụy trong alginate, một chất trơ thu được từ rong biển và được sử dụng để bảo vệ các tế bào khỏi bị tấn công miễn dịch. Sau đó, ông đặt các đảo tụy vào bụng của những người mắc bệnh tiểu đường típ 1. Các đảo tụy sống sót trong một khoảng thời gian và giúp kiểm soát lượng đường trong máu cho đến khi chúng chết. Các bệnh nhân không được tái điều trị.

Những gì bác sĩ Calafiore làm tiếp theo đã thay đổi mọi thứ. Ông đã cấy tế bào Sertoli heo sơ sinh, rất giống tế bào gốc trung

mô (MSCs), vào trong khoang bụng của những con chuột mắc bệnh tiểu đường típ 1 [8]. Tế bào Sertoli thường được tìm thấy trong tinh hoàn, đôi khi được gọi là “tế bào y tá” vì chúng nuôi dưỡng và bảo vệ các tế bào tinh trùng chưa trưởng thành. Những tế bào này một lần nữa được đóng gói trong alginate và tiêm vào chuột. Tế bào Sertoli không tiết ra insulin, nhưng giống như MSCs, chúng tiết ra các phân tử điều biến miễn dịch, và khi được tiêm vào động vật với các loại bệnh tự miễn khác nhau, chúng đã ức chế hệ thống miễn dịch thông qua các chất tiết của chúng [9]. Trong nghiên cứu thứ hai của Calafiore, 81% những con chuột không béo phì được điều trị tiểu đường đã không bị tiểu đường nữa chỉ với một mũi tiêm vào bụng.

Điều này thực sự tuyệt vời, và trái ngược với niềm tin trước đây, đó là tình trạng viêm tuyến tụy ở những con chuột được điều trị theo cách này giảm hẳn đi, các tế bào đảo tụy và tế bào beta được tái tạo. Cũng có sự tăng đáng kể về số lượng tế bào T điều tiết trong hệ tuần hoàn của các con vật được điều trị so với các con vật đối chứng. Các tế bào T điều tiết có khả năng điều chỉnh sâu sắc và thậm chí ức chế miễn dịch trong cơ thể. Chúng có thể “tắt” các bạch cầu đã được kích hoạt (được đào tạo) để tiêu diệt các tế bào beta. Tuyến tụy của các con vật được điều trị có các đảo tụy bình thường với khả năng sản xuất các phân tử tuyến tụy, bao gồm insulin, glucagon, và somatostatin một cách bình thường.

## Quá trình “đào tạo lại” tế bào gốc



Các tế bào lympho của bệnh nhân được “đào tạo lại” thông qua tiếp xúc với các tế bào cuống rốn của con người, nhằm hỗ trợ tái tạo tế bào beta và kiểm soát lượng đường trong máu. Theo Zhao Y & cộng sự.

*Reversal of type 1 diabetes via islet  $\beta$  cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells.*

BMC Med. 2012 Jan 10; 10:3

Thêm bằng chứng về sự tái tạo đến với chúng tôi từ một nghiên cứu ở Trung Quốc [10]. Trong nghiên cứu này, các tế bào bạch cầu được thu nhận từ 12 bệnh nhân sử dụng một thiết bị tương tự như máy lọc máu. Thay vì thu nhận các chất thải từ máu, như trong lọc máu, máy thu nhận các tế bào bạch cầu trong một quy trình mất từ hai đến ba giờ. Sau khi thu nhận, các tế bào bạch cầu được trộn với hàng trăm triệu MSCs cuống rốn. MSCs được đặt vào một “hộp” mà họ cho là Stem cell Educator. Hộp này bao gồm nhiều lớp và các tế bào gốc trung mô được gắn

vào. Sau đó, các nhà nghiên cứu đã đặt các tế bào bạch cầu của bệnh nhân vào hộp Stem Cell Educator và ủ trong tủ ấm trong khoảng từ hai đến ba giờ đồng hồ để các tế bào này có thể tương tác với nhau.

Một trong những điều tuyệt vời của MSCs là khả năng cảm nhận và phản ứng với môi trường mà chúng được đặt vào. Sau khi các tế bào đã tương tác với nhau, các tế bào bạch cầu được đưa ra khỏi hộp và truyền lại cho bệnh nhân. Kết quả thật ấn tượng. Quy trình một ngày này giúp kiểm soát lượng đường trong máu và tăng sản xuất C-peptide, một dấu hiệu của quá trình sản xuất insulin. (Khi một phân tử của insulin được tạo ra, đồng thời là một phân tử C-peptide. Do thử nghiệm insulin không thể xác định insulin là được tiêm vào hoặc do cơ thể sản xuất, C-peptide là cách tốt nhất để đo lượng insulin mà tuyến tụy tạo ra). Đặc biệt lưu ý là những bệnh nhân này đã qua “thời kỳ trăng mật” trước khi làm thủ thuật. Cơ thể họ không còn sản xuất đủ insulin nữa. Thời gian trung bình kể từ khi chẩn đoán ở những bệnh nhân này là 8 năm – đã khá lâu kể từ khi tuyến tụy của họ tạo ra đủ insulin. Trước những cải thiện của việc điều trị, một nửa số bệnh nhân đã tiết ra một số C-peptide (hoặc sản xuất một số insulin) trong khi một nửa còn lại không tiết ra bất kỳ C-peptide nào (hoặc không sản xuất insulin).

Một bài báo gần đây đã mô tả một nghiên cứu an toàn ở bệnh nhân tiểu đường típ 2 được cung cấp MSCs cuống rốn theo đường tĩnh mạch. Nghiên cứu, một thử nghiệm kiểm soát giai đoạn I/II, 36 tháng, ngẫu nhiên đã được tiến hành tại Đại học Thanh Đảo bởi bác sĩ Hu Jianxia và cộng sự [11]. Hai lần tiêm tĩnh mạch được chia cách nhau bốn tuần. Không chỉ không có hiện tượng bất lợi trong nhóm điều trị gồm 31 đối tượng, mà còn có những cải thiện đáng kể trong việc kiểm soát lượng đường trong máu, và các biến chứng liên quan đến bệnh tiểu đường đều thuyên giảm. Ví dụ, những cải thiện đáng kể đã được thấy ở nhóm điều trị trong hàm lượng glucose sau bữa ăn (nồng độ đường trong máu sau khi ăn), nồng độ hemoglobin A1C (một marker dùng để kiểm soát đường huyết lâu dài), C-peptide (thay

thể cho sản xuất insulin nội sinh), tỷ lệ C-peptide-glucose và HOMA  $\beta$  (mô hình đánh giá chức năng tế bào beta tuyến tụy). Không có sự tăng lên đối với glucose lúc đói hoặc trong HOMA IR (mô hình đánh giá kháng insulin). Những cải thiện đạt được mốc cao điểm trong khoảng từ 15 đến 21 tháng sau khi điều trị, là cơ sở để tiến hành tái điều trị trước 15 tháng.

Kết quả an toàn và tính khả thi đầu tiên của các thử nghiệm lâm sàng sử dụng MSCs để điều trị bệnh tiểu đường típ 1 và 2 đến từ Thụy Điển và Ấn Độ [12, 13]. Các phương pháp điều trị tương tự đang được nghiên cứu tại Hoa Kỳ [14]. Theo giáo sư Hao Wu và giáo sư Ram Mahato, thuộc Trung tâm Y tế Đại học Nebraska ghi nhận trong năm 2014, việc điều trị bệnh tiểu đường hiện tại bằng cách tiêm insulin hoặc cấy ghép đảo tụy chỉ giúp giảm tăng đường huyết [15]. Nếu sự tự miễn dịch là nền tảng cơ bản, phá hủy các tế bào beta và sẽ tiếp tục làm như vậy nếu không được giải quyết, bệnh tiểu đường có thể sẽ trở lại. Thông qua sự chuyển biệt hóa và điều hòa miễn dịch, MSCs có thể làm giảm khả năng tự miễn dịch và tái tạo các đảo tụy để xử lý tình trạng tăng đường huyết.

Tóm lại, tôi tin rằng việc điều trị dễ dàng nhất cho bệnh tiểu đường típ 1 sẽ là truyền tĩnh mạch MSCs cuống rốn. Giảm hoặc loại bỏ miễn dịch trong thành phần gây viêm là chìa khóa. Đối với bệnh tiểu đường dai dẳng và cứng đầu như típ 2, MSCs đã được chứng minh là một phương pháp điều trị hữu ích, mặc dù trong một nghiên cứu tương đối nhỏ. Mức lợi ích cao nhất trong nghiên cứu đó là từ 12 đến 21 tháng. Vì vậy, lý tưởng là, một thiết kế nghiên cứu với nhiều lần truyền cách nhau từ 6 đến 12 tháng có khả năng mang lại nhiều lợi ích đáng kể hơn.

## Chương 16

---

# LUPUS – CƠ HỘI CHO BỆNH TỰ MIỄN

Lupus là tên gọi chung của lupus ban đỏ, trong đó có bốn loại. Một trong số đó là lupus ban đỏ hệ thống (SLE), dạng phổ biến và nghiêm trọng nhất. SLE là một bệnh tự miễn mãn tính trong đó hệ miễn dịch tấn công các mô và cơ quan của cơ thể – bất kỳ vùng nào của cơ thể đều có thể bị ảnh hưởng, bao gồm khớp, da, thận, tim, phổi, mạch máu và não. Đôi khi được gọi là “kẻ bắt chước vĩ đại” vì nhiều hệ thống cơ thể có thể bị tác động và có rất nhiều triệu chứng khác nhau, lupus có thể “bắt chước” các bệnh lý khác, khiến cho việc chẩn đoán trở nên khó khăn hơn. Các triệu chứng thường gặp, bao gồm đau hoặc sưng khớp, đau cơ, sốt không rõ nguyên nhân, nổi mẩn đỏ – đặc biệt trên mặt, đau ngực, rụng tóc, tuần hoàn máu kém ở ngón tay hoặc ngón chân, nhạy cảm với ánh sáng mặt trời, sưng ở chân hoặc quanh mắt, loét miệng, sưng hạch và mệt mỏi.

Tôi đã quan tâm đến lupus sau khi tìm hiểu về nghiên cứu của Lingyun Sun, một bác sĩ ở Trung Quốc, người đã nghiên cứu việc sử dụng các tế bào gốc trung mô cho bệnh lupus. Ông bắt đầu với một mô hình chuột bị lupus và sau đó điều trị một loạt bốn bệnh nhân không đáp ứng với việc điều trị kháng sinh và steroid suốt sáu tháng [1]. Cả chuột và con người đều nhận được MSCs tủy xương của người hiến tặng. Các bệnh nhân được cắt liều kháng sinh từ từ trong sáu tháng tiếp theo trong khi vẫn duy trì liều steroid thấp. Chức năng thận của bệnh nhân, khả năng sống được cải thiện, và bệnh tật thuyên giảm đáng kể. Bác sĩ Sun cũng nuôi cấy MSCs tủy xương của bệnh nhân để nghiên cứu tính bền vững của chúng. Các tế bào này được nhận thấy có một sự suy yếu trong khả năng tạo xương. Sự thiếu hụt này đi kèm với sự suy giảm khả năng sản xuất các tế bào T - điều tiết,

chìa khóa để giữ cho hệ miễn dịch được kiểm soát. Những tế bào này bị giảm ở những bệnh nhân bị bệnh tự miễn.

Nghiên cứu tiếp theo của bác sĩ Sun đã theo dõi 15 bệnh nhân bị lupus nặng và cũng được điều trị bằng MSCs tủy xương [2]. Không có các tác dụng phụ nghiêm trọng nào trong điều trị, tình hình bệnh được cải thiện sau 1, 3, 12 và 24 tháng; hàm lượng protein trong nước tiểu được cải thiện, và do đó đã tác động đến số lượng tế bào T - điều tiết tuần hoàn. Tiếp theo, bác sĩ Sun sử dụng MSCs cuống rốn từ người hiến tặng khỏe mạnh thay vì MSCs tủy xương ở những bệnh nhân bị lupus không đáp ứng với điều trị và những người bị tấn công ở các cơ quan đe dọa tính mạng [3]. “Việc giảm đáng kể tác hại của bệnh tật đã đạt được ở tất cả các bệnh nhân, không có trường hợp nào tái phát cho đến nay và cũng không có trường hợp nào bị tử vong do điều trị”.

Trong một nghiên cứu nữa, bốn bệnh nhân bị biến chứng phổi nặng do lupus có tỷ lệ tử vong 50:50, có nghĩa là 50% bệnh nhân ở tình trạng này không thể sống sót, được điều trị bằng MSCs cuống rốn [4]. Bốn bệnh nhân không chỉ sống sót mà tình trạng bệnh được cải thiện đáng kể. Trong bài báo gần đây nhất, nhóm nghiên cứu của bác sĩ Sun đã tổng kết bốn năm điều trị với 87 bệnh nhân bị SLE nặng [5]. Tỷ lệ thuyên giảm lâm sàng hoàn toàn trong một năm là 28%, 31% trong hai năm, 42% và 50%. Tỷ lệ tái phát là 23%. Không có hiện tượng bất lợi liên quan đến cấy ghép được quan sát thấy.

Mặc dù bác sĩ Sun đạt được thành công trong điều trị bệnh lupus nặng và dai dẳng bằng MSCs, nhưng nghiên cứu về việc sử dụng MSCs cho lupus vẫn chưa rõ ràng. Tôi rất vui mừng gần đây đã tìm ra một thử nghiệm của sáu trường đại học sử dụng tế bào gốc trung mô cuống rốn để điều trị bệnh lupus. Nghiên cứu được tài trợ bởi Đại học Y khoa Nam Carolina, một trong những địa điểm thử nghiệm [6]. Các đơn vị hỗ trợ là trung tâm Y tế Cedars-Sinai ở Los Angeles, Đại học Bắc Carolina tại Chapel Hill,

trung tâm Y khoa Đại học Rochester, Đại học Northwestern ở Chicago và Đại học Emory ở Atlanta.

Thử nghiệm này sẽ đánh giá hiệu quả của MSCs cuống rốn so với giả dược trong điều kiện được chăm sóc tiêu chuẩn ở người trưởng thành bị SLE. Tiềm năng điều trị bệnh lý khó khăn này của MSCs, đặc biệt là trong những trường hợp nặng, là rất lớn. Tôi hy vọng rằng nhiều nhà nghiên cứu và bác sĩ sẽ chú ý đến nghiên cứu của bác sĩ Sun và thử nghiệm lâm sàng hiện đang được tiến hành để nhiều bệnh nhân sẽ được tiếp cận với phương pháp điều trị này hơn.

Chúng tôi đã không điều trị bệnh nhân lupus tại Viện Tế bào gốc phần lớn vì sự thiếu hiểu biết ban đầu trước khi tìm hiểu về nghiên cứu của bác sĩ Sun. Bạn thấy đấy, trong trường y khoa, chúng ta biết rằng hệ miễn dịch có hai nhánh hoạt động trong sự cân bằng – khi một bên chiếm ưu thế, bên kia bị làm ức chế. Tôi đang đề cập đến các đáp ứng miễn dịch Th1 và Th2. Người bị bệnh thấp khớp, viêm khớp hoặc đa xơ cứng có đáp ứng Th1 quá mức, cái mà tế bào gốc giúp dập tắt. Bởi vì có thể hiểu rằng giảm đáp ứng Th1 có khả năng làm tăng đáp ứng Th2, và những người bị lupus gặp đáp ứng Th2 quá mức, tôi đã giả định sai rằng các tế bào gốc sẽ không có lợi cho những người mắc bệnh lupus bởi vì chúng có lợi cho đáp ứng miễn dịch Th2. Đó là một điều trị phản trực giác, vì vậy nó đã bị loại bỏ. Nhưng nghiên cứu của bác sĩ Sun, cũng như phát hiện ra rằng đáp ứng miễn dịch Th1 - Th2 cũng được cân bằng bởi Th3 cũng như Th17, và có lẽ quan trọng nhất bằng cách tăng số lượng tế bào T - điều tiết, “tế bào mẹ của hệ thống miễn dịch”, đã thay đổi quan điểm của tôi về việc điều trị bệnh lupus bằng tế bào gốc.

## Chương 17

# CHẤT LỎNG "HUYỀN DIỆU" – THUỐC TRƯỜNG THỌ

Hầu hết mọi người không mong muốn trường sinh bất tử, mà chỉ muốn cảm thấy trẻ trung càng lâu càng tốt. Thật không may, cơ thể chúng ta không hợp tác trong chuyện này. Chúng ta bắt đầu trở nên tiêu tụy theo nhiều cách. Sẽ có một lúc, chúng ta không có đủ năng lượng để nhảy lên và làm những việc chúng ta thường làm. Và khi chúng ta thức dậy, những chuyển động và quá trình suy nghĩ đôi khi khiến chúng ta cảm thấy như thể chúng ta đang di chuyển xuyên qua mật đường – và trong nhiều trường hợp, mật rỉ đầy những mảnh thủy tinh vỡ.

Các nhà khoa học đã nghiên cứu trong nhiều thế kỷ những gì xảy ra với cơ thể, từ đó dẫn đến sự thay đổi về năng lượng và tốc độ, hy vọng sẽ có thể mở khóa bí mật của Suối Nguồn Tươi Trẻ. Có thể bạn sẽ không ngạc nhiên bởi lời khẳng định sau đây: bí mật nằm ở các tế bào gốc của bạn.

Các nhà khoa học biết rằng khi bạn già đi, cơ thể của bạn bắt đầu sản xuất tế bào chậm hơn. Cơ thể liên tục tự bổ sung, thay thế các tế bào chết đi bằng những tế bào mới. Điều này diễn ra một cách nhanh chóng khi bạn còn trẻ nhưng chậm lại đáng kể khi bạn già đi – chỉ cần chú ý đến sự tương phản giữa đôi má hồng chum chím của trẻ sơ sinh và đôi má khô ráp, nhăn nheo ở người già.

Khi bạn cần đỡ lấy một chiếc bình trước khi nó rơi khỏi kệ sách, tâm trí của bạn bảo cơ thể bạn nhảy lên, chạy ngang qua phòng, và đẩy cánh tay của bạn về phía trước để đón lấy nó trước khi nó vỡ tan tành. Nếu bạn 16 tuổi, không sao cả. Cái ý nghĩ “nhảy và nhảy lên từ chiếc ghế dài” là một và các chức năng tương tự. Nhưng khi bạn 60 tuổi, bạn nghĩ đến việc đứng dậy, bạn đặt tay lên tay vịn của chiếc ghế, và nâng mình lên

trong khi trái tim của bạn nỗ lực bơm máu nhiều hơn để hỗ trợ bạn đứng dậy. Sau khi bạn hoàn thành toàn bộ trình tự trên, chiếc bình đã bị vỡ trên sàn nhà.

Thời gian thi đấu tối ưu của một vận động viên Olympic là từ 22 đến 24 tuổi. Không phải ngẫu nhiên mà đây là quãng thời gian có sự phối hợp, phán đoán và luyện tập tốt nhất – và, chưa kể, số lượng lớn nhất của tế bào gốc. Tế bào của họ tái sinh nhanh chóng và nếu chúng bị thương, tế bào gốc sẽ lao tới vị trí bị viêm và quản lý việc sửa chữa.

Như đã thảo luận trong cuốn sách này, các tế bào gốc trưởng thành và các tế bào gốc trung mô đặc hiệu, hoạt động bằng cách kích thích cơ thể tự tái sinh hơn là tái tạo tế bào mới – một thực tế khiến cha đẻ của MSCs (Mesenchymal Stem Cells), bác sĩ Arnold Caplan, muốn đổi tên nó thành... MSCs (Medicinal Signaling Cells). Phép thuật của chúng không nằm ở khả năng có thể trở thành và thay thế các mô, tế bào khác nhau, mà là trong việc sản xuất các yếu tố dinh dưỡng, các phân tử hoạt tính sinh học để đáp ứng với môi trường mà các tế bào tự tìm thấy. Những hóa chất này hỗ trợ trong việc sửa chữa mô và tuyển mộ mạch máu mới để hỗ trợ dòng cung cấp chất dinh dưỡng cho khu vực và giảm viêm. Vì vậy, các tế bào này không tự làm nên điều kỳ diệu. Chính những gì các tế bào này tiết ra mới có tiềm năng chữa bệnh to lớn.

Tế bào gốc tiết ra một loạt các sản phẩm, phân tử, exosome và vi hạt hoạt động theo nhiều cách khác nhau để kích thích quá trình chữa lành của cơ thể. Các yếu tố tăng trưởng, cytokine, hormone, ti thể tế bào và ARN nằm trong số các phân tử có hoạt tính sinh học và vật liệu tế bào bí mật đặc trưng cho rất nhiều hoạt động được thực hiện bởi MSCs. Khi xem xét, chức năng chính của MSCs nằm trong dịch tiết của chúng – các phân tử sinh học mà chúng tiết ra – hơn là khả năng biệt hóa thành mô mới, việc phân lập các yếu tố dinh dưỡng này ra khỏi các tế bào là một phương thức điều trị hấp dẫn mới.

Khi chúng tôi thu nhận tế bào gốc từ một bệnh nhân tại phòng khám, chúng tôi nuôi cấy chúng để tạo ra nguồn cung dồi dào. Chúng tôi không chỉ muốn có nhiều để điều trị, mà chúng tôi cũng lưu trữ một số cho các phương pháp điều trị trong tương lai, nếu cần thiết. Chúng tôi nuôi cấy chúng trong một môi trường giàu chất dinh dưỡng, được thiết kế để khuyến khích chúng phân chia ở mức độ khỏe mạnh. Khi chúng tôi có một số lượng đủ lớn, chúng tôi rửa sạch và tinh lọc các tế bào đó một cách cẩn thận vì một số yếu tố trong dịch nuôi cấy có chứa protein động vật, cái mà chúng tôi không muốn đưa vào cơ thể của bệnh nhân. Sau đó, chúng tôi đặt các tế bào vào một môi trường nuôi cấy không có kháng sinh hoặc protein động vật.

Khi các tế bào phát triển, chúng giải phóng các yếu tố dinh dưỡng như là một phần của sự phát triển tự nhiên. Sau đó, chúng tôi làm sạch môi trường nuôi cấy có nguồn gốc từ hóa học, rất giàu các yếu tố dinh dưỡng. Tôi và những người khác đưa ra giả thuyết rằng nếu chúng ta cô lập môi trường nuôi cấy và tiêm vào cơ thể, tất cả những yếu tố dinh dưỡng đó có thể giúp tăng cường cho cơ thể bị lão hóa.

Và cơ thể lão hóa nào tốt hơn chính tôi để thử nó chứ? Tôi bị đau nhức ở đầu gối và mắt cá chân, cũng như ở cổ từ năm 20 tuổi, khi tôi có vấn đề nghiêm trọng với những động tác cúi gập người. Tôi tự hỏi liệu việc tiêm yếu tố dinh dưỡng được cô lập này có thể giúp tôi cảm thấy dễ chịu hơn, với đặc tính kháng viêm mà những yếu tố này thể hiện không. Vì vậy, tôi đã thử.

Điều đầu tiên tôi nhận thấy là, trong vòng một giờ sau lần tiêm đầu tiên, tôi có năng lượng của một đứa trẻ, chạy vòng quanh, sẵn sàng cho bất cứ điều gì. Tôi đã ở một sòng bạc chơi blackjack tối hôm đó. Thông thường, tôi sẽ ngồi một chỗ cho đến khi số tiền cạn sạch hoặc có đầy tiền mặt trong thẻ. Nhưng đêm đó, mỗi khi người chia bài dừng lại để xào bài, tôi đi vòng quanh sòng bạc. Tôi có nhiều năng lượng hơn bao giờ hết.

Ngày hôm sau, tôi nhận thấy có cái gì đó rất khác: tất cả các cơn đau của tôi đã biến mất. Những cơn đau ở đầu gối và mắt cá

chân của tôi đều biến mất! Những cái nhói đau ở cổ cũng biến mất!

Các tác dụng khác cũng đã được tăng cường. Hãy nhớ lại khi bạn còn là một đứa trẻ và bạn chơi bóng đá với bạn bè. Bạn bè của tôi và tôi đã từng làm điều đó vào mỗi Chủ nhật khi tôi còn nhỏ. Tôi được cản bóng, ném xuống đất, xoay tròn, cánh tay xoắn lại. Ngày hôm sau, bởi vì tôi là một chàng trai trẻ, tôi có thể hơi đau nhưng nó sẽ không kéo dài hơn một ngày. Sau khi tiêm những yếu tố dinh dưỡng cho chính mình, tôi đã ngồi trên một chuyến bay dài, việc này tương đương với việc bị va đập khi chơi bóng đá đối với một người ở độ tuổi 50, và tôi vẫn cảm thấy ổn. Tôi thậm chí còn không rên rỉ về hiện tượng jet lag<sup>[17]</sup>.

Do không thể tìm được một cái tên tốt hơn, tôi quyết định gọi huyết thanh mà chúng tôi đã phát triển từ việc rửa sạch các tế bào được nuôi cấy là chất lỏng “huyền diệu”. Các tác dụng của nó thường kéo dài từ ba đến sáu ngày, và không có báo cáo nào về các tác dụng phụ.

Tôi tin rằng chất lỏng “huyền diệu” này cũng hữu ích trong việc tái tạo làn da. Tôi đã cho một ít hỗn hợp vào một loại kem bôi mặt của con gái tôi, Tierney, khi nó đang bị mụn trứng cá khá nghiêm trọng. Vài ngày sau khi bôi chất lỏng “huyền diệu”, các nốt mụn đã biến mất.

Một trong những bệnh nhân đầu tiên được điều trị bằng các yếu tố dinh dưỡng tại phòng khám của chúng tôi là một người đàn ông 70 tuổi bị đau đa khớp, một bệnh tự miễn ảnh hưởng đến các cơ ở phần trên của cơ thể, gây đau dữ dội, đau đầu và hạn chế cử động ở cánh tay. Ông ấy đã được tiêm các yếu tố dinh dưỡng vào các cơ bắp cánh tay và cơ trapezius trên của mình. Ông đã được điều trị hàng tuần. Mỗi tuần ông đều gọi điện đến phòng khám để báo cho tôi biết rằng ông cảm thấy khỏe hơn và ngủ ngon hơn. Chứng căng cơ của ông cũng đã giảm. Sau ba lần điều trị, các triệu chứng của ông đã biến mất 90% và tình trạng viêm cũng giảm đi một nửa.

Bác sĩ Paz, giám đốc y khoa của chúng tôi, ngón chân cái của anh ấy đã bị dập nát khi chiếc laptop của anh rơi thẳng vào nó. Trên phim X-quang cho thấy xương bị gãy thành bốn mảnh. Bác sĩ chỉnh hình nói với anh ấy rằng anh sẽ phải để nó nghỉ ngơi trong tám tuần. Sau một vài lần tiêm chất lỏng “huyền diệu”, anh ấy đã có thể tham gia chơi bóng rổ hàng ngày chỉ sau ba tuần.

Bác sĩ Paz sau đó đã sử dụng các yếu tố dinh dưỡng này cho những bệnh nhân bị chấn thương dây chằng và viêm gân. Vợ của bác sĩ Paz được điều trị bằng các yếu tố dinh dưỡng cho chấn thương gân Achilles, và vào ngày hôm sau cô ấy không còn đau nữa. Hai ngày sau, cô ấy có thể chạy trở lại. Một vận động viên khác với một đĩa phình ở cột sống đã được điều trị thường xuyên bằng các yếu tố dinh dưỡng và không còn cảm thấy đau, mặc dù đã từng được khuyến cáo phải phẫu thuật cột sống.

Một bệnh nhân khác bị viêm màng mạch nho, nhiễm trùng mắt, đã đến một trong những phòng khám mắt tốt nhất ở Hoa Kỳ nhưng thị lực của cô ấy vẫn tiếp tục giảm. Cô được cho biết cuối cùng cô sẽ bị mù cả hai mắt. Cô được điều trị trong sáu tuần với các yếu tố dinh dưỡng bằng cách tiêm hàng tuần vào bắp tay. Tâm nhìn lờ mờ và các cơn đau của cô ấy đã được cải thiện; và khi theo dõi tại một phòng khám có uy tín, các bác sĩ người Mỹ đã lúng túng khi biết rằng các bài kiểm tra thị lực cho thấy cô đã hồi phục hoàn toàn. Viêm màng mạch nho là một bệnh viêm. Các yếu tố dinh dưỡng và các yếu tố chống viêm trong chất lỏng “huyền diệu” luân chuyển khắp cơ thể, kích thích tái sinh và giảm viêm. Một vài tháng trước khi viết bài này, tôi đã gặp bệnh nhân ấy tại một sự kiện xã hội và sau một cái ôm thật chặt, cô ấy nói với tôi rằng đôi mắt của cô rất ổn.

Một cầu thủ bóng chày người Panama đang hướng tới trận chung kết thì bị viêm gân Achilles, không cho phép anh ấy chơi bóng. Anh ấy hầu như không thể đi được khi đến phòng khám. Anh đã được tiêm các yếu tố dinh dưỡng ở hai bên gân Achilles, và ba ngày sau thì không còn cảm thấy đau nữa. Đội của anh đã

giành chiến thắng trận playoff và tiếp tục thi đấu. Sau khi họ thắng, bác sĩ Paz đã nhận được một quả bóng chày có chữ ký của tất cả các cầu thủ, cảm ơn ông vì đã giúp đồng đội của họ quay trở lại sân.

\*\*\*

Với nhu cầu rất lớn về các sản phẩm chống độc, kháng viêm, và tăng cường khả năng tái tạo với hiệu quả ngay và chi phí sản xuất tương đối thấp, tôi tin rằng chất lỏng “huyền diệu” sẽ được sử dụng lâm sàng rộng rãi trong vòng một thập kỷ tới. Ngoài ra, việc sử dụng các yếu tố dinh dưỡng có nguồn gốc từ tế bào gốc là một cách để phá vỡ một số rào cản pháp lý mà các liệu pháp tế bào gốc đang mắc phải. Các yếu tố dinh dưỡng không phải là các tế bào chứa ADN nhân – chúng đơn giản là các sản phẩm tế bào. Vì không có tế bào trong sản phẩm, việc sử dụng nó có thể dễ dàng được chấp nhận bởi các cơ quan quản lý. Bởi vì các sản phẩm tiết của các tế bào gốc mới thực sự là phép màu, việc sử dụng chất lỏng “huyền diệu” có thể là một bước nhảy vọt trong sự phát triển của y học tái tạo.

## **Chất Lỏng “Huyền Diệu” Thế Hệ Mới**

Có rất nhiều bằng chứng cho thấy MSCs biểu hiện một đáp ứng phân tử phù hợp với môi trường mà chúng tiếp xúc. Ví dụ, với sự hiện diện của rất nhiều protein gây viêm TNF - alpha, MSCs sẽ tạo ra các thụ thể bắt giữ TNF - alpha. Tôi tự hỏi điều gì sẽ xảy ra nếu MSCs được tiếp xúc với các tế bào bạch cầu của chính mình, vì vậy tôi đã thử nghiệm để kiểm tra xem liệu đồng nuôi cấy tế bào bạch cầu với MSCs có tạo ra một sản phẩm khác hay không – bằng cách đơn giản là thu thập một loạt các yếu tố dinh dưỡng và các phân tử chống viêm bẩm sinh do MSCs tiết ra để điều hòa hệ thống miễn dịch.

Bác sĩ Paz và tôi đều góp hai ống máu. Các tế bào bạch cầu của chúng tôi được phân lập và đặt với các tế bào gốc trung mô trong một môi trường nuôi cấy khoảng 48 giờ. Marialaura, giám đốc nghiên cứu của chúng tôi, sau đó đồng nuôi cấy tế bào bạch cầu của chúng tôi với MSCs trong 48 giờ. Cô thu nhận hỗn hợp đó, ly tâm, lọc vô trùng và đo lượng PGE2, một phân tử chống viêm, trong cả hai mẫu. Mức PEG2 của các tế

bào của tôi trong môi trường nuôi cấy cao hơn gấp đôi so với bác sĩ Paz, điều này có nghĩa là bác sĩ Paz trẻ hơn nhiều, tức là khỏe mạnh hơn vì anh chơi bóng rổ năm ngày một tuần, mỗi ngày một tiếng với nhiệt độ nóng ở Panama. Nhưng còn một điều thú vị hơn. Chúng tôi tiêm 1 cm<sup>3</sup> (khoảng 1/10 của những gì được sản xuất) theo đường tĩnh mạch. Ngày hôm sau tôi thức dậy và hoàn toàn không cảm thấy đau. Thời gian kéo dài khoảng 30 ngày. Điều này trái ngược với chất lỏng “huyền diệu” không được cá nhân hóa cho hệ thống miễn dịch của từng cá nhân, và do đó tác động chống viêm thường kéo dài từ ba đến sáu ngày. Tôi tin rằng đây sẽ là chất lỏng “huyền diệu” thế hệ mới – chất lỏng “huyền diệu” được tạo ra cho mỗi người dựa trên những bất thường về miễn dịch của chính mình.

## Chương 18

# LỰA CHỌN LỐI SỐNG LÀNH MẠNH

Nếu tế bào gốc là cách giúp duy trì sức khỏe thể chất và kéo dài tuổi thọ, chúng ta có thể làm gì để tối ưu hóa nhóm tế bào gốc mà chúng ta đang có? Có cách nào để giảm thiểu sự mất mát tế bào gốc khi chúng ta già đi, hay thậm chí là tăng lượng dự trữ những tế bào có khả năng tái tạo này trong cơ thể?

Tế bào gốc trong máu, còn được gọi là tế bào gốc tuần hoàn, là một trong những công cụ mà cơ thể sử dụng để sửa chữa mô bị tổn thương và giữ cho chúng ta khỏe mạnh. Chính quá trình lão hóa, di truyền và lối sống quyết định việc sử dụng nguồn cung cấp tế bào gốc tuần hoàn này như thế nào. Chúng ta không thể ngừng lão hóa, và chúng ta không thể làm thay Tạo hóa trong lĩnh vực di truyền, nhưng chúng ta có thể cải thiện cả hai lĩnh vực này bằng cách tuân thủ lối sống lành mạnh. Bạn càng chăm chỉ trong việc chăm sóc nguồn tế bào gốc mà bạn đang có trong cơ thể và càng ít sử dụng chúng để sửa chữa những tổn thương (nhờ tuân thủ lối sống lành mạnh), bạn càng duy trì được sức khỏe, thứ mà bạn không thể mua lại được một khi đã sử dụng phung phí.

Như tôi đã đề cập trong chương 8, tôi muốn chúng ta hãy xem việc dự trữ tế bào gốc giống như duy trì một tài khoản ngân hàng. Tùy thuộc vào ngày hoặc tình trạng sức khỏe của chúng ta, tài khoản có thể được bổ sung hoặc cạn kiệt. Có sự khác biệt giữa tính toán rủi ro, đầu tư an toàn và đánh cược liều lĩnh. Nếu bạn muốn có một tương lai tốt đẹp, bạn không được đánh cược những gì bạn không được phép làm mất, và tế bào gốc tuần hoàn là đội cứu hộ mà cơ thể bạn không thể mất đi. Khi chúng ta tham gia vào các sinh hoạt lành mạnh, số lượng tế bào gốc có thể nhân lên và luôn khỏe mạnh. Khi chúng ta tham gia vào các

sinh hoạt không lành mạnh, nguồn dự trữ tế bào của chúng ta bị suy giảm.

Có hai loại tế bào gốc chính hoạt động cùng nhau trong quá trình đáp ứng các tác động của lối sống:

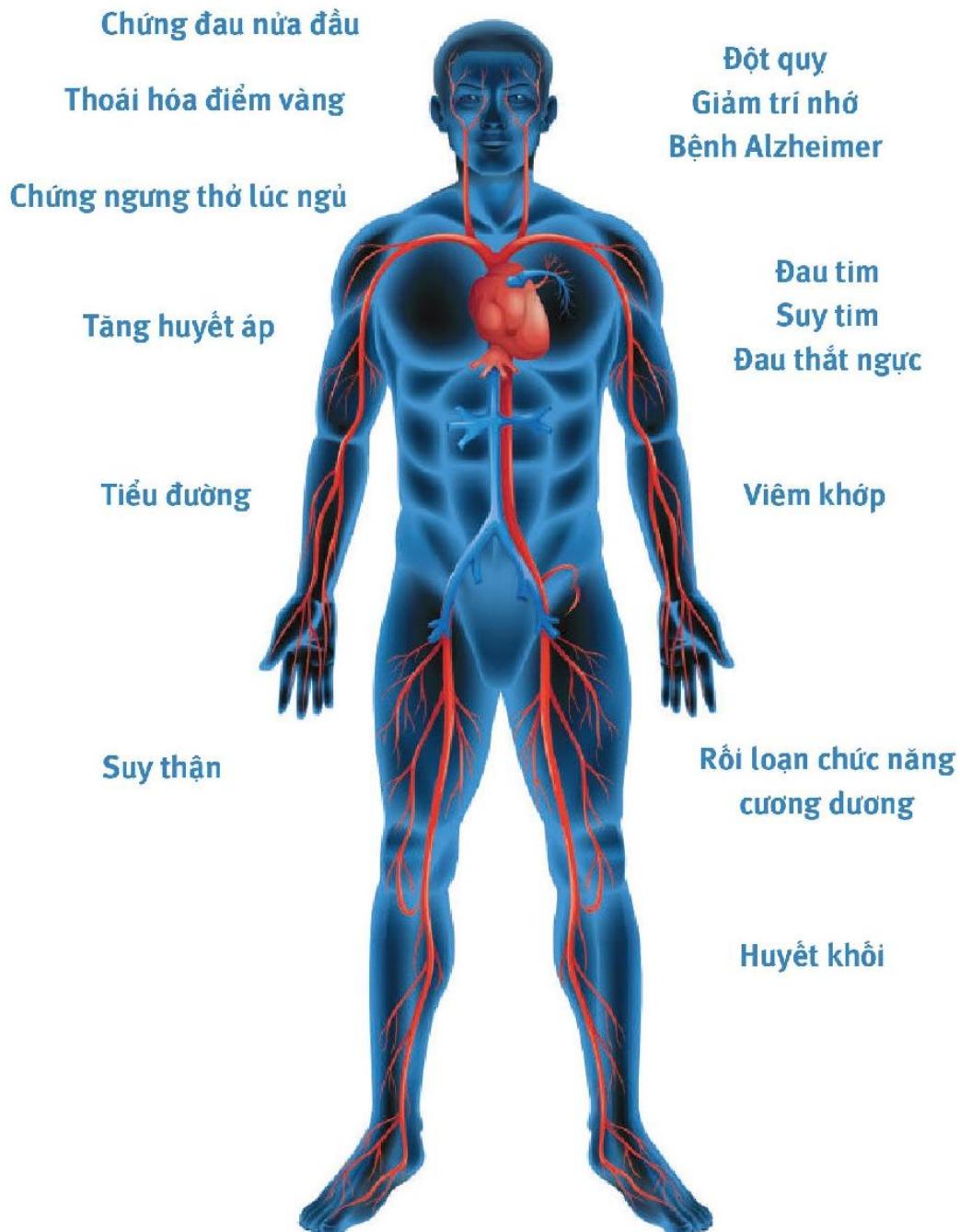
- Tế bào tiền thân nội mô (EPCs): chủ yếu được tìm thấy trong tủy xương và tuần hoàn trong máu

- Tế bào gốc trung mô (MSCs): được tìm thấy trong mọi loại mô, gắn chặt với mạch máu

Tổng số EPCs tuần hoàn xác định khả năng sửa chữa và chữa lành hệ thống mạch máu của cơ thể [1]. Và mật độ của hệ thống mạch máu xác định tổng số MSCs. Vì vậy, việc thúc đẩy mức EPCs lưu thông khỏe mạnh là rất quan trọng để duy trì kho lưu trữ MSCs của cơ thể. Nếu không có EPCs liên tục khôi phục lại mạch máu, thì nó bị hư hỏng, và số lượng MSCs cũng giảm theo. Giáo sư Arnold Caplan đã từng nói với tôi rằng số lượng mao mạch trong da của một người 75 tuổi chỉ bằng 2% so với trẻ sơ sinh.

Nội mô là lớp lót bên trong của các mạch máu. Sức khỏe của lớp lót này rất quan trọng đối với chức năng của tim mạch. Chức năng nội mô bình thường phụ thuộc vào sự cân bằng giữa sự mất tế bào nội mô và sự tái sinh của chúng bằng các EPCs tuần hoàn được giải phóng từ tủy xương. EPCs di chuyển đến nơi có các chấn thương nội mô và thiếu máu cục bộ (lượng máu cung cấp ở mức thấp), nơi chúng tăng sinh, biệt hóa và hội nhập vào một lớp nội mô khỏe mạnh [2]. EPCs cũng phát triển một chức năng paracrine, hoặc hormone, bằng cách tạo ra các yếu tố tăng trưởng mạch máu, các protein khuyến khích sự phát triển của các mạch máu. Nếu khả năng tái tạo của EPCs tuần hoàn không đủ, hiện tượng xơ vữa động mạch xảy ra. Xơ vữa động mạch là dạng phổ biến nhất của bệnh tim mạch, nguyên nhân số một gây tử vong ở Hoa Kỳ.

## Hàm lượng EPCs tuần hoàn thấp liên quan đến:



Rối loạn chức năng nội mô dẫn đến khả năng xơ vữa động mạch nhiều hơn. Nó là tiền thân của chứng cao huyết áp, đột

quy, đau tim, suy tim, đau nửa đầu, đau thắt ngực, bệnh động mạch ngoại vi, tiền sản giật, chứng mất trí, rối loạn chức năng cương dương, thoái hóa điểm vàng, ngưng thở khi ngủ, mất thính giác, tiểu đường, suy thận và bệnh Raynaud.

Các tế bào gốc tuần hoàn liên quan chặt chẽ đến sức khỏe. Những người có mật độ tế bào gốc tuần hoàn cao phục hồi sau đột quy tốt hơn so với những người có ít tế bào gốc tuần hoàn [3]. Việc tăng số lượng tế bào gốc tuần hoàn mang đến một hiệu quả điều trị trong tái tạo tim [4]. Cơ thể huy động EPCs để đáp ứng với những cơn suy tim, đó là một chấn thương của mô tim [5]. Những người mắc bệnh Alzheimer đã giảm mức độ tế bào gốc tuần hoàn, tương quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh [6]. Bệnh nhân đau nửa đầu đã giảm tế bào gốc tuần hoàn [7]. Chức năng cương dương và nội mô có liên quan trực tiếp đến số lượng EPCs tuần hoàn [8].

Ngoài ra, lão hóa và nhiều bệnh mãn tính có liên quan đến việc giảm mật độ mạch máu, hoặc số lượng các mạch máu được tìm thấy trong cơ thể. Các mạch máu được tái tạo bởi các EPCs, do đó số lượng EPCs giảm đi có nghĩa là khả năng tăng trưởng của mạch máu giảm. Nó cũng có nghĩa là giảm số lượng MSCs, thường bám chặt trên các mao mạch.

Những gì tôi đã biết được về khả năng tái tạo và chữa lành của MSCs cho tôi biết rằng việc bảo tồn hoặc tăng lượng dự trữ trong cơ thể của các tế bào này – EPCs và MSCs – có rất nhiều lợi ích. Cuối cùng, chúng ta đang chiến đấu trong một trận đấu đã bị “dẫn trước” nhưng chúng ta có thể thay đổi lối sống giúp làm chậm sự suy giảm và thậm chí có thể đảo ngược nó. Sau đây là một số cách giúp duy trì một lượng dự trữ tế bào gốc khỏe mạnh trong cơ thể thông qua việc tối ưu hóa lối sống của mình.

### Tập thể dục

Lượng EPCs tuần hoàn giảm đáng kể ở những người trung niên và cao tuổi. Tuy nhiên, một chương trình đào tạo ba tháng đi bộ với cường độ vừa phải đã làm tăng EPCs tuần hoàn lên

120% [9]. Trong một nghiên cứu khác của một chương trình đào tạo ba tháng, cả người cao tuổi và trẻ hơn đã tham gia [10]. Điều thú vị là, những người lớn tuổi có mức EPCs tăng cao hơn so với những người trẻ tuổi hơn. Nhưng ngay cả ở trẻ em, hoạt động thể chất hàng ngày cũng có thể giúp tăng số lượng EPCs tuần hoàn [11].

Tuân thủ một lối sống năng động về thể chất giúp cho lớp lót mạch máu được cải thiện rõ rệt và “trẻ hóa” về mặt sinh học. Một lối sống ít vận động làm cho quá trình tuần hoàn bị trì trệ – làm cho máu và cơ thể của chúng ta trở nên chậm chạp.

Tập luyện tim mạch là cách tốt nhất để duy trì sức khỏe tim mạch. Cơ thể của bạn thích nghi với cuộc sống mà bạn chọn, và nếu một phần cơ thể của bạn không được sử dụng trong một thời gian dài, nó (và máu) sẽ bắt đầu bỏ qua những phần đó để ưu tiên cho những phần bạn thường xuyên sử dụng hơn. Đây là một cơ chế sống còn, và nó có thể giữ cho bạn sống trong trường hợp cực kỳ khẩn cấp. Đó là lý do tại sao bạn cần phải phối hợp với cơ thể và không chống lại nó. Nếu bạn bị mắc kẹt dưới tuyết, cơ thể bạn sẽ ngừng cung cấp máu đến ngón tay và ngón chân trước tiên bởi vì bạn có thể sống mà không cần chúng. Nhưng bạn không thể sống mà không có các cơ quan quan trọng. Nếu bạn đang ở trong một hoàn cảnh sống còn, việc “đóng cửa” lưu thông ở một số khu vực có thể giúp bạn tiết kiệm năng lượng, nhưng trong cuộc sống hàng ngày, bạn không nên quá khắc nghiệt. Hoạt động đơn giản như đi cầu thang có thể trở nên khó khăn nếu như bạn không thực hiện thường xuyên. Tại sao? Tim và phổi của bạn không được sử dụng để thực hiện công việc mà chúng được tạo ra để thực hiện, và kết nối đó bắt đầu mờ nhạt theo thời gian nếu không được sử dụng.

Thậm chí nếu không có thời gian để tham gia một lớp tập thể dục, dậy sớm để tập yoga, hoặc đi bộ vào cuối tuần, việc tập thể dục vẫn có thể được thực hiện cùng với các thói quen hàng ngày của bạn. Nếu bạn phải ngồi ở bàn làm việc, hãy thay đổi tư thế và đứng lên đi lại một vài phút. Nếu bạn phải ngồi, hãy cân nhắc

việc thay thế ghế ngồi bằng một quả bóng – nó giúp cải thiện sự cân bằng cho bạn và giữ cho cơ bắp hoạt động mà không cần phải suy nghĩ về nó. Nếu bạn có thể ra ngoài ăn trưa, hãy thử chọn một địa điểm đủ gần để đi bộ thay vì lái xe – mỗi bước đi đều được tính, dù nhỏ đến mức nào.

## Chế độ ăn uống

“Chúng ta là những gì mà mình ăn vào”, câu nói này hoàn toàn chính xác. Những gì bạn đưa vào cơ thể, cơ thể chắc chắn có tác động và thay đổi chúng. Đối với sức khỏe của mô máu, các yếu tố quan trọng nhất là lượng protein hấp thụ (bao gồm nhiều loại thực phẩm chống viêm), và duy trì huyết áp thấp, lượng đường trong máu thấp. Protein rất quan trọng trong việc xây dựng cơ bắp và mô. Thực phẩm chống viêm và hạ huyết áp làm giảm tổn thương mạch máu; còn lượng đường trong máu thấp làm giảm viêm và giảm bệnh tim mạch.

Một chế độ ăn đầy đủ chất đạm, cho dù là ăn chay hay chứa thịt, là rất quan trọng để xây dựng lại các mô của cơ thể. Các protein phân hủy thành các axit amin, các cấu trúc xây dựng của cơ thể. Chọn nhiều loại thực phẩm giàu protein, bao gồm cá, thịt, trứng, đậu, và sữa. Các loại cá như cá hồi, cá mòi, và cá trích sẽ giúp tăng khả năng chống viêm nhiễm do có hàm lượng omega-3 cao, hàm lượng kim loại thấp. Thịt từ động vật ăn cỏ và trứng được tiệt trùng cũng chứa omega-3. Đậu và sữa hữu cơ sẽ giúp giảm thiểu thuốc trừ sâu và tồn dư hormone tăng trưởng.

Kết hợp với chế độ ăn giàu protein, giảm thiểu carbohydrate (nhất là ở dạng ngũ cốc tinh chế, khoai tây và đường) sẽ giúp bạn duy trì ổn định mức đường trong máu và giảm viêm. Một chế độ ăn nhiều carbohydrate làm tăng lượng đường trong máu và viêm. Phối hợp thức ăn giàu protein với nhiều rau củ quả là một cách tuyệt vời để lên kế hoạch cho bữa ăn. Giữ mục tiêu ăn 5 đến 9 khẩu phần rau và trái cây ít đường mỗi ngày để cung cấp cho cơ thể một lượng lớn các hoạt chất tự nhiên (phytonutrient) giúp kiểm soát huyết áp, giảm lượng đường trong máu, giảm viêm và cải thiện khả năng tiêu hóa. Thay thế khoai tây nghiền

bằng bông cải, thay thế khoai tây chiên bằng khoai lang chiên, thay cơm bằng salad, và cố gắng giảm thiểu bánh mì, đồ ngọt hoàn toàn.

Người Nhật được biết đến với tuổi thọ dân số cao, khẩu phần thức ăn của họ chứa hàm lượng rau cao. Một nghiên cứu vào năm 2009 phát hiện ra rằng chế độ ăn nhiều rau quả ở Okinawa cung cấp dồi dào chất chống oxy hóa giúp tăng EPCs tuần hoàn ở phụ nữ trẻ khỏe mạnh, cùng với việc giảm mức homocysteine [12]. Homocysteine được biết là một chất thúc đẩy quá trình lão hóa tế bào và làm giảm sự gia tăng của EPCs. Các nhà nghiên cứu cũng đã chứng minh được hàm lượng homocysteine có thể được giảm xuống bằng cách ăn nhiều thực phẩm có nguồn gốc thực vật.

Trong một thời gian dài, chế độ ăn ít natri được khuyến cáo nhằm hạ huyết áp, nhưng nghiên cứu mới chỉ ra rằng một chế độ ăn uống quá ít natri thực sự có thể có tác động bất lợi đối với huyết áp. Chế độ ăn có hàm lượng natri vừa phải là lý tưởng. Bạn không phải từ bỏ gia vị nhưng hãy chắc chắn không để quá mức. Kiểm soát khẩu phần ăn là điểm mấu chốt.

- Quả việt quất (blueberry) – chứa kali, canxi và magiê (tốt cho việc giảm huyết áp), cũng như chất xơ, folate, vitamin C, và vitamin B6 (giúp duy trì mức cholesterol lành mạnh và cải thiện sức khỏe tim mạch).

- Cây kỷ tử (goji berry) – chứa vitamin C, vitamin A, sắt, beta-carotene (tốt cho da), và chất chống oxy hóa bảo vệ tế bào không bị phá vỡ, cùng với hạt chứa chất xơ.

- Chiết xuất trà xanh – chứa chất chống oxy hóa, bao gồm hợp chất EGCG, giúp kiểm soát lượng đường trong máu và hữu ích cho bệnh ung thư, các bệnh thoái hóa thần kinh và xơ vữa động mạch.

- Hoàng kỳ (astragalus) – kích thích hệ thống miễn dịch, giảm lượng đường trong máu, và thúc đẩy chức năng tim mạch.

- Carnosine – protein cấu trúc tự nhiên của cơ thể và được tìm thấy trong cơ, tim và não; hữu ích với các biến chứng từ bệnh tiểu đường, rối loạn về mắt và các vấn đề về thận.

- Rượu vang đỏ (chủ yếu chứa resveratrol) – resveratrol là một thành phần trong vỏ nho đỏ, làm giảm quá trình oxy hóa, ngăn ngừa tổn thương mạch máu, và giúp ngăn ngừa cục máu đông.

- Folate – một loại vitamin nhóm B có khả năng kích thích tăng sinh tế bào gốc [13].

- Vitamin C – thúc đẩy quá trình sản xuất collagen ở màng đáy ngay bên dưới nội mô, cải thiện cấu trúc mạch máu.

Một trong những công ty của tôi, Aidan Products, đã tạo ra một loại thực phẩm bổ sung có tên là Stem-Kine™ chứa axit ellagic (một chất chống oxy hóa polyphenol có trong nhiều loại rau và trái cây), vitamin D3 (được chứng minh là làm tăng nhẹ các tiền tế bào gốc tuần hoàn), beta glucan 1,3 (đã được chứng minh là huy động tế bào gốc); và vi khuẩn Lactobacillus fermentum lên men với trà xanh và chất chiết xuất từ câu kỷ tử, rẽ hoàng kỳ. Có ba nghiên cứu đã được công bố về việc sử dụng Stem-Kine để tăng cường tế bào gốc tuần hoàn ở người [14, 15, 16].

Hạn chế calo, hoặc giảm lượng calo hàng ngày trong một thời gian dài, đã được chứng minh có thể giúp kéo dài tuổi thọ trong các mô hình động vật. Giảm lượng calo nạp vào khoảng 40% sẽ giúp tuổi thọ trung bình kéo dài thêm 36% và tuổi thọ tối đa kéo dài thêm 20% khi so sánh với chế độ ăn uống không hạn chế [17]. Các nhà điều tra đã nghiên cứu hạn chế calo để gia tăng tuổi thọ ở động vật từ những năm 1930. Viện Quốc gia về Lão hóa đã bắt đầu nghiên cứu sơ bộ về việc hạn chế 25% lượng calo ở người [18].

Cha tôi thường đặt câu hỏi: “Chất dinh dưỡng quan trọng nhất là gì?”. Khán giả trả lời: “Vitamin C”, “Magiê” hoặc “Kẽm”. “Không. Đó là chất dinh dưỡng mà bạn có ít nhất”. Tôi học được

từ cha tôi rằng điều quan trọng là phải biết tình trạng dinh dưỡng của mình. Một nghiên cứu gần đây phát hiện ra rằng chế độ ăn uống thiếu hụt axit amin valine sẽ làm cạn kiệt số lượng tế bào gốc [19]. Các nhà khoa học có khả năng khám phá nhiều chất dinh dưỡng có tác động đến chức năng và số lượng tế bào gốc khi lĩnh vực nghiên cứu này được mở rộng. Việc bổ sung chất dinh dưỡng giúp tạo ra một môi trường lành mạnh cho các tế bào gốc phát triển. Nay bây giờ, bạn có thể tìm hiểu xem chất dinh dưỡng quan trọng nhất của bạn là gì bằng cách thử máu.

## Bỏ thuốc lá

Một trong những mục đích chính của quá trình tuân hoà là cung cấp đủ lượng oxy đến tất cả các khu vực của cơ thể. Nếu bạn hút thuốc, lượng oxy của bạn bị suy giảm, và tất cả những cải tiến được thực hiện đối với máu của bạn sẽ không còn gì nếu bạn đầu độc không khí bạn hít vào.

Tất cả chúng ta đều biết rằng hút thuốc lá gây ra các vấn đề về sức khỏe, nhưng không chỉ từ các thành phần nguy hiểm trong thuốc lá (hóa chất gây ung thư, kim loại độc và khí độc). Bản thân khói thuốc lá cũng làm tổn hại đến phổi của bạn, bôi đen lá phổi vốn hồng hào và khỏe mạnh, và về cơ bản là thay thế oxy bằng muội than. Người hút thuốc lá đã làm suy yếu tế bào gốc tuân hoà, số lượng tế bào gốc này tăng khi cai thuốc và giảm khi tiếp tục hút thuốc [20]. Bỏ hút thuốc hoàn toàn sẽ làm tăng tuổi thọ và chất lượng cuộc sống của bạn.

## Sống ở nơi có độ cao cao hơn

Một nghiên cứu thú vị trên 11 tình nguyện viên khỏe mạnh đã trải qua một tuần ở độ cao vừa phải (5.525 foot<sup>[18]</sup> so với mực nước biển) ở Oberlech, Áo cho thấy mức EPCs tuần hoàn tăng lên, được xác định có thể là do phản ứng của cơ thể để giảm lượng oxy có sẵn ở độ cao cao hơn [21]. Trong khi những cá nhân này cũng hoạt động thể chất, nhưng mức độ hoạt động hàng ngày không tương quan với sự gia tăng tế bào gốc. Tổ chức Sáng kiến Harvard vì Sức khỏe Toàn cầu đã thực hiện một

nghiên cứu cho thấy 7 trong số 10 bang sống lâu nhất ở Hoa Kỳ đều ở vùng núi Colorado, có tuổi thọ trung bình là 81,3 tuổi [22].

### **Liệu pháp oxy cao áp**

Liệu pháp oxy cao áp là việc áp dụng áp suất khí cao hơn – 100% oxy – được đưa vào bên trong buồng để giúp cơ thể vận chuyển nhiều oxy trong máu đến các cơ quan và mô. Nồng độ oxy cao kích thích sự hình thành mạch máu, hoặc sự tăng trưởng của các mạch máu, hỗ trợ trong việc cung cấp các chất dinh dưỡng, các yếu tố tăng trưởng và các tế bào gốc tuần hoàn đến mô hoặc các cơ quan. Một nghiên cứu vào năm 2006 cho thấy sự lưu thông của tế bào gốc CD34+ tăng gấp đôi sau hai giờ phơi nhiễm với oxy cao áp và 20 phương pháp điều trị làm tăng gấp tám lần các tế bào này trong khi không tăng số lượng bạch cầu [23]. Một nghiên cứu vào năm 2014 đã ghi nhận những kết quả này, các nhà nghiên cứu đã xác định được 2,5 áp suất của áp suất không khí tuyệt đối (ATA), hoặc áp suất bình thường trong hai giờ, là liều oxy lý tưởng [24].

### **Thuốc statin**

Thuốc statin là một trong những loại thuốc được kê đơn phổ biến nhất cho bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhất định đối với bệnh tim. Statin làm giảm lượng cholesterol, nhiều năm qua được xem là thuốc hỗ trợ cho tình trạng tim mạch. Tuy nhiên, gần đây, các nghiên cứu đã phát hiện ra rằng statin cũng có hiệu quả kháng viêm. Điều thú vị là statin cũng làm tăng EPCs. Một nghiên cứu trên 14 bệnh nhân bị bệnh tim đã dùng 40 mg atorvastatin trong bốn tuần đã có sự gia tăng 1,5 lần EPCs tuần hoàn sau một tuần và tăng gấp ba lần sau bốn tuần [25]. Có lẽ lợi ích kháng viêm của thuốc này là nhờ vào sự gia tăng các tế bào gốc tuần hoàn. Tuy nhiên, cần nghiên cứu thêm để tìm hiểu chi tiết cơ chế này.

### **Lời khuyên**

Tế bào gốc tuần hoàn là công cụ mà cơ thể chúng ta sử dụng để sửa chữa mô bị tổn thương và giữ cho chúng ta khỏe mạnh. Lão hóa, di truyền và lối sống tiêu cực làm giảm số lượng tế bào gốc tuần hoàn của chúng ta. Lời khuyên tốt nhất có thể dành cho bạn: ăn nhiều rau củ quả và tích cực vận động, tập thể dục.

## Chương 19

---

# TRANH CĂI & PHÁP LÝ

### Tính hợp pháp

Tôi đã dành nhiều thập kỷ làm việc cùng tế bào gốc chỉ với hy vọng rằng công việc của tôi và công việc của các nhà nghiên cứu tế bào gốc trên khắp thế giới, một ngày nào đó sẽ được phổ biến rộng rãi hơn. Hiện tại, chính sách pháp lý của Hoa Kỳ đang tụt lại phía sau so với sự tiến bộ của khoa học. Vào thời cuốn sách này được viết, con đường duy nhất hướng tới việc sử dụng tế bào gốc ở Hoa Kỳ là con đường trị giá 1,2 tỷ đô la cho việc phê duyệt thuốc mới. Vì tế bào gốc đến từ cơ thể con người, chúng không được cấp bằng sáng chế, và do đó các công ty dược phẩm không quan tâm đến việc chi hàng tỷ đô la để đưa sản phẩm ra thị trường mà họ không thể độc quyền sở hữu. Nó chỉ đơn giản là không có lợi nhuận. Điều đó làm cho hàng triệu bệnh nhân bị các bệnh mãn tính ở đất nước này – có thể có lợi từ điều trị tế bào gốc – là những nạn nhân thực sự. Việc nhận được sự chấp thuận của FDA trong lĩnh vực y học tái tạo là sự tiến bộ của Hoa Kỳ trong lĩnh vực y học quan trọng này.

Việc sử dụng amnion, một sản phẩm từ màng ối của người, là một ví dụ hoàn hảo. Amnion đã được sử dụng từ năm 1910, nhưng cứ 10 năm một lần thì FDA lại hạn chế sử dụng nó. Họ cũng muốn điều chỉnh quy định về việc sử dụng tế bào gốc từ mô mỡ tự thân. Phân lập tế bào gốc từ chất béo tiêm ngược lại là một thủ tục lâm sàng đang được chấp nhận ở Hoa Kỳ, nhưng FDA cũng đang cố gắng điều chỉnh quy định của quy trình đơn giản này. Điều gì đằng sau tất cả các quy định này? Bạn có thể đoán được rằng ngành công nghiệp dược phẩm là nơi mà túi tiền của nhiều nhà lập pháp đang ở đó. Các công ty nhỏ và bác sĩ đang cố gắng điều trị để cứu sống bệnh nhân một cách đơn giản hơn luôn bị áp đảo bởi các công ty dược khổng lồ trong việc

thuyết phục các nhà lập pháp, trong khi bệnh nhân chờ đợi nhiều thập kỷ cho phương pháp điều trị mới sẽ có thể không bao giờ được chữa lành. Đây là một đối thủ mạnh, nhưng giống như David và Goliath<sup>[19]</sup>, một nỗ lực đáng giá và một bước tiến nhỏ chúng tôi đã đạt được. Liệu pháp tế bào gốc có tiềm năng để loại bỏ hàng loạt các loại thuốc đắt tiền. Nếu phương pháp điều trị tế bào gốc trở thành thuốc, các công ty dược phẩm sẽ mất rất nhiều tiền. Nếu họ không thể kiếm tiền, và nếu họ mất tiền vì điều đó, chắc chắn họ sẽ làm tất cả những gì họ có thể để đảm bảo rằng việc điều trị không được chấp thuận. FDA chủ yếu được tài trợ thông qua các khoản thanh toán từ các công ty dược phẩm được điều hành bởi các nhân viên cũ của FDA. Đó là một vòng luẩn quẩn.

Hiện tại ở Hoa Kỳ, con đường hợp pháp để điều trị tế bào gốc (ngoài thử nghiệm lâm sàng) là con đường chúng tôi đã thực hiện với Ryan Benton – sử dụng thử nghiệm với thuốc điều trị mới (IND). Quy trình này có giá 700.000 đô la, và đó là chỉ cho sử dụng IND – không bao gồm con đường dài và tốn kém liên quan đến các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I, II và III sẽ mất nhiều năm, cũng có thể là hàng thập kỷ và hơn một tỷ đô la để hoàn thành. So sánh chi phí này với chi phí của chúng tôi ở Panama, điều trị cho bệnh nhân chấn thương tủy sống là tốn kém nhất, với 38.000 đô la, họ nhận được khoảng 15 lần tiêm tĩnh mạch và 8 lần tiêm cột sống, cùng với việc theo dõi, vật lý trị liệu, vận chuyển từ phòng khám đến sân bay và ngược lại. Nếu bạn khấu hao ngân sách của chúng tôi, điều trị tương tự, không bao gồm phí vận chuyển sẽ có giá 300.000 đô la ở Hoa Kỳ. Chi phí thuốc ở Hoa Kỳ đã trở nên quá cao. Hệ thống pháp lý hiện tại không hỗ trợ.

Đây là lý do tại sao tôi tin rằng điều quan trọng là liệu pháp tế bào gốc nên được chấp thuận như là một thủ thuật y học và không phải là một loại thuốc. Nó sẽ làm giảm đáng kể chi phí của việc điều trị cho hàng triệu người bị mắc các bệnh mãn tính.

Tôi đã mở các phòng khám bên ngoài Hoa Kỳ vì đó là cách duy nhất để thúc đẩy lĩnh vực nghiên cứu này mà không có sự cấm đoán và quy trình cực kỳ chậm hiện đang được yêu cầu tại Hoa Kỳ. Mọi người cần điều trị ngay bây giờ, không phải là 20 năm kể từ bây giờ. Khi tôi quyết định Panama là địa điểm đặt phòng khám của mình, đó là vì hai đạo luật đã được thông qua. Thứ nhất, tế bào gốc phôi thai không được sử dụng trong nghiên cứu hoặc điều trị. Tôi không quan tâm đến việc sử dụng tế bào gốc phôi và không muốn chính phủ hoặc dân chúng nhầm lẫn nghiên cứu của tôi với tế bào gốc phôi thai. Thứ hai, cho phép sử dụng và tăng sinh mô có nguồn gốc từ dây rốn trẻ sơ sinh để điều trị bệnh nhân khi nhận được sự đồng ý. Đó là sự kết hợp hoàn hảo của luật pháp để chúng tôi tiến hành tổ chức nghiên cứu. Tôi đã quan tâm đến việc sử dụng các tế bào gốc cuống rốn hiến tặng từ những người khỏe mạnh và có nguồn cung cấp dồi dào nhất. Panama là nơi hoàn hảo để phương pháp điều trị này phát triển.

Nhật Bản đang đi trước trên con đường nghiên cứu tế bào gốc và là một mô hình tuyệt vời cho việc thiết lập quy định về tế bào gốc tại Hoa Kỳ. Vào năm 2014, Quốc hội Nhật Bản đã thông qua các đạo luật cho phép phê duyệt các sản phẩm tế bào gốc mà sự an toàn của chúng đã được chứng minh. Các công ty sau đó có 7 năm để thu thập dữ liệu hiệu quả trong khi các sản phẩm của họ đang được sử dụng. Hàn Quốc, Đài Loan và Đức sắp thông qua luật tương tự. Hệ thống luật pháp như thế cho phép các liệu pháp tế bào gốc được chứng minh an toàn trong lâm sàng, cho phép các công ty tài trợ cho nghiên cứu nhiều hơn trong khi nó đã được cung cấp điều trị cho những bệnh nhân cần đến nó nhất.

Bệnh nhân đã được điều trị bằng tế bào gốc và bác sĩ của họ đang nói về sự thay đổi chất lượng cuộc sống nhờ tế bào gốc. Một số nhà lập pháp ở Hoa Kỳ đang bắt đầu lắng nghe. Thượng nghị sĩ Texas Joe Barton là một trong những chính khách như vậy, ông đang cố gắng vạch ra một đạo luật với tư cách là một người ủng hộ y học tái tạo. Ông đang cố gắng trình một dự luật

sửa đổi về Đạo luật Thực phẩm, Dược phẩm và Mỹ phẩm Liên bang để tế bào gốc tự thân – những tế bào thu nhận từ cơ thể của bệnh nhân – có thể được phân lập, tăng sinh và sử dụng dưới hình thức là một thủ thuật y học hơn là một loại thuốc. Hiện nay, việc cấy ghép tủy xương và cấy ghép nội tạng đang được kiểm soát tương tự. Tủy xương và các cơ quan không được xem là “thuốc” vì chúng xuất phát từ cơ thể, do đó có thể được cấy ghép dưới hình thức là một thủ thuật y học. Hãy xem việc cấy ghép nội tạng như là việc cấy ghép hàng triệu tế bào gốc. Cấy ghép tạng có nghĩa là cấy ghép tế bào gốc. Các hội đồng y tế của tiểu bang bảo đảm rằng các thủ tục này được thực hiện một cách an toàn và bệnh nhân có thể được cứu sống. Phương pháp điều trị bằng tế bào gốc có thể tiến hành theo cùng một cách. Nếu dự luật của Joe Barton được thông qua, bệnh nhân ở Hoa Kỳ sẽ được tiếp cận với liệu pháp tế bào gốc bằng cách sử dụng tế bào gốc của chính họ. Đây là một bước quan trọng đầu tiên hướng tới việc tạo ra các tế bào gốc có sẵn cho cộng đồng nói chung.

Như tôi đã đề cập, việc kiểm soát liệu pháp tế bào gốc của các hội đồng y tế tiểu bang như là một liệu pháp y tế là cách tốt nhất để quản lý lĩnh vực y học này. Hệ thống y tế của tiểu bang đã làm rất tốt trong việc kiểm soát phẫu thuật, cấy ghép tủy xương và cấy ghép nội tạng, truyền máu và một loạt các phương pháp điều trị liên quan đến việc cấy ghép các vật liệu tế bào từ cơ thể này sang cơ thể khác. Liệu pháp tế bào gốc phức tạp là do đã yêu cầu các nhà nghiên cứu, những người không có hàng tỷ đô la, phải làm theo quy trình phát triển của thuốc. Như thế sẽ hạn chế đáng kể khả năng tiếp cận tiềm năng của liệu pháp tế bào gốc.

Berkley Bedell, nghị sĩ bang Iowa (6 lần từ năm 1975 – 1987), là một người ủng hộ mạnh mẽ liệu pháp tế bào gốc, một phần vì chính bản thân ông đã trải nghiệm những lợi ích của chúng. Sau khi được bầu vào Quốc hội, ông đã thành lập Quỹ Y học Thay thế và Tích hợp để xác định các liệu pháp bổ sung và thay thế đột phá, cũng như các nghiên cứu và báo cáo về tính hiệu quả

của chúng. Sau đó, ông đã tham gia bằng cách cố gắng thuyết phục Quốc hội trong việc ra các quy định đối với liệu pháp tế bào gốc. Ông đã giới thiệu một số bệnh nhân có kết quả tuyệt vời của tôi cho cựu Thượng nghị sĩ Tom Harkin, người từng là Chủ tịch Ủy ban Thượng viện về Y tế. Thật không may, ông đã gặp khó khăn khi thực hiện công việc này vì sự tham gia của FDA trong tiểu ban và sự miễn cưỡng trong việc xem xét liệu pháp này. FDA phụ thuộc quá nhiều vào ngành dược phẩm cho doanh thu của họ. Bedell nói: "Họ chỉ là đối tác, thực sự như vậy. Thật đáng tiếc khi chúng ta không thể đưa những phương pháp điều trị này đến với mọi người". Khi tôi hỏi ông nghĩ chúng ta có thể làm gì để Quốc hội thực hiện một sự thay đổi, ông trả lời: "Tiền kiểm soát mọi thứ trong lúc này. Chúng ta phải có tiền. Lần đầu tiên tôi ứng cử Quốc hội, tôi đã chi khoảng 80.000 đô la để chạy chiến dịch của mình. Ngày nay, chi phí là một triệu đô la để chạy một chiến dịch, và phần lớn số tiền đó đến từ những người giàu".

### **Quan Điểm Của Nghị Sĩ Joe Barton Về Liệu Pháp Tế Bào Gốc**

**NEIL RIORDAN:** Ông có tin rằng Hoa Kỳ đang ở thế cạnh tranh bất lợi trong lĩnh vực y học tái tạo do các quy định hiện hành không?

**JOE BARTON:** Một dòng tiền đang tồn tại giữa những quy định thích hợp và những tiến bộ trong y học tái tạo. Tôi tin rằng chúng ta phải tiếp tục khám phá các phương pháp điều trị mới, đồng thời cũng phê duyệt và đảm bảo an toàn trong việc chăm sóc sức khỏe tại đất nước vĩ đại này.

**NR:** Ông đã tìm hiểu về liệu pháp tế bào gốc trưởng thành như thế nào?

**JB:** Tôi đã liên lạc với các bên liên quan ở Texas, những người đang giúp đỡ nhiều bệnh nhân có nhu cầu chăm sóc sức khỏe. Tôi rất vui khi biết được sự thành công của những bệnh nhân này và trở nên quan tâm đến chủ đề này.

**NR:** Ông có nghĩ rằng công chúng Mỹ hiểu được sự khác biệt giữa liệu pháp tế bào gốc phôi và liệu pháp tế bào gốc trưởng thành không?

**JB:** Tôi nghĩ rằng liệu pháp tế bào gốc rất phức tạp nên nhiều người không biết đến liệu pháp và phương pháp điều trị này. Các bên liên quan và những người ủng hộ có thể làm tốt hơn trong việc thông tin đến công chúng về liệu pháp tế bào gốc.

**NR:** Ông có kinh nghiệm cá nhân nào với bất kỳ ai đã được điều trị bằng tế bào gốc trưởng thành cho một căn bệnh cụ thể không?

**JB:** Tôi đã tiếp xúc với nhiều bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc.

**NR:** Ông đang làm gì để giúp thúc đẩy việc nghiên cứu và điều trị này?

**JB:** Tôi rất muốn đề xuất một dự luật cho phép các cá nhân sử dụng tế bào gốc của chính mình để điều trị mà không cần sự cho phép của FDA.

**NR:** Những trở ngại lớn nhất để vượt qua luật này là gì?

**JB:** Thật không may, lịch lập pháp là trở ngại lớn nhất của chúng ta vào thời điểm này. Chúng ta chỉ có một số ngày lập pháp trong Quốc hội lần thứ 114. Sự phức tạp của vấn đề này không mang lại kết quả lập pháp nhanh chóng, nhưng với một chiến lược chu đáo, chúng ta sẽ thắng thế.

**NR:** Ông đã nghe được gì từ công chúng về phương pháp trị liệu tế bào gốc trưởng thành?

**JB:** Tôi đã nghe từ nhiều người ở Texas nói về những kết quả tích cực mà họ nhận được.

**NR:** Suy nghĩ của ông về tác động tiềm năng của liệu pháp tế bào gốc trưởng thành đối với các bệnh mãn tính là gì?

**JB:** Tôi tin rằng liệu pháp tế bào gốc trưởng thành có thể là câu trả lời cho nhiều bí ẩn y học mà chúng ta vẫn chưa giải quyết được. Các trường hợp cụ thể mà tôi biết cho thấy kết quả tuyệt vời và đột phá. Nếu khoa học tiếp tục cho thấy kết quả tích cực hơn, tôi nghĩ rằng sẽ giảm thiểu rất nhiều những đau khổ trên thế giới này.

**NR:** Ông nghĩ gì về tác động tiềm năng của liệu pháp tế bào gốc trưởng thành đối với chi phí chăm sóc sức khỏe?

**JB:** Tôi tin rằng phương pháp điều trị này có thể giúp nhiều bệnh nhân khỏe mạnh và giảm chi phí chăm sóc sức khỏe.

## Những vấn đề gây tranh cãi

Trong năm 2010, chương trình 60 Minutes đã đưa tin về một doanh nghiệp tế bào gốc được lãnh đạo bởi một quý ông ở California không có nền tảng y tế. Thật không may, người đàn ông này đã đưa ra tuyên bố xa vời về phương pháp điều trị cho hai người bị bệnh xơ cứng động mạch (ALS). Camera bí mật tiết lộ các tuyên bố về việc bào chế được thực hiện bởi ông ấy, tính 125.000 đô la cho mỗi lần điều trị. Ông tuyên bố đã điều trị thành công cho bệnh nhân ALS, đảo ngược tình trạng, giúp họ có thể đi bộ thay vì ngồi xe lăn, một tuyên bố sau đó đã bị bác bỏ bởi chương trình 60 Minutes. Người đàn ông này tuyên bố đang làm việc với FDA và Đại học Texas, tuyên bố cũng đã bị bác bỏ bởi chương trình 60 Minutes. Các phương pháp trị liệu bằng tế bào gốc cũng được thực hiện ở Mexico bởi một người tuyên bố là bác sĩ y khoa được cấp phép tại Hoa Kỳ để thực hành lâm sàng, nhưng thực sự toàn bộ đều là gian lận. Các chương trình truyền hình đã ca tụng phương pháp trị liệu này một cách quá mức. Trong khi nhiều phòng khám trên thế giới hoạt động như những trường hợp trên, tôi không muốn báo chí chụp mũ tất cả các phương pháp trị liệu tế bào gốc là giả dối và viễn tưởng.

Các phòng khám ở Hoa Kỳ sử dụng liệu pháp tế bào gốc tự thân cũng đã bị giám sát. Thực tế khiến FDA hoài nghi về liệu pháp này. Việc thu nhận và tiêm lại các tế bào trong cùng ngày là hợp pháp tại Hoa Kỳ.

Nhưng một số phòng khám đã tăng sinh tế bào trong một vài ngày, và sau đó tiêm trở lại các tế bào, đặt ra câu hỏi về pháp lý khi sử dụng các quy trình trên. Nhiều phòng khám cũng đã đưa ra những tuyên bố không rõ ràng về hoạt động tế bào gốc của các phương pháp điều trị của họ và về những bệnh mà họ chữa trị. Các phòng khám như vậy vẫn còn phổ biến rộng rãi tại Hoa Kỳ, FDA đang cố gắng tiếp tục làm rõ và quy định các quy trình.

Trong nhiều trường hợp, việc thu nhận mô mỡ và tiêm trở lại SFV có nguồn gốc từ mô đã nói trong cùng một quy trình không phải là phương pháp điều trị hiệu quả nhất theo ý kiến của tôi. Chúng tôi đã biết từ rất sớm ở Panama rằng thời gian là

cần thiết sau khi hút mỡ để giảm thiểu việc viêm nhiễm. Các tế bào gốc di chuyển đến các khu vực bị thương, vì vậy việc tái tạo lại phần SVF vào cùng ngày mà nó bị loại bỏ có thể sẽ không mang lại lợi ích vì còn phải chờ đợi việc viêm nhiễm được giảm thiểu. Chúng tôi cũng đã biết được rằng không phải tất cả các MSCs đều giống nhau. Một số người có ít MSCs mạnh sẽ hạn chế lợi ích của việc điều trị tự thân. Nhưng chúng ta cần phải bắt đầu từ đâu đó. Nếu các nhà lập pháp cảm thấy thoả mái với việc điều trị tự thân, thì chúng ta phải cố gắng hết sức để điều trị một cách an toàn và vì lợi ích tốt nhất của bệnh nhân.

Chương trình 60 Minutes không phải là phương tiện truyền thông duy nhất đưa tin về các kết quả tiêu cực trong trị liệu tế bào gốc. Tờ The New York Times gần đây đã báo cáo về một trường hợp được công bố trên New England Journal of Medicine về một người đã sử dụng tế bào gốc từ Trung Quốc, Mexico và Argentina để điều trị đột quy do thiếu máu cục bộ. Người đàn ông ấy đã phát triển một khối u không ung thư ở cột sống làm tê liệt từ cổ xuống. Sau khi đọc bài báo, bất cứ ai cũng có thể kết luận rằng việc điều trị tế bào gốc là nguy hiểm. Thật không may, các nhà báo không nhấn mạnh thực tế rằng các tế bào gốc được sử dụng trong các phương pháp điều trị này là các tế bào gốc thai nhi, có tiềm năng biệt hóa thành các mô chuyên biệt cao hơn và có thể tạo khối u. Chúng không phải là tế bào phôi, nhưng chúng rất gần với tế bào phôi hơn so với tế bào gốc trưởng thành. Đó là lý do tại sao chúng tôi không sử dụng tế bào gốc thai nhi trong phòng khám của mình.

Các bài báo như thế này làm tôi nhớ lại những kinh nghiệm với báo chí ở Bahamas. Họ ngụ ý rằng chúng tôi sử dụng các tế bào gốc phôi, công chúng tin tưởng điều đó, và vì vậy chúng tôi bị buộc phải rời khỏi đất nước bởi những tuyên bố vô căn cứ rằng phương pháp điều trị của chúng tôi rất nguy hiểm.

Tại phòng khám của chúng tôi ở Panama, chúng tôi không hứa hẹn quá nhiều, và chúng tôi không bị quá tải. Điều trị tối kém nhất của chúng tôi là 38.000 đô la. Trong thực tế, chúng tôi

hoạt động như là một tổ chức phi lợi nhuận trong 6 năm đầu tiên. Tôi đang làm tất cả những gì có thể để đưa những phương pháp điều trị đến với càng nhiều người càng tốt, nhưng tôi không thể làm điều đó một mình. Con đường phổ biến các phương pháp điều trị này ở Hoa Kỳ đòi hỏi sự kết hợp giữa bệnh nhân, nhà lập pháp, bác sĩ, nhà nghiên cứu và cộng đồng nói chung.

## Kinh nghiệm

Roberta Shapiro, là một bác sĩ trị liệu được chứng nhận về y tế và phục hồi chức năng, có liên hệ với bệnh viện Đại học New York - Presbyterian ở Columbia, và làm việc tại thành phố New York với một danh sách đầy ấn tượng các bệnh nhân. Mỗi quan tâm chính của cô là điều trị đau cơ xương và phục hồi chức năng cho trẻ em. "Khoảng 20 năm trước, tôi đã không tìm được bất kỳ lựa chọn điều trị sẵn có nào cho bệnh nhân đau mẩn tính của tôi. Tôi cho rằng có một bệnh lý gây viêm trong quá trình bệnh của họ, nhưng tôi có rất ít lựa chọn điều trị cho họ". Cô bắt đầu tìm hiểu về các bệnh lý gây viêm và các lựa chọn điều trị cho chúng. "Chúng tôi vướng phải rất nhiều hạn chế ở Hoa Kỳ; không steroid, steroid, liệu pháp immunoglobular – là những phương pháp quá xa vời đối với tôi. Tôi đã thực sự thất vọng rằng tôi đã không tìm được ở bất cứ nơi nào". Cô tìm thấy steroid được sử dụng lâu dài, một số trong đó gây ra các triệu chứng nặng nề hơn. "Đây không phải là lựa chọn cho tôi", cô nói.

Cô nghiên cứu các tài liệu khoa học và phát hiện ra rằng tế bào gốc là một phương pháp điều trị có thể khác đối với bệnh lý viêm và tự miễn. "Nó khá mới mẻ với tôi khi đọc về nó", cô nói. Cô quyết định đi khắp thế giới để tìm hiểu thêm về phương pháp trị liệu tế bào gốc. Trong khi đó, cô bắt đầu thu thập dữ liệu về bệnh nhân của mình bằng cách sử dụng các thử nghiệm tiên tiến về các cytokine gây viêm và interleukin. Cô mang dữ liệu đó đến Israel, nơi cô gặp người đứng đầu của một đơn vị ghép tủy xương và hỏi anh ta liệu anh có nghĩ cô điên khi nghĩ rằng tế bào gốc có thể là câu trả lời hay không. Anh ta trả lời cô

khi anh ta mô tả cách điều trị của anh cho tất cả bệnh nhân tự miễn sau ung thư bằng việc sử dụng tế bào gốc tự thân có nguồn gốc tủy xương đã được nuôi cấy tăng sinh. “Vị bác sĩ này đã chọn những tế bào khỏe mạnh nhất, tăng sinh, và tiêm chúng trở lại các bệnh nhân của mình. Ông đã làm điều đó trong nhiều năm và cam đoan rằng nó đã ngăn chặn bệnh tự miễn đi theo ‘con đường’ của nó”.

Bác sĩ Shapiro bắt đầu nghiên cứu các phòng khám tế bào gốc trên khắp thế giới. Đó cũng là thời điểm cô ấy tìm thấy phòng khám của chúng tôi ở Panama. Cô đã tham dự một trong các cuộc hội thảo của tôi và trở nên phấn khởi khi cô biết về cách tế bào gốc hoạt động. Cô đến phòng khám của chúng tôi ở Panama cũng như các phòng khám khác ở Mexico, Đức và Thụy Sĩ. “Một trong những điều làm tôi ngạc nhiên về Viện Tế bào gốc ở Panama là sự minh bạch của phòng khám của anh, điều này không có sẵn cho tôi ở bất kỳ cơ sở nào khác. Họ nói với tôi ‘Không, cô không thể vào xem phòng thí nghiệm’, hoặc ‘Cô không thể xem các biểu đồ. Cô không thể nói chuyện với bệnh nhân’. Còn ở Panama, họ nói với tôi ‘Chắc chắn rồi! Hãy đi đến phòng thí nghiệm, nói chuyện với giám đốc phòng thí nghiệm và kỹ thuật viên. Hãy nói chuyện với các bác sĩ. Hãy hỏi bất kỳ bệnh nhân nào trong phòng chờ nếu cô muốn’. Không có gì bị che giấu. Đó đã là một sự xác nhận rất lớn đối với tôi”.

Sự tin tưởng của cô đối với phòng khám của chúng tôi cũng được củng cố khi cô có cơ hội ngồi bên cạnh Arnold Caplan, cha đẻ của MSCs, trên một chuyến bay trở về từ Panama. “Ông ấy đã nói với tôi rằng ‘Đây là một phòng thí nghiệm đẳng cấp thế giới, và tôi sẽ tin tưởng sử dụng nó cho gia đình tôi’. Điều đó đã làm cho tôi càng tin tưởng hơn”, Shapiro nói.

Bác sĩ Shapiro hiện nay điều trị, gần như độc quyền, những người bị đau mẩn tính có các hội chứng viêm. Cô bắt đầu đề xuất điều trị tế bào gốc cho bệnh nhân của mình, đề nghị đi cùng họ đến Panama. Kể từ đó, cô đã đưa đến hơn 60 bệnh nhân và đề nghị nhiều người hơn nữa tự đi đến đây để chữa trị. Hầu

hết các đồng nghiệp của cô ở Columbia đều nghĩ cô ấy bị điên, nhưng họ bắt đầu thắc mắc về những thành công của cô ấy trong việc điều trị.

*“Mỗi bệnh nhân tôi gửi đến Viện Tế bào gốc đều có một số cải thiện, ngay cả khi nó không ‘kịch tính’ như kết quả kiểm tra chuẩn hóa. Nó đã vực dậy tôi, bởi vì tôi sắp đóng cửa, bởi vì tôi rất thất vọng với quy trình lâm sàng đối với thuốc ở Hoa Kỳ, nhưng bây giờ tôi cảm thấy tôi đang tạo ra sự khác biệt trong cuộc sống của con người, và cả trong cuộc sống của riêng tôi.”*

### - Roberta Shapiro

Trong số những bệnh nhân mà bác sĩ Shapiro đã đưa đến Panama để điều trị bằng tế bào gốc, có một bệnh nhân rất đặc biệt. Một phụ nữ bị bệnh khí thũng nhẹ và chức năng phổi bất thường – bác sĩ chuyên khoa phổi được tin tưởng của cô đã nói với cô là bất thường và không thể đảo ngược – đã được điều trị bằng tế bào gốc một tuần và cảm thấy tuyệt vời trong vòng vài ngày. Khi trở về, xét nghiệm chức năng phổi của cô ấy hoàn toàn bình thường, khiến cho chuyên gia về phổi của cô kết luận không chính xác rằng cô bị nhiễm trùng phổi trong lần kiểm tra cuối cùng.

Thật vậy, bác sĩ Shapiro là một bệnh nhân của chúng tôi. “Gia đình tôi có tiền sử rối loạn tự miễn dịch. Bệnh Lyme khởi phát một trong những nguyên nhân gây mẩn kinh tồi tệ nhất mà tôi từng thấy. Tôi được chẩn đoán bị loãng xương ở tuổi 40; và trong 15 năm, chỉ số mật độ xương của tôi không hề thay đổi. Tôi đã bị chứng tăng huyết áp. Sau khi điều trị bằng tế bào gốc, chỉ số mật độ xương của tôi thực sự tăng lên, một con số đáng kể mặc dù tôi bây giờ đã mẩn kinh, vì vậy chỉ số của tôi được dự kiến sẽ đi xuống. Tôi nghĩ đó là một sự cải thiện đáng kể. Tôi cũng dùng một nửa liều huyết áp và thuốc tuyến giáp. Sức khỏe của tôi tốt hơn rất nhiều. Tôi bị sụt 15 pound<sup>[20]</sup>; tóc, da và chất lượng móng của tôi tốt hơn. Tôi đã nhận được những lợi ích trong cuộc sống của chính mình”.

Nghiên cứu trên động vật cho kết quả tương tự với những gì bác sĩ Shapiro đã trải nghiệm trong việc điều trị bằng tế bào gốc cho bệnh loãng xương của mình. Kết hợp với hormone tuyến cận giáp, MSCs được tiêm đã di chuyển đến vị trí tổn thương xương và tăng sự hình thành xương mới – khi so sánh với nhóm chuẩn hoặc các trường hợp không điều trị [1].

---

## KẾT LUẬN

---

Tôi hy vọng cuốn sách này đã trả lời được một số câu hỏi và quan trọng hơn là đã kích thích sự tò mò của bạn trong việc tìm hiểu thêm những lợi ích tiềm năng của tế bào gốc trưởng thành, và MSCs nói riêng. Tôi nghe từ họ hằng ngày, những người bây giờ có hy vọng được chữa khỏi trong khi trước kia thì không. Điều đó đã là động lực chính trong suốt hành trình khám phá tế bào gốc của tôi, và những phản hồi ấy là những lời thúc đẩy đội ngũ của chúng tôi, hiện có 60 nhân viên ở Panama.

Một số người đã hỏi tôi: “Nếu những tế bào này hoạt động tốt và tất cả bệnh nhân đều trở nên khỏe hơn, tại sao nó không có trên CNN?”. Câu trả lời của tôi là: “Đợi đã”. Tôi tin rằng chúng ta sẽ phải đợi không quá lâu. PBS đã thực hiện một bộ phim về những gì chúng tôi đã và đang làm ở Panama. Nó hiện đang được phát sóng trên khắp đất nước. Đây là một tập trong series Natural Health Breakthroughs with Brenda Watson. Tuần trước, tôi nghe nói từ một thành viên của Sanjay Gupta là họ dự định sẽ làm một phần vào tháng 5 năm nay (2017). Vì vậy, tôi nghĩ mong ước của chúng ta đang đến. Như tôi đã đề cập trước đó, đã có một sự phối hợp để không có thông tin ngoài lề về những lợi ích của một công nghệ sẽ làm tổn hại nền kinh tế, không chỉ ngành dược phẩm mà cả nền y học nói chung, khi được chấp nhận rộng rãi. Cách chúng được thực hiện sẽ thay đổi khi các tế bào này là có sẵn. Nếu đây là lĩnh vực khoa học tiên tiến như vậy, tại sao nó không phải là lĩnh vực nghiên cứu chủ yếu ở Hoa Kỳ? Tại sao tôi phải làm kinh doanh ở Trung Mỹ?

Câu trả lời là bạn mong đợi điều gì: tiền. Các công ty dược phẩm lớn sợ phải chết vì tế bào gốc.

Hãy suy nghĩ về cách thức một loại thuốc xâm nhập vào thị trường. Big Pharma xác định bệnh nào là phổ biến nhất và đó là

thị trường lớn nhất cho các loại thuốc mới. Nhóm các nhà khoa học được trả lương cao đã dành nhiều thời gian trong phòng thí nghiệm, cố gắng tạo ra một phân tử đặc biệt giúp giảm bớt triệu chứng của những căn bệnh này. Bất cứ điều gì họ đưa ra, do bản chất của nó, sẽ không được dung nạp dễ dàng bởi cơ thể con người. Trong thực tế, nó có thể có một số tác dụng phụ khá khủng khiếp. Các thử nghiệm lâm sàng tổn kém phải bắt đầu và nhiều loại thuốc không vượt qua được giai đoạn đó.

Tất cả các bước cần thiết này làm tăng giá thuốc đáng kể. Các nhà sản xuất nói rằng họ chỉ cố gắng bù đắp khoản đầu tư mà họ đã bỏ ra để phát triển loại thuốc này. Khi bệnh nhân nhận thuốc lần đầu tiên, bất ngờ với giá bán ngay cả khi có bảo hiểm, có thể làm họ từ chối sử dụng thuốc. Như Marian D'Unger đã làm, cô từ chối mua một dạng tiêm methotrexate và trả 1.584 đô la một tháng khi cô biết loại thuốc này sẽ chỉ làm cho chứng viêm khớp của cô trở nên đỡ hơn một chút. Hầu hết bệnh nhân phản ứng giống với Marian D'Unger.

Thị trường của các loại thuốc này là hàng tỷ đô la. Những bệnh nhân tiểu đường phải chi trả khoảng 73,5 tỷ đô la một năm cho thuốc chống đái tháo đường, phân phổi và các toa thuốc điều trị các biến chứng tiểu đường. Gần 30 triệu người Mỹ ngày nay bị tiểu đường, và 86 triệu người mắc bệnh tiền đái tháo đường, theo Hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ. Top 7 loại thuốc điều trị viêm khớp mang lại 16 tỷ đô la một năm cho các nhà sản xuất trong năm 2008, cùng với tiềm năng tăng trưởng rất lớn. Thị trường cho những loại thuốc này tăng từ 14 – 91% một năm. Big Pharma có vẻ rất phấn khích về một thị trường mở rộng nhanh như vậy đối với các loại thuốc do tuổi thọ dân số ngày càng tăng.

Sau tất cả, khi một công ty thuốc cho ra một loại thuốc mới, nó được cấp bằng sáng chế và không ai khác có quyền sử dụng nó trong suốt thời hạn của bằng sáng chế. Trong nhiều thập kỷ, công ty đó độc quyền với số tiền thu được từ hợp chất hóa học đó. Nếu cơ chế chữa bệnh đến từ các tế bào trong cơ thể bạn,

không công ty nào có thể tạo ra nguồn doanh thu từ đó. Các tế bào của chúng ta không được cấp bằng sáng chế.

Một ví dụ điển hình về việc các công ty được ngăn cản những tiến bộ trong điều trị là việc phát hiện ra rằng vi khuẩn *H. pylori* gây loét. Trong nhiều thập kỷ, các bác sĩ tin rằng nguyên nhân gây loét là stress và ăn thức ăn nhiều gia vị. Trên thực tế, có một ngành công nghiệp thuốc trị giá hàng tỷ đô la đã tập trung vào việc giảm bớt những cơn đau đớn kinh khủng do loét. Những người bị loét cho rằng tình trạng này giống như một lời nguyền suốt đời bởi vì hầu hết các loại thuốc trên thị trường đều có ít hoặc không có hiệu quả gì.

Năm 1979, các nhà nghiên cứu Úc gồm bác sĩ Barry Marshall và bác sĩ Robin Warren đã khám phá ra *Helicobacter pylori*, một loại vi khuẩn gây loét. Vào thời điểm đó, điều này đã đi ngược lại với mọi suy nghĩ khoa học về cơ chế của dạ dày và tiêu hóa. Quan điểm lúc đó là axit dạ dày rất mạnh, không vi khuẩn nào có thể tồn tại trong ruột. Khi Marshall và Warren tìm thấy vi khuẩn hình xoắn ốc, họ gặp rắc rối khi nuôi cấy nó để có thể trình bày trong một bài báo khoa học. May mắn đã đến từ một lỗi vô ý. Tình cờ, các bác sĩ ủ các đĩa petri trong suốt 5 ngày của một kỳ nghỉ lễ Phục sinh. Khi họ quay trở lại phòng thí nghiệm, họ tìm thấy những đĩa petri đầy ắp *H. pylori*.

Mặc dù họ đã báo cáo về vi khuẩn hình xoắn ốc độc đáo và có thể đưa nó vào nhóm vi khuẩn sống ở các động vật có vú khác (như chó), các bác sĩ này đã bị cộng đồng khoa học “xa lánh”. Khi họ trình bày ở các hội nghị khoa học lớn, các nhà khoa học khác – những người làm việc trong các công ty dược phẩm lớn – sẽ đứng lên và bước ra khỏi phòng hội nghị. Họ đang đe dọa một phân khúc 5 tỷ đô la một năm của ngành công nghiệp dược.

Thất vọng nặng nề, một ngày nọ, Warren quyết định sẽ chứng minh cho những người không tin *H. pylori* là nguyên nhân gây loét là họ đã hoàn toàn sai. Ông đã uống một cốc dung dịch chứa vi khuẩn, và trong vòng vài ngày ông đã bị viêm dạ

dày. Dịch dạ dày của ông cho thấy có sự hiện diện của H. pylori, loại vi khuẩn mà không hề có trước đó.

Cuối cùng, phân tích của các nhà khoa học người Úc về nguyên nhân gây loét đã chiếm ưu thế. Trong thực tế, vào năm 2005, Marshall và Warren đã giành được giải Nobel Y học cho nghiên cứu của họ. Nay giờ, các bác sĩ điều trị loét sẽ kê toa thuốc kháng sinh, điều này hiệu quả hơn nhiều so với thuốc kháng axit trong việc chiến đấu với nguyên nhân thực sự của loét.

Các rào cản trong việc ứng dụng rộng rãi tế bào gốc vào điều trị các bệnh mãn tính sẽ có một kết quả tốt như câu chuyện của các bác sĩ người Úc. Công trình của Warren và Marshall đã “giết chết” một phần lợi nhuận của ngành công nghiệp sản xuất thuốc. Điều đó là không thể tránh khỏi. Các bệnh nhân sẽ trao đổi với nhau, cùng với sự phổ biến của Internet, cuối cùng mọi người sẽ hiểu được. Thuốc có nguồn gốc từ tế bào gốc không phải “thần dược” và nó không phải là một trò lừa đảo. Chắc chắn cũng sẽ có nhiều người và các doanh nghiệp “vô đạo đức” lợi dụng ngành công nghiệp này, nhất là trong giai đoạn trứng nước. Mặc dù có nhiều thách thức ở phía trước, song y học tế bào gốc vẫn còn ở đây và chúng ta nên chào đón nó khi được thực hiện bởi những người có trách nhiệm.

Có một số nhóm chỉ trích ngành công nghiệp tế bào gốc với lập luận rằng nếu bạn có thể điều trị rất nhiều bệnh với cùng một loại thuốc thì đó phải là “thần dược”. Tôi muốn giải quyết vấn đề này ở đây. Do các tế bào này có khả năng kháng viêm và thậm chí có thể chỉnh sửa hệ thống miễn dịch bị tổn thương, tiết ra các phân tử kích thích sự tái tạo, điều này có nghĩa là chúng chỉ có thể chỉnh sửa các điều kiện mà tại đó các quy trình thông thường đã bị vô hiệu hóa. Ví dụ, bệnh tự kỷ thực sự là một bệnh do viêm – do các marker gây viêm trong máu tăng cao; các bệnh tự miễn không chỉ là một dạng rối loạn chức năng của hệ miễn dịch, mà còn là một dạng rối loạn chức năng hoặc sự suy giảm của các tế bào gốc trung mô; trong tổn thương tủy

sống, vấn đề là thiếu MSCs tiết ra các phân tử kích thích sự tái tạo. Trong ba trường hợp rất khác nhau này, cơ chế cơ bản được giải quyết bởi MSCs.

Thật sai lầm khi cho rằng những gì chúng tôi đang làm là công nghệ tối tân nhất. Những gì chúng tôi đang làm thực sự chỉ là công nghệ tương đối thấp. Chúng tôi đang thu lấy những gì mà tự nhiên đã ban tặng cho con người – đặc quyền miễn dịch, tín hiệu tế bào có khả năng kích thích việc tái tạo, giảm viêm, và điều chỉnh hệ thống miễn dịch – lựa chọn những hệ thống tốt nhất, tăng sinh chúng và mang chúng đến cho những người bị viêm, rồi loạn chức năng miễn dịch hoặc thiếu khả năng tái tạo.

Nhiều thế kỷ qua, chúng ta đã nghiên cứu để tìm hiểu về cơ chế tự chữa lành của cơ thể, tôi nghĩ chúng ta chỉ mới bắt đầu hiểu về sự tương tác phức tạp của các phân tử đó. Trong một vài thập kỷ tới, tôi tin rằng chúng ta sẽ nhìn nhận lại một số loại thuốc độc và xâm lấn, các phương pháp điều trị mang tính hủy hoại mà chúng ta đã sử dụng để điều trị các bệnh mãn tính – cũng giống như những gì chúng ta đã nghĩ về việc các bác sĩ cách đây 200 năm sử dụng kim loại nặng để chữa bệnh.

Khi quốc gia đang trong tình trạng chật vật về chi phí chăm sóc y tế, liệu pháp tế bào gốc có tiềm năng rất to lớn. Phương pháp điều trị này, một khi trở nên phổ biến hơn, sẽ giúp giảm đáng kể chi phí điều trị. Hy vọng rằng thông qua sự kiên trì của tôi và những người đang làm việc trong lĩnh vực nghiên cứu này, một ngày nào đó nhiều bệnh mãn tính ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống sẽ chỉ còn là ký ức. Chúng ta có thể sống trong một thế giới mà ở đó trẻ em không bị chứng loạn dưỡng cơ; người bị chấn thương tủy sống có thể đi lại; người bị bệnh tim, bệnh đa xơ cứng và viêm khớp có thể trở lại cuộc sống năng động; và bệnh nhân tiểu đường không phải bị đoạn chi nữa.

Nhưng người tiên phong thường không được bước trên những con đường bằng phẳng. Có một ngạn ngữ là “Bạn có biết làm sao để phát hiện ra một người tiên phong không? Họ có

‘mũi tên’ ở trên lưng”. Tôi đã chia sẻ mũi tên của mình. Khi tôi bị thương bởi một trong số những mũi tên đó, anh trai tôi, Brian, đã nói với tôi: “Nếu em không có vài mũi tên ở phía sau, em là một anh chàng nhảm chán”.

Với một câu nói đầy khích lệ, trong một cuộc họp gần đây, Thượng nghị sĩ Joe Barton, Phó Chủ tịch Ủy ban Năng lượng và Thương mại đã nói với tôi: “Anh sẽ thắng bởi vì điều anh đang nói và làm là sự thật”.

Gần đây tôi cũng đã nói chuyện với đại diện Tan Parker, người đại diện cho vùng Flower Mound của Texas trong Cơ quan Lập pháp Texas. Đại diện Parker đã đề xuất một dự luật vào Hạ viện cho phép sử dụng tế bào gốc trưởng thành để điều trị cho những người bị bệnh giai đoạn cuối hoặc bệnh mãn tính không có bất kỳ lựa chọn điều trị nào khác. Tôi hỏi đại diện Tan cơ sở lý luận của ông là gì để đề xuất dự luật này – một dự luật sẽ phải đổi mới với các quy định của FDA và sẽ gây ra tình trạng mâu thuẫn giữa chính quyền bang Texas với chính phủ liên bang. Nếu dự luật được thông qua, nó sẽ là vấn đề gây tranh cãi giữa Texas và chính phủ liên bang.

Khi tôi hỏi đại diện Parker tại sao ông ta viết dự luật này, ông ấy nói với tôi rằng ông ấy có vài người bạn và thành viên gia đình bị những căn bệnh mãn tính đã phải ra nước ngoài để được điều trị bằng phương này và đã thành công. Ông nói rằng đối với hầu hết mọi người, việc ra nước ngoài để trị bệnh là quá khó khăn và tốn kém, và ông đã viết dự luật này cho người dân Texas để họ có quyền tự do lựa chọn phương pháp chăm sóc y tế của mình. Tôi thấy điều đó là xác thực. Quyền được sống, quyền được tự do, và quyền theo đuổi hạnh phúc là những tôn chỉ khi quốc gia này được thành lập. Tôi cảm thấy quyền tự do lựa chọn phương pháp điều trị y tế của chúng ta ngày càng giảm đi. Việc điều trị y tế nên là vấn đề giữa bác sĩ và bệnh nhân. Bác sĩ cũng nên có quyền tự do mang đến cho bệnh nhân của họ phương pháp điều trị mà họ tin là tốt nhất đối với tình trạng của bệnh nhân. Tóm lại, tôi tin rằng chúng ta cần phải khôi phục lại

quyền sống, quyền tự do, và quyền theo đuổi hạnh phúc cho đất nước này. Dự luật này nếu được thông qua, Texas sẽ tiến cả một chặng đường dài trong việc khôi phục lại quyền tự do ấy.

---

## LỜI KẾT

---

### Bác sĩ Roger Nocera

Tôi vẫn còn nhớ cái ngày tiến sĩ Neil Riordan lần đầu tiên nói về tế bào gốc trung mô, kể từ đó nó đã trở thành chủ đề chính của rất nhiều cuộc thảo luận giữa chúng tôi. Việc này đã diễn ra rất lâu trước khi chúng tôi tiến hành chữa trị cho nhiều bệnh nhân ở Costa Rica. Vào thời điểm đó, chúng tôi sử dụng tế bào CD34+ có nguồn gốc từ cuống rốn. Neil gọi chúng tôi và nói: “Roger, nếu anh không thể nhớ bất cứ thứ gì, hãy nhớ những từ này nhé – ‘tế bào gốc trung mô’”.

Neil tiếp tục: “MSCs là tế bào gốc đa năng cho việc biệt hóa các loại tế bào từ 3 lá mầm của phôi. Khả năng biệt hóa thành tất cả các dòng tế bào đơn của MSCs đã được xác định, chẳng hạn như tế bào phổi loại II trong mô phổi, tế bào vách tinh trong mô cơ, tế bào hình bầu dục trong mô gan, tế bào nền biểu bì trong mô da và các loại tế bào tiền thân khác – cung cấp bằng chứng cho thấy MSCs là một ‘chuyên gia’ chữa lành và tái tạo. Tế bào gốc trung mô có mặt ở khắp nơi vì chúng liên kết với mạch máu, định vị tại các vị trí bị tổn thương. Chúng điều chỉnh từng bước trong quá trình cân bằng nội mô (chữa lành) từ ổ viêm đến tế bào bị tổn thương, và quá trình tái lập ma trận. MSCs ức chế các tế bào trao đổi chất tích cực sản xuất các cytokine gây viêm (chẳng hạn như TNF - α và interleukin 1) và tăng sản xuất các cytokine kháng viêm (chẳng hạn như interleukin 10); và chúng ta cũng đã biết việc kích thích quá mức của quá trình viêm là một trở ngại đáng kể trong việc chữa lành các bệnh mãn tính, đặc biệt là bệnh tự miễn. MSCs là những tế bào hiến tặng phổ biến do được tự nhiên ưu đãi các đặc quyền miễn dịch. Chúng điều hòa miễn dịch, thậm chí có thể kích hoạt tính dung nạp cho các tự kháng nguyên. MSCs đã chữa lành cho các động vật

thí nghiệm bị tê liệt động mạch đùi và sự dẫn truyền thần kinh, một trong số rất nhiều lợi ích khác đang được thẩm định”.

Những việc Neil làm giống như một cuốn bách khoa toàn thư về y học tương lai. Không lâu sau đó, theo phong cách điển hình của tiến sĩ Riordan, không chỉ nói về nó, ông ta bắt đầu điều trị bệnh nhân bằng tế bào gốc trung mô ở Costa Rica, và ngay lập tức kết quả thu được là đầy hứa hẹn. Lịch sử của nền y học đầu thế kỷ 21 sẽ viết rằng Neil đóng một vai trò quan trọng trong suốt thập kỷ qua.

Là một bác sĩ chẩn đoán y khoa, tôi dự đoán cuốn sách này sẽ là y bản kinh điển về liệu pháp tế bào gốc trưởng thành. Tôi sẽ không ngạc nhiên khi nó trở thành cuốn sách bắt buộc phải đọc đối với tất cả sinh viên y khoa, bất kể chuyên khoa, bởi tôi tin rằng trong tương lai không xa, các bác sĩ sẽ bắt đầu thực hiện tế bào gốc trị liệu ở Hoa Kỳ (khi FDA nhận biết được các thử nghiệm của tiến sĩ Riordan đóng góp một giá trị đặc biệt trong lĩnh vực này).

Tôi gặp tiến sĩ Neil Riordan vào năm 2003, khi tôi đang làm việc ở trung tâm chẩn đoán hình ảnh Phoenix, Arizona. Ở đây, chúng tôi thực hiện chẩn đoán với công nghệ cao MRI, siêu âm Doppler. Một ngày kia, tôi đã gặp trường hợp một phụ nữ trung niên được chẩn đoán mắc ung thư ác tính di căn cách đây vài tháng. Hình ảnh CT của bà ấy cho thấy có các khối u lớn trong gan, phổi và xương, cùng với bệnh hạch lympho lớn. Công việc của tôi là đánh giá kết quả điều trị của bà ấy hơn 4 tháng qua bằng phương pháp CT scan thể hệ thứ 2.

Ban đầu, tôi rất bối rối vì kết quả scan không hề có khối u nào. Chúng đã biến mất. Có cái gì đó không đúng ở đây. Tôi biết căn bệnh này, chưa có phương pháp điều trị nào có thể mang đến kết quả kỳ diệu đến thế. Sau khi kiểm tra lại, tôi kết luận rằng các khối u đã thực sự biến mất. Hơn nữa, người giới thiệu là một bác sĩ y học cổ truyền. Vậy chính xác là anh ta đã làm gì với bệnh nhân này? Tôi đã nhận ra tên của bác sĩ giới thiệu, anh ta là một sinh viên của tôi khi tôi dạy về chẩn đoán y học lâm

sàng tại trường y học cổ truyền ở Phoenix. Tôi đã gọi điện cho anh ta để hỏi có phải anh ta đã từng điều trị cho bệnh nhân với khối u lympho ác tính không. Người thanh niên trẻ mới tốt nghiệp này đã trả lời hết sức tự tin. Anh ta giải thích rằng anh làm việc với tiến sĩ Neil Riordan, vào thời điểm đó đã sử dụng một quy trình phân lập tế bào tua từ máu bệnh nhân ung thư, rồi đưa vào cơ thể và kích thích chúng để làm suy yếu các tế bào khối u ác tính. Tế bào tua được hoạt hóa bởi kháng nguyên nuôi cấy để tăng sinh số lượng theo cấp số nhân trong môi trường nuôi cấy có chứa cytokine và đưa trở lại máu bệnh nhân, sau đó chúng sẽ tìm đến các hạch lympho nơi mà chúng sẽ trình diện kháng nguyên với tế bào T helper, tế bào T helper hoạt hóa tế bào T killer. Tế bào T killer sẽ nhắm vào các mục tiêu và tiêu diệt các tế bào khối u ác tính. Khi tôi kể câu chuyện này với một người bạn ở khoa Ung thư của phòng khám Mayo, họ cho biết liệu pháp tế bào tua quá mới và quá phức tạp đối với họ vào thời điểm đó, và họ đang lên kế hoạch tiến hành một số trường hợp trong tương lai. Tất cả những gì tôi biết là tiến sĩ Neil Riordan đã đi trước Mayo một bước.

Không lâu sau đó, tôi đã có cơ hội gặp Neil một cách chính thức trong khi ông gây quỹ để bắt đầu Medistem, Inc., một trong những công ty đầu tiên về công nghệ sinh học tế bào gốc của người Mỹ được hoạt động vào thời điểm đó. Chúng tôi trở thành bạn thân vì tôi ngay lập tức nhận ra tiến sĩ Riordan là một nhà bác học trong lĩnh vực y khoa. Cuối cùng, chúng tôi tìm đến Costa Rica để phỏng vấn các bác sĩ điều hành phòng thí nghiệm và phòng khám, nơi các tế bào cuống rốn CD34 của Neil được dùng cho những bệnh nhân mà các loại thuốc thông thường đã thất bại trong việc điều trị tại Hoa Kỳ.

Trong suốt thập kỷ tiếp theo, đầu tiên ở Costa Rica và sau đó ở Panama, Neil đã phát minh ra một số phác đồ điều trị tế bào gốc trưởng thành đầu tiên để điều trị bệnh đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm cơ tim giãn nở, tự kỷ, viêm da, loạn dưỡng cơ Duchenne, viêm khớp vảy nến và nhiều bệnh khác nữa. Vô số bệnh nhân đã được cải thiện chất lượng cuộc sống và

hy vọng được chữa khỏi. Phương pháp đơn giản và việc tiếp cận lâm sàng mạnh mẽ của tiến sĩ Riordan đã bổ sung thêm tính khả thi và tiềm năng ứng dụng cho liệu pháp này.

Tình bạn của chúng tôi ngày càng phát triển qua năm tháng, tôi không hề ngạc nhiên khi biết rằng Neil xuất thân từ một gia đình gồm những người tiên phong trong lĩnh vực y tế. Cha của anh ấy, bác sĩ Hugh Riordan, tiền bối của y học thay thế thuốc và liệu pháp dinh dưỡng vi lượng, đồng sự của tiến sĩ Linus Pauling – người ba lần đoạt giải Nobel. Gia đình Riordan cũng đã làm việc với những “người khổng lồ” khác trong ngành y, trong đó có bác sĩ Gladys McGarey, “mẹ đẻ” của y học toàn diện và bác sĩ Elisabeth Kübler-Ross.

Trong cuốn sách của Neil, ông trình bày kết quả cải tiến lâm sàng cùng với các thành công hấp dẫn trong việc điều trị một loạt các bệnh khó điều trị. Neil đã sớm biết rằng khả năng điều trị của MSCs phụ thuộc vào nguồn mô. Tôi còn nhớ trong nhiệm kỳ làm giám đốc y khoa tại Medistem, chúng tôi tự hào gửi tiến sĩ Thomas Ichim (trưởng khoa Khoa học của chúng tôi vào thời điểm đó) đến London để nhận cho Medistem một giải thưởng của tổ chức PubMed thế giới về khám phá tương đồng với khám phá của Neil – “Các sub phenotype siêu tạo mạch của MSCs: các tế bào tái tạo nội mạc tử cung (ERCs)”. Bài báo đó đã giành được giải thưởng cao nhất trong số hơn 30.000 bài báo được xuất bản. Nó là “những hạt giống” cho tương lai của y học thực hành và là một phần quan trọng trong việc mở ra lịch sử y học của thế kỷ 21. Neil cũng phát hiện ra rằng các tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ màng Wharton’s Jelly của dây rốn có khả năng điều trị bệnh cơ tim tốt hơn MSCs có nguồn gốc từ các nơi khác, đặc biệt là nếu được điều trị cùng với liều cao vitamin C.

Tôi đã nói về tiến sĩ Riordan trong lời mở đầu cuốn sách của tôi, Cells That Heal Us From Cradle To Grave: A Quantum Leap In Medical Science, xuất bản năm 2011, và những lời nói ấy vẫn đúng cho đến ngày hôm nay: “Tôi muốn gửi lời cảm ơn sâu sắc đến đồng nghiệp của tôi, đối tác của tôi và người bạn thân thiết

của tôi, tiến sĩ Neil Riordan, một người có tay nghề cao, một thiên tài y học, và là hiện thân thời hiện đại của tiến sĩ Edward Jenner, “cha đẻ” của miễn dịch học. Tiến sĩ Riordan là một trong những nhà khoa học quan trọng nhất của thế giới hiện nay, là người đã dạy cho tôi mọi thứ về tế bào gốc và đã nỗ lực rất nhiều để “gieo giống” cho sự tiến bộ y học trong thế kỷ này và sau đó nữa, giống như những gì người cha nổi tiếng của ông, bác sĩ Hugh Riordan, đã làm vào nửa thế kỷ trước.

*Bác sĩ Roger M. Nocera là chuyên gia hàng đầu thế giới trong việc nghiên cứu liệu pháp tế bào gốc. Ông đã nhận được bằng y khoa của Đại học Y Massachusetts Medical School và đã có hơn 35 năm kinh nghiệm.*

---

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

---

### Chương 1

1. Vieira NM, Valadares M, Zucconi E, et al. Human adipose-derived mesenchymal stromal cells injected systemically into GRMD dogs without immunosuppression are able to reach the host muscle and express human dystrophin. *Cell Transplant.* 2012; 21(7): 1407-17. doi: 10.3727/096368911X.
2. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* 2003; 2(12): 731-740.
3. Spuler S, Engel AG. Unexpected sarcolemmal complement membrane attack complex deposits on nonnecrotic muscle fibers in muscular dystrophies. *Neurology.* 1998;50(1):41-46.
4. Skuk D, Vilquin JT, Tremblay JP. Experimental and therapeutic approaches to muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol.* 2002; 15(5): 563-569.
5. Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: long-term effect. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005; 84(11): 843-850.
- 6 Ricotti V, Ridout DA, Scott E, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84(6): 698-705.
7. Ginn SL, Alexander IE, Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 - an update. *J Gene. Med.* 2013; 15(2): 65-77.

8. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005; 105(4): 1815-1822.

9. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol*. 2007; 213(2): 341-347.

10. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*. 2007; 25(11): 2739-2749.

11. Bachrach E, Perez AL, Choi YH, et al. Muscle engraftment of myogenic progenitor cells following intraarterial transplantation. *Muscle Nerve*. 2006; 34(1): 44-52.

12. Bailo M, Soncini M, Vertua E, et al. Engraftment potential of human amnion and chorion cells derived from term placenta. *Transplantation*. 2004; 78(10): 1439-1448.

13. Pelatti MV, Gomes JP, Vieira NM, et al. Transplantation of human adipose mesenchymal stem cells in non-immunosuppressed GRMD dogs is a safe procedure. *Stem Cell Rev*. 2016; 12(4): 448-53. doi: 10.1007/s12015-016-9659-3.

14. Vieira NM, Valadares M, Zucconi E, et al. Human adipose-derived mesenchymal stromal cells injected systemically into GRMD dogs without immunosuppression are able to reach the host muscle and express human dystrophin. *Cell Transplant*. 2012; 21(7): 1407-1417. doi: 10.3727/096368911X.

15. Rodriguez AM, Pisani D, Dechesne CA, et al. Transplantation of a multipotent cell population from human adipose tissue induces dystrophin expression in the immunocompetent mdx mouse. *J Exp Med*. 2005; 201(9): 1397-1405. doi: 10.1084/jem.20042224.

16. Ichim TE, Alexandrescu DT, Solano F, et al. Mesenchymal stem cells as anti-inflammatories: implications for treatment of

Duchenne muscular dystrophy. Cellular Immunol. 2010; 260(2): 75-82. doi: 10.1016/j.cellimm.2009.10.006.

17. Acibadem University. Efficacy of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Duchenne Muscular Dystrophy. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016Jul]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02285673> NLM Identifier: NCT02285673.

18. Allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cells for a single male patient with Duchenne muscular dystrophy (DMD). ClinicalTrials.gov NCT02235844.

19. Neurogen Brain and Spine Institute. Stem cell therapy in Duchenne muscular dystrophy. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016Jul]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02241434> NLM Identifier: NCT02241434.

20. University of Gaziantep; Alper Dai. Efficacy of stem cell therapy in ambulatory and non-ambulatory children with Duchenne muscular dystrophy - phase 1-2. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016Jul]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484560> NLM Identifier: NCT02484560.

21. Chaitanya Hospital, Pune; Sachin Jamadar. Study safety and efficacy of bone marrow derived autologous cells for the treatment of muscular dystrophy. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016Jul]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01834066> NLM Identifier: NCT01834066.

## Tài liệu tham khảo bổ sung

Markert CD, Atala A, Cann JK, et al., "Mesenchymal stem cells: emerging therapy for Duchenne muscular dystrophy." PM R. 2009 Jun; 1(6): 547-59. doi: 10.1016/j.pmrj.2009.02.013.

## Chương 2

1. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. N Engl J Med. 1979 Sep 27; 301(13): 687-90.
2. Hoffer LJ. Proof versus plausibility: rules of engagement for the struggle to evaluate alternative cancer therapies. CMAJ. 2001; 164(3): 351-3.
3. Padayatty SJ, Levine M. New insights into the physiology and pharmacology of vitamin C. CMAJ. 2001; 164(3): 353-5.
4. Riordan NH, Riordan HD, inventors; The Center for the Improvement of Human Functioning Int'l, Inc., assignee. Therapeutic method for the treatment of cancer. US patent 5,639,787. June 17, 1997.
5. Casciari JJ, Riordan NH, inventors; The Center for the Improvement of Human Functioning Int'l, Inc., assignee. Treatment of cancer using lipoic acid in combination with ascorbic acid. US patent 6,448,287. September 10, 2002.
6. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. Palliat Med. 2005; 19(1): 17-20.
7. Cieslak JA, Cullen JJ. Treatment of pancreatic cancer with pharmacological ascorbate. Curr Pharm Biotechnol. 2015; 16(9): 759-70.
8. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. Am J Epidemiol. 2003; 157(5): 415-23.

9. Head JF, Wang F, Elliott RL, McCoy JL. Assessment of immunologic competence and host reactivity against tumor antigens in breast cancer patients. Prognostic value and rationale of immunotherapy development. Ann N Y Acad Sci. 1993; 690: 340-2.

10. Riordan NH, Riordan HD, Meng X, Li Y, Jackson JA. Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent. Med Hypotheses. 1995; 44(3): 207-13.

11. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. Science. 2004; 306(5701): 1568-71

### **Chương 3**

1. Mayordomo JI, Zorina T, Storkus WJ, et al. Bone marrow-derived dendritic cells pulsed with synthetic tumor peptides elicit protective and therapeutic antitumor immunity. Nat Med. 1995; 1(12): 1297-302.

2. Nair SK, Snyder D, Rouse BT, Gilboa E. Regression of tumors in mice vaccinated with professional antigen-presenting cells pulsed with tumor extracts. Int J Cancer. 1997; 70(6): 706-15.

3. Hsu FJ, Benike C, Fagnoni F, et al. Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. Nat Med. 1996; 2(1): 52-8.

4. Murphy GP, Tjoa BA, Simmons SJ, et al. Phase II prostate cancer vaccine trial: report of a study involving 37 patients with disease recurrence following primary treatment. Prostate. 1999; 39(1): 54-9.

5. Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide - or tumor lysate - pulsed dendritic cells. Nat Med. 1998; 4(3): 328-32.

### **Chương 4**

1. Pai M, Spalding D, Xi F, Habib N. Autologous bone marrow stem cells in the treatment of chronic liver disease. *Int J Hepatol.* 2012; 2012: 307165. doi: 10.1155/2012/307165.
2. Li B, Cohen A, Hudson TE, et al. Mobilized human hematopoietic stem/progenitor cells promote kidney repair following ischemia reperfusion injury. *Circulation.* 2010; 121(20): 2211-2220.
3. Mendonça MV, Larocca TF, de Freitas Souza BS, et al. Safety and neurological assessments after autologous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells in subjects with chronic spinal cord injury. *Stem Cell Res Ter.* 2014; 5(6): 126.doi: 10.1186/scrt516.
4. Jiang PC, Xiong WP, Wang G, et al. A clinical trial report of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in patients with spinal cord injury. *Exp Ther Med.* Jul 2013; 6(1): 140-146.
5. Caplan AI. New era of cell-based orthopedic therapies. *Tissue Engineering Part B: Reviews.* 2009; 15(2): 195-200.
6. Hernigou P, Flouzat Lachaniette CH, Delambre J, et al. Biologic augmentation of rotator cuff repair with mesenchymal stem cells during arthroscopy improves healing and prevents further tears: A case-controlled study. *Int Orthop.* 2014; 38(9): 1811-1818. doi: 10.1007/s00264-014-2391-1.
7. Emadeddin M, Ghorbani Liastani M, Fazeli R, et al. Long-term follow-up of intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in patients with knee, ankle, or hip osteoarthritis. *Arch Iran Med.* Jun 2015; 18(6): 336-344. doi: 012157/AIM.0010.
8. Bonab MM, Sahraian MA, Aghsaie A, et al. Autologous mesenchymal stem cell therapy in progressive multiple sclerosis: an open label study. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2012; 7(6): 407-414.

9. Connick P, Kolappan M, Patani R, et al. The mesenchymal stem cells in multiple sclerosis (MSCIMS) trial protocol and baseline cohort characteristics: An open-label pre-test: Post-test study with blinded outcome assessments. *Trials*. 2011; 12(1).
10. Connick P, Kolappan M, Crawley C, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol*. 2012; 11(2): 150-156.
11. Yamout B, Hourani R, Salti H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Neuroimmunol*. 2010; 227(1-2): 185-189. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.07.013.
12. Sharma A, Sane H, Badhe P, et al. A clinical study shows safety and efficacy of Autologous bone marrow mononuclear cell therapy to improve quality of life in muscular dystrophy patients. *Cell Transplant*. 2013; 22(1): 127-138. doi: 10.3727/096368913X672136.
13. Saito F, Nakatani T, Iwase M, et al. Spinal cord injury treatment with intrathecal autologous bone marrow stromal cell transplantation: the first clinical trial case report. *J Trauma*. 2008; 64(1): 53-59. doi: 10.1097/TA.0b013e31815b847d.
14. Karamouzian S, Nematollahi-Mahani SN, Nakhaee N, Eskandary H. Clinical safety and primary efficacy of bone marrow mesenchymal cell transplantation in subacute spinal cord injured patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; 114(7): 935-939. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.02.003.
15. Mendonça MV, Larocca TF, de Freitas Souza BS, et al. Safety and neurological assessments after autologous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells in subjects with chronic spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther*. 2014; 5(6): 126. doi: 10.1186/scrt516.

16. Jiang PC, Xiong WP, Wang G, et al. A clinical trial report of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in patients with spinal cord injury. *Exp Ther Med.* 2013; 6(1): 140-146.
17. Syková E, Homola A, Mazanec R, et al. Autologous bone marrow transplantation in patients with Subacute and chronic spinal cord injury. *Cell Transplant.* 2006; 15(8): 675-687.
18. Geffner LF, Santacruz P, Izurieta M, et al. Administration of Autologous bone marrow stem cells into spinal cord injury patients via multiple routes is safe and improves their quality of life: Comprehensive case studies. *Cell Transplant.* 2008; 17(12): 1277-1293.
19. Yoon SH, Shim YS, Park YH, et al. Complete cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplantation and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: phase I/II clinical trial spinal. *Stem Cells.* 2007; 25(8): 2066-2073.
20. Orozco L, Munar A, Soler R, et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study. *Transplantation.* 2013; 95(12): 1535-1541. doi: 10.1097/TP.0b013e318291a2da.
21. Emadeddin M, Ghorbani Liastani M, Fazeli R, et al. Long-term follow-up of intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in patients with knee, ankle, or hip osteoarthritis. *Arch Iran Med.* 2015; 18(6): 336-344. doi: 012157/AIM.0010.
22. Davatchi F, Abdollahi BS, Mohyeddin M, Shahram F, Nikbin B. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Preliminary report of four patients. *Int J Rheum Dis.* 2011; 14(2): 211-215. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01599.x.

23. Centeno CJ, Busse D, Kisiday J, et al. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. *Pain Physician*. 2008; 11(3): 343-53
24. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. (4): CD007888. doi: 10.1002/14651858.CD007888.pub2.
25. Ichim TE, Solano F, Lara F, et al. Combination stem cell therapy for heart failure. *Int Arch Med*. 2010; 3(1): 5. doi: 10.1186/1755-7682-3-5.
26. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic, R et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*. 2003; 107(18): 2294-2302.
27. Mathiasen AB, Qayyum AA, Jørgensen E, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: A randomized placebo-controlled trial (MSC-HF trial). *Eur Heart J*. 2015; 36(27): 1744-1753. doi: 10.1093/eurheartj/ehv136.
28. Patel AN, Geffner L, Vina RF, et al. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 130(6): 1631-1638.e2.
29. Pätilä T, Lehtinen M, Vento A, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in ischemic heart failure: A prospective, controlled, randomized, double-blind study of cell transplantation combined with coronary bypass. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33(6): 567-574. doi: 10.1016/j.healun.2014.02.009.
30. Falanga V, Iwamoto S, Chartier M, et al. Autologous bone Marrow-Derived cultured Mesenchymal stem cells delivered in

a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Eng.* 2007; 13(6): 1299-1312.

31. Yoshikawa T, Mitsuno H, Nonaka I, et al. Wound therapy by marrow mesenchymal cell transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 121(3): 860-877. doi: 10.1097/01.prs.0000299922.96006.24.

32. Jain P, Perakath B, Jesudason MR, Nayak S. The effect of autologous bone marrow-derived cells on healing chronic lower extremity wounds: Results of a randomized controlled study. *Ostomy Wound Manage.* 2011; 57: 38-44.

33. Sharma A, Gokulchandran N, Chopra G, et al. Administration of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in children with incurable neurological disorders and injury is safe and improves their quality of life. *Cell Transplant.* 2012; 21 Suppl: S79-90. doi: 10.3727/096368912X633798.

34. Sharma A, Gokulchandran N, Sane H, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: an open label proof of concept study. *Stem Cells Int.* 2013; 2013: 623875. doi: 10.1155/2013/623875.

35. Gobbi A, Karnatzikos G, Scotti C, et al. One-step cartilage repair with bone marrow aspirate concentrated cells and collagen matrix in full-thickness knee cartilage lesions: results at 2-year follow-up. *Cartilage.* 2011; 2(3): 286-299. doi: 10.1177/1947603510392023.

36. Centeno C, Busse D, Kisiday J, Keohan C, Freeman M, Karli D. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. *Pain Physician.* 2008; 11(3): 343-53.

37. Stein BE, Stroh DA, Schon LC. Outcomes of acute Achilles tendon rupture repair with bone marrow aspirate concentrate

augmentation. *Int Orthop.* 2015; 39(5): 901-905. doi: 10.1007/s00264-015-2725-7.

38. McKenna RW, Riordan NH. Minimally invasive autologous bone marrow concentrate stem cells in the treatment of the chronically injured Achilles tendon: a case report. *CellR4.* 2014; 2(4): e1100.

39. Ellera Gomes JL, da Silva RC, Silla LM, Abreu MR, Pellanda R. Conventional rotator cuff repair complemented by the aid of mononuclear autologous stem cells. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 20(2): 373-377.

40. Hernigou P, Flouzat Lachaniette CH, Delambre J, et al. Biologic augmentation of rotator cuff repair with mesenchymal stem cells during arthroscopy improves healing and prevents further tears: A case-controlled study. *Int Orthop.* 2014; 38(9): 1811-1818. doi: 10.1007/s00264-014-2391-1.

41. Campbell KJ, Boykin RE, Wijdicks CA, et al. Treatment of a hip capsular injury in a professional soccer player with platelet-rich plasma and bone marrow aspirate concentrate therapy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013; 21(7): 1684-1688. doi: 10.1007/s00167-012-2232-y.

42. Umemura T, Nishioka K, Igarashi A, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell implantation induces angiogenesis and bone regeneration in a patient with compartment syndrome. *Circ J.* 2006; 70: 1362-1364.

43. Hernigou P, Poignard A, Beaujean F, Rouard H. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87(7): 1430.

44. Giannotti S, Trombi L, Bottai V, et al. Use of Autologous human mesenchymal Stromal cell/fibrin clot constructs in upper limb non-unions: long-term assessment. *PLoS ONE.* 2013; 8(8): e73893. doi: 10.1371/journal.pone.0073893.

45. Ripa RS, Haack-Sørensen M, Wang Y, et al. Bone marrow derived mesenchymal cell mobilization by granulocyte-colony stimulating factor after acute myocardial infarction: results from the stem cells in myocardial infarction (STEMMI) trial. *Circulation*. 2007; 116(11\_suppl): I-24-I-30.
46. Lamirault G, de Bock E, Roncalli J, et al. Sustained quality of life improvement after intracoronary injection of autologous bone marrow cells in the setting of acute myocardial infarction: Results from the BONAMI trial. *Qual Life Res*. July 2016.
47. Chen SL, Fang WW, Ye F, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94: 92-95.
48. Choudry F, Hamshere S, Saunders N, et al. A randomized double-blind control study of early intracoronary autologous bone marrow cell infusion in acute myocardial infarction: the REGENERATEAMI clinical trial. *Eur Heart J*. 2015; 37(3): 256-263. doi: 10.1093/eurheartj/ehv493.
49. Peng L, Xie DY, Lin BL, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: Short-term and long-term outcomes. *Hepatology*. 2011; 54(3): 820-828. doi: 10.1002/hep.24434.
50. Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Bagheri M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mesenchymal stem cell transplantation in decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2013 Nov; 33(10): 1490-6. doi: 10.1111/liv.12228.
51. Amer ME, El-Sayed SZ, El-Kheir WA, et al. Clinical and laboratory evaluation of patients with endstage liver cell failure injected with bone marrow-derived hepatocyte-like cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23(10): 936-941. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283488b00.

52. Venkataramana NK, Kumar SK, Balaraju S, et al. Open-labeled study of unilateral autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in Parkinson's disease. *Transl Res*. 2010; 155(2): 62-70. doi: 10.1016/j.trsl.2009.07.006.

53. Geffner L, Montenegro X, Bassanini M, et al. Transplant of autologous bone marrow stem cells into Parkinson's disease patients is safe and may improve their quality of life. XVIII World Federation of Neurology Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. *Parkinson's Disease and Related Disorders*. 2009; 15(S2): 124.

54. Bhansali A, Asokumar P, Walia R, et al. Efficacy and safety of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled study. *Cell Transplant*. 2014; 23(9): 1075-1085.

55. Wu Z, Cai J, Chen J, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell infusion and hyperbaric oxygen therapy in type 2 diabetes mellitus: An open-label, randomized controlled clinical trial. *Cytotherapy*. 2014; 16(2): 258-265. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.10.004.

56. Mesples A, Majeed N, Zhang Y, Hu X. Early immunotherapy using autologous adult stem cells reversed the effect of anti-pancreatic islets in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus: preliminary results. *Med Sci Monit*. 2013; 19: 852-857. doi: 10.12659/MSM.889525.

57. Park SS, Bauer G, Abedi M, et al. Intravitreal autologous bone marrow cd34+ cell therapy for ischemic and degenerative retinal disorders: preliminary phase 1 clinical trial findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 56(1): 81-89. doi: 10.1167/iovs.14-15415.

58. Weiss JN, Levy S, Benes SC. Stem cell ophthalmology treatment study (SCOTS) for retinal and optic nerve diseases: a case report of improvement in relapsing auto-immune optic

neuropathy. *Neural Regen Res.* 2015; 10(9): 1507. doi: 10.4103/1673-5374.165525.

59. Mazzini L, Ferrero I, Luparello V, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a phase I clinical trial. *Exp Neurol.* 2010; 223(1): 229-237. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.08.007.

60. Duijvestein M, Vos AC, Roelofs H, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study. *Gut.* 2010; 59(12): 1662-1669. doi: 10.1136/gut.2010.215152.

61. Ciccocioppo R, Bernardo ME, Sgarella A, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2011; 60(6): 788-798. doi: 10.1136/gut.2010.214841.

62. Benedict XVI. Address to the participants in the Symposium on the topic: "Stem Cells: what is the future for therapy?" organized by the Pontifical Academy for Life. September 16, 2006. <[http://w2.vatican.va/content/benedict-xvi/en/speeches/2006/september/documents/hf\\_ben-xvi\\_spe\\_20060916\\_pav.html](http://w2.vatican.va/content/benedict-xvi/en/speeches/2006/september/documents/hf_ben-xvi_spe_20060916_pav.html)> Accessed August 2016.

63. Congregation for the Doctrine of the Faith. Instruction *Dignitas Personae* on Certain Bioethical Questions. September 8, 2008; 32. <[http://www.vatican.va/roman\\_curia/congregations/cfaith/documents/rc\\_con\\_cfaith\\_doc\\_20081208\\_dignitas-personae\\_en.html](http://www.vatican.va/roman_curia/congregations/cfaith/documents/rc_con_cfaith_doc_20081208_dignitas-personae_en.html)> Accessed August 2016.

64. Benedict XVI. Address of His Holiness Benedict XVI to participants in the International Conference promoted by the Pontifical Council for Culture. November 12, 2011. <[https://w2.vatican.va/content/benedict-xvi/en/speeches/2011/november/documents/hf\\_ben-xvi\\_spe\\_20111112\\_stemcells.html](https://w2.vatican.va/content/benedict-xvi/en/speeches/2011/november/documents/hf_ben-xvi_spe_20111112_stemcells.html)> Accessed August 2016.

65. Los Angeles Times. Vatican signs deal to collaborate on adult stem cell research. October 20, 2011. <<http://articles.latimes.com/2011/oct/20/business/la-fi-vatican-stem-cells-20111020>> Accessed August 2016.

66. Ichim T, Riordan NH, Stroncek DF. The king is dead, long live the king: entering a new era of stem cell research and clinical development. *J Transl Med.* 2011; 9: 218. doi: 10.1186/1479-5876-9-218.

67. Henning RJ, Abu-Ali H, Balis JU, Morgan MB, Willing AE, Sanberg PR. Human umbilical cord blood mononuclear cells for the treatment of acute myocardial infarction. *Cell Transplant.* 2004; 13(7-8): 729-39.

68. Stone LL, Xiao F, Rotshafer J, et al. Amelioration of ischemic brain injury in rats with human umbilical cord blood stem cells: Mechanisms of action. *Cell Transplant.* 2016 Mar 18. [Epub ahead of print]

69. Riordan NH, Ichim TE. Immune privilege of cord blood. In: Bhattacharya N, Stubblefeld P, eds. *Regenerative Medicine Using Pregnancy-Specific Biological Substances.* New York, NY: Springer; 2010: 307-319.

## Chương 5

1. Stelnicki EJ, Chin GS, Gittes GK, Longaker MT. Fetal wound repair: where do we go from here? *Semin Pediatr Surg.* 1999; 8(3): 124-30.

2. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991 Sep; 9(5): 641-50.

3. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(7): 1185-9.

4. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res.* 2004; 95: 343-353.

5. Watt SM, Gullo F, van der Garde M, et al. The angiogenic properties of mesenchymal stem/stromal cells and their therapeutic potential. *Br Med Bull.* 2013; 108: 25-53. doi: 10.1093/bmb/ldt031.
6. Caplan AI. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. *J Pathol.* 2009; 217(2): 318-24. doi: 10.1002/path.2469.
7. Alt EU, Senst C, Murthy SN, et al. Aging alters tissue resident mesenchymal stem cell properties. *Stem Cell Res.* 2012 Mar; 8(2): 215-25. doi: 10.1016/j.scr.2011.11.002.
8. Chang HX, Yang L, Li Z, Chen G, Dai G. Age-related biological characterization of mesenchymal progenitor cells in human articular cartilage. *Orthopedics.* 2011; 34(8): e382-8. doi: 10.3928/01477447-20110627-06.
9. Stolzing A, Jones E, McGonagle D, Scutt A. Age-related changes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells: consequences for cell therapies. *Mech Ageing Dev.* 2008; 129(3): 163-73. doi: 10.1016/j.mad.2007.12.002.
10. Riordan NH, Ichim TE, Min WP, et al. Non-expanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis. *J Transl Med.* 2009; 7: 29. doi: 10.1186/1479-5876-7-29.
11. Rodriguez JP, Murphy MP, Hong S, et al. Autologous stromal vascular fraction therapy for rheumatoid arthritis: rationale and clinical safety. *Int Arch Med.* 2012; 5: 5. doi: 10.1186/1755-7682-5-5.
12. Ichim TE, Harman RJ, Min WP, et al. Autologous stromal vascular fraction cells: a tool for facilitating tolerance in rheumatic disease. *Cell Immunol.* 2010; 264(1): 7-17. doi: 10.1016/j.cellimm.2010.04.002.
13. Makary MA and Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ.* 2016; 353: i2139. doi: 10.1136/bmj.i2139.

14. O'Donoghue K, Chan J, de la Fuente J, et al. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. *Lancet*. 2004; 364(9429): 179-82.
15. Johnson, KL, Samura O, Nelson JL, McDonnel M d WM, Bianchi DW. Significant fetal cell microchimerism in a nontransfused woman with hepatitis C: Evidence of long-term survival and expansion. *Hepatology*. 2002 Nov; 36(5): 1295-7.
16. Khosrotehrani K and Bianchi DW. Multi-lineage potential of fetal cells in maternal tissue: a legacy in reverse. *J Cell Sci*. 2005 15; 118(Pt 8): 1559-63.
17. Turco AE, Bambara LM. Pregnancy, microchimerism and autoimmunity: an update. *Lupus*. 2004; 13(9): 659-60.
18. Guthrie KA, Dugowson CE, Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2010; 62(7): 1842-8. doi: 10.1002/art.27459.
19. McArdle PF, Pollin TI, O'Connell JR, et al. Does having children extend life span? A genealogical study of parity and longevity in the Amish. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61(2): 190-5.
20. Han X, Meng X, Yin Z, et al. Inhibition of intracranial glioma growth by endometrial regenerative cells. *Cell Cycle*. 2009; 8(4): 606-10.
21. Ganta C, Chiyo D, Ayuzawa R, et al. Rat umbilical cord stem cells completely abolish rat mammary carcinomas with no evidence of metastasis or recurrence 100 days post-tumor cell inoculation. *Cancer Res*. 2009; 69(5): 1815-20. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2750.
22. Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, et al. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a

systematic review and meta-analysis of clinical trials. PLoS One. 2012; 7(10): e47559. doi: 10.1371/journal.pone.0047559.

## Chương 6

1. Grayson J. Microcirculation: Blood-vessel interactions systems in special tissues 1. Oxygen Supply to the Spinal Cord and Its Autoregulation. Erdmann W et al. Springer Science & Business Media; 2012; 13.5
2. Purves MJ. The physiology of the cerebral circulation. CUP Archive; May 25, 1972.
3. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. Hepatology. 2006 Feb; 43 (2 Suppl 1): S45-53.
4. Michalopoulos GK. Liver regeneration: alternative epithelial pathways. Int J Biochem Cell Biol. 2011 Feb; 43(2): 173-9. doi: 10.1016/j.biocel.2009.09.014.
5. Thron AK. Vascular anatomy of the spinal cord: Radioanatomy as the key to diagnosis and treatment. Springer; 2016.
6. Hagg T, Oudega M. Degenerative and spontaneous regenerative processes after spinal cord injury. Journal of neurotrauma. 2006; 23(3-4): 264-280.
7. Simpson LA, Eng JJ, Hsieh JT, et al. Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Scire Research T. The health and life priorities of individuals with spinal cord injury: a systematic review. JNeurotrauma. 2012; 29(8): 1548-1555.
8. Kang KS, Kim SW, Oh YH, et al. A 37-year-old spinal cord-injured female patient, transplanted of multipotent stem cells from human UC blood, with improved sensory perception and mobility, both functionally and morphologically: a case study. Cytotherapy. 2005; 7(4): 368-373
9. Li HJ, Liu HY, Zhao ZM, et al. [Transplantation of human umbilical cord stem cells improves neurological function

recovery after spinal cord injury in rats]. Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao. Acta Academiae Medicinae Sinicae. 2004; 26(1): 38-42.

10. Zhao ZM, Li HJ, Liu HY, et al. Intraspinal transplantation of CD34+ human umbilical cord blood cells after spinal cord hemisection injury improves functional recovery in adult rats. Cell Transplant. 2004; 13(2): 113-22.

11. Nishio Y, Koda M, Kamada T, et al. The use of hemopoietic stem cells derived from human umbilical cord blood to promote restoration of spinal cord tissue and recovery of hindlimb function in adult rats. Journal of neurosurgery. J Neurosurg Spine. 2006 Nov; 5(5): 424-33.

12. Cízková D, Rosocha J, Vanický I, Jergová S, Cízek M. Transplants of human mesenchymal stem cells improve functional recovery after spinal cord injury in the rat. Cell Mol Neurobiol. 2006 Oct Nov; 26(7-8): 1167-80.

13. Saito F, Nakatani T, Iwase M, et al. Spinal cord injury treatment with intrathecal autologous bone marrow stromal cell transplantation: the first clinical trial case report. J Trauma. 2008 Jan; 64(1): 53-9. doi: 10.1097/TA.0b013e31815b847d.

14. Geffner LF, Santacruz P, Izurieta M, et al. Administration of autologous bone marrow stem cells into spinal cord injury patients via multiple routes is safe and improves their quality of life: comprehensive case studies. Cell Transplant. 2008; 17(12): 1277-93.

15. Yang CC, Shih YH, Ko MH, Hsu SY, Cheng H, Fu YS. Transplantation of human Umbilical Mesenchymal stem cells from Wharton's jelly after complete transection of the rat spinal cord. PLoS One. 2008; 3(10): e3336. doi: 10.1371/journal.pone.0003336.

16. Kim JW, Ha KY, Molon JN, Kim YH. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for chronic spinal cord

injury in rats: comparative study between intralesional and intravenous transplantation. *Spine*. 2013; 38(17): E1065-1074. doi: 10.1097/BRS.0b013e31829839fa.

17. Boido M, Garbossa D, Fontanella M, Ducati A, Vercelli A. Mesenchymal stem cell transplantation reduces glial cyst and improves functional outcome after spinal cord compression. *World neurosurg*. 2014; 81(1): 183-190. doi: 10.1016/j.wneu.2012.08.014.

18. Park SI, Lim JY, Jeong CH, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell therapy promotes functional recovery of contused rat spinal cord through enhancement of endogenous cell proliferation and oligogenesis. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 362473. doi: 10.1155/2012/362473.

19. Li J, Lepski G. Cell transplantation for spinal cord injury: a systematic review. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 786475. doi: 10.1155/2013/786475.

20. Clínica Las Condes. LIT INNOVA CORFO. Autologous mesenchymal stem cells in spinal cord injury (SCI) patients (MSC-SCI). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01694927> NLM Identifier: NCT01694927.

21. Pharmicell Co, Ltd. Safety and efficacy of autologous mesenchymal stem cells in chronic spinal cord injury. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01676441> NLM Identifier: NCT01676441.

22. Limin Rong, Sun Yat-Sen University. Umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation to patients with spinal cord injury. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD):

National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0248144> NLM Identifier: NCT02481440.

23. Hospital Sao Rafael; Ricardo Ribeiro dos Santos. Evaluation of autologous mesenchymal stem cell transplantation in chronic spinal cord injury: a pilot study. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02152657> NLM Identifier: NCT02152657.

24. Administration of Expanded Autologous Adult Bone Marrow Mesenchymal Cells in Established Chronic Spinal Cord Injuries. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02570932> NLM Identifier: NCT02570932.

25. Liu J, Han D, Wang Z, et al. Clinical analysis of the treatment of spinal cord injury with umbilical cord mesenchymal stem cells. *Cytotherapy*. 2013; 15(2): 185-191.

26. Mendonca MV, Larocca TF, de Freitas Souza BS, et al. Safety and neurological assessments after autologous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells in subjects with chronic spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther*. 2014; 5(6): 126. doi: 10.1186/scrt516.

27. Jiang PC, Xiong WP, Wang G, et al. A clinical trial report of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in patients with spinal cord injury. *Exp Ther Med*. 2013; 6(1): 140-146.

28. Ichim TE, Solano F, Lara F, et al. Feasibility of combination allogeneic stem cell therapy for spinal cord injury: a case report. *Int Arch Med*. 2010; 3:30. doi: 10.1186/1755-7682-3-30.

## **Tài liệu tham khảo bổ sung**

Roussos I, Rodriguez M, Villan D, Ariza A, Rodriguez L, Garcia J. Development of a rat model of spinal cord injury and cellular transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37(9): 4127-30.

Mansilla E, Marin GH, Sturla F, et al. Human mesenchymal stem cells are tolerized by mice and improve skin and spinal cord injuries. *Transplant Proc.* 2005; 37(1): 292-4.

Bakshi A, Barshinger AL, Swanger SA, et al. Lumbar puncture delivery of bone marrow stromal cells in spinal cord contusion: a novel method for minimally invasive cell transplantation. *J Neurotrauma.* 2006; 23(1): 55-65.

Vaquero J, Zurita M, Oya S, Santos M. Cell therapy using bone marrow stromal cells in chronic paraplegic rats: systemic or local administration? *Neurosci Lett.* 2006; 398(1-2): 129-34.

Yano S, Kuroda S, Lee JB, et al. In vivo fluorescence tracking of bone marrow stromal cells transplanted into a pneumatic injury model of rat spinal cord. *J Neurotrauma.* 2005; 22(8): 907-18.

Park HC, Shim YS, Ha Y, et al. Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Tissue Eng.* 2005; 11(5-6): 913-22.

Newman MB, Davis CD, Kuzmin-Nichols N, Sanberg PR. Human umbilical cord blood (HUCB) cells for central nervous system repair. *Neurotox Res.* 2003; 5(5): 355-68.

Lee J, Kuroda S, Shichinohe H, Ikeda J, et al. Migration and differentiation of nuclear fluorescelabeled bone marrow stromal cells after transplantation into cerebral infarct and spinal cord injury in mice. *Neuropathology.* 2003; 23(3): 169-80.

Akiyama Y, Radtke C, Honmou O, Kocsis JD. Remyelination of the spinal cord following intravenous delivery of bone marrow cells. *Glia*. 2002; 39(3): 229-36.

## **Chương 7**

### **Chú thích trong phần phỏng vấn**

1. Johnson SP, Catania JM, Harman RJ, Jensen ED. Adipose-derived stem cell collection and characterization in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*). *Stem Cells Dev*. 2012 Nov 1; 21(16): 2949-57. doi: 10.1089/scd.2012.0039.
2. Harman RJ. Stem cell therapy in veterinary dermatology. *Vet Dermatol*. 2013 Feb; 24(1): 90-6.e23-4. doi: 10.1111/vde.12000.
3. Harman RJ, Carlson K, Gaynor J, et al. A prospective, randomized, masked, and placebo-controlled efficacy study of intraarticular allogeneic adipose stem cells for the treatment of osteoarthritis in dogs. *Front Vet Sci*. 2016; 3:81. doi: 10.3389/fvets.2016.00081.
4. Ichim T, Harman R, Ming W, et al. Autologous stromal vascular fraction cells: A tool for facilitating tolerance in rheumatic disease. *Cell Imm*. 2010; 264: 7-17.
5. Ichim T, Solano F, Lara F, Paris E, Ugalde F, Rodriguez J, Minev B, Bogin V, Ramos F, Woods E, Murphy M, Patel A, Harman R, Riordan N. Feasibility of combination allogeneic stem cell therapy for spinal cord injury: a case report. *Int Arch Med*, 3:30, 2010.
6. Riordan N, Ichim T, Harman R et al. Non-expanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis. *Journal of Translational Medicine*, 7:29, 24 April, 2009.
7. Rodriguez J, Murphy M, Madrigal M, March K, Minev B, Harman R, Chen C, Berrocal R, Marleau A, Riordan N.

Autologous stromal vascular fraction therapy for rheumatoid arthritis: rationale and clinical safety. Int Arch Med, 5:5, 2012.

8. Wood J, Chung D, Park S, et al. Periocular and intra-articular injection of canine adipose-derived mesenchymal stem cells: An in vivo imaging and migration study. Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2011; 28(3): 307–17.

9. Arzi B, Mills-Ko E, Verstraete FJM, et al. Therapeutic efficacy of fresh, Autologous Mesenchymal stem cells for severe refractory Gingivostomatitis in cats. 2015; 5(1).

10. Pérez-Merino E, Usón-Casaús J, Duque-Carrasco J, et al. Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: Endoscopic and histological outcomes. Veterinary journal (London, England : 1997). 2015; 206(3): 391-7.

11. Harman R, Carlson K, Gaynor J, et al. A prospective, Randomized, masked, and placebo-controlled efficacy study of Intraarticular Allogeneic Adipose stem cells for the treatment of osteoarthritis in dogs. 2016; 3.

Tài liệu tham khảo bổ sung cho phần phỏng vấn: Các công bố của VetStem Peer-Reviewed

Astor D, Hoelzler M, Harman R, Bastian R. Patient factors influencing the concentration of stromal vascular fraction (SVF) for adipose-derived stromal cell (ASC) therapy in dogs. Can J Vet Res, 77: 177-182.

Black L, Gaynor J, Harman R, et al. Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter controlled trial. Vet Ther, 8:4:272-284, Winter 2007.

Black L, Gaynor J, Harman R, et al. Effect of intraarticular injections of autologous adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of chronic osteoarthritis of the elbow joint in dogs. *Vet Ther*, 9:3, Fall 2008.

Brown G, Harman R, Black L. Adipose-derived stem cell therapy for severe muscle tears in working german shepherds: Two case reports. *Stem Cells Disc*, 2(2): 41-44, 2012.

Harman R, Carlson K, Gaynor J, et al. A prospective, randomized, masked, and placebo-controlled efficacy study of intraarticular allogeneic adipose stem cells for the treatment of osteoarthritis in dogs. *Front Vet Sci*, 3: 81.

Harman R. One medicine: a development model for cellular therapy of diabetes. *Clin Trans Med*. 5(suppl 1): 26.

Johnson S, Catania J, Harman R, Jensen E. Adipose-derived stem cell collection and characterization in bottlenose dolphins (*Tursiops truncates*), *Stem Cells Dev*, 2012; Apr 24 Epub.

Meirelles L, Sand T, Harman R et al. MSC frequency correlates with blood vessel density in equine adipose tissue. *Tis Eng*, 15(2), 221-29, 2009.

Norbert K, Harman R. (2013) FDA's possible regulation of veterinary stem cell therapy, in *FDA's Regulation of Veterinary Drug Products* (Eds C Hughes-Coons and K Norbert), Food and Drug Law Institute, Washington, D.C., 82-85.

Harman R. (2015) The market for stem cell medicine for domestic and high value animals, in *Stem Cells in Regenerative Medicine – Science, Regulation, and Business Strategies* (Eds. A Vertes, N Qureshi, A Caplan, L Babiss), Wiley, Chichester, UK.

Harman R. (2015) Stem cell veterinary medicines, in *Stem Cells in Regenerative Medicine – Science, Regulation, and Business Strategies* (Eds. A Vertes, N Qureshi, A Caplan, L Babiss), Wiley, Chichester, UK.

Nixon A, Dahlgren L, Haupt J, et al. Effect of adipose-derived nucleated cell fractions on tendon repair in a collagenase-induced tendinitis model. Am J Vet Res, 69: 526-37, 2008.

Rich FR. (2014) Single-center study of 83 horses with suspensory injuries treated with adipose derived stem and regenerative cells. Stem Cell Disc 4: 44-55.

### **Chú thích chương**

1. Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E, et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. Nature. 2003; 422(6933): 688-94.
2. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol. 2014 Aug; 10(8): 469-82. doi: 10.1038/nrneurol.2014.121.
3. Poloni G, Minagar A, Haacke EM, Zivadinov R, et al. Recent developments in imaging of multiple sclerosis. Neurologist. 2011 Jul; 17(4): 185-204. doi: 10.1097/NRL.0b013e31821a2643.
4. Burt RK, Traynor AE. Hematopoietic stem cell transplantation: A new therapy for autoimmune disease. Stem Cells. 1999; 17(6): 366-72.
5. Tanasescu R, Ionete C, Chou IJ, Constantinescu CS. Advances in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Biomed J. 2014; 37(2): 41-49. doi: 10.4103/2319-4170.130440.
6. Rodgers JM, Robinson AP, Miller SD. Strategies for protecting oligodendrocytes and enhancing remyelination in multiple sclerosis. Discov Med. 2013; 16(86): 53-63.
7. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. J Cell Physiol. 2007; 213(2): 341-347.

8. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*. 2007; 25(11): 2739-2749.

9. Xiao J, Yang R, Biswas S, Qin X, Zhang M, Deng W. Mesenchymal stem cells and induced pluripotent stem cells as therapies for multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(5): 9283-9302. doi: 10.3390/ijms16059283.

10. Al Jumah MA, Abumaree MH. The immunomodulatory and neuroprotective effects of mesenchymal stem cells (MSCs) in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE): a model of multiple sclerosis (MS). *Int J Mol Sci*. 2012; 13(7): 9298-9331. doi: 10.3390/ijms13079298.

11. Payne NL, Sun G, McDonald C, et al. Distinct immunomodulatory and migratory mechanisms underpin the therapeutic potential of human mesenchymal stem cells in autoimmune demyelination. *Cell Transplant*. 2013; 22(8): 1409-1425. doi: 10.3727/096368912X657620.

12. Burt RK, Cohen BA, Russell E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: Failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood*. 2003 Oct 1; 102(7): 2373-8.

13. Connick P, Kolappan M, Patani R, et al. The mesenchymal stem cells in multiple sclerosis (MSCIMS) trial protocol and baseline cohort characteristics: An open-label pre-test: Post-test study with blinded outcome assessments. *Trials*. 2011 Mar 2; 12:62. doi: 10.1186/1745-6215-12-62.

14. Ardestiry Lajimi A, Hagh MF, Saki N, Mortaz E, Soleimani M, Rahim F. Feasibility of cell therapy in multiple sclerosis: a systematic review of 83 studies. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013; 7(1): 15-33.

15. Bonab MM, Sahraian MA, Aghsaie A, et al. Autologous mesenchymal stem cell therapy in progressive multiple sclerosis: an open label study. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2012; 7(6): 407-414.
16. Connick P, Kolappan M, Crawley C, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol.* 2012; 11(2): 150-156. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70305-2.
17. Yamout B, Hourani R, Salti H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Neuroimmunol.* 2010; 227(1-2): 185-189. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.07.013.
18. Northwestern University; Richard Burt, MD. Stem cell therapy for patients with multiple sclerosis failing alternate approved therapy- a randomized study. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00273364> NLM Identifier: NCT00273364.
19. Translational Biosciences. Feasibility study of human umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in patients with multiple sclerosis. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02034188> NLM Identifier: NCT02034188.
20. University of Louisville. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of multiple sclerosis. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00497952> NLM Identifier: NCT00497952.

21. Karolinska Institutet; Ellen Iacobaeus. Mesenchymal stem cells for multiple sclerosis. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730547> NLM Identifier: NCT01730547.

22. University Hospital, Toulouse. MEsenchymal StEm Cells for Multiple Sclerosis (MESEMS). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02403947> NLM Identifier: NCT02403947.

23. The Cleveland Clinic. Autologous mesenchymal stem cell (msc) transplantation in MS. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00813969> NLM Identifier: NCT00813969.

24. Riordan NH, Ichim TE, Min WP, et al. Non-expanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis. J Transl Med. 2009 Apr 24; 7: 29. doi: 10.1186/1479-5876-7-29.

25. Translational Biosciences. Feasibility study of human umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in patients with multiple sclerosis. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02034188> NLM Identifier: NCT02034188

## Chương 8

1. Yeh ET, Zhang S, Wu HD, Körbling M, Willerson JT, Estrov Z. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34+ - enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells,

and smooth muscle cells *in vivo*. *Circulation*. 2003; 108(17): 2070-3.

2. Zhang S, Wang D, Estrov Z, Raj S, Willerson JT, Yeh ET. Both cell fusion and transdifferentiation account for the transformation of human peripheral blood CD34-positive cells into cardiomyocytes *in vivo*. *Circulation*. 2004; 110(25): 3803-7.

3. Ma N, Stamm C, Kaminski A, et al. Human cord blood cells induce angiogenesis following myocardial infarction in NOD/scid-mice. *Cardiovasc Res*. 2005; 66(1): 45-54.

4. Takahashi T, Lord B, Schulze PC, et al. Ascorbic acid enhances differentiation of embryonic stem cells into cardiac myocytes. *Circulation*. 2003; 107(14): 1912-6.

5. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar L, Reganon E, et al. Inflammatory markers in stable heart failure and their relationship with functional class. *Int J Cardiol*. 2008; 129(3): 388-393.

6. Alonso-Martínez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbieta-Echezarreta M, Gonzalez-Arencibia C. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Failure*. 2002; 4(3): 331-336.

7. Satoh M, Minami Y, Takahashi Y, Nakamura M. Immune modulation: Role of the inflammatory cytokine cascade in the failing human heart. *Curr Heart Fail Rep*. 2008; 5(2): 69-74.

8. Le Blanc K, Ringdén O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med*. 2007; 262(5): 509-525.

9. Keyser KA, Beagles KE, Kiem HP. Comparison of Mesenchymal stem cells from different tissues to suppress t-cell activation. *Cell Transplant*. 2007; 16(5): 555-562.

10. Ortiz LA, DuTreil M, Fattman C, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(26): 11002-11007.
11. Madrigal M, Rao KS, Riordan NH. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. *J Transl Med*. 2014; 12(1): 260. doi: 10.1186/s12967-014-0260-8.
12. Ryan JM, Barry F, Murphy JM, Mahon BP. Interferon- $\gamma$  does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. *Clin Exp Immunol*. 2007; 149(2): 353-363.
13. Nishiyama N, Miyoshi S, Hida N, et al. The significant Cardiomyogenic potential of human Umbilical cord blood-derived Mesenchymal stem cells in vitro. *Stem Cells*. 2007; 25(8): 2017-2024.
14. Itescu S, Kocher AA, Schuster MD. Adult bone marrow-derived angioblasts for improvement of cardiomyocyte function after myocardial ischemia. *Gene Ther Reg*. 2001; 1(4): 375-386. doi: 10.1163/156855801760107037.
15. Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow - derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA*. 2012; 308(22): 2369.
16. Chin SP, Poey AC, Wong CY, et al. Intramyocardial and intracoronary autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in chronic severe dilated cardiomyopathy. *Cytotherapy*. 2011; 13(7): 814-821. doi: 10.3109/14653249.2011.574118.
17. Du YY, Zhou SH, Zhou T, et al. Immuno-inflammatory regulation effect of mesenchymal stem cell transplantation in a

rat model of myocardial infarction. *Cytotherapy*. 2008; 10(5): 469-478. doi: 10.1080/14653240802129893.

18. Narita T, Suzuki K. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014; 20(1): 53-68. doi: 10.1007/s10741-014-9435-x.

19. Yannarelli G, Dayan V, Pacienza N, Lee CJ, Medin J, Keating A. Human umbilical cord perivascular cells exhibit enhanced cardiomyocyte reprogramming and cardiac function after experimental acute myocardial infarction. *Cell Transplant*. 2013; 22(9): 1651-1666. doi: 10.3727/096368912X657675. Epub 2012 Oct 4.

20. López Y, Lutjemeier B, Seshareddy K, et al. Wharton's jelly or bone marrow Mesenchymal Stromal cells improve cardiac function following myocardial infarction for more than 32 weeks in a rat model: a preliminary report. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2013; 8(1): 46-59.

21. Liao W, Xie J, Zhong J, et al. Therapeutic effect of human Umbilical cord Multipotent Mesenchymal Stromal cells in a rat model of stroke. *Transplantation*. 2009; 87(3): 350-359. doi: 10.1097/TP.0b013e318195742e.

22. Mathiasen AB, Qayyum AA, Jørgensen E, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: A randomized placebo-controlled trial (MSC-HF trial). *Eur Heart J*. 2015; 36(27): 1744-1753. doi: 10.1093/eurheartj/ehv136.

23. Perin EC, Borow KM, Silva GV, et al. A phase II dose-escalation study of allogeneic mesenchymal precursor cells in patients with ischemic or nonischemic heart failure. *Circ Res*. 2015; 117(6): 576-584. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306332.

24. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation

for severe, chronic Ischemic heart failure. *Circulation*. 2003; 107(18): 2294-2302.

25. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (4): CD007888. doi: 10.1002/14651858.CD007888.pub2.

26. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Meta-Analysis of cell therapy trials for patients with heart failure. *Circ Res*. 2015; 116(8): 1361-1377. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304386.

27. Ichim TE, Solano F, Lara F, et al. Combination stem cell therapy for heart failure. *Int Arch Med*. 2010; 3(1): 5. doi: 10.1186/1755-7682-3-5.

28. Tuma J, Carrasco A, Castillo J, et al. RESCUE-HF trial: Retrograde delivery of Allogeneic Umbilical cord lining Sub-Epithelial cells in patients with heart failure. *Cell Transplant*. 2016; January. [Epub ahead of print]

29. Silvestre JS, Menasché P. The evolution of the stem cell theory for heart failure. *EBioMedicine*. 2015; 2(12): 1871-1879. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.010.

30. Menasché P. Stem cells for the treatment of heart failure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015; 370(1680): 20140373. doi: 10.1098/rstb.2014.0373.

31. Poglajen G, Vrtovec B. Stem cell therapy for chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2015; 30(3): 301-310. doi: 10.1097/HCO.0000000000000167.

32. Winters AA, Bou-Ghannam S, Thorp H, et al. Evaluation of multiple biological therapies for ischemic cardiac disease. *Cell Transplant*. 2016; 25(9): 1591-1607.

33. Wang J, Zhang S, Rabinovich B, et al. Human CD34+ cells in experimental myocardial infarction: long-term survival,

sustained functional improvement, and mechanism of action.  
Circ Res. 2010;106(12):1904-11. doi:  
10.1161/CIRCRESAHA.110.221762.

34. Zhang S, Shpall E, Willerson JT, Yeh ET. Fusion of human hematopoietic progenitor cells and murine cardiomyocytes is mediated by alpha 4 beta 1 integrin/vascular cell adhesion molecule-1 interaction. Circ Res. 2007; 100(5): 693-702.

35. Shabbir A, Zisa D, Suzuki G, Lee T. Heart failure therapy mediated by the trophic activities of bone marrow mesenchymal stem cells: a noninvasive therapeutic regimen. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009; 296(6): H1888-97. doi: 10.1152/ajpheart.00186.2009

## Chương 9

1. Fried LP, Tangen CM, Watson J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56(3): M146-56.
2. Lally F, Crome P. Understanding frailty. Postgrad Med J. 2007; 83(975): 16-20. doi: 10.1136/pgmj.2006.048587.
3. Espinoza S, Walston JD. Frailty in older adults: insights and interventions. Cleve Clin J Med. 2005; 72(12): 1105-12.
4. Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003; 58(10): M911-M916.
5. Jensen GL. Inflammation: roles in aging and sarcopenia. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2008; 32(6): 656-9.
6. de Gonzalo-Calvo D, Neitzert K, Fernández M, et al. Differential inflammatory responses in aging and disease: TNF-alpha and IL-6 as possible biomarkers. Free Radic Biol Med. 2010; 49(5): 733-737. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.05.019.

7. Lepperdinger G. Inflammation and mesenchymal stem cell aging. *Curr Op Immunol.* 2011; 23(4): 518-524. doi: 10.1016/j.coi.2011.05.007.
8. Boyette LB, Tuan RS. Adult Stem Cells and Diseases of Aging. *J Clin Med.* 2014; 3(1): 88-134. doi: 10.3390/jcm3010088.
9. Wong TY, Solis MA, Chen YH, Huang LL. Molecular mechanism of extrinsic factors affecting antiaging of stem cells. *World JStem Cells.* 2015; 7(2): 512-520. doi: 10.4252/wjsc.v7.i2.512.
10. Baxter MA, Wynn RF, Jowitt SN, Wraith JE, Fairbairn LJ, Bellantuono I. Study of telomere length reveals rapid aging of human marrow stromal cells following in vitro expansion. *Stem Cells.* 2004; 22(5): 675-682.
11. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol.* 2007; 213(2): 341-347.
12. Sethe S, Scutt A, Stolzing A. Aging of mesenchymal stem cells. *Ageing Res Rev.* 2006; 5(1): 91-116.
13. Sethe S, Scutt A, Stolzing A. Aging of mesenchymal stem cells. *Ageing Res Rev.* 2006; 5(1): 91-116.
14. Zhou S, Greenberger JS, Epperly MW, et al. Age-related intrinsic changes in human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and their differentiation to osteoblasts. *Aging Cell.* 2008; 7(3): 335-343.
15. Stenderup K, Justesen J, Clausen C, Kassem M. Aging is associated with decreased maximal life span and accelerated senescence of bone marrow stromal cells. *Bone.* 2003; 33(6): 919-926.
16. Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8(9): 703-713.

17. Fan M, Chen W, Liu W, et al. The effect of age on the efficacy of human mesenchymal stem cell transplantation after a myocardial infarction. *Rejuv Res.* 2010; 13(4): 429-438. doi: 10.1089/rej.2009.0986.

18. Golpanian S, DiFede DL, Pujol MV, et al. Rationale and design of the allogeneic human mesenchymal stem cells (hMSC) in patients with aging fRAILty via intravenoUS delivery (CRATUS) study: A phase I/II, randomized, blinded and placebo controlled trial to evaluate the safety and potential efficacy of allogeneic human mesenchymal stem cell infusion in patients with aging frailty. *Oncotarget.* 2016; 7(11): 11899-912. doi: 10.18632/oncotarget.7727.

19. Barja G, Herrero A. Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals. *FASEB J.* 2000; 14(2): 312-8.

20. Islam MN, Das SR, Emin MT, et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nat Med.* 2012; 18(5): 759-65. doi: 10.1038/nm.2736.

21. Sinha P, Islam MN, Bhattacharya S, Bhattacharya J. Intercellular mitochondrial transfer: bioenergetic crosstalk between cells. *Curr Opin Genet Dev.* 2016; 38: 97-101. doi: 10.1016/j.gde.2016.05.002.

22. Holstege H, Pfeiffer W, Sie D, et al. Somatic mutations found in the healthy blood compartment of a 115-yr-old woman demonstrate oligoclonal hematopoiesis. *Genome Res.* 2014 May; 24(5): 733-42. doi: 10.1101/gr.162131.113

## **Chương 10**

1. Erokhin VV, Vasil'eva IA, Konopliannikov AG, et al. [Systemic transplantation of autologous mesenchymal stem cells of the bone marrow in the treatment of patients with

multidrug-resistant pulmonary tuberculosis]. Probl Tuberk Bolezn Legk. 2008; (10): 3-6.

2. Elias JA, Zhu Z, Chupp G, Homer RJ. Airway remodeling in asthma. J Clin Invest. 1999; 104(8): 1001-1006. doi: 10.1172/JCI8124.

3. Maddox L, Schwartz DA. The pathophysiology of asthma. Annu Rev Med. 2002; 53(1): 477-498.

4. Iyer SS, Co C, Rojas M. Mesenchymal stem cells and inflammatory lung diseases. Panminerva Med. 2009; 51(1): 5-16.

5. Sueblinvong V, Weiss DJ. Stem cells and cell therapy approaches in lung biology and diseases. Transl Res. 2010; 156(3): 188-205. doi: 10.1016/j.trsl.2010.06.007.

6. Mora AL, Rojas M. Adult stem cells for chronic lung diseases. Respirology. 2013; 18(7): 1041-6. doi: 10.1111/resp.12112.

7. Stessuk T, Ruiz MA, Greco OT, Bilaqui A, Ribeiro-Paes MJ, Ribeiro-Paes JT. Phase I clinical trial of cell therapy in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: Follow-up of up to 3 years. Rev Bras Hematol Hemoter. 2013; 35(5): 352-7. doi: 10.5581/1516-8484.20130113.

8. Jones CP, Rankin SM. Bone marrow-derived stem cells and respiratory disease. Chest. 2011; 140(1): 205-11. doi: 10.1378/chest.10-2348.

9. Cruz FF, Borg ZD, Goodwin M. Systemic administration of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cell extracellular vesicles ameliorates Aspergillus hyphal extract-induced allergic airway inflammation in immunocompetent mice. Stem Cells Transl Med. 2015; 4(11): 1302-16. doi: 10.5966/sctm.2014-0280.

10. Braza F, Dirou S, Forest V, et al. Mesenchymal stem cells induce suppressive macrophages through phagocytosis in a

mouse model of asthma. *Stem Cells*. 2016; 34(7): 1836-45. doi: 10.1002/stem.2344.

11. Bonfeld T, Sutton M, Lennon D, Caplan A. Mesenchymal stem cells: New directions in treating asthma (THER2P.955). *J Immunol*. 2015; 194 (1 Supplement): 6-67.

12. Ge X, Bai C, Yang J, Lou G, Li Q, Chen R. Effect of mesenchymal stem cells on inhibiting airway remodeling and airway inflammation in chronic asthma. *J Cell Biochem*. 2013; 114(7): 1595-1605. doi: 10.1002/jcb.24501.

13. Mohammadian M et al. Effect of bone marrow derived mesenchymal stem cells on lung pathology and inflammation in ovalbumin-induced asthma in mouse. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2016; 19(1): 55-63.

14. Cho K-S et al. Adipose-Derived stem cells ameliorate allergic airway inflammation by inducing regulatory T cells in a mouse model of asthma. *Mediators of Inflammation*. 2014; 2014: 1-12.

15. Song X et al. Mesenchymal stem cells alleviate experimental asthma by inducing polarization of alveolar Macrophages. *Inflammation*. 2014; 38(2): 485-492.

16. Cho K-S et al. IFATS collection: Immunomodulatory effects of Adipose tissue-derived stem cells in an allergic Rhinitis mouse model. *Stem Cells*. 2009; 27(1): 259-265.

17. Mariñas-Pardo L et al. Mesenchymal stem cells regulate airway contractile tissue remodeling in murine experimental asthma. *Allergy*. 2014; 69(6): 730-740.

18. Trzil JE et al. Long-term evaluation of mesenchymal stem cell therapy in a feline model of chronic allergic asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2014; 44(12): 1546-1557

19. Srour N et al. Stem cells in animal asthma models: A systematic review. *Cytotherapy*. 2014; 16(12): 1629-1642.

20. Blanchet M-R, McNagny KM. Stem cells, inflammation and allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2009; 5(1): 13.
21. Li J et al. Human mesenchymal stem cells elevate CD4+ CD25+ CD127low/- regulatory T cells of asthmatic patients via heme oxygenase-1. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2015; 12(3): 228-235.
22. Cengiz Kirmaz, Celal Bayar University. Experimental Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy in Treatment of Chronic Autoimmune Urticarial. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited November 2016]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02824393>. NLM Identifier: NCT02824393.
23. Translational Biosciences. Safety and Feasibility Study of Intranasal Mesenchymal Trophic Factor (MTF) for Treatment of Asthma. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited November 2016]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02192736>. NLM Identifier: NCT02192736.
24. Tsyb AF et al. In vitro inhibitory effect of mesenchymal stem cells on zymosan-induced production of reactive oxygen species. *Bull Exp Biol Med*. 2008; 146(1): 158-64.
25. Tu Z et al. Mesenchymal stem cells inhibit complement activation by secreting factor H. *Stem Cells. Dev* 2010; 19(11): 1803-9.
26. Kemp K et al. Mesenchymal stem cell-secreted superoxide dismutase promotes cerebellar neuronal survival. *J Neurochem*. 2010; 114(6): 1569-80.
27. Ortiz LA et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal

stem cells during lung injury. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104(26): 11002-7.

28. Osugi M et al. Conditioned media from mesenchymal stem cells enhanced bone regeneration in rat calvarial bone defects. Tissue Eng Part A. 2012; 18(13-14): 1479-89

## Chương 11

1. Black LL, Gaynor J, Gahrung D, et al. Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. Vet Ther. 2007 Winter; 8(4): 272-84.

2. Theis KA, Murphy L, Hootman JM, Helmick CG, Yelin E. Prevalence and correlates of arthritis attributable work limitation in the US population among persons ages 18-64: 2002 National Health Interview Survey Data. Arthritis Rheum. 2007; 57(3): 355-363.

3. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2015; 11(1): 35-44. doi: 10.1038/nrrheum.2014.162.

4. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2011; 23(5): 471- 478. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.

5. Madrigal M, Rao KS, Riordan NH. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. J Transl Med. 2014; 12(1): 260. doi: 10.1186/s12967-014-0260-8.

6. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. J Cell Physiol. 2007; 213(2): 341-347.

7. Gupta PK, Das AK, Chullikana A, Majumdar AS. Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. Stem Cell Res Ther. 2012; 3(4): 25. doi: 10.1186/scrt116.

8. Arufe MC, De la Fuente A, Fuentes I, De Toro FJ, Blanco FJ. Umbilical cord as a mesenchymal stem cell source for treating joint pathologies. *World J Orthop.* 2011; 2(6): 43-50. doi: 10.5312/wjo.v2.i6.43.
9. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, Barry FP. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(12): 3464-3474.
10. Horie M, Sekiya I, Muneta T, et al. Intra-articular Injected synovial stem cells differentiate into meniscal cells directly and promote meniscal regeneration without mobilization to distant organs in rat massive meniscal defect. *Stem Cells.* 2009; 27(4): 878-887. doi: 10.1634/stemcells.2008-0616.
11. Grigolo B, Lisignoli G, Desando G, et al. Osteoarthritis treated with mesenchymal stem cells on hyaluronan-based scaffold in rabbit. *Tissue Eng Part C Methods.* 2009; 15(4): 647-658. doi: 10.1089/ten.TEC.2008.0569.
12. Al Faqeh H, Norhamdan MY, Chua KH, Chen HC, Aminuddin BS, Ruszymah BH. Cell based therapy for osteoarthritis in a sheep model: gross and histological assessment. *Med J Malaysia.* 2008; 63 Suppl A:37-38.
13. Black LL, Gaynor J, Adams C, et al. Effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of chronic osteoarthritis of the elbow joint in dogs. *Vet Ther.* 2008; 9(3): 192-200
14. Al Faqeh H, Nor Hamdan BM, Chen HC, Aminuddin BS, Ruszymah BH. The potential of intraarticular injection of chondrogenic-induced bone marrow stem cells to retard the progression of osteoarthritis in a sheep model. *Exp Gerontol.* 2012; 47(6): 458-464. doi: 10.1016/j.exger.2012.03.018.
15. Koh YG, Choi YJ. Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. *Knee.* 2012; 19(6): 902-907. doi: 10.1016/j.knee.2012.04.001.

16. Davatchi F, Abdollahi BS, Mohyeddin M, Shahram F, Nikbin B. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Preliminary report of four patients. *Int J Rheum Dis.* 2011; 14(2): 211-215. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01599.x.
17. Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, et al. Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial. *Stem Cells Transl Med.* 2016; 5(7): 847-56. doi: 10.5966/sctm.2015-0245.
18. Vega A, Martín-Ferrero MA, Del Canto F, et al. Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial. *Transplantation.* 2015; 99(8): 1681-1690. doi: 10.1097/TP.0000000000000678.
19. Orozco L, Munar A, Soler R, et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study. *Transplantation.* 2013; 95(12): 1535-1541. doi: 10.1097/TP.0b013e318291a2da.
20. Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells.* 2014; 32(5): 1254-1266. doi: 10.1002/stem.1634.
21. Emadeddin M, Ghorbani Liastani M, Fazeli R, et al. Long-term follow-up of intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in patients with knee, ankle, or hip osteoarthritis. *Arch Iran Med.* 2015; 18(6): 336-344. doi: 015186/AIM.003.
22. MEDIPOST | Stem Cell Drugs| Cartistem. <http://www.medi-post.com/cartistem/> Accessed October 31st, 2016.

23. Park YB, Ha CW, Lee CH, Yoon YC, Park YG, et al. Cartilage regeneration in osteoarthritic patients by a composite of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel: results from a clinical trial for safety and proof-of-concept with 7 years of extended follow-up. *Stem Cells Transl Med*. September 2016.

24. Medipost Co Ltd. Evaluation of Safety and Exploratory Efficacy of CARTISTEM®, a Cell Therapy Product for Articular Cartilage Defects. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 November]. Available from:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01733186>. NLM Identifier: NCT01733186.

25. Regenerative Pain Center, Illinois. Outcomes data of bone marrow stem cells to treat hip and knee osteoarthritis. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01601951> NLM Identifier: NCT01601951.

26. Stempeutics Research Pvt Ltd. Allogeneic mesenchymal stem cells for osteoarthritis. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01448434> NLM Identifier: NCT01448434.

27. International Stemcell Services Limited. Safety and efficacy of autologous bone marrow stem cells for treating osteoarthritis. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01152125> NLM Identifier: NCT01152125.

28. South China Research Center for Stem Cell and Regenerative Medicine. UCMSC transplantation in the

treatment of cartilage damage. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from:<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02776943> NLM Identifier: NCT02776943.

29. Translational Biosciences. Clinical Study of Umbilical Cord Tissue Mesenchymal Stem Cells (UCMSC) for Treatment of Osteoarthritis. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02237846> NLM Identifier: NCT02237846.

30. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006; 36(3): 182-8.

31. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010; 24(6): 733-745.

32. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007; 21(5): 885-906.

33. Bansard C, Lequerré T, Daveau M, et al. Can rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and biologics be predicted? *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(9): 1021-1028.

34. Hoogduijn MJ, Crop MJ, Peeters AM, et al. Human heart, spleen, and perirenal fat-derived mesenchymal stem cells have immunomodulatory capacities. *Stem Cells Dev*. 2007; 16(4): 597-604.

35. English K, Barry FP, Mahon BP. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation. *Immunol Lett*. 2008; 115(1): 50-8.

36. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol*. 2007; 213(2): 341-347.
37. La Rocca G, Lo Iacono M, Corsello T, Corrao S, Farina F, Anzalone R. Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells maintain the expression of key immunomodulatory molecules when subjected to osteogenic, adipogenic and chondrogenic differentiation in vitro: new perspectives for cellular therapy. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2013; 8(1): 100-13.
38. Liang J, Zhang H, Hua B, et al. Allogenic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(8): 1423-9.
39. Sun L, Wang D, Liang J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(8): 2467-75.
40. Hu J, Yu X, Wang Z, et al. Long term effects of the implantation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells from the umbilical cord for newly-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2013; 60(3): 347-57.
41. Connick P, Kolappan M, Crawley C, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol*. 2012; 11(2): 150-6.
42. Gupta PK, Das AK, Chullikana A, Majumdar AS, et al. Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. *Stem Cell Res Ther*. 2012; 3(4): 25.
43. Arufe MC, De la Fuente A, Fuentes I, De Toro FJ, Blanco FJ, et al. Umbilical cord as a mesenchymal stem cell source for treating joint pathologies. *World J Orthop*. 2011; 2(6): 43-50.

44. Zhou B, Yuan J, Zhou Y, et al, Administering human adipose-derived mesenchymal stem cells to prevent and treat experimental arthritis. *Clin Immunol.* 2011; 141(3): 328-37.
45. Park MJ, Park HS, Cho ML, et al. Transforming growth factor beta-transduced mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune arthritis through reciprocal regulation of Treg/T17 cells and osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(6): 1668-80.
46. González MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, et al. Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(4): 1006-19.
47. Augello A, Tasso R, Negrini SM, Cancedda R, Pennesi G, et al. Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(4): 1175-86.
48. Wang Q, Li X, Luo J, et al. The allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cells regulate the function of T helper 17 cells from patients with rheumatoid arthritis in an in vitro co-culture system. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012; 13: 249.
49. Liu Y, Mu R, Wang S, et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(6): R210.
50. Ichim TE, Harman RJ, Min WP, et al. Autologous stromal vascular fraction cells: a tool for facilitating tolerance in rheumatic disease. *Cell Immunol.* 2010; 264(1): 7-17. doi: 10.1016/j.cellimm.2010.04.002.
51. Rodriguez JP, Murphy MP, Hong S, et al. Autologous stromal vascular fraction therapy for rheumatoid arthritis: rationale and clinical safety. *Int Arch Med.* 2012 Feb 8; 5: 5. doi: 10.1186/1755-7682-5-5.

52. Wang L, Wang L, Cong X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: Safety and efficacy. *Stem Cells Dev.* 2013 Dec 15; 22(24): 3192-202. doi: 10.1089/scd.2013.0023.

53. Mesoblast, Ltd. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation, multi-center study a single intravenous infusion of allogeneic mesenchymal precursor cells (MPCs) in patients with rheumatoid arthritis and incomplete response to at least one TNF-alpha inhibitor. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 Jul 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01851070> NLM Identifier: NCT01851070.

54. Alliancells Bioscience Corporation Limited. Safety and efficacy study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for rheumatoid arthritis (RA). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 Jul 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01547091> NLM Identifier: NCT01547091.

55. Shenzhen Hornetcorn Bio-technology Company, LTD. Human umbilical cord-mesenchymal stem cells for rheumatoid arthritis. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02643823>. NLM Identifier: NCT02643823.

56. Translational Biosciences. Umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells for rheumatoid arthritis. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 Jul 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01985464> NLM Identifier: NCT01985464

## Chương 12

1. Nakazawa F, Matsuno H, Yudoh K, Watanabe Y, Katayama R, Kimura T. Corticosteroid treatment induces chondrocyte apoptosis in an experimental arthritis model and in chondrocyte cultures. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20(6): 773-781.
2. Farkas B, Kvell K, Czömpöly T, Illés T, Bárdos T. Increased chondrocyte death after steroid and local anesthetic combination. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468(11): 3112-3120. doi: 10.1007/s11999-010-1443-0.
3. Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage: a systematic review. *Orthop J Sports Med*. 2015; 3(5): 2325967115581163. doi: 10.1177/2325967115581163. eCollection 2015.
4. Fubini SL, Todhunter RJ, Burton-Wurster N, Vernier-Singer M, MacLeod JN. Corticosteroids alter the differentiated phenotype of articular chondrocytes. *J Orthop Res*. 2001; 19(4): 688-695.
5. Céleste C, Ionescu M, Robin Poole A, Laverty S. Repeated intraarticular injections of triamcinolone acetonide alter cartilage matrix metabolism measured by biomarkers in synovial fluid. *J Orthop Res*. 2005; 23(3): 602-610.
6. Sherman SL, James C, Stoker AM, et al. In vivo toxicity of local anesthetics and corticosteroids on chondrocyte and synoviocyte viability and metabolism. *Cartilage*. Apr 2015; 6(2): 106-112. doi: 10.1177/1947603515571001.
7. Sherman SL, Khazai RS, James CH, Stoker AM, Flood DL, Cook JL. In vitro toxicity of local anesthetics and corticosteroids on chondrocyte and synoviocyte viability and metabolism. *Cartilage*. 2015; 6(4): 233-240. doi: 10.1177/1947603515594453.
8. Wada J, Koshino T, Morii T, Sugimoto K. Natural course of osteoarthritis of the knee treated with or without intraarticular

corticosteroid injections. Bull Hosp Jt Dis. 1993; 53(2): 45-48.

9. Lewis M, Hay EM, Paterson SM, Crof P. Local steroid injections for tennis elbow: does the pain get worse before it gets better? Results from a randomized controlled trial. Clin J Pain. 2005; 21(4): 330-334.

10. Olaussen M, Holmedal Ø, Mdala I, Brage S, Lindbæk M. Corticosteroid or placebo injection combined with deep transverse friction massage, Mills manipulation, stretching and eccentric exercise for acute lateral epicondylitis: a randomised, controlled trial. BMC Musculoskelet Disord. 2015; 16:122. doi: 10.1186/s12891-015-0582-6.

11. Sayegh ET, Strauch RJ. Does nonsurgical treatment improve longitudinal outcomes of lateral epicondylitis over no treatment? A meta-analysis. Clin Orthop Relat Res. 2015; 473(3): 1093-1107. doi: 10.1007/s11999-014-4022-y.

12. Smidt N, Assendelft WJ, van der Windt DA, Hay EM, Buchbinder R, Bouter LM. Corticosteroid injections for lateral epicondylitis: a systematic review. Pain. 2002; 96(1-2): 23-40.

13. Smidt N, van der Windt DA, Assendelft WJ, Devillé WL, Korthals-de Bos IB, Bouter LM. Corticosteroid injections, physiotherapy, or a wait-and-see policy for lateral epicondylitis: a randomised controlled trial. Lancet. 2002; 359(9307): 657-662.

14. Rafols C, Monckeberg JE, Numair J, Botello J, Rosales J. Platelet-rich plasma augmentation of arthroscopic hip surgery for femoroacetabular impingement: a prospective study with 24-month follow-up. Arthroscopy. 2015; 31(10): 1886-1892. doi: 10.1016/j.arthro.2015.03.025.

15. Zhang Q, Ge H, Zhou J, Cheng B. Are platelet-rich products necessary during the arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: a meta-analysis. PLoS ONE. 2013; 8(7): e69731. doi: 10.1371/journal.pone.0069731.

16. Duif C, Vogel T, Topcuoglu F, Spry G, von Schulze Pellengahr C, Lahner M. Does intraoperative application of leukocyte-poor platelet-rich plasma during arthroscopy for knee degeneration affect postoperative pain, function and quality of life? A 12-month randomized controlled double-blind trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015; 135(7): 971-977. doi: 10.1007/s00402-015-2227-5.
17. Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, Sanchez M, Johnson DH. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment. *Arthroscopy.* 2010; 26(2): 269-78. doi: 10.1016/j.arthro.2009.11.015.
18. DiBartola AC, Everhart JS, Magnussen RA, et al. Correlation between histological outcome and surgical cartilage repair technique in the knee: A meta-analysis. *Knee.* 2016; 23(3): 344-9. doi: 10.1016/j.knee.2016.01.017.
19. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med.* 2009; 37(10): 2053-63. doi: 10.1177/0363546508328414.
20. Sophia Fox AJ, Bedi A, and Rodeo SA. The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health.* 2009; 1(6): 461-468. doi: 10.1177/1941738109350438.
21. Fricker J, “Cartilage transplantation: an end to creaky knees?” *Lancet.* 1998; 352(9135): 1202.
22. Hattori K, Takakura Y, Ohgushi H, Habata, T, Uematsu K, Ikeuchi K. Novel ultrasonic evaluation of tissue-engineered cartilage for large osteochondral defects—non-invasive judgment of tissue engineered cartilage. *J Orthop Res.* 2005; 23(5): 1179-83.

23. Briggs TW, Mahroof S, David LA, Flannelly J, Pringle J, Bayliss M. Histological evaluation of chondral defects after autologous chondrocyte implantation of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 2003; 85(7): 1077-83.
24. Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med.* 2002; 30(1): 2-12.
25. Henderson I, Tuy B, Oakes B. Reoperation after autologous chondrocyte implantation. Indications and findings. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86(2): 205-11.
26. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol.* 2007; 213(2): 341-347.
27. Madrigal M, Rao KS, Riordan NH. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. *J Transl Med.* 2014; 12(1): 260. doi: 10.1186/s12967-014-0260-8.
28. Arufe MC, De la Fuente A, Fuentes I, De Toro FJ, Blanco FJ. Umbilical cord as a mesenchymal stem cell source for treating joint pathologies. *World J Orthop.* 2011; 2(6): 43-50. doi: 10.5312/wjo.v2.i6.43.
29. Saw KY, Hussin P, Loke SC, et al. Articular cartilage regeneration with autologous marrow aspirate and hyaluronic Acid: an experimental study in a goat model. *Arthroscopy.* 2009; 25(12): 1391-1400. doi: 10.1016/j.arthro.2009.07.011.
30. Fortier LA, Potter HG, Rickey EJ, et al. Concentrated bone marrow aspirate improves full thickness cartilage repair compared with microfracture in the equine model. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92(10): 1927-1937. doi: 10.2106/JBJS.I.01284.
31. Ferris DJ, Frisbie DD, Kisiday JD, et al. Clinical outcome after intra-articular administration of bone marrow derived mesenchymal stem cells in 33 horses with stifle injury. *Vet*

Surg. 2014; 43(3): 255–265. doi: 10.1111/j.1532-950X.2014.12100.x.

32. Degen RM, Carbone A, Carballo C, et al. The effect of purified human bone marrow-derived mesenchymal stem cells on rotator cuff tendon healing in an athymic rat. Arthroscopy. June 2016. [Epub ahead of print.]

33. Hendrich C, Franz E, Waertel G, Krebs R, Jäger M. Safety of autologous bone marrow aspiration concentrate transplantation: initial experiences in 101 patients. Orthop Rev. 2009; 1(2): e32. doi: 10.4081/or.2009.e32.

34. Gobbi A, Karnatzikos G, Scotti C, Mahajan V, Mazzucco L, Grigolo B. One-step cartilage repair with bone marrow aspirate concentrated cells and collagen matrix in full-thickness knee cartilage lesions: results at 2-year follow-up. Cartilage. 2011; 2(3): 286-299. doi: 10.1177/1947603510392023.

35. Jäger M, Jelinek EM, Wess KM, et al. Bone marrow concentrate: a novel strategy for bone defect treatment. Curr Stem Cell Res Ther. 2009; 4(1): 34-43.

36. Pasquali PJ, Teixeira ML, de Oliveira TA, de Macedo LG, Aloise AC, Pelegrine AA. Maxillary sinus augmentation combining bio-oss with the bone marrow aspirate concentrate: a histomorphometric study in humans. Int J Biomater. 2015; 2015: 121286. doi: 10.1155/2015/121286.

37. Campbell KJ, Boykin RE, Wijdicks CA, Erik Giphart J, LaPrade RF, Philippon MJ. Treatment of a hip capsular injury in a professional soccer player with platelet-rich plasma and bone marrow aspirate concentrate therapy. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2013; 21(7): 1684-1688. doi: 10.1007/s00167-012-2232-y.

38. Stein BE, Stroh DA, Schon LC. Outcomes of acute Achilles tendon rupture repair with bone marrow aspirate concentrate

augmentation. *Int Orthop.* 2015; 39(5): 901-905. doi: 10.1007/s00264-015-2725-7.

39. Iafrati MD, Hallett JW, Geils G, et al. Early results and lessons learned from a multicenter, randomized, double-blind trial of bone marrow aspirate concentrate in critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2011; 54(6): 1650-1658. doi: 10.1016/j.jvs.2011.06.118.

40. Chahla J, Dean CS, Moatshe G, Pascual-Garrido C, Serra Cruz R, LaPrade RF. Concentrated bone marrow aspirate for the treatment of chondral injuries and osteoarthritis of the knee: a systematic review of outcomes. *Orthop J Sports Med.* 2016; 4(1): 2325967115625481. doi: 10.1177/2325967115625481. eCollection 2016.

41. Campbell KJ, Boykin RE, Wijdicks CA, Erik Giphart J, LaPrade RF, Philippon MJ. Treatment of a hip capsular injury in a professional soccer player with platelet-rich plasma and bone marrow aspirate concentrate therapy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013; 21(7): 1684-1688. doi: 10.1007/s00167-012-2232-y.

42. Ellera Gomes JL, da Silva RC, R Silla, LM, Abreu MR, Pellanda R. Conventional rotator cuff repair complemented by the aid of mononuclear autologous stem cells. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 20(2): 373-377. doi: 10.1007/s00167-011-1607-9

43. Hernigou P, Flouzat Lachaniette CH, Delambre J, et al. Biologic augmentation of rotator cuff repair with mesenchymal stem cells during arthroscopy improves healing and prevents further tears: A case-controlled study. *Int Orthop.* 2014 Sep; 38(9): 1811-8. doi: 10.1007/s00264-014-2391-1.

44. Samsung Medical Center. Development of novel strategy for treatment of anterior cruciate ligament (ACL) injury using stem cell. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-[cited 2016 July]

Available from:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02755376> NLM  
Identifier: NCT02755376.

45. Rush University Medical Center. Mesenchymal stem cell augmentation in patients undergoing arthroscopic rotator cuff repair. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 - [cited 2016 July] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484950> NLM Identifier: NCT02484950.

46. Duke University. Bone marrow aspirate concentrate (BMAC) supplementation for osteochondral lesions (BMAC). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-[cited 2016 July] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02011295> NLM Identifier: NCT02011295.

47. McKenna RW, Riordan HN. Minimally invasive autologous bone marrow concentrate stem cells in the treatment of the chronically injured Achilles tendon: A case report. CellR4. 2014; 2(4): e1100.

48. Hernigou P, Flouzat Lachaniette CH, Delambre J, et al. Biologic augmentation of rotator cuff repair with mesenchymal stem cells during arthroscopy improves healing and prevents further tears: A case-controlled study. Int Orthop. 2014 Sep; 38(9): 1811-8. doi: 10.1007/s00264-014-2391-1.

### **Tài liệu tham khảo bổ sung**

Bark S, Piontek T, Behrens P, Mkalaluh S, Varoga D, Gille J. Enhanced microfracture techniques in cartilage knee surgery: Fact or fiction? World Journal of Orthopedics. Sep 18 2014; 5(4): 444-449.

Bert JM. Abandoning microfracture of the knee: has the time come? Arthroscopy. Mar 2015; 31(3): 501-505.

DiBartola AC, Everhart JS, Magnussen RA, et al. Correlation between histological outcome and surgical cartilage repair technique in the knee: A meta-analysis. *The Knee*. Jun 2016; 23(3): 344-349.

Goyal D, Keyhani S, Lee EH, Hui JH. Evidence-based status of microfracture technique: a systematic review of level I and II studies. *Arthroscopy*. Sep 2013; 29(9): 1579-1588.

Kon E, Filardo G, Berruto M, et al. Articular cartilage treatment in high-level male soccer players: a prospective comparative study of arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation versus microfracture. *The American Journal of Sports Medicine*. Dec 2011; 39(12): 2549-2557.

McCormick F, Harris JD, Abrams GD, et al. Trends in the surgical treatment of articular cartilage lesions in the United States: an analysis of a large private-payer database over a period of 8 years. *Arthroscopy*. Feb 2014; 30(2): 222-226.

Oussedik S, Tsitskaris K, Parker D. Treatment of articular cartilage lesions of the knee by microfracture or autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *Arthroscopy*. Apr 2015; 31(4): 732-744.

### **Chương 13**

1. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005; 57(1): 67-81.
2. Stubbs G, Interferonemia and autism. *J Autism Dev Disord*. 1995; 25(1): 71-3.
3. Sweeten TL, Posey DJ, Shankar S, McDougle CJ. High nitric oxide production in autistic disorder: a possible role for interferon-gamma. *Biol Psychiatry*. 2004; 55(4): 434-7.
4. Ichim TE, Solano F, Glenn E, et al. Stem cell therapy for autism. *J Transl Med*. 2007; 5:30. doi: 10.1186/1479-5876-5-

30.

5. Ashwood P, Anthony A, Torrente F, Wakefeld AJ. Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms: mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10. *J Clin Immunol*. 2004; 24(6): 664-73.
6. Okada K, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, et al. Decreased serum levels of transforming growth factor-beta1 in patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(1): 187-90.
7. Neuhaus E, Beauchaine TP, Bernier R. Neurobiological correlates of social functioning in autism. *Clinical psychology review*. 2010; 30(6): 733-748. doi: 10.1016/j.cpr.2010.05.007.
8. Park SY, Cervesi C, Galling B, et al. Antipsychotic use trends in youth with autism spectrum disorder and/or intellectual disability: a meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016; 55(6): 456-468. e4. doi: 10.1016/j.jaac.2016.03.012.
9. Golnik AE and Ireland M. Complementary alternative medicine for children with autism: a physician survey. *J Autism and Developmental Disorders*. 2009; 39(7): 996-1005. doi: 10.1007/s10803-009-0714-7.
10. Al-Ayadhi LY and Mostafa GA. Elevated serum levels of macrophage-derived chemokine and thymus and activation-regulated chemokine in autistic children. *J Neuroinflammation*. 2013; 10: 72. doi: 10.1186/1742-2094-10-72.
11. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Pannier I, Hansen R, Pessah IN, Van de Water J. Altered T cell responses in children with autism. *Brain Behav Immun*. 2011; 25(5): 840-9. doi: 10.1016/j.bbi.2010.09.002.
12. Şimşek S et al. Elevated levels of tissue plasminogen activator and E-selectin in male children with autism spectrum

disorder. *Autism Research*. May 2016.

13. Tsilioni I et al. Translational psychiatry - children with autism spectrum disorders, who improved with a luteolin-containing dietary formulation, show reduced serum levels of TNF and IL-6. *Translational Psychiatry*. 2015; 5(9): 647.
14. Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, et al. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009; 39(3): 405-413. doi: 10.1007/s10803-008-0637-8.
15. Mazurek MO, Vasa RA, Kalb LG, et al. Anxiety, sensory over-responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders. *J Abnorm Child Psychol*. 2013; 41(1): 165-176. doi: 10.1007/s10802-012-9668-x.
16. Horvath K and Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002; 4(3): 251-8.
17. Pramparo T, Pierce K, Lombardo MV, et al. Prediction of autism by translation and immune/inflammation coexpressed genes in toddlers from pediatric community practices. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(4): 386-394. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3008.
18. Herbert MR et al. Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain*. 2003; 126(5): 1182-1192.
19. Herbert MR. Large brains in autism: The challenge of pervasive abnormality. *The Neuroscientist*. 2005; 11(5): 417-440.
20. Kern JK et al. Relevance of Neuroinflammation and encephalitis in autism. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2016; 9.
21. Di Marco B, Bonaccorso CM, Aloisi E, D'Antoni S, Catania MV. Neuro-Inflammatory mechanisms in developmental disorders associated with intellectual disability and autism

spectrum disorder: A Neuro-immune perspective. CNS & Neurological Disorders - Drug Targets. 2016; 15(4): 448-463.

22. Ichim, TE et al. Stem cell therapy for autism. J Transl Med, 2007. 5: p. 30.

23. Madrigal M, Rao KS, and Riordan NH. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. J Transl Med. 2014; 12(1): 260. doi: 10.1186/s12967-014-0260-8.

24. Liang J, Zhang H, Hua B, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in treatment of multiple sclerosis. Mult Scler. 2009; 15(5): 644-6. doi: 10.1177/1352458509104590.

25. Sheikh AM, Nagai A, Wakabayashi K, et al. Mesenchymal stem cell transplantation modulates neuroinflammation in focal cerebral ischemia: contribution of fractalkine and IL-5. Neurobiol Dis. 2011; 41(3): 717-724. doi: 10.1016/j.nbd.2010.12.009.

26. Sun L, Wang D, Liang J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2010; 62(8): 2467-75. doi: 10.1002/art.27548.

27. Xu J, Wang D, Liu D, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell treatment alleviates experimental and clinical Sjögren syndrome. Blood. 2012; 120(15): 3142-51. doi: 10.1182/blood-2011-11-391144.

28. Gesundheit B, Ashwood P, Keating A, Naor D, Melamed M, Rosenzweig JP. Therapeutic properties of mesenchymal stem cells for autism spectrum disorders. Med Hypotheses. 2015; 84(3): 169-77. doi: 10.1016/j.mehy.2014.12.016.

29. Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, et al. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a

systematic review and meta-analysis of clinical trials. PLoS One. 2012; 7(10): e47559. doi: 10.1371/journal.pone.0047559.

30. Lv YT, Zhang Y, Liu M, et al. Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism. J Transl Med. 2013; 11: 196. doi: 10.1186/1479-5876-11-196.

31. Sharma A, Gokulchandran N, Sane H, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: an open label proof of concept study. Stem Cells Int. 2013; 2013: 623875. doi: 10.1155/2013/623875.

32. Hospital Universitario; Jose Gonzalez. autologous bone marrow stem cells for children with autism spectrum disorders. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01740869> NLM Identifier: NCT01740869.

33. Translational Biosciences. allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for autism. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02192749> NLM Identifier: NCT02192749.

34. Sutter Health; Michael Chez, MD. Autologous cord blood stem cells for autism. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01638819> NLM Identifier: NCT01638819.

35. NeuroGen Brain and Spine Institute. Stem Cell Therapy in Autism Spectrum Disorders. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available

from:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01974973> NLM Identifier: NCT01974973.

36. Ageless Regenerative Institute. Adipose Derived Stem Cell Therapy for Autism. In: ClinicalTrials. gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01502488> NLM Identifier: NCT01502488

### **Tài liệu tham khảo bổ sung**

Germain B, Eppinger MA, Mostofsky SH, DiCicco-Bloom E, Maria BL. Recent advances in understanding and managing autism spectrum disorders. *J Child Neurol.* 2015; 30(14): p. 1887-920. doi: 10.1177/0883073815601499.

Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, et al. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2009; 39(3): 405-13. doi: 10.1007/s10803-008-0637-8.

Sheikh AM, Nagai A, Wakabayashi K, et al. Mesenchymal stem cell transplantation modulates neuroinflammation in focal cerebral ischemia: contribution of fractalkine and IL-5. *Neurobiol Dis.* 2011; 41(3): 717-24. doi: 10.1016/j.nbd.2010.12.009.

Ichim TE, Solano F, Glenn E, et al. Stem cell therapy for autism. *J Transl Med.* 2007; 5: 30. doi: 10.1186/1479-5876-5-30.

Siniscalco D, Bradstreet JJ, and Antonucci N. Therapeutic role of hematopoietic stem cells in autism spectrum disorder-related inflammation. *Front Immunol.* 2013; 4: 140. doi: 10.3389/fimmu.2013.00140.

Sharma A, Gokulchandran N, Chopra G, et al. Administration of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in children with incurable neurological disorders and injury is safe

and improves their quality of life. *Cell Transplant.* 2012; 21 Suppl 1: S79-90. doi: 10.3727/096368912X633798.

Simberlund J, Ferretti CJ, and Hollander E. Mesenchymal stem cells in autism spectrum and neurodevelopmental disorders: pitfalls and potential promises. *World J Biol Psychiatry.* 2015; 1-8.

## Chương 14

Lazebnik LB, Kniazev OV, Parfenov AI, et al. [Transplantation of allogeneic mesenchymal stem cells from the bone marrow increases duration of remission and reduces the risk of ulcerative colitis relapse]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2010; (3): 5-10.

Lazebnik LB, Kniazev OV, Konoplyannikov AG, et al. [Allogeneic mesenchymal stromal cells in patients with ulcerative colitis: two years of observation]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2010; (11): 3-15.

Knyazev OV, Parfenov AI, Konoplyannikov AG, Boldyreva ON. [Use of mesenchymal stem cells in the combination therapy of ulcerative colitis]. *Ter Arkh.* 2016; 88(2): 44-8.

Gonçalves Fda C, Schneider N, Pinto FO, et al. Intravenous vs intraperitoneal mesenchymal stem cells administration: what is the best route for treating experimental colitis? *World J Gastroenterol.* 2014; 20(48): 18228-39. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18228.

He XW, He XS, Lian L, Wu XJ, Lan P. Systemic infusion of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of experimental colitis in mice. *Dig Dis Sci.* 2012 Dec; 57(12): 3136-44. doi:10.1007/s10620-012-2290-5.

Lin Y, Lin L, Wang Q, et al. Transplantation of human umbilical mesenchymal stem cells attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015 Jan; 42(1): 76-86. doi: 10.1111/1440-1681.12321.

Li L, Liu S, Xu Y, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells downregulate inflammatory responses by shifting the Treg/T17 profile in experimental colitis. *Pharmacology*. 2013; 92(5-6): 257-64. doi: 10.1159/000354883.

Sun T, Gao GZ, Li RF, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation ameliorates oxidative stress and restores intestinal mucosal permeability in chemically induced colitis in mice. *Am J Transl Res*. 2015; 7(5): 891-901.

Afiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences. Human umbilical-cord-derived mesenchymal stem cell therapy in active ulcerative colitis (UCMSC-UC). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02442037?term=umbilical+cord+mesenchymal+stem+cells+ulcerative+colitis&rank=2> NLM Identifier: NCT02442037

## **Chương 15**

Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; 2014.

Hoyert DL and Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*. 2012 Oct 10; 61(6): 1-51.

American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013 Apr; 36(4): 1033-46. doi: 10.2337/dc12-2625.

Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta,

GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.

Barker, JM, Goehrig SH, Barriga K, et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care*, 2004; 27(6): 1399-404.

Pitkäniemi J, Onkamo P, Tuomilehto J, Arjas E. Increasing incidence of Type 1 diabetes--role for genes? *BMC Genet*. 2004; 5: 5.

Basta G, Montanucci P, Luca G, et al. Long-term metabolic and immunological follow-up of nonimmunosuppressed patients with type 1 diabetes treated with microencapsulated islet allografts: Four cases. *Diabetes Care*. 2011 Nov; 34(11): 2406-9. doi: 10.2337/dc11-0731.

Luca G, Fallarino F, Calvitti M, et al. Xenograft of microencapsulated Sertoli cells reverses T1DM in NOD mice by inducing neogenesis of beta-cells. *Transplantation*. 2011; 90(12): 1352-7.

Mital P, Kaur G, Dufour J. Immunoprotective Sertoli cells: Making allogeneic and xenogeneic transplantation feasible. *Reproduction*. 2010; 139(3): 495-504. doi: 10.1530/REP-09-0384.

Zhao Y, Jiang Z, Zhao T, et al. Reversal of type 1 diabetes via islet  $\beta$  cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. *BMC Med*. 2012 Jan 10; 10: 3. doi: 10.1186/1741-7015-10-3.

Hu J, Wang Y, Gong H, et al. Long term effect and safety of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on type 2 diabetes. *Exp Ther Med*. 2016 Sep; 12(3): 1857-1866. Epub 2016 Jul 26.

Carlsson PO, Schwarcz E, Korsgren O, Le Blanc K. Preserved  $\beta$ -cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells.

*Diabetes.* 2015 Feb; 64(2): 587-92. doi: 10.2337/db14-0656.

Bhansali A, Upreti V, Khandelwal N, et al. Efficacy of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stem Cells Dev.* 2009 Dec; 18(10):1407-16. doi: 10.1089/scd.2009.0164.

Skyler JS, Fonseca VA, Segal KR, Rosenstock J. Allogeneic mesenchymal precursor cells in type 2 diabetes: A Randomized, placebo-controlled, dose-escalation safety and tolerability pilot study. *Diabetes Care.* 2015 Sep; 38(9): 1742-9. doi: 10.2337/dc14-2830.

Wu H, Mahato RI. Mesenchymal stem cell-based therapy for type 1 diabetes. *Discov Med.* 2014 Mar; 17(93): 139-43

## **Chương 16**

Sun, L, Akiyama K, Zhang H, et al. Mesenchymal stem cell transplantation reverses multi-organ dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans. *Stem Cells.* 2009; 27(6): 1421-1432. doi: 10.1002/stem.68.

Liang J, Zhang H, Wang H, et al. Allogenic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(8): 1423-9. doi: 10.1136/ard.2009.123463.

Sun L, Wang D, Liang J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(8): 2467-75. doi: 10.1002/art.27548.

Shi D, Wang D, Li X, et al. Allogeneic transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2012; 31(5): 841-6. doi: 10.1007/s10067-012-1943-2.

Wang D, Zhang H, Liang J, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic

*lupus erythematosus: 4 years of experience.* Cell Transplant. 2013; 22(12): 2267-77. doi: 10.3727/096368911X582769.

Medical University of South Carolina. MsciSLE: MSCs in SLE trial. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 July]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02633163> NLM Identifier: NCT02633163.

## **Chương 17**

Baglio SR, Pegtel DM, Baldini N. Mesenchymal stem cell secreted vesicles provide novel opportunities in (stem) cell-free therapy. Front Physiol. 2012; 3: 359. doi: 10.3389/fphys.2012.00359.

## **Chương 18**

Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2003 Feb 13; 348(7): 593-600.

Van Craenenbroeck EM, Conraads VM. Endothelial progenitor cells in vascular health: focus on lifestyle. Microvasc Res. 2010; 79(3): 184-92. doi: 10.1016/j.mvr.2009.12.009.

Dunac A, Frelin C, Popolo-Blondeau M, Mahagne MH, Philip PJ. Neurological and functional recovery in human stroke are associated with peripheral blood CD34<sup>+</sup> cell mobilization. J Neurol. 2007; 254(3): 327-32.

Leone AM, Galiuto L, Garramone B, et al. Usefulness of granulocyte colony-stimulating factor in patients with a large anterior wall acute myocardial infarction to prevent left ventricular remodeling (the rigenera study). Am J Cardiol. 2007; 100(3): 397-403.

Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 2001; 103(23): 2776-9.

Lee ST, Chu K, Jung KH, et al. Reduced circulating angiogenic cells in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009 May 26; 72(21): 1858-63. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a711f4.

Lee ST, Chu K, Jung KH, et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology*. 2008; 70(17): 1510-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000294329.93565.94.

Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, et al. Circulating CD34+ KDR+ endothelial progenitor cells correlate with erectile function and endothelial function in overweight men. *J Sex Med*. 2009; 6(1): 107-14. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01042.x.

Hoetzer GL, Van Guilder GP, Irmiger HM, Keith RS, Stauffer BL, DeSouza CA. Aging, exercise, and endothelial progenitor cell clonogenic and migratory capacity in men. *J Appl Physiol* (1985). 2007; 102(3): 847-52.

Yang Z, Xia WH, Su C, et al. Regular exercise-induced increased number and activity of circulating endothelial progenitor cells attenuates age-related decline in arterial elasticity in healthy men. *Int J Cardiol*. 2013; 165(2): 247-54. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.08.055.

Walther C, Gaede L, Adams V, et al. Effect of increased exercise in school children on physical fitness and endothelial progenitor cells: a prospective randomized trial. *Circulation*. 2009; 120(22): 2251-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865808.

Mano R, Ishida A, Ohya Y, Todoriki H, Takishita S. Dietary intervention with Okinawan vegetables increased circulating endothelial progenitor cells in healthy young women. *Atherosclerosis*. 2009; 204(2): 544-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.035.

Chaudhari SN, Mukherjee M, Vagasi AS, et al. Bacterial folates provide an exogenous signal for *C. elegans* germline stem cell proliferation. *Develop Cell.* 2016; 38(1): 33-46. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2016.06.013>.

Mikirova NA, Jackson JA, Hunninghake R, et al. Circulating endothelial progenitor cells: a new approach to anti-aging medicine? *J Transl Med.* 2009; 7: 106. doi: 10.1186/1479-5876-7-106.

Mikirova NA, Jackson JA, Hunninghake R, et al. Nutraceutical augmentation of circulating endothelial progenitor cells and hematopoietic stem cells in human subjects. *J Transl Med.* 2010; 8: 34. doi: 10.1186/1479-5876-8-34.

Ichim TE, Zhong Z, Mikirova NA, et al. Circulating endothelial progenitor cells and erectile dysfunction: possibility of nutritional intervention? *Panminerva Med.* 2010; 52(2 Suppl 1): 75-80.

Wolf NS, Penn PE, Jiang D, Fei RG, Pendergrass WR. Caloric restriction: conservation of in vivo cellular replicative capacity accompanies life-span extension in mice. *Exp Cell Res.* 1995 Apr; 217(2): 317-23.

Rickman AD, Williamson DA, Martin CK, et al. The CALERIE Study: design and methods of an innovative 25% caloric restriction intervention. *Contemp Clin Trials.* 2011; 32(6): 874-81. doi: 10.1016/j.cct.2011.07.002.

Taya Y, Ota Y, Wilkinson AC, et al. Depleting dietary valine permits nonmyeloablative mouse hematopoietic stem cell transplantation. *Science.* 2016. doi: 10.1126/science.aag3145.

Kondo T, Hayashi M, Takeshita K, et al. Smoking cessation rapidly increases circulating progenitor cells in peripheral blood in chronic smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(8): 1442-7.

Theiss HD, Adam M, Greie S, Schobersberger W, Humpeler E, Franz WM. Increased levels of circulating progenitor cells after 1-week sojourn at moderate altitude (Austrian Moderate Altitude Study II, AMAS II). *Respir Physiol Neurobiol*. 2008; 160(2): 232-8.

Murray CJL, Kulkarni SC, Michaud C, et al. Eight Americas: Investigating mortality disparities across races, counties, and race-counties in the United States. *PLoS Medicine*. 2006; 3(9): e260. doi: 10.1371/journal.pmed.0030260.

Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, Goldstein LJ, Thom LH, Buerk DG. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290(4): H1378-86.

Heyboer M 3rd, Milovanova TN, Wojcik S, et al. CD34+ /CD45-dim stem cell mobilization by hyperbaric oxygen - changes with oxygen dosage. *Stem Cell Res*. 2014; 12(3): 638-45. doi: 10.1016/j.scr.2014.02.005.

Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2001; 103(24): 2885-90.

## **Chương 19**

Sheyn D, Shapiro G, Tawackoli W, et al. PTH induces systemically administered mesenchymal stem cells to migrate to and regenerate spine injuries. *Mol Ther*. 2016; 24(2): 318-30. doi: 10.1038/mt.2015.211.

## **Kết Luận**

American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013 Apr; 36(4): 1033-46. doi: 10.2337/dc12-2625.

Wikinvest. Arthritis Drug Market.  
[http://www.wikinvest.com/wiki/Arthritis\\_Drug\\_Market](http://www.wikinvest.com/wiki/Arthritis_Drug_Market). Accessed Dec 2016

---

## DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

---

ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis: Bệnh lý teo cơ xơ cứng

ASD: Autism Spectrum Disorder: Rối loạn phổ tự kỷ

BMAC: Bone Marrow Aspirate Concentrate: Dịch hút tủy xương cô đặc

CHF: Congestive Heart Failure: Suy tim sung huyết

CVM: Center for Veterinary Medicine: Trung tâm Thú y

DMD: Duchenne Muscular Dystrophy: Hội chứng loạn dưỡng cơ Duchenne

EPCs: Endothelial Precursor Cells: Tế bào tiền thân nội mô

ERCs: Endometrial Regenerative Cells: Tế bào tái tạo nội mạc tử cung

GvHD: Graft Versus Host Disease: Bệnh lý ghép chống chủ

HILP: Hyperthermic Isolated Limb Perfusion

IND: Investigational New Drug

IRB: Institutional Review Board: Ủy ban xét duyệt xét định đạo đức y sinh học

MDA: Muscular Dystrophy Association: Hiệp hội Loạn dưỡng cơ

MS: Multiple sclerosis: Bệnh đa xơ cứng

MSCs : Mesenchymal Stem Cells: Tế bào gốc trung mô

MTF: Mesenchymal Trophic Factors: Nhân tố dinh dưỡng nội mô

OA: Osteoarthritis: Viêm xương khớp

PRP: Platelet-Rich Plasma: Huyết tương giàu tiểu cầu

RA: Rheumatoid Arthritis: Viêm khớp dạng thấp

SCI: Spinal Cord Injury: Chấn thương tủy sống

SVF: Stromal Vascular Fracture

---

## LỜI CẢM ƠN

---

Cuốn sách này sẽ không thể ra đời nếu không được các bệnh nhân và các thành viên trong gia đình tình nguyện cung cấp những thông tin chi tiết về bệnh lý của họ. Tôi xin chân thành cảm ơn các bạn vì những đóng góp hào phóng cho cuốn sách này. Biết được liệu pháp tế bào gốc đã cải thiện chất lượng cuộc sống của họ là phần thưởng quý giá nhất đối với tôi.

Tiếp theo, tôi muốn gửi lời cảm ơn đến tất cả các đồng nghiệp và bạn bè của tôi. Tôi đã có rất nhiều cuộc đối thoại hấp dẫn, các cuộc họp, và các dự án hợp tác khoa học với: tiến sĩ James Jackson, tiến sĩ Joseph Casciari, bác sĩ Ron Hunninghake, tiến sĩ Michael Rodriguez, tiến sĩ Jorge Miranda-Massari, tiến sĩ Nina Mikirova, bác sĩ Fabio Solano, bác sĩ Leonard Smith, bác sĩ John Clement, tiến sĩ Thomas Ichim, bác sĩ Roger Nocera, tiến sĩ Marialaura Madrigal, bác sĩ thú y Bob Harman, bác sĩ Amit Patel, bác sĩ Keith March, bác sĩ Boris Minev, bác sĩ Jorge Paz Rodriguez, Lic. Rodolfo Fernandez, tiến sĩ Arnold Caplan, bác sĩ Eduardo Mansilla, bác sĩ Robert Hariri, và bác sĩ Peter Diamandis. Cách tiếp cận sâu sắc và đầy khích lệ của các bạn liên tục thúc đẩy tôi phấn đấu cho bước tiếp theo trong lĩnh vực y học tái tạo.

Tôi cũng xin cảm ơn đồng đội của tôi tại Medistem Panama và tại Viện Riordan McKenna vì sự cống hiến của họ trong những năm qua, đặc biệt là bác sĩ phẫu thuật chỉnh hình và chuyên gia tế bào gốc, tiến sĩ Wade McKenna.

Tôi nợ các con của tôi Chloe, Michaela, Brinn và Tierney một lời cảm ơn, không chỉ vì làm việc đến mức không có thời gian chơi với chúng mà chúng còn phải chịu đựng vô số giờ trò chuyện về tế bào gốc.

Cuối cùng, nhưng cũng không kém phần quan trọng, cảm ơn các bạn đã trực tiếp tham gia viết và biên tập cuốn sách này. Cảm ơn Jamey Jones, Michael Black, Dorita Avila và Pamela Sapiro đã giúp đưa thông điệp của tôi ra thế giới.

---

## CHÚ THÍCH

---

[1] Khoảng 31,75 kg.

[2] Khoảng 9 kg.

[3] Hội chứng Loạn dưỡng cơ.

[4] Khoảng 18 mét.

[5] Maverick: người không chịu theo những quy tắc của tổ chức.

[6] Khoảng 743 mét vuông.

[7] Khoảng 22,7 kg.

[8] Khoảng  $37,7^{\circ}\text{C}$ .

[9] Mel Colm-Cille Gerard Gibson là diễn viên kiêm đạo diễn, nhà sản xuất, nhà biên kịch nổi tiếng người Mỹ. Năm 1979, từ một diễn viên vô danh, tên tuổi của Mel Gibson đã được thế giới biết đến qua thành công của hai series phim hành động Mad Max và Lethal Weapon. Năm 1995, sự nghiệp của ông bước sang một trang mới, Mel Gibson, với vai trò là đạo diễn kiêm diễn viên chính của siêu phẩm điện ảnh Braveheart, đã nhận được hai giải Oscar danh giá cho hai hạng mục phim hay nhất và đạo diễn xuất sắc nhất.

[10] Khoảng 9 kg.

[11] Khoảng 1.524 mét.

[12] Khoảng 6.000 mét vuông.

[13] Khoảng 13,6 kg

[14] Khoảng 2,4 km

[15] Khoảng 3 – 4,6 mét

[16] Khoảng 1,6 – 4,8 km

[17] Jet lag là sự mệt mỏi xảy ra sau một chuyến bay dài xuyên qua nhiều vĩ tuyến theo hướng từ Đông sang Tây hoặc từ Tây sang Đông. Sự xáo trộn này xảy ra đối với đồng hồ sinh học của cơ thể.

[18] Khoảng 1.684 mét

[19] David và Goliath là câu chuyện vào khoảng 3.000 năm trước tại Philistine kể về cậu bé chăn cừu David nhỏ bé chỉ với một cục đá và một chiếc ná đã đánh bại gã khổng lồ Goliath. Kể từ đó, cái tên David và Goliath trở thành biểu tượng cho cuộc chiến đấu giữa những kẻ yếu thế và những gã khổng lồ. Chiến thắng của David là một điều phi thường, không ai ngờ tới.

[20] Khoảng 6,8 kg