

TẾ BÀO GỐC

VÀI ĐẶC ĐIỂM

 TÊ BÀO GỐC?
CON ĐÉ CỦA TRỜI

 CN TÊ BÀO GỐC?
CON ĐÉ CỦA CNSH

STEM CELL



học gì?



học để làm gì?

1950

Lần đầu tiên đề xuất thuật ngữ

STEM CELL



Colony Forming Unit Spleen (CFU-S)



(tiềm năng)

(Theo Becker AJ, McCullough EA, Till JE – PubMed)

VÀI ĐẶC ĐIỂM

- ❏ Ra đời muộn, phát triển nhanh
- ❏ Nguồn ngân sách lớn
- ❏ Kỹ thuật hiện đại và phức tạp
- ❏ Đòi hỏi tâm và trí ở trình độ cao
- ❏ Tính ứng dụng lớn, thiết thực
- ❏ Sự nhạy cảm trong tâm lý xã hội

**Con đường
đến với
công nghệ tế bào gốc...**

**...dường như chạm vào
sắc thái nghệ thuật
nhiều hơn là logic thông thường
của khoa học truyền thống...**



CHỦ THUYẾT NỀN CỦA CN TBG

Vì lợi ích chính đáng
của con người & của sự sống

THỂ CHẤT CON NGƯỜI
GIÁ TRỊ ĐÔNG VẬT

(UNESCO)



STEM CELL

MÀN SỐNG ĐIỀU KỶ



KỂ VÔ CẢM XẤU XÍ

Trong suốt đời sống của mình, TBG sử dụng năng lượng rất ít, chỉ một số gien biểu hiện



(Hibernant)

NGỦ ĐÔNG

TẬP TÍNH CƯ TRÚ ?

"NICHE"

Niches of Stem cells



NICHE MAP



Khai thác TBG trong mô

(Ổ tế bào gốc)

(~ recess / nestes)



Bí quyết của niche:

VI MÔI TRƯỜNG

(Microenvironment)

Giúp SC:

- ⑧ Có thể tồn tại trong suốt đời sống của sinh vật chủ ở dạng không chuyên hóa
- ⑧ Dễ dàng tự thích nghi với môi trường khác, ít phản ứng miễn dịch
- ⑧ Không có sự bất hoạt NST X ở TB của cá thể cái (trong ES)

SC FACTOR

.Nanog

.Klf4

.Oct4

.Sox2

.c-Myc

.Alkaline phosphatase

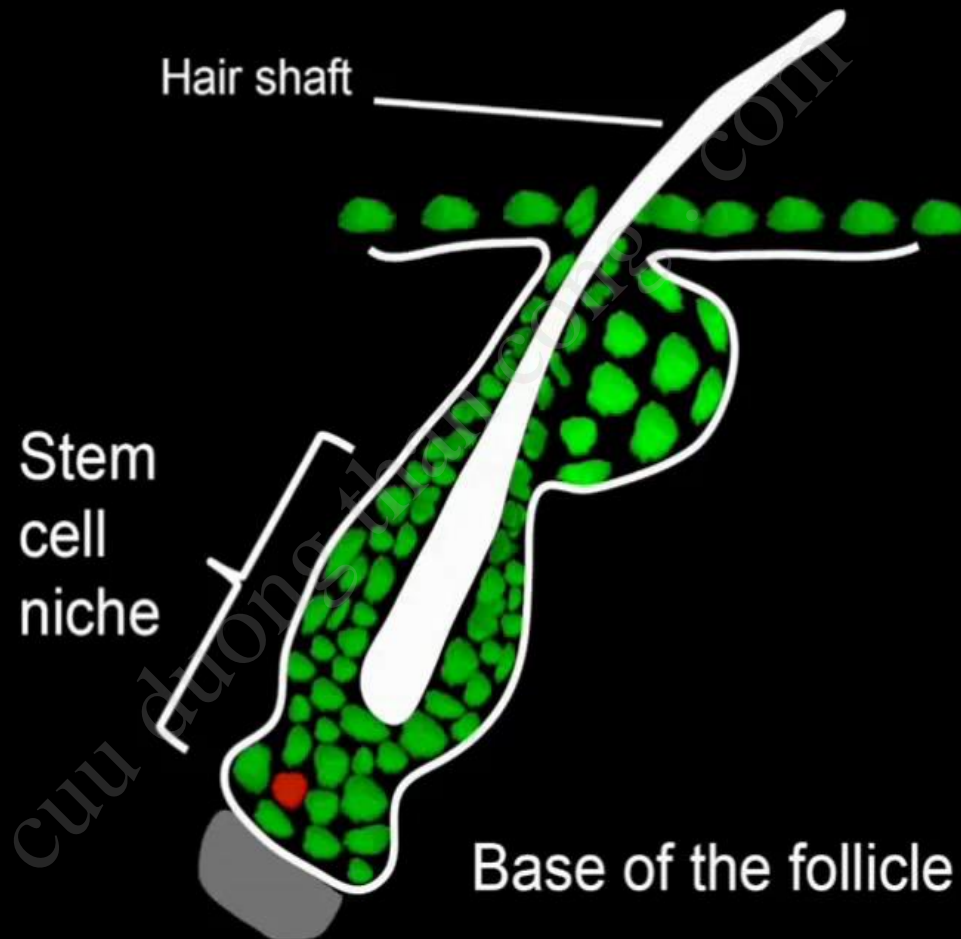
.Steel factor (c-Kit ligand)

.LIF (Leukemia Inhibitory Factor) (Mouse)



Hair Follicle

Yale



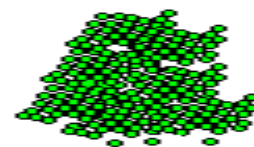
S18.98. Niche and the movement of cells

CÁCH ĐV BẬC THẤP SỬ DỤNG TBG

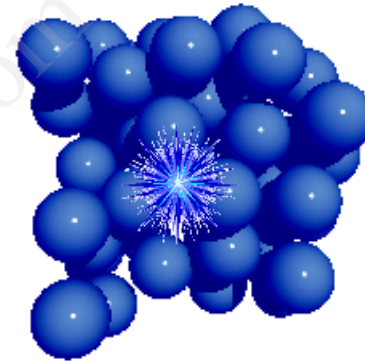
CÁCH 1

Các TBG tập trung từng
khối ở các vị trí định sẵn

Di chuyển tới mô tổn thương



CÁCH 2



Vài loài, các TBG định khu
sẵn một số vị trí, không di
chuyển khi cơ thể đã trưởng thành

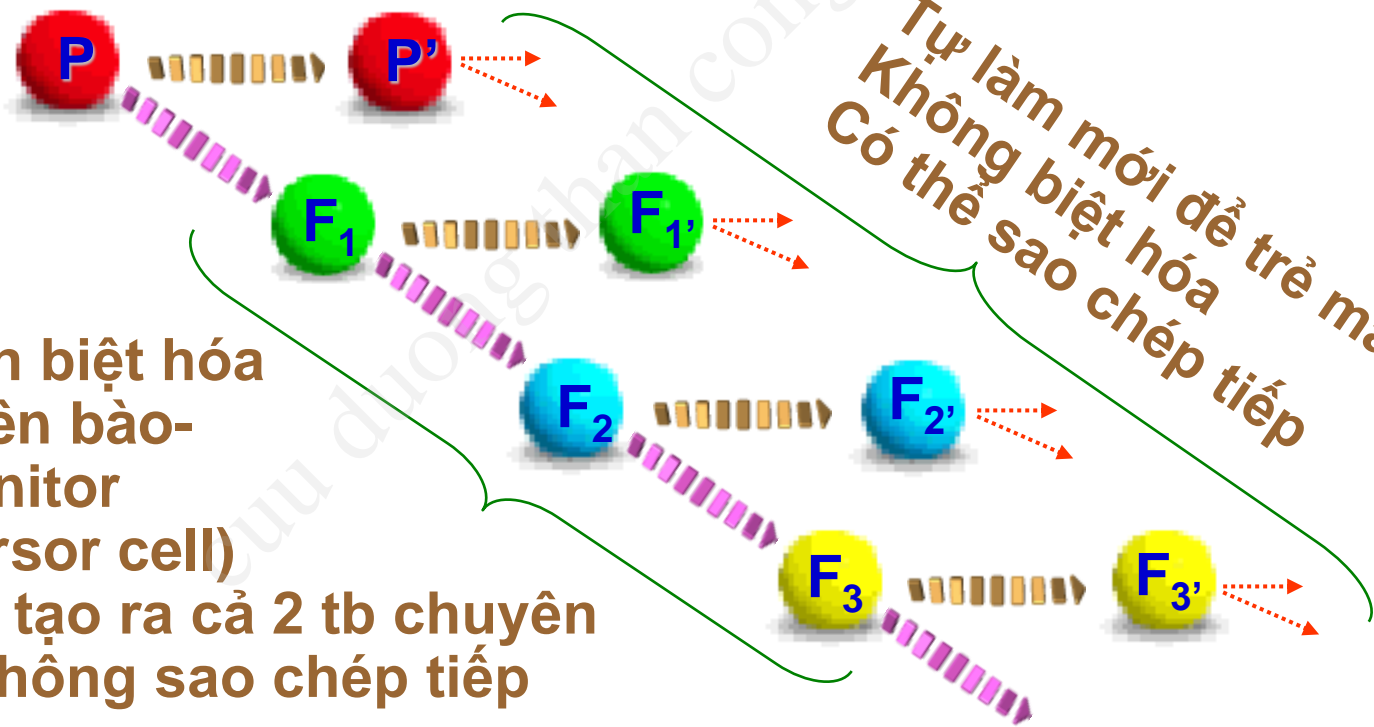
Các vị trí có TBG thường
trực sẽ có sự tái tạo mô

TBG PHÂN BÀO

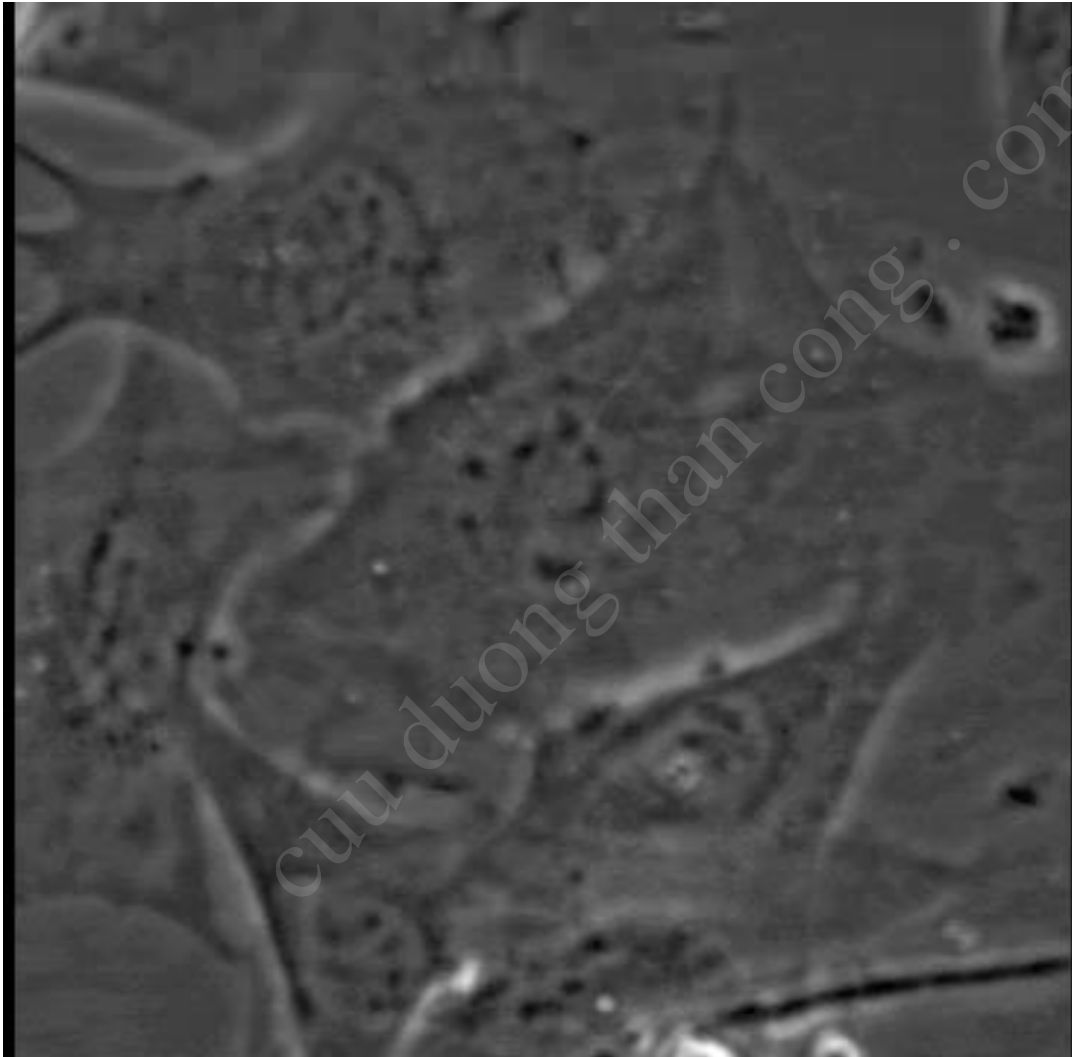
Nature (25/9/2005)

I. BẤT ĐỐI XÚC

TB tiền biệt hóa
(nguyên bào-
Progenitor
Precursor cell)
có thể tạo ra cả 2 tb chuyên
hóa, không sao chép tiếp



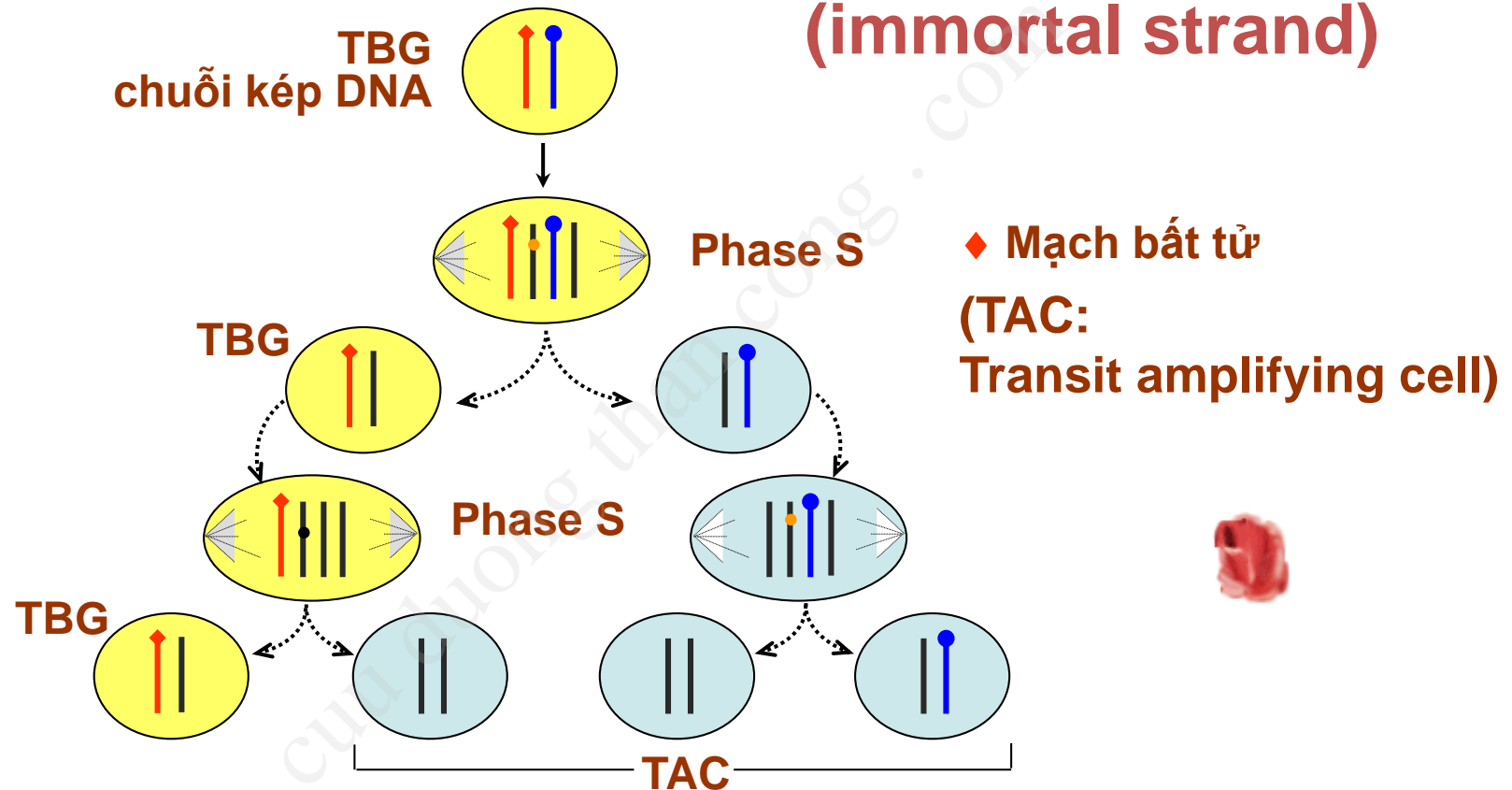
TẾ BÀO THỨC GIẤC...



S18.99. Phân bào

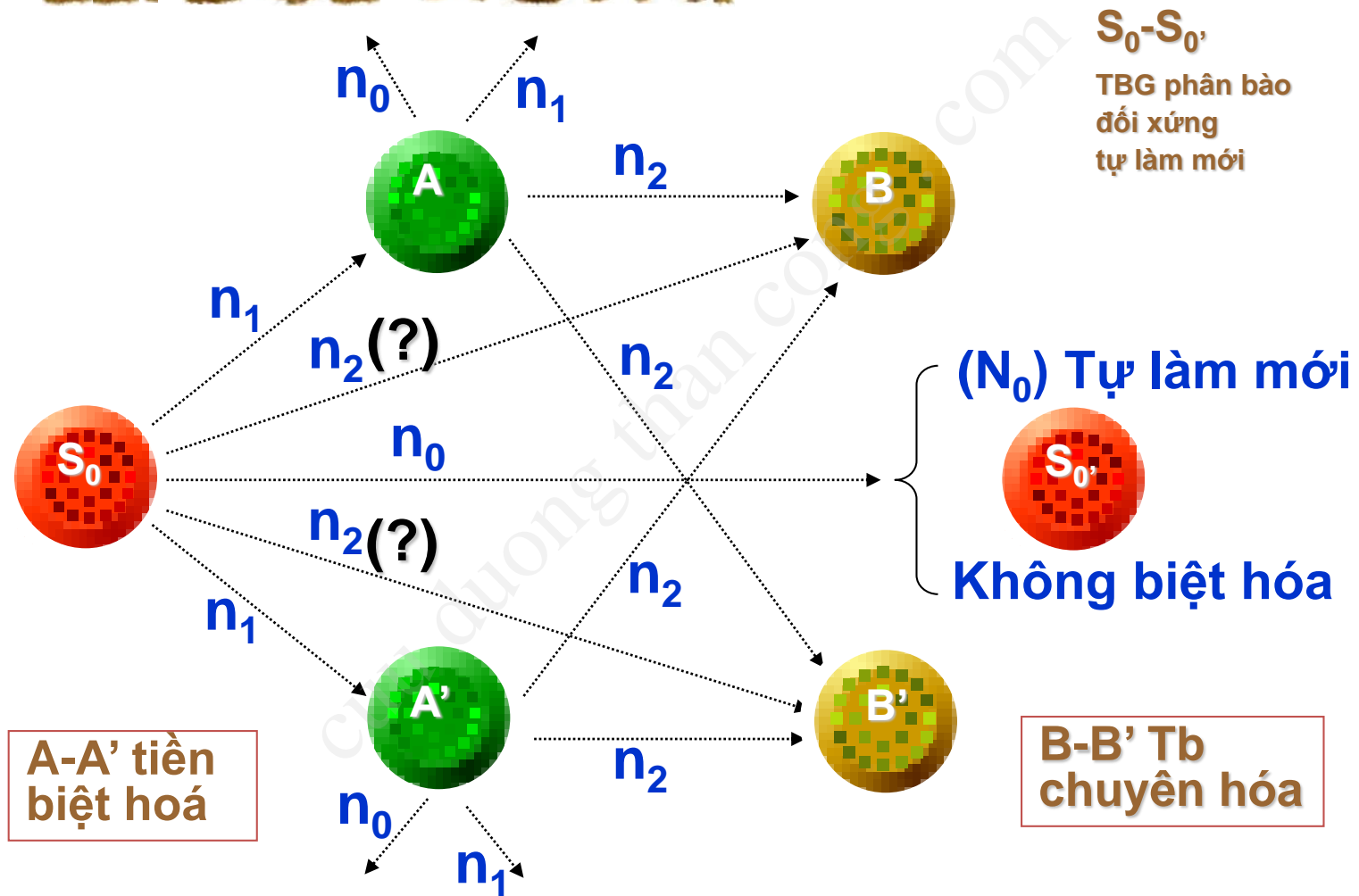
MẠCH BẤT TỬ

(immortal strand)



Mạch DNA được tổng hợp luôn luôn đi vào TAC
và các TBG luôn giữ mạch khuôn (mạch bất tử)

II. ĐỐI XỨNG



GỌI TÊN

- Dựa vào nguồn gốc thu nhận
(TBG phôi, TBG trưởng thành...)
- Dựa vào khả năng biệt hóa
(TBG toàn năng, TBG đa năng...)
- Dựa vào sản phẩm tạo dòng
(TBG máu, TBG biểu bì...)

NĂNG LỰC BIỆT HÓA

Tên gọi

Ví dụ

Số kiểu tb biệt hóa

**Toàn năng
(Totipotent)**

**Hợp tử hay
blastomere**

**Tất cả những
tb trong cơ thể**

**Đa tiềm năng
(Pluripotent)**

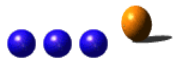
**Những tb thu
nhận từ lớp ICM**

**Những tb từ 3 lá
phôi (trừ các tb
màng phôi)**

**Ít tiềm năng
(Multipotent)
(Oligopotent)**

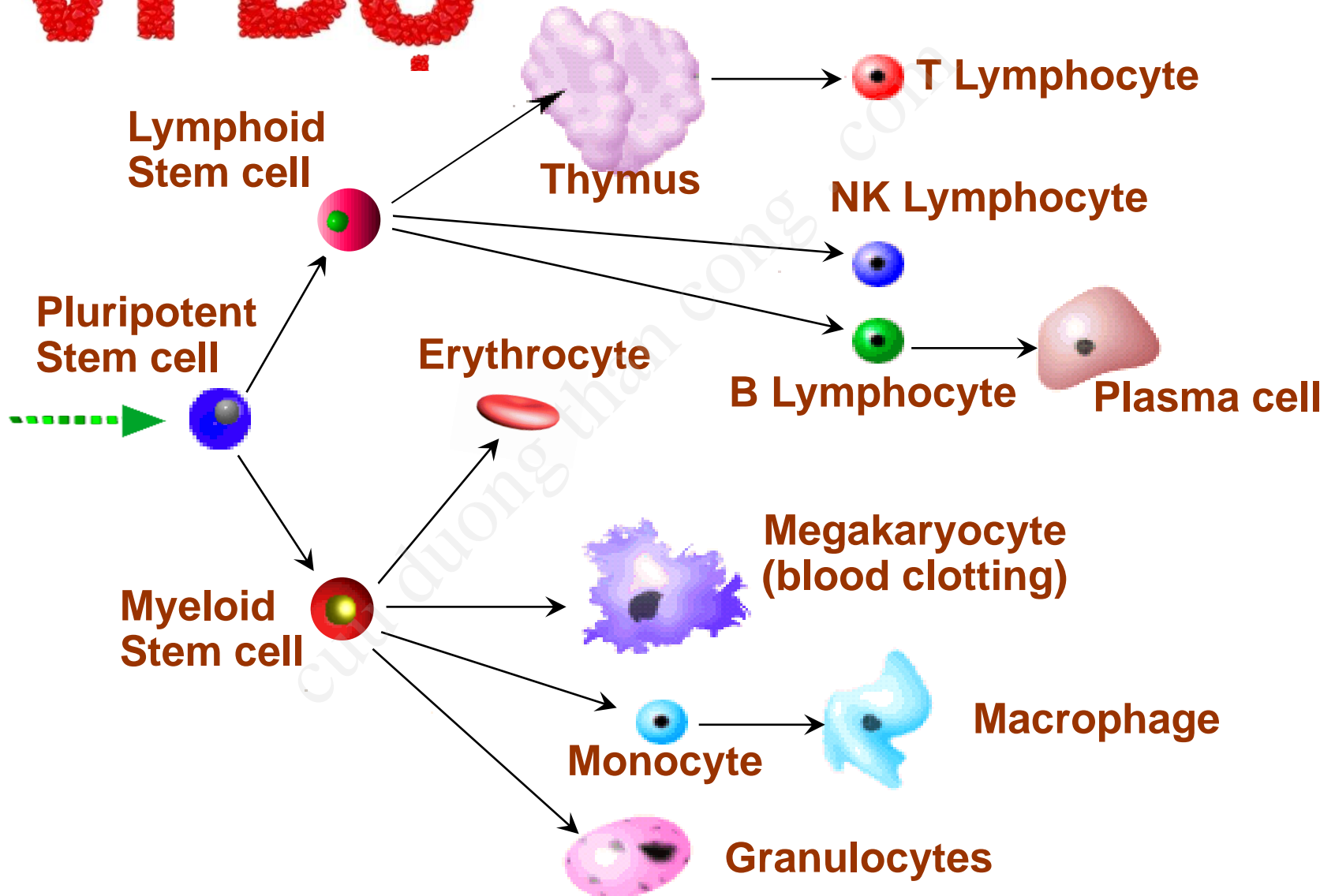
**Tb gốc tạo máu
(Hematopoietic)
Tb tủy
(Myeoloid)**

**Tất cả tb máu
tb cơ tim, cơ
xương, tb gan**



(ICM – Inner Cell Mass)

VÍ DỤ



(Benedetti và cs.)

KHẢ NĂNG “HOMING” “đường thủy” và “đường bộ”



Là quá trình mà các TBG biến đổi và kích hoạt (vd: enzyme xytozin dezaminaza) để được thu hút và di chuyển đến các vị trí đích (mô già, chết, tổn thương, khối u...)

Nhờ các phản ứng hướng hóa động (chemotaxis) và với sự gắn chuyên biệt các interleukin

...NGUỒN THU

- **TBG phôi (Embryonic stem cell_ES)**

Thu nhận từ phôi người, ĐV
(blastocyte, ở ICM_inner cell mass)

- **TBG trưởng thành (Adult stem cell_AS)**

Thu nhận từ mô đã phát triển của
cơ thể trưởng thành

- **TBG nhũ nhi (Infant stem cell)**

Thu nhận từ sinh phẩm sản phụ
(Mô phụ ngoài thai – extraembryonic tissue)

I. TBG PHÔI

- Non trẻ, sạch
- Dễ thu nhận
- Vạn năng

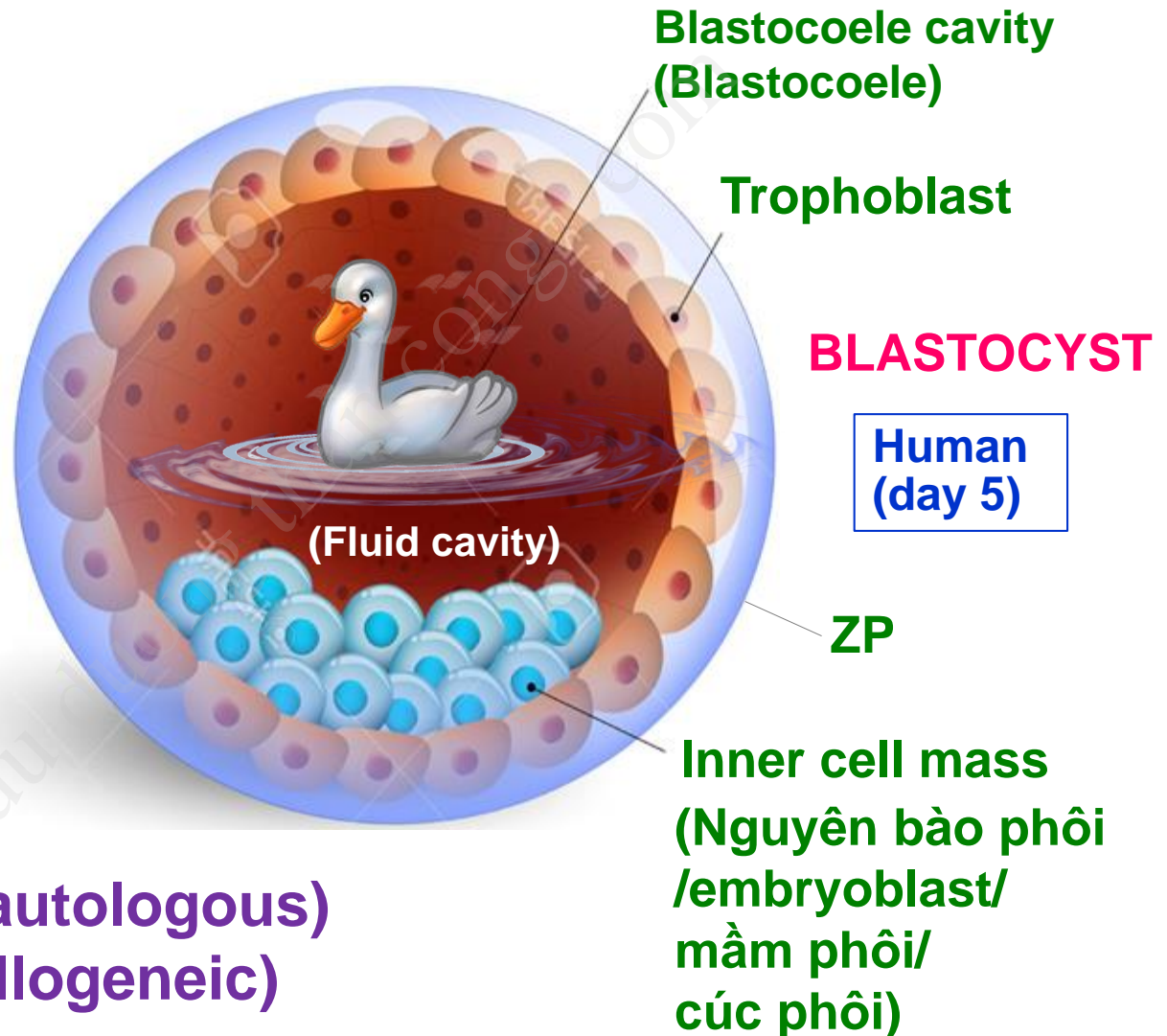
...

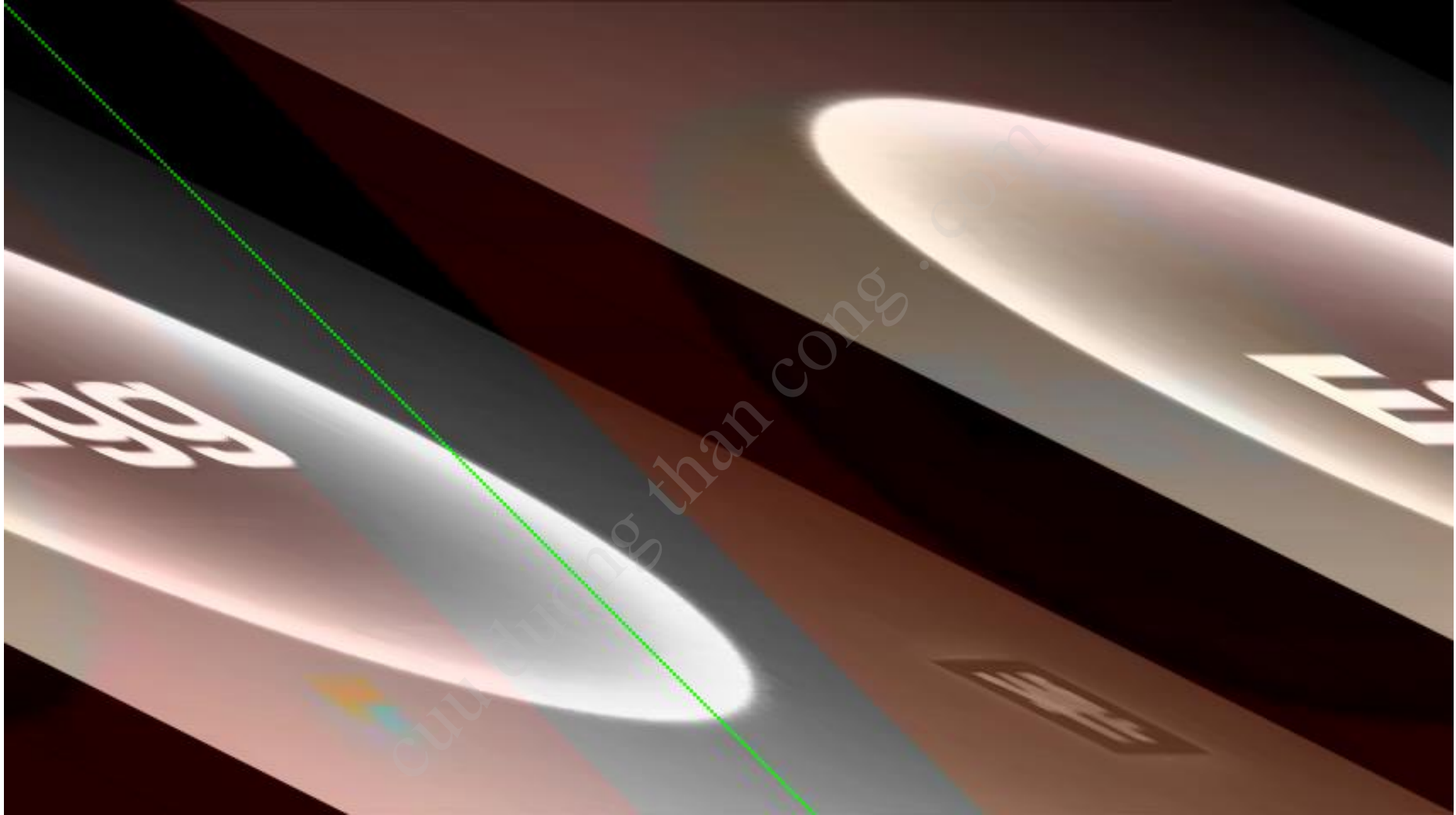
Khó khăn:

- Đạo lý
- Pháp lý

Sử dụng:

- Tự ghép (autologous)
- Dị ghép (allogeneic)





S18.100. Thu nhận TBG phôi

Phôi

Phôi nang

Khối TB bên trong

QUY TRÌNH THU NHẬN TẾ BÀO GỐC VẠN NĂNG NGƯỜI

**(tbg phôi - Embryonic Stem
cells, ES, ESc)**

**Nuôi
phân lập**

Lớp nuôi

Lớp nuôi

**Bổ xung LIF
(leukemia
inhibitor factor)**



(hES colony)

STEM CELL INFORMATION

II.TBG TRƯỞNG THÀNH

IV. What are adult stem cells?

An adult stem cell is thought to be an undifferentiated cell, found among differentiated cells in a tissue or organ that can renew itself and can differentiate to yield some or all of the major specialized cell types of the tissue or organ. The primary roles of adult stem cells in a living organism are to maintain and repair the tissue in which they are found. Scientists also use the term somatic stem cell instead of adult stem cell, where somatic refers to cells of the body (not the germ cells, sperm or eggs). Unlike embryonic stem cells, which are defined by their origin (cells from the preimplantation-stage embryo), the origin of adult stem cells in some mature tissues is still under investigation.

Adult stem cell (Somatic stem cells)

<http://stemcells.nih.gov/info/basics/pages/basics4.aspx>

ĐẶC ĐIỂM CHÍNH CỦA ADULT SC

Adult stem cell (TBG Sinh dưỡng - Somatic stem cells)

- Đa tiềm năng hoặc ít tiềm năng
- Khó thu nhận, khó bảo quản
- Có thể đã bị biến đổi
- Có ở nhiều mô khác nhau
(thu nhận chủ yếu ở máu, tủy, mô mỡ)
- Chủ yếu dùng cho tự ghép

Thuận lợi:

- Phù hợp pháp lý
- Không lo thải loại
(khi tự ghép - autologous)

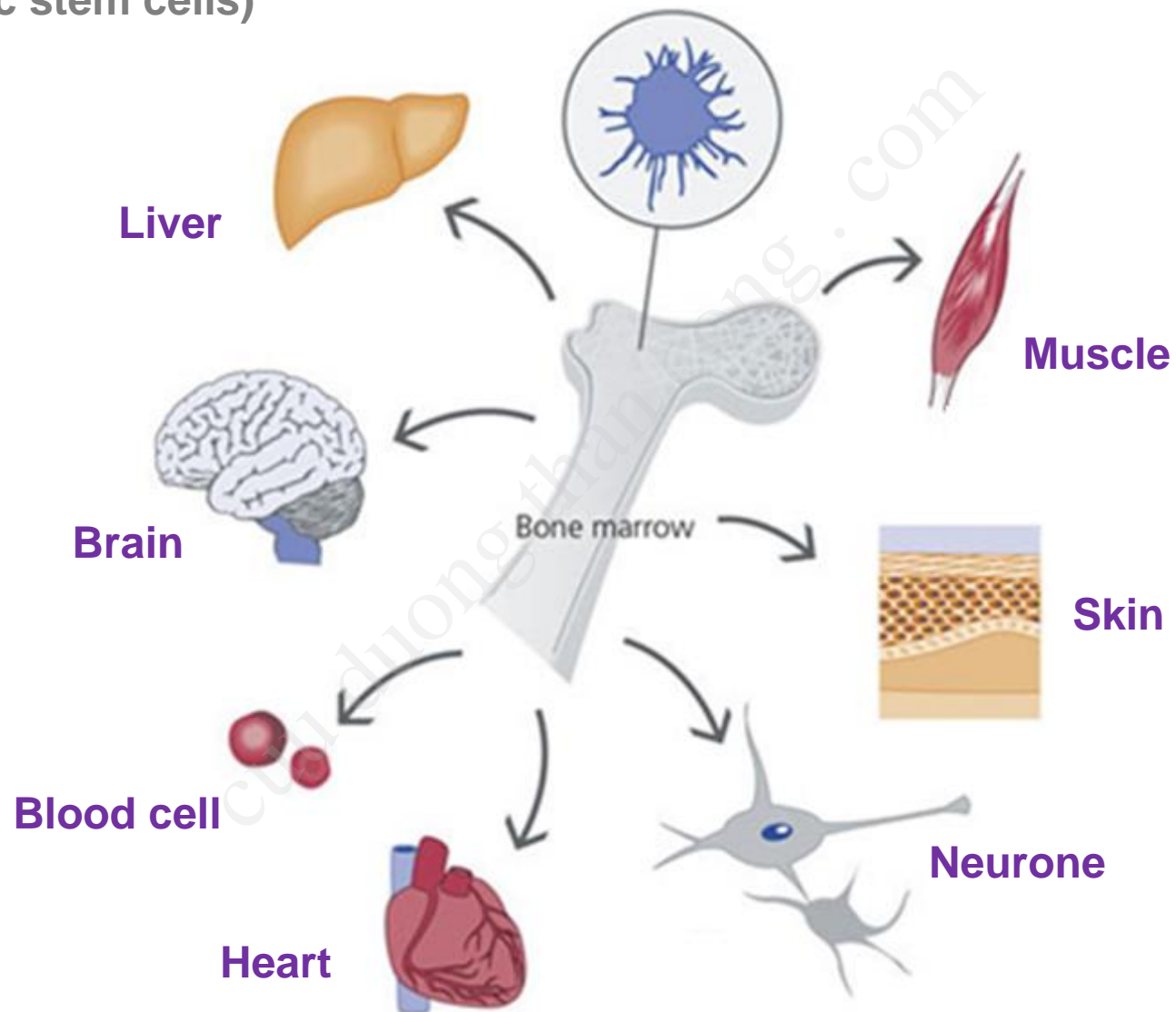


S18.101. TBG từ mô máu ngoại vi

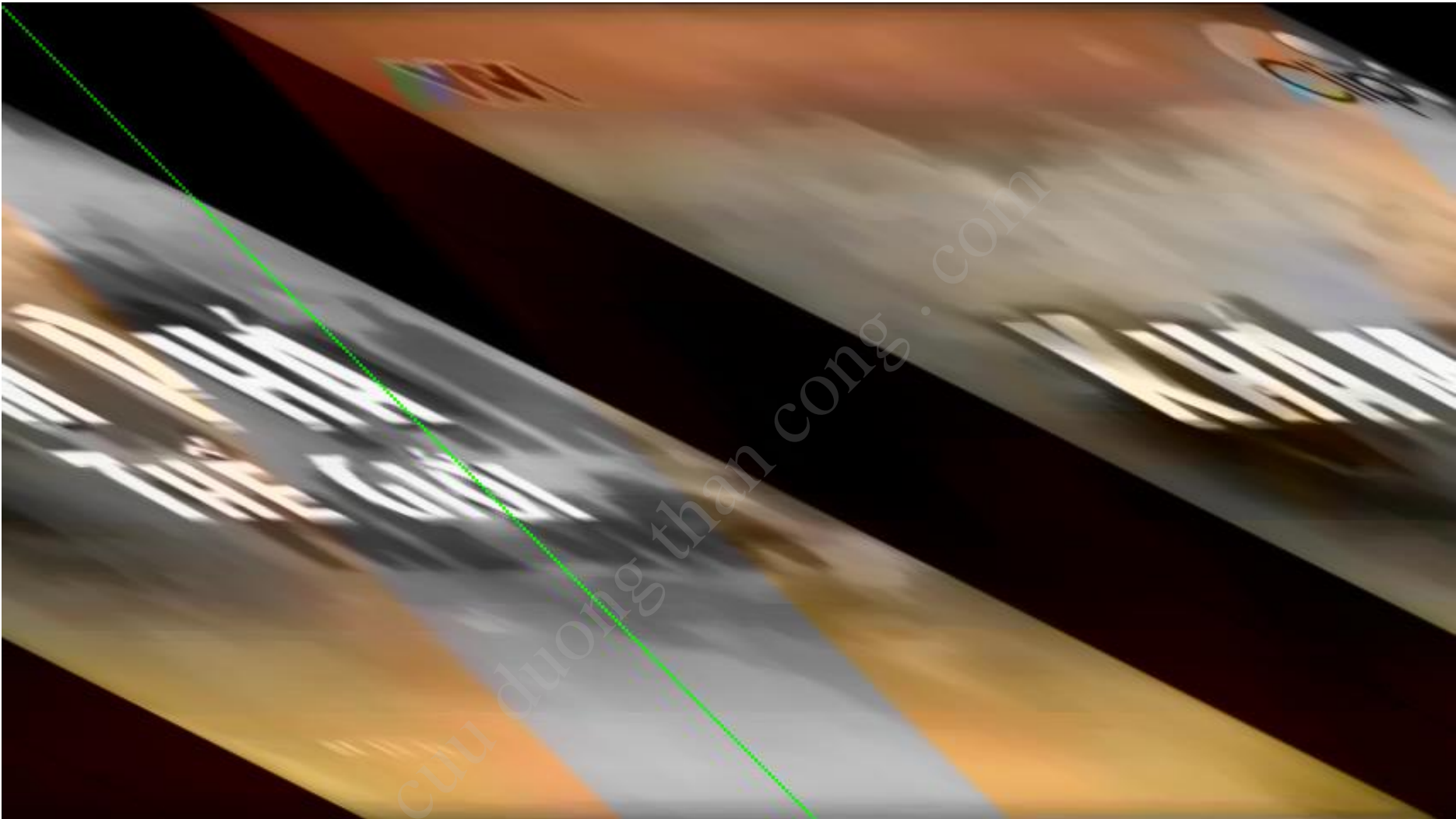
Adult stem cell (Somatic stem cells)
(Chủ yếu: Mesenchymal SC - MSC)

**Adult stem cell
(Somatic stem cells)**

Adul stem cell



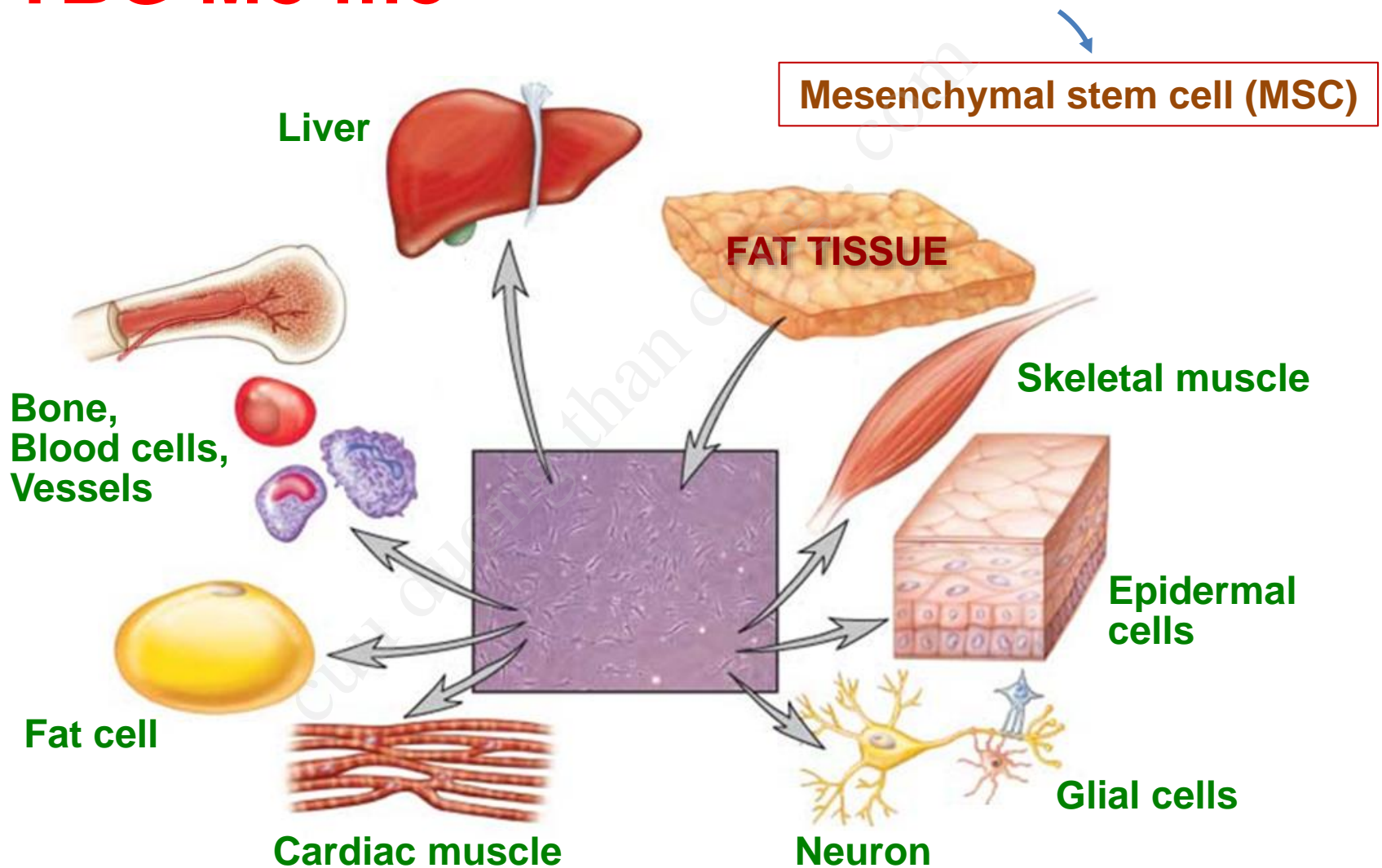
(for example, bone marrow stem cells)



S18.102. TBG tuỷ xương

TBG Mô mỡ

ADIPOSE TISSUE STEM CELLS





S18.103. TBG từ mô mỡ



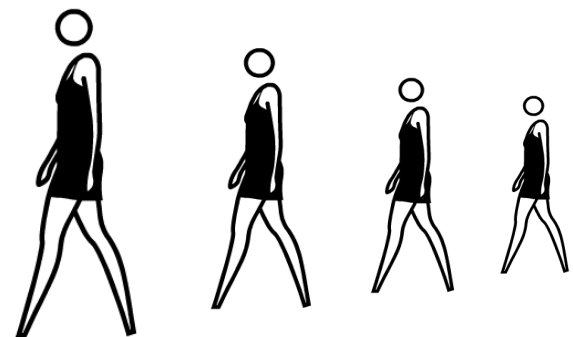
T B C

K I N H

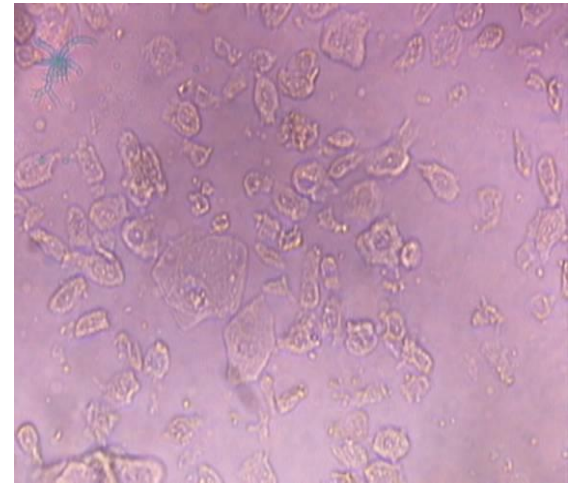
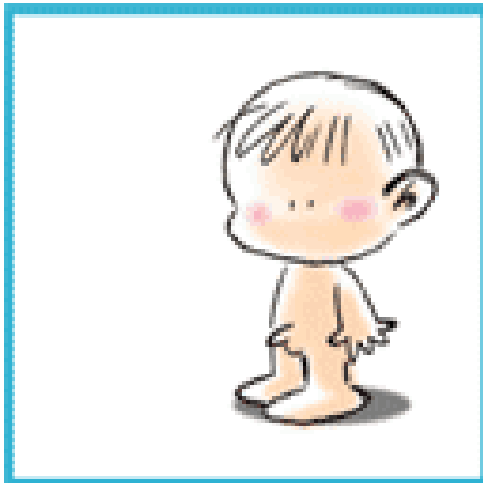
N G U Y E T



Tập thể các nhà khoa học nữ Phòng Thí nghiệm Tế bào gốc



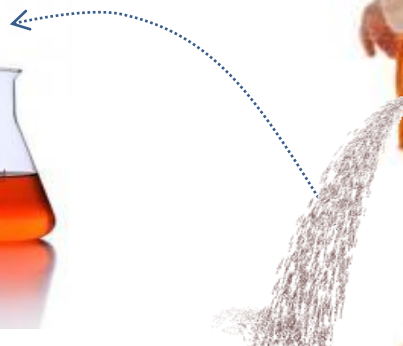
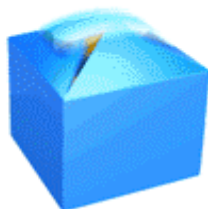
TỦ' BAO QUY ĐẦU



**STEM CELL
FIBROBLAST...**

Dễ dàng cô lập được tế bào gốc trong nước tiểu

http://www.khoahoc.com.vn/doisong/ychoc/suc-khoe/48158_De-dang-co-lap-duoc-te-bao-goc-trong-nuoc-tieu.aspx





S18.104. TBG trong nước tiểu

III. TBG NHỮNG

(Các mô bô của trẻ sơ sinh sau khi chào đời)

- Sẵn có, số lượng nhiều
- Trẻ, khỏe, sạch
- Tính đa tiềm năng
- Dễ thu nhận
- Không ảnh hưởng bởi đạo lý, pháp lý

NGƯỜI MẸ

KHO BÁU CỦA SỰ SỐNG



NHỮNG THIÊN CHỨC VÀNG CỦA NGƯỜI PHỤ NỮ

Vài câu hỏi:

- Vì sao tế bào phôi chỉ sử dụng các nội bào của mẹ?
- Và các bản năng...?

NIỀM TIN CỦA TẠO HÓA ?
VÀ SỰ ĐẾN ĐÁP...?!

Vì sao - chỉ có người mẹ mang nặng đẻ đau?



Nên chẳng, tể bào gốc sẽ khắc phục sai lầm này?



Không phản ứng
thải loại với thai?

Sự can thiệp
của tế bào gốc?



**Màng ối là gì?
CÁI ÁO GIÁP**



**Sự kỳ diệu của dây rốn?
Kho tàng tế bào gốc?**

Những vũ khí bí mật của người mẹ?

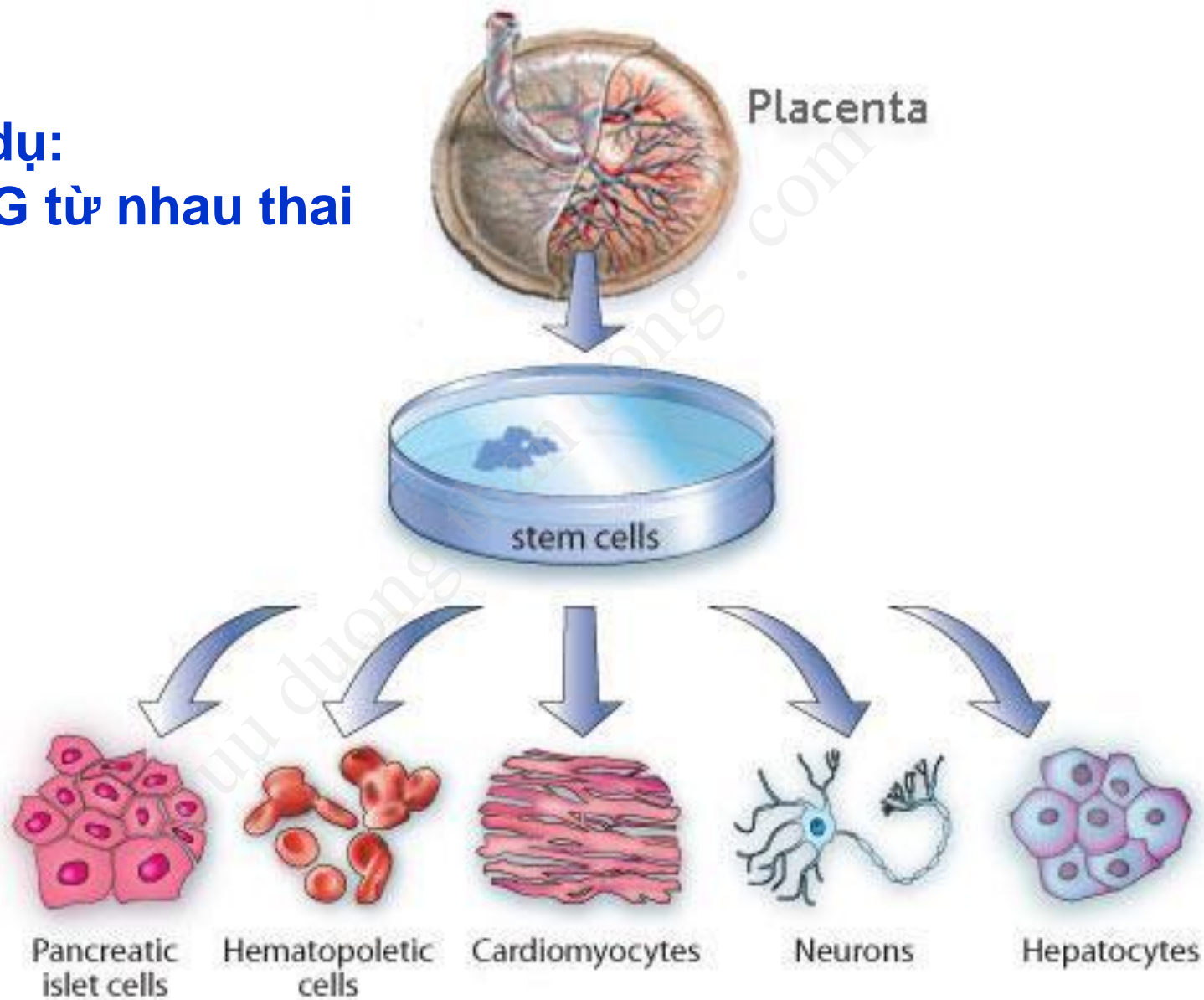
cuu duong than cong . com

S18.105. TBG từ dây rốn



S18.106. Lấy TBG từ dây rốn

**Ví dụ:
TBG từ nhau thai**



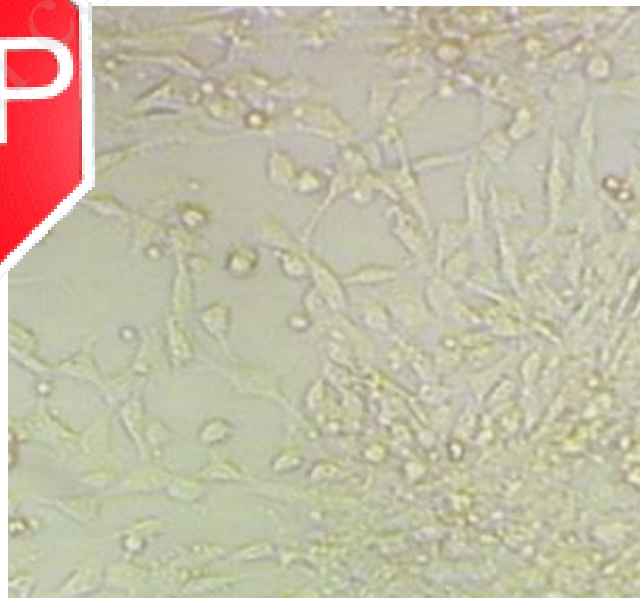


!?

gái một con...



THAI BỎ (6-8 TUẦN)



(Không khuyến khích)

IV. TBG UNG THƯ

Cancer Stem Cell (CSC)

Có hai nguyên lý song hành

- ✦ TBG luôn tồn tại trong các mô, cơ quan của cơ thể
- ✦ TB ung thư là kết quả của quá trình đột biến

Một câu hỏi lớn cần được giải đáp:

Đột biến xảy ra ở loại tế bào nào thì sinh ung, còn đột biến ở loại tế bào nào thì không sinh ung.





S18.107. Cancer Growth

Normal Stem cell →

Progenitor cell →



SO SÁNH

- 1. Khả năng tự làm mới của TB**
- 2. Khả năng kiểm soát số lượng TB**
- 3. Khả năng phân bào và biệt hóa**

MỘT QUY LUẬT

Tế bào biệt hóa càng cao thì khả năng sinh ung thư và ác tính càng thấp

Như vậy thủ phạm tạo u ác tính là:

TẾ BÀO GỐC UNG THƯ
(Cancer Stem Cell_CSC)



Bằng chứng sự tồn tại của tế bào gốc ung thư

(TNO) Ba nghiên cứu khác nhau cho thấy sự tồn tại của tế bào gốc ung thư, chấm dứt tranh luận trong một thập niên qua về việc các khối u phát triển như thế nào, theo AFP.

Được công bố trên hai chuyên san *Nature* và *Science*, cả ba nghiên cứu về tế bào gốc ung thư đều tiến hành trên chuột thí nghiệm. Các tế bào gốc là các tế bào ban đầu, phát triển thành các mô đặc trưng của cơ thể, và là nguồn bổ sung cho các mô đã bị hư hại.



Evidence Grows for Existence of Cancer Stem Cells

They could be the [cause of cancer](#) relapse—but may also offer new approaches to treatment.

By Susan Young Rojahn on August 1, 2012

Credit: *Nature*, Chen et al, 2012

<http://www.technologyreview.com/news/428653/evidence-grows-for-existence-of-cancer-stem-cells/>



CANON

STEM CELL

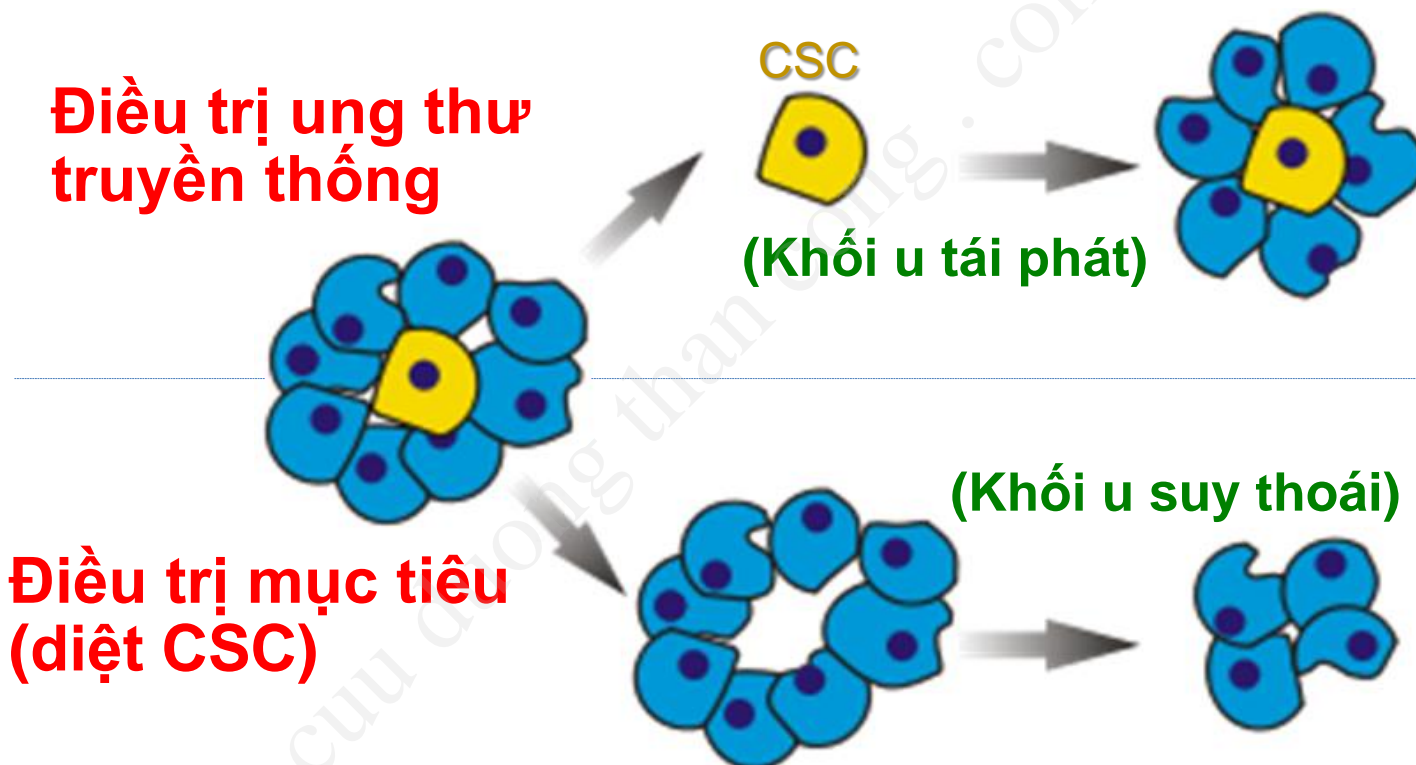
(John Dick và cs)

✦ QUAN NIỆM MỚI
✦ CHIẾN LƯỢC MỚI

QUAN NIỆM TRUYỀN THỐNG...



CSC - nguồn gốc của di căn và kháng thuốc !



<http://www.technologyreview.com/news/428653/evidence-grows-for-existence-of-cancer-stem-cells/>

CNSH KẾT LUẬN


UNG THƯ'...
BỆNH CỦA TẾ BÀO !

► chẩn đoán ung thư:

TÌM TB BỆNH

► điều trị ung thư:

DIỆT TB BỆNH



TÌM VÀ DIỆT ?

CHIẾN LƯỢC MỚI CỦA Y-SINH

TẾ BÀO GỐC UNG THƯ

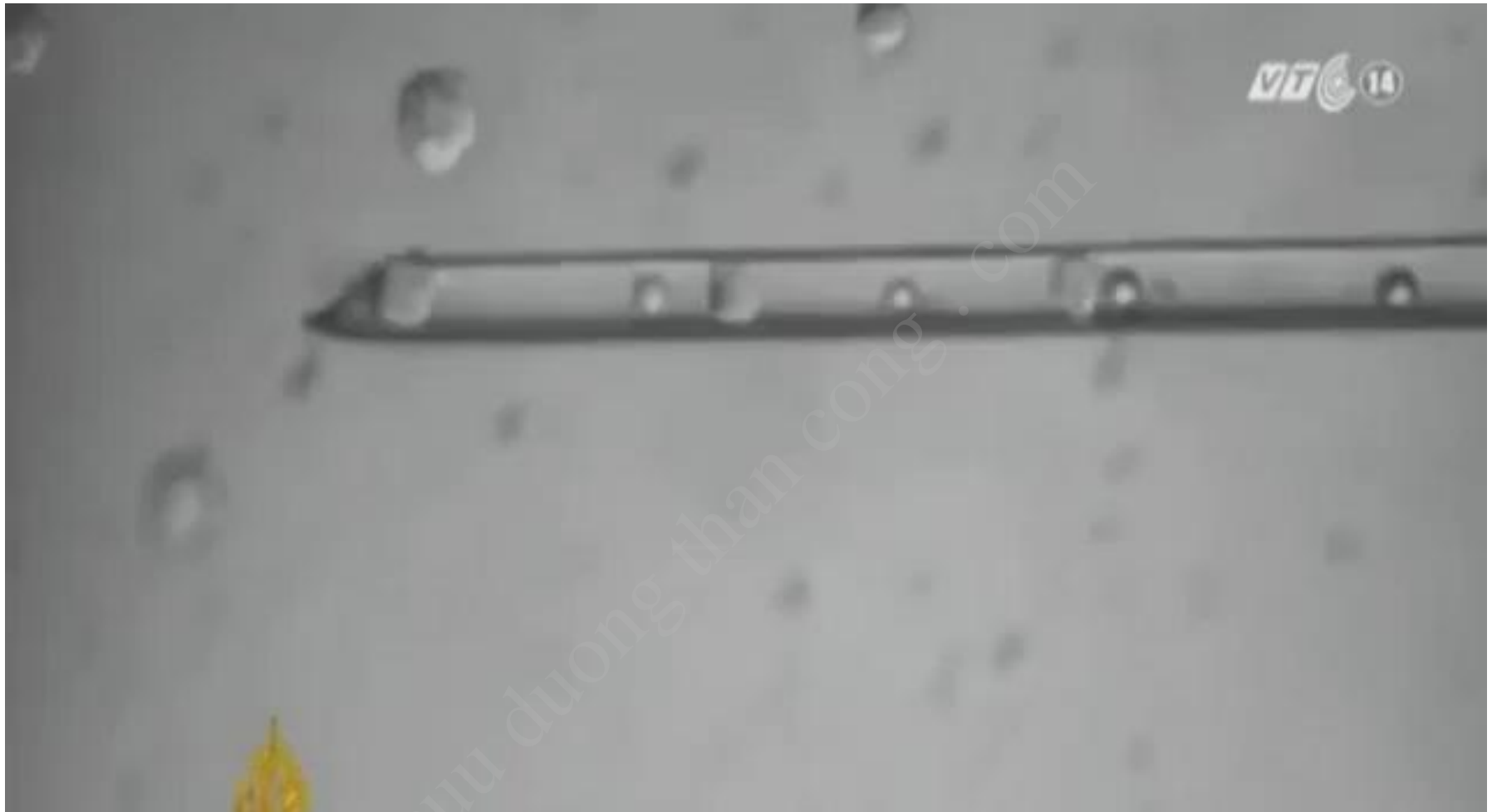
V.TBG NHÂN TẠO

(Artificial stem cell)

Dựa vào đặc tính Reprogramming (tái thiết lập chương trình), một tế bào soma bất kỳ được biến đổi, tạo ra các TBG có tính vạn năng như một TBG phôi trong tự nhiên

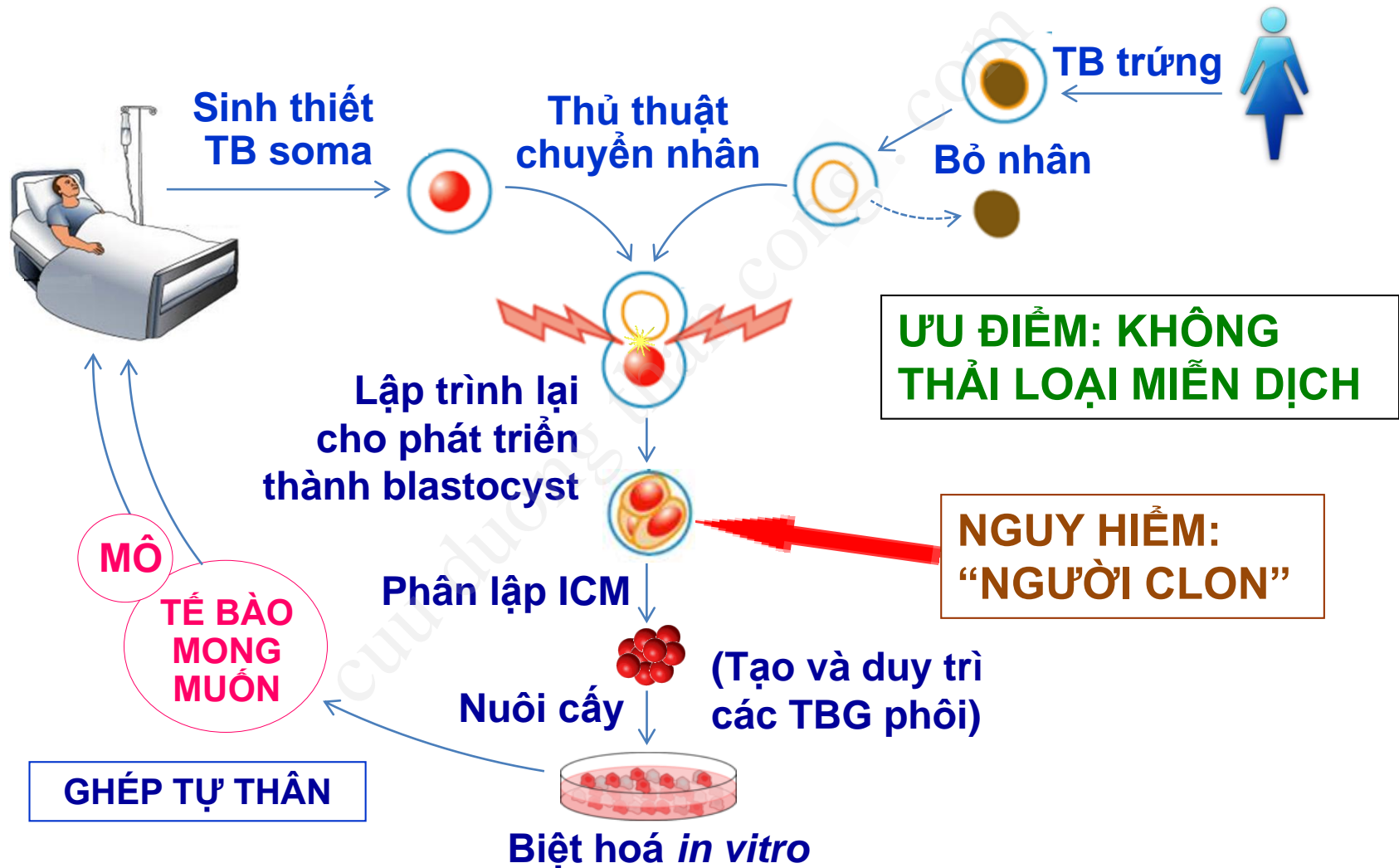
CÓ HAI DẠNG

- (a) NT- ESCs: Nuclear Transfer-Embryonic Stem Cells
(Từ một SCNT - Somatic Cell Nuclear Transfer, tạo ra ESCs trong invitro / hay TB thể lai - Cybrid' Cells)
- (b) iPSc: Induced Pluripotent Stem Cells
(TBG vạn năng cảm ứng)



S18.108. TBG từ nhân bản tế bào soma (SCNT)

Kỹ thuật chuyển nhân tạo TBG đặc hiệu với bệnh nhân (tạo clon để điều trị - therapeutic cloning)



iPS

(induced Pluripotent Stem cell)

TBG vận năng nhờ cảm
ứng chuyển gen
(Retrovirus) vào TB soma

NOBEL 2012



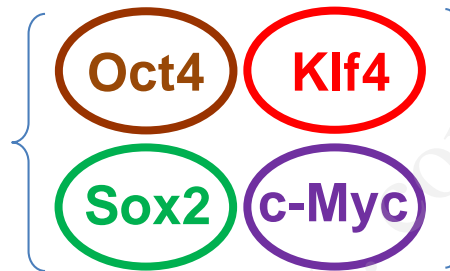
2005

Shinya Yamanaka



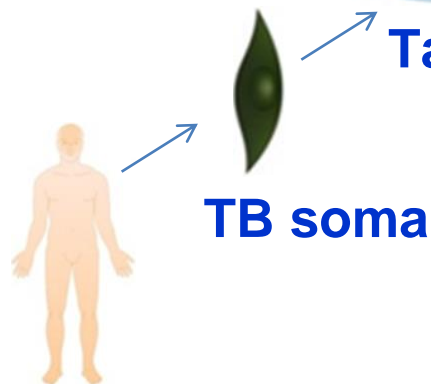
PHƯƠNG PHÁP CHUYỂN GEN

- Retrovirus
- Lentivirus
- Adenovirus
- Transposon
- Plasmids

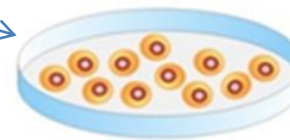


4 gen được đưa vào để tạo ra quá trình tái thiết lập chương trình tb

(Pluripotency factors)



Tách-nuôi



Quần thể TB sau cảm ứng

Chọn lọc-tăng sinh

Ectoderm
Mesoderm
Endoderm

Biệt hoá



Chiến lược sử dụng

Trị liệu - Sàng lọc thuốc - Mô hình bệnh

TOÀN CẢNH iPS



S18.109. TBG cảm ứng gen (iPS)

Đặc điểm chung của các TBG nhân tạo

- Tạo ra một nguồn lớn TBG giống TBG phôi trong tự nhiên (tính tự làm mới và vạn năng)
- Không ảnh hưởng tới đạo lý, pháp lý.
- Kỹ thuật phức tạp, mất nhiều thời gian.

Một số ý kiến...

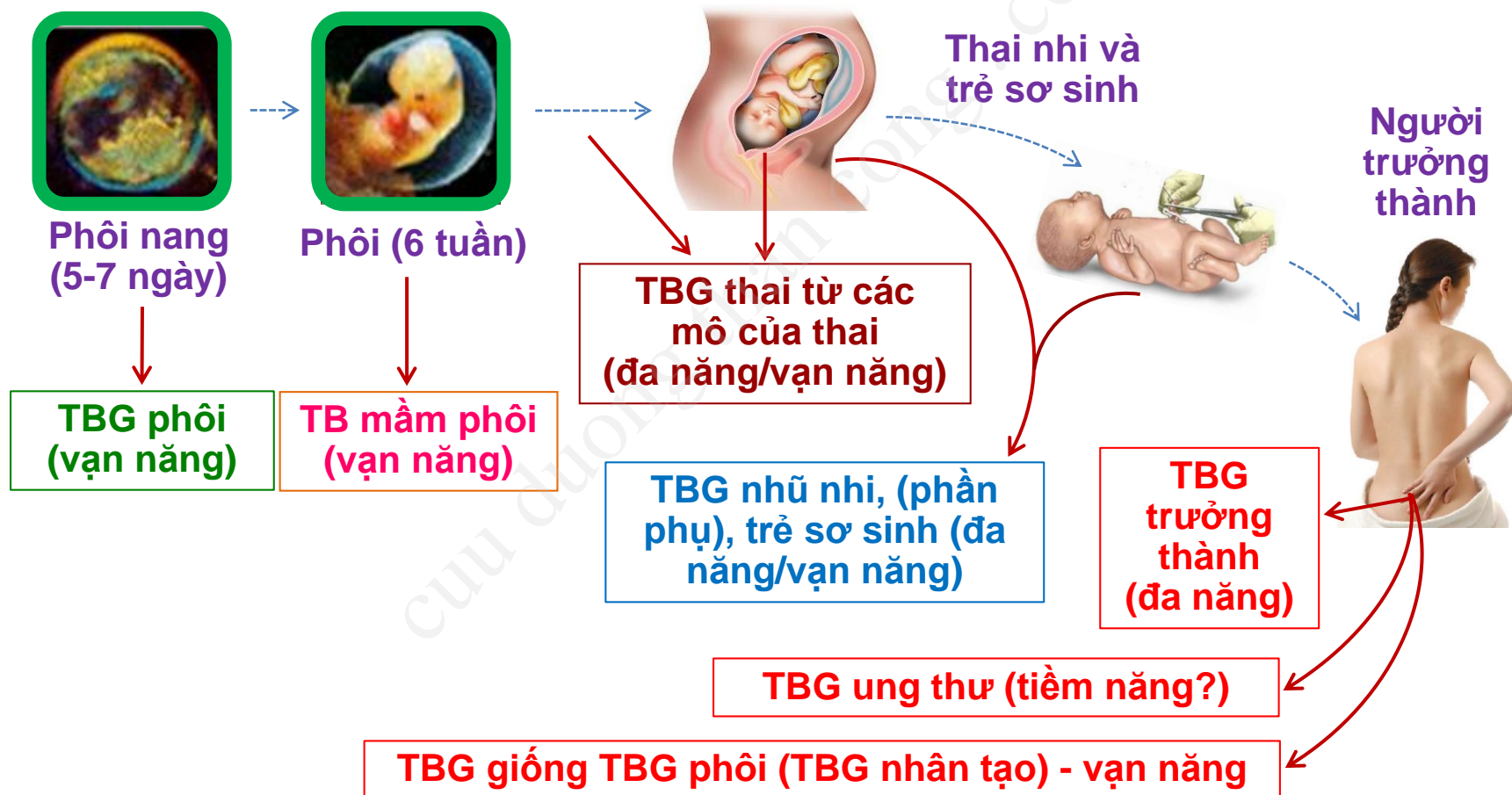
- + Với NT-ESCs: Dễ bị lợi dụng
Vẫn tạo ra phôi
- + Với iPS: Có sự biến đổi gen
Yếu tố lạ trong genome

PHÂN LOẠI

- 1 . TBG phôi (Embryonic Stem cell_ES)
(thu ở phôi và thai sớm)
- 2 . TBG trưởng thành (Adult Stem cell_AS)
(thu ở các mô, chủ yếu máu, tủy, mỡ)
- 3 . Tế bào gốc nhũ nhi (Infant Stem cell)
(thu ở các mô phụ của thai nhi)
- 4 . TBG ung thư (Cancer Stem cell_CSC)
(trong khối u, TB tạo khối u)
- 5 . TBG nhân tạo (Artificial Stem cell)
(trong phòng TN, có hai loại)

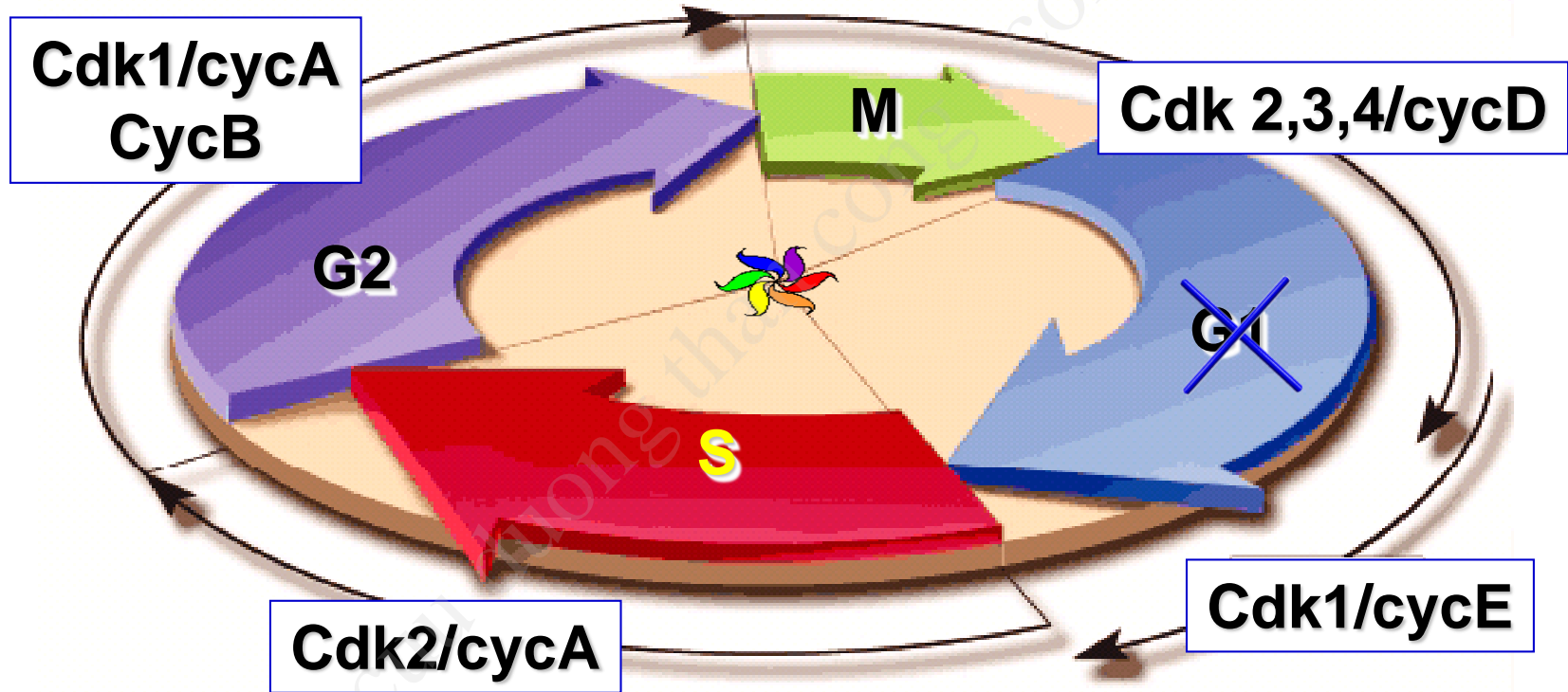
CÁCH NÓI KHÁC: NGUỒN CUNG CẤP TẾ BÀO GỐC

Quá trình phát triển cơ thể người





- Thiếu G1 trong chu trình tb ES
- ES dành hầu hết thời gian cho pha S



⊖ Để khởi động biệt hóa, TBG phụ thuộc chu trình TB, phải phục hồi kỳ G1

KHỞI ĐỘNG BIỆT HÓA

Tự thân - tiến hành tái thiết lập chương trình
Đề biệt hóa, TBG chịu sự tác động hai chiều
(Tính mềm dẻo - plasticity)

Rất nhạy cảm

Nhân tố điều hòa chuyên biệt



Nhân tố ngoài (LIF, BMP4, bFGF...)



Nhân tố trong

(Oct4, Sox2, Foxd3, Nanog, miRNA...)



S18.110. TB khởi động...

THÍ NGHIỆM 1: TBG PHÔI NGƯỜI (IVF)

Tách IMC của blastocyst



Nuôi cấy + FBS + nguyên bào sợi phôi chuột



9 - 15 ngày hình thành colony



Tách tb bằng hóa hoặc cơ học



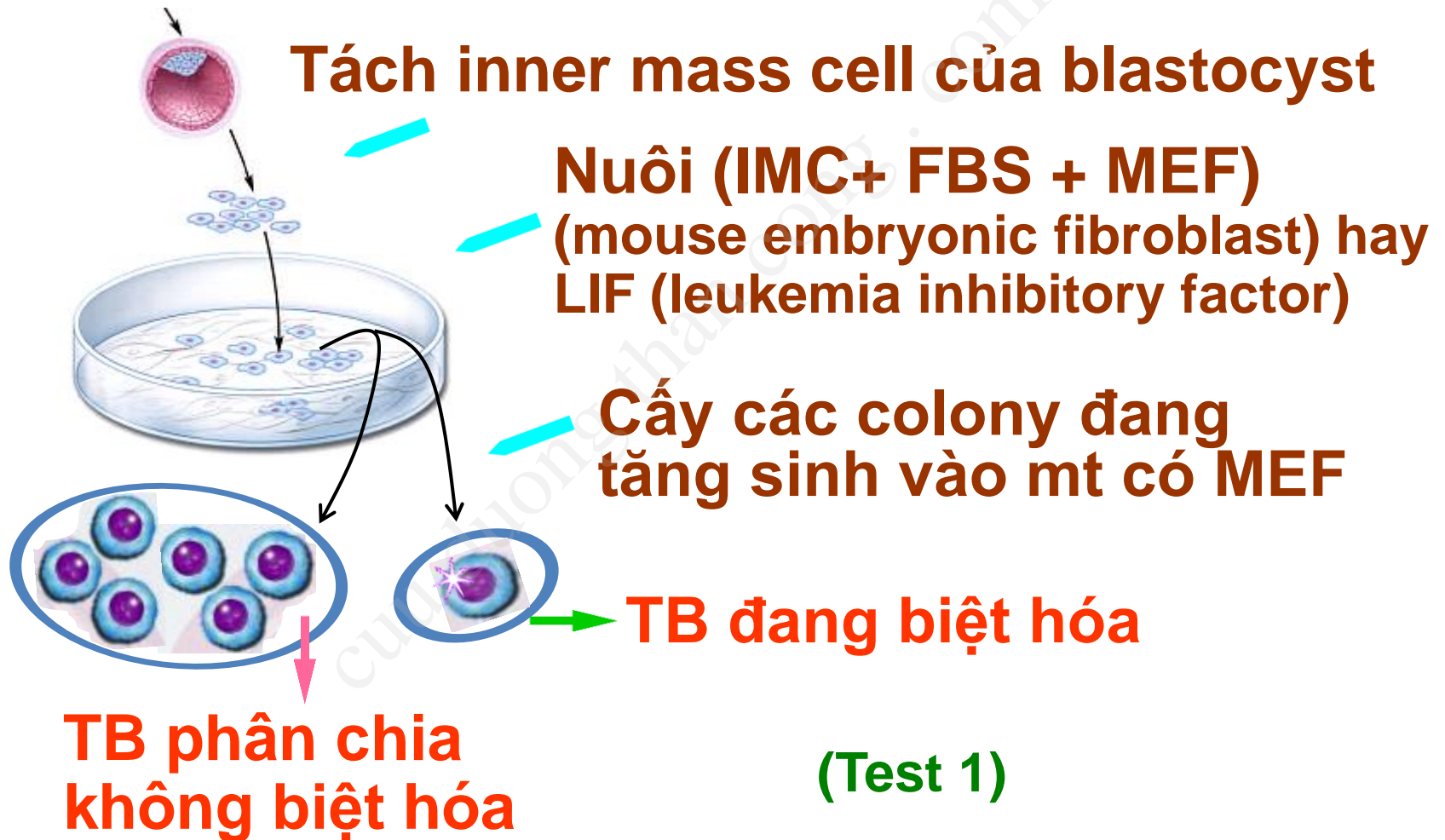
Cấy chuyển

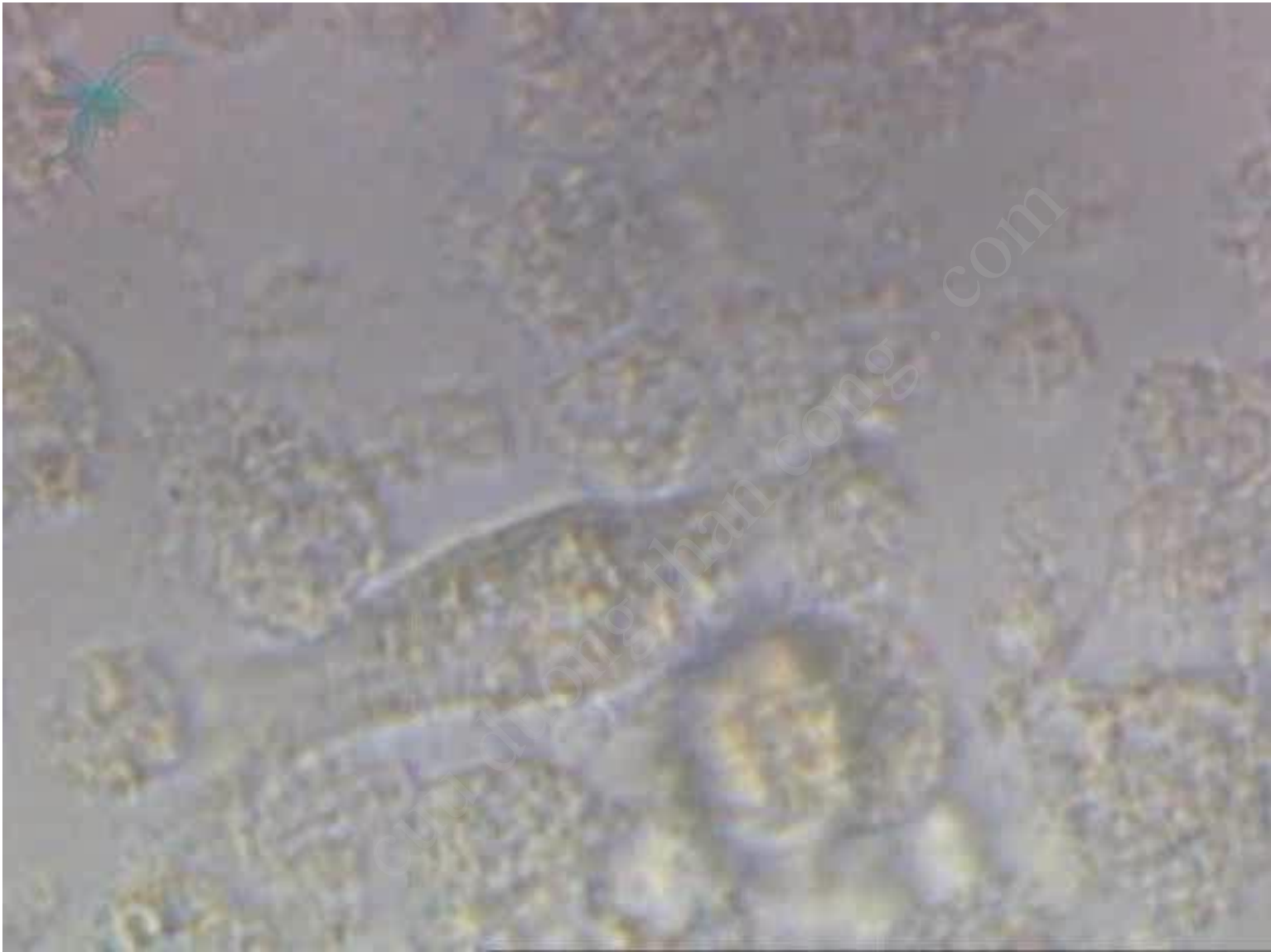


TBG tiếp tục phân bào không biệt hóa
(*in vitro* 5 - 6 tháng cho tới gần 2 năm)

THÍ NGHIỆM 2:

BIỆT HÓA





S18.111. Biệt hoá thành cơ tim

TÓM TẮT



* SINH HỌC
TẾ BÀO GỐC

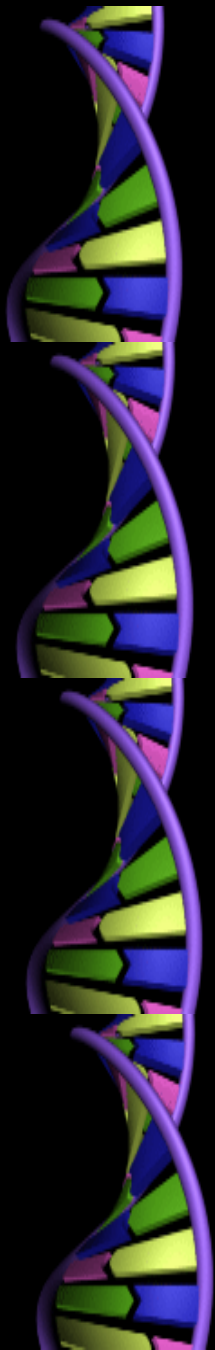
STEM CELL

tế bào của mọi tế bào

KHỞI NGUỒN

SỰ SỐNG

CỦA MỘT CƠ THỂ



TẤT CẢ
ĐO ĐO ĐO ĐO

CHƯA LẬP TRÌNH

Ít nhất, 2 tín hiệu (nhân tố tăng trưởng) tham gia quá trình này: Protein BCL-2 & Nhân tố thép (steel)



Hầu hết
không
biểu hiện

Marker (CD)
đặc hiệu TBG

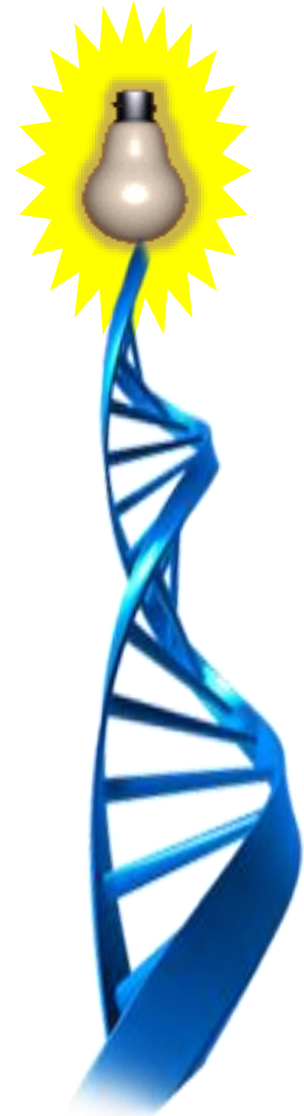
Ví dụ: OTC4, GATA4, HNF-3 β ,
nestin, nanog...

THUẬT TẾ BÀO GỐC

ON

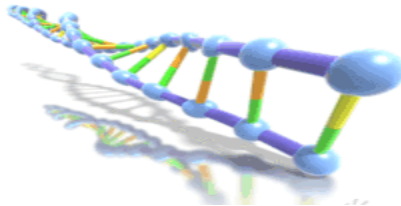
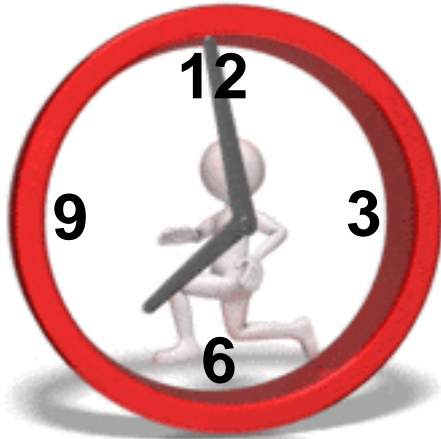


OFF



BIOTECHNOLOGY

biological clock



(Programming)

⊗ chương trình bộ gen

Thiết lập sẵn cho tiến trình phát triển cá thể - đáp ứng quá trình sinh lí cơ thể

(Reprogramming, de-differentiation)

⊗ tái lập trình bộ gen

Tái sắp xếp cơ chế điều hòa gen, giúp bộ gen của nhân trở lại tính toàn năng, nhờ đó biệt hóa các kiểu tb khác nhau và có thể phát triển thành cơ thể mới

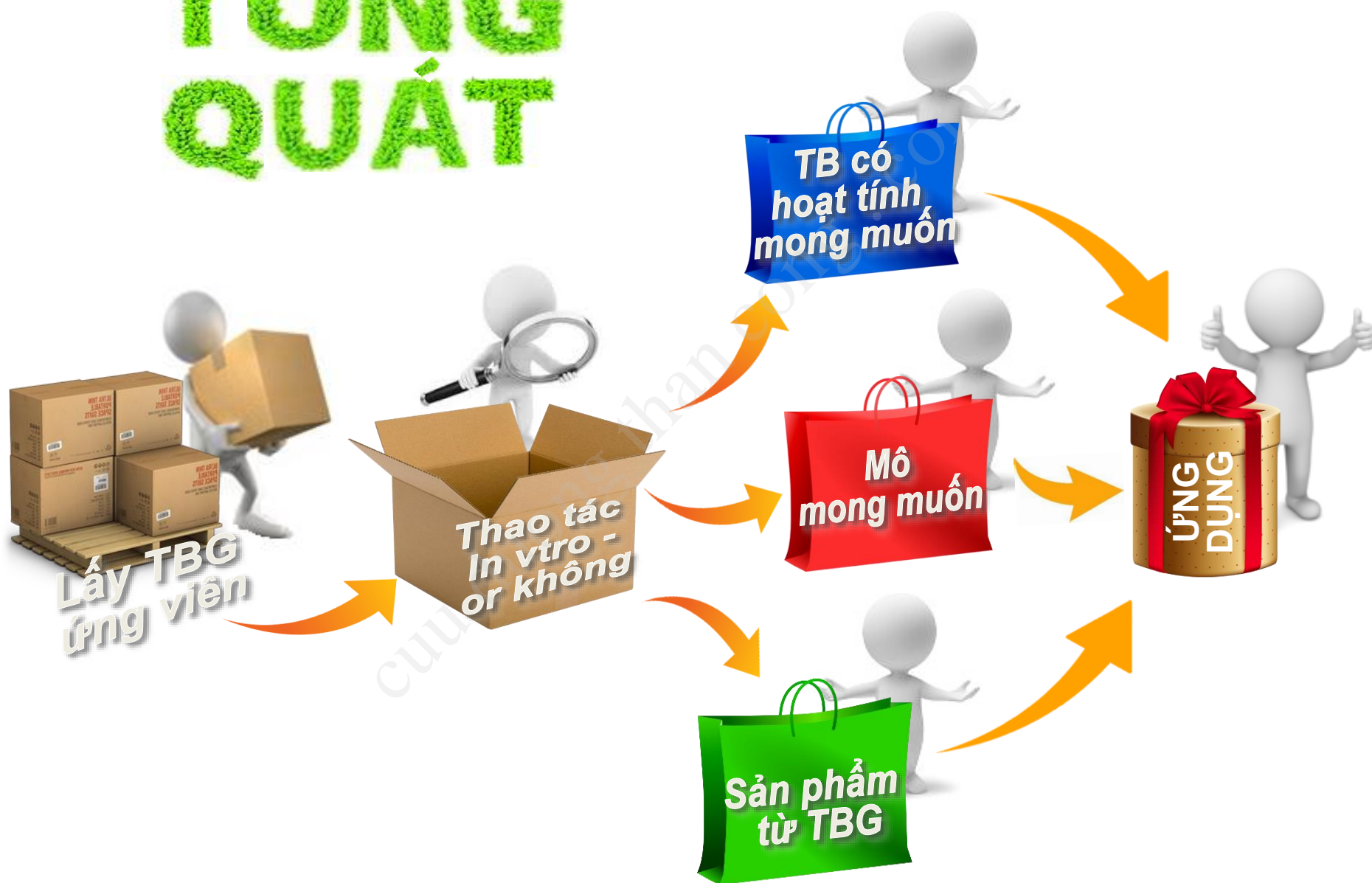
Những thành tựu y học nổi bật thế giới năm 2015

Nuôi nội tạng từ tế bào gốc

Tháng 9, theo báo cáo trong Kỷ yếu Viện Hàn lâm Khoa học Mỹ (PNAS), các nhà khoa học Nhật Bản cho biết đã tiến gần hơn tới việc phát triển thận thay thế với đầy đủ chức năng sau khi đạt được kết quả khả quan trên động vật.

Thay vì chỉ phát triển quả thận cho vật chủ, tiến sĩ Takashi Yokoo và các đồng sự tại Đại học Y dược Tokyo Jikei sử dụng phương pháp tế bào gốc và "nuôi" thêm ống thải nước tiểu cùng một bảng quang tương thích để kết nối với bảng quang hiện có của động vật. Thử nghiệm trên chuột và heo cho thấy quả thận mới hoạt động hoàn toàn bình thường. Đây được coi là bước tiến lớn mang lại hy vọng cho những bệnh nhân cần được cấy ghép nội tạng trong tương lai.

TỔNG QUÁT

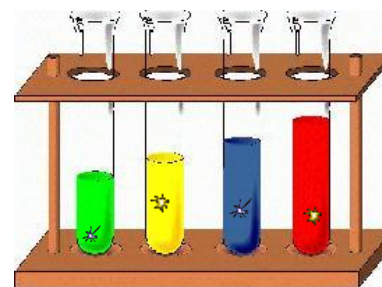




S18.112. Đưa TBG vào cuộc sống



KAGUYA (Nature, 22/4/2004)





Thank you

CHÚC CÁC EM
HỌC GIỎI