

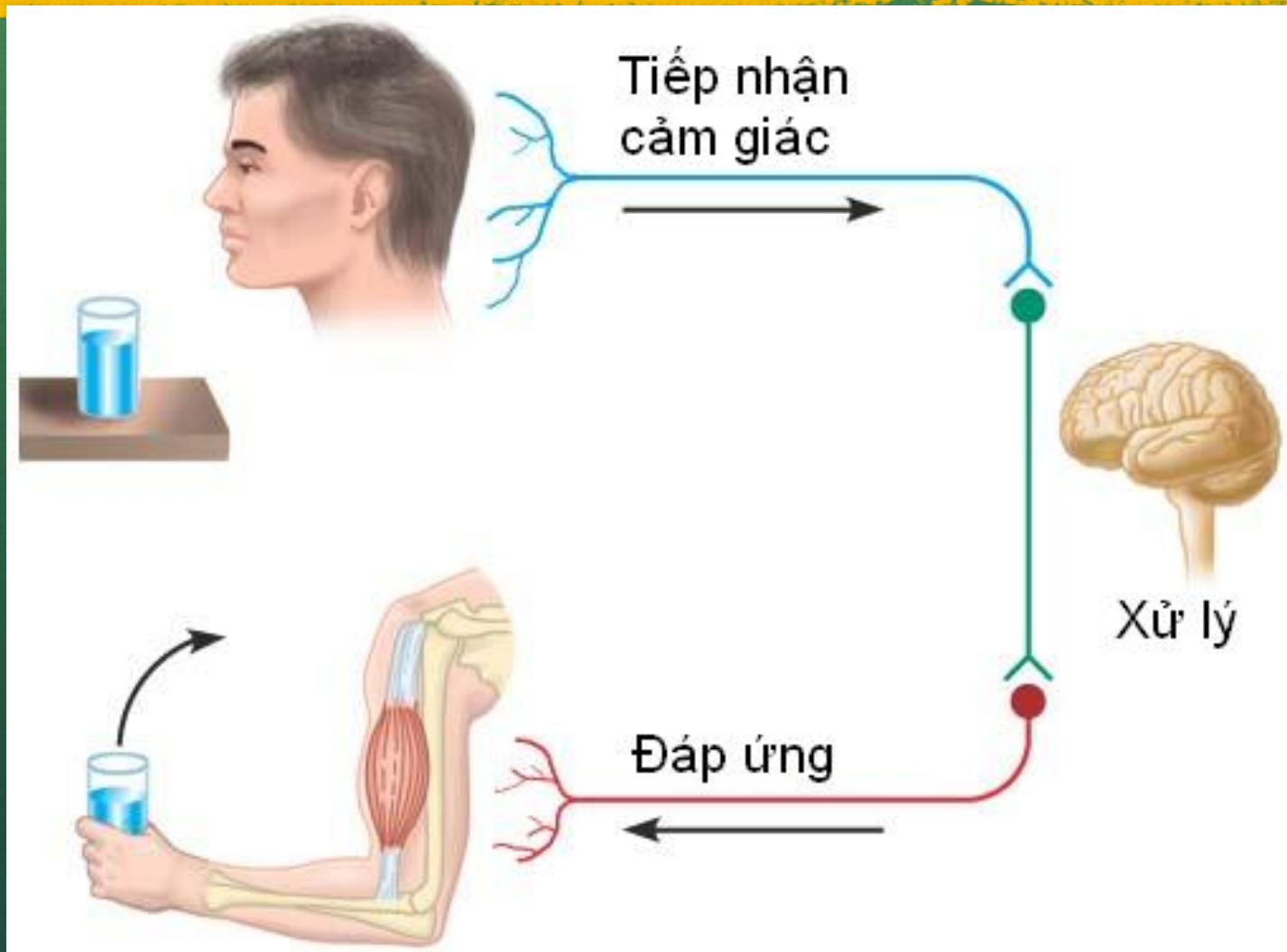
MÔ HÌNH ĐỘNG VẬT TRONG NGHIÊN CỨU CÁC BỆNH VỀ THẦN KINH

- HỆ THẦN KINH?
- MỘT SỐ BỆNH VỀ THẦN KINH?
- MỘT SỐ MÔ HÌNH ĐỘNG VẬT LIÊN QUAN ?

Hệ thần kinh là cơ quan có nhiệm vụ:

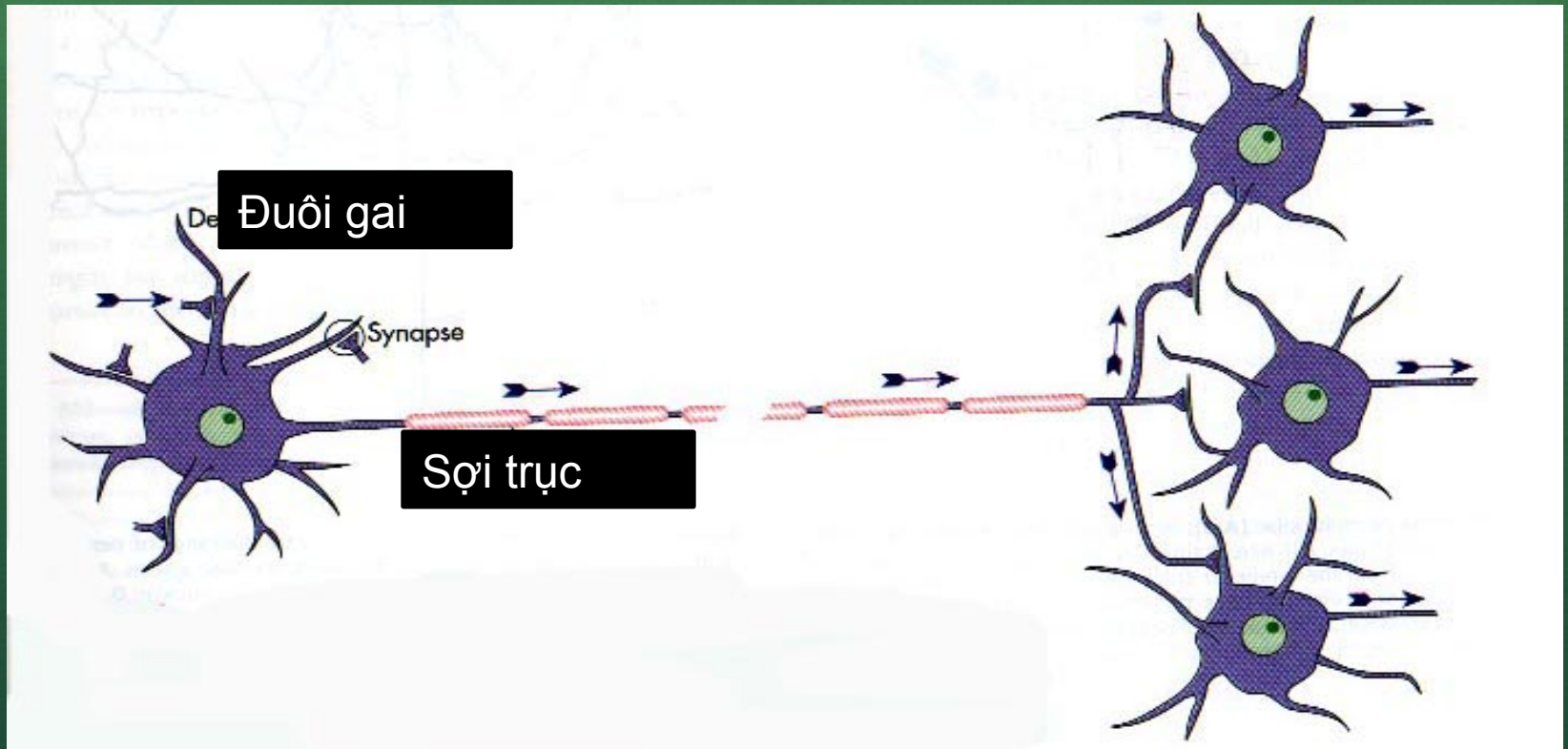
- Điều phối tất cả hoạt động của cơ quan và môi trường bên trong cơ thể.
- Thực hiện sự thống nhất giữa cơ thể với môi trường bên ngoài.

Hệ thần kinh hoạt động như máy vi tính



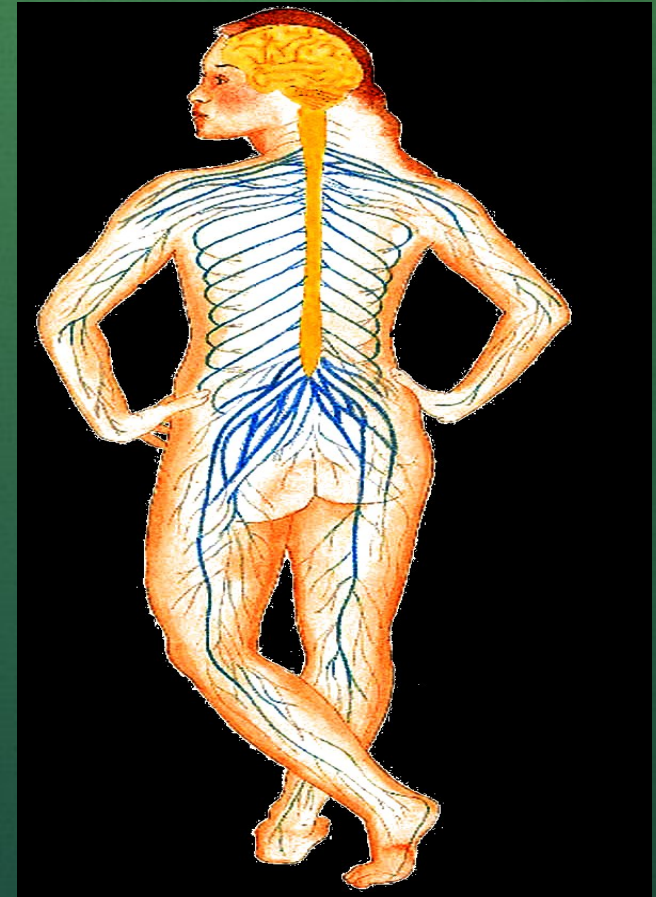
TB TK (neurone)

Nhân, đuôi gai, sợi trục, synapse (khớp thần kinh)



HỆ THẦN KINH

- Gồm: hệ thần kinh TW và ngoại biên
- TW : Não và tủy sống
- Ngoại biên: tế bào thần kinh nối TW với cơ và các cơ quan khác.

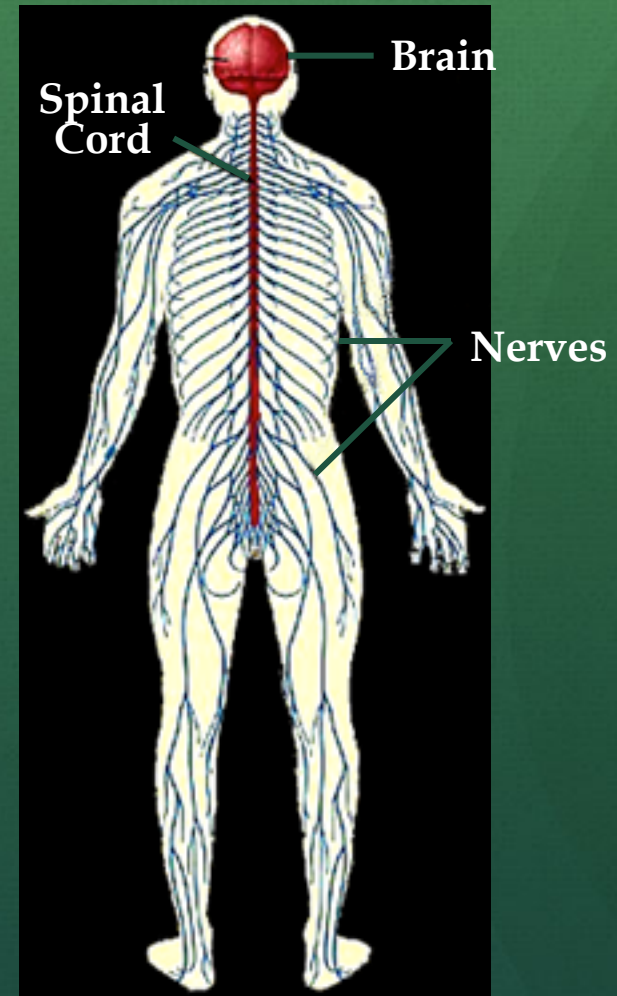


Central Nervous System

Peripheral Nervous System

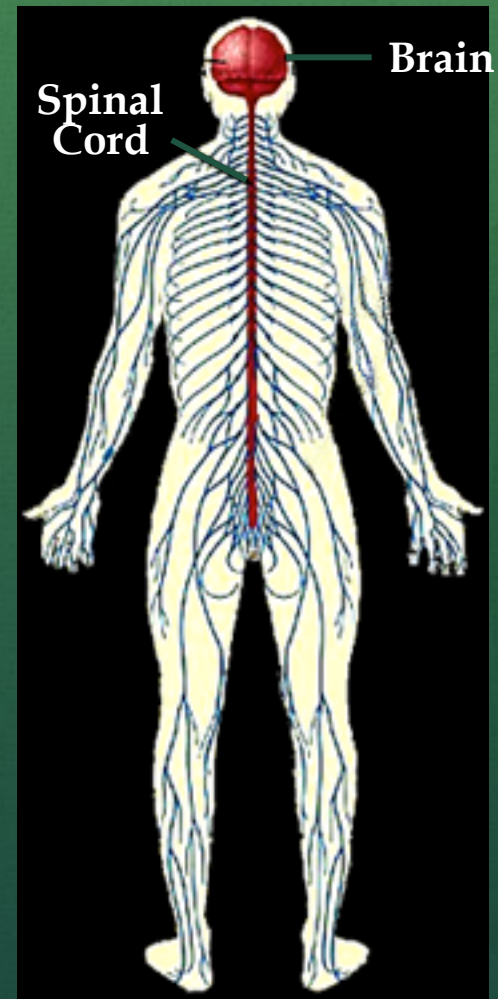
Hệ thần kinh ngoại biên

- 3 kiểu tế bào TK nối TW tới cơ thể
 - Neuron Cảm giác: truyền cảm giác đến TW
 - Neuron Vận động: TW đến cơ quan
 - Neuron trung gian: liên lạc bên trong TW



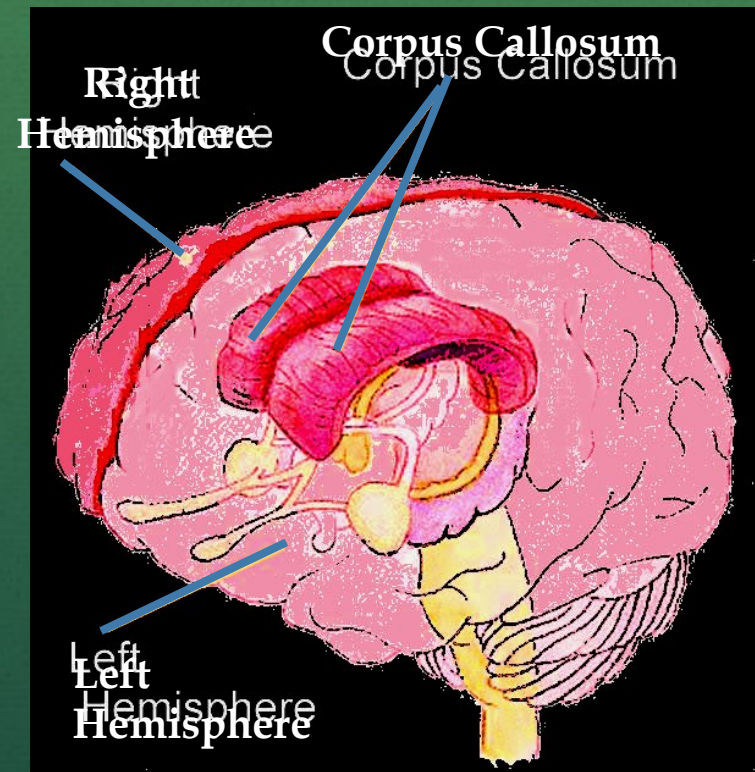
Hệ thần kinh trung ương

- Não và tủy sống



Não gồm 2 bán cầu não

- Bán cầu não trái và phải
- Corpus Callosum : nối 2 bán cầu não
- Não trái : liên quan đến ngôn ngữ
- Não phải: toán học và âm nhạc



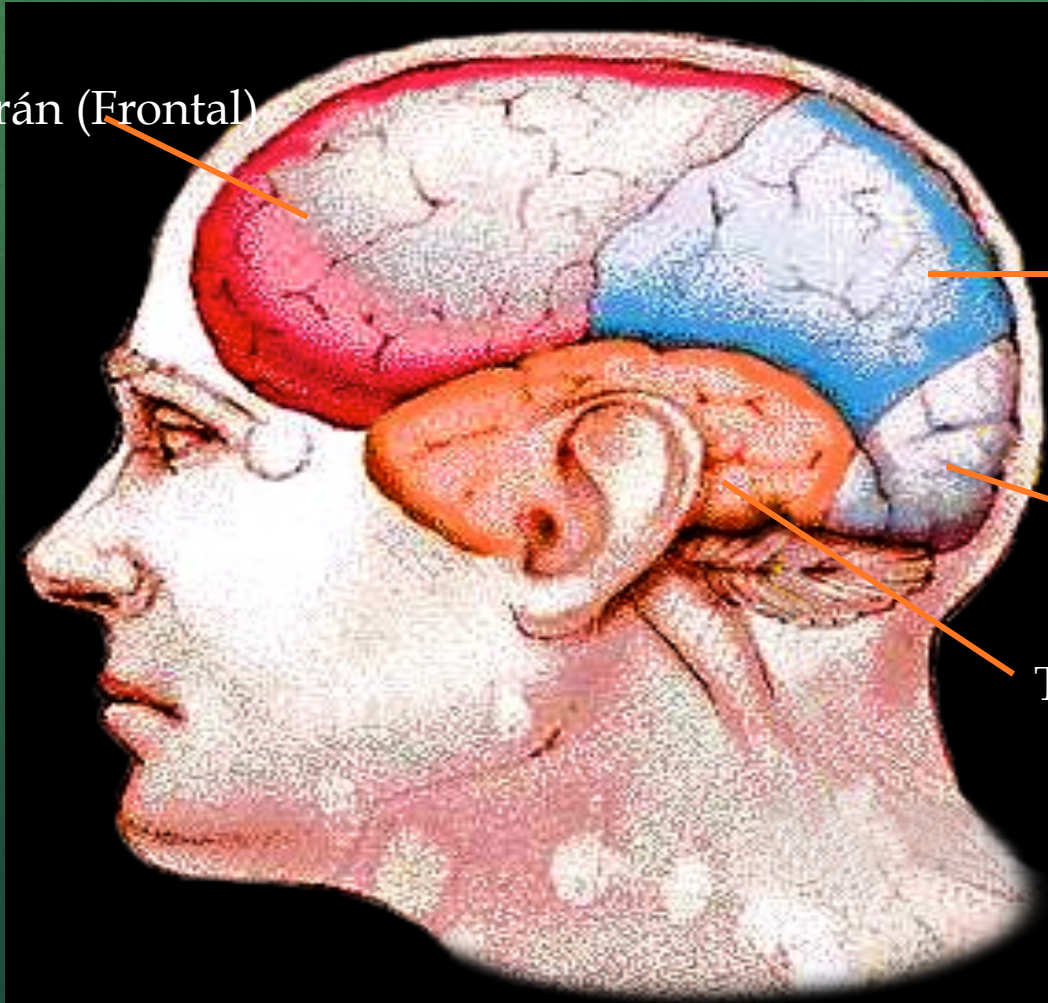
Mỗi bán cầu chia thành 4 thùy

Thùy trán (Frontal)

Thùy đỉnh (Parietal)

Thùy chẩm (Occipital)

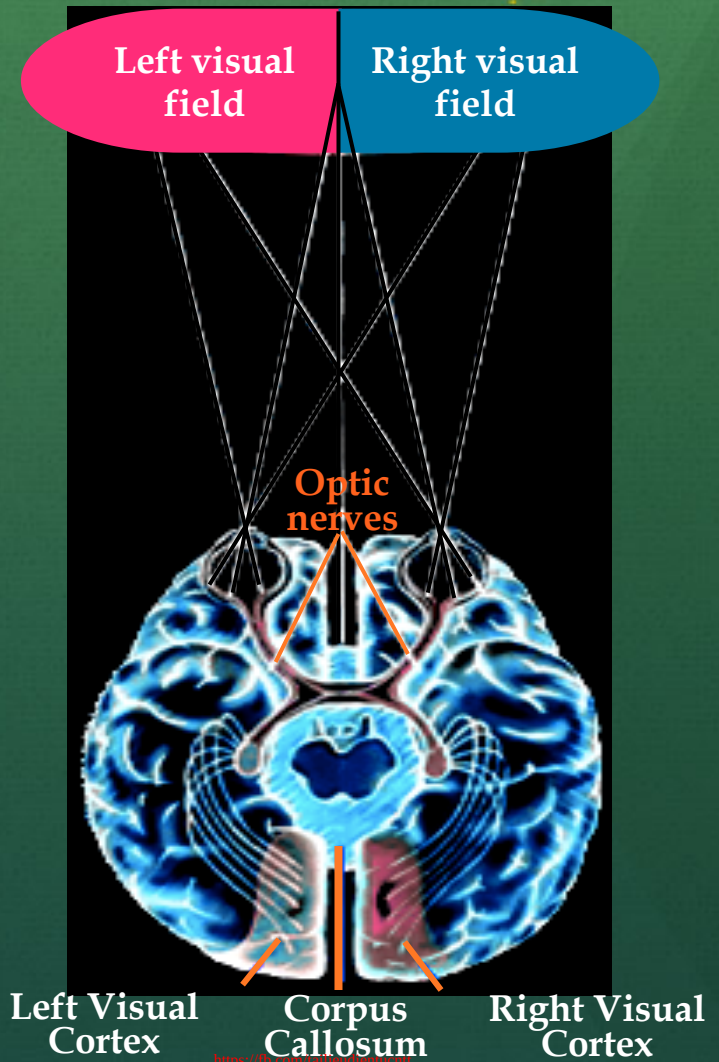
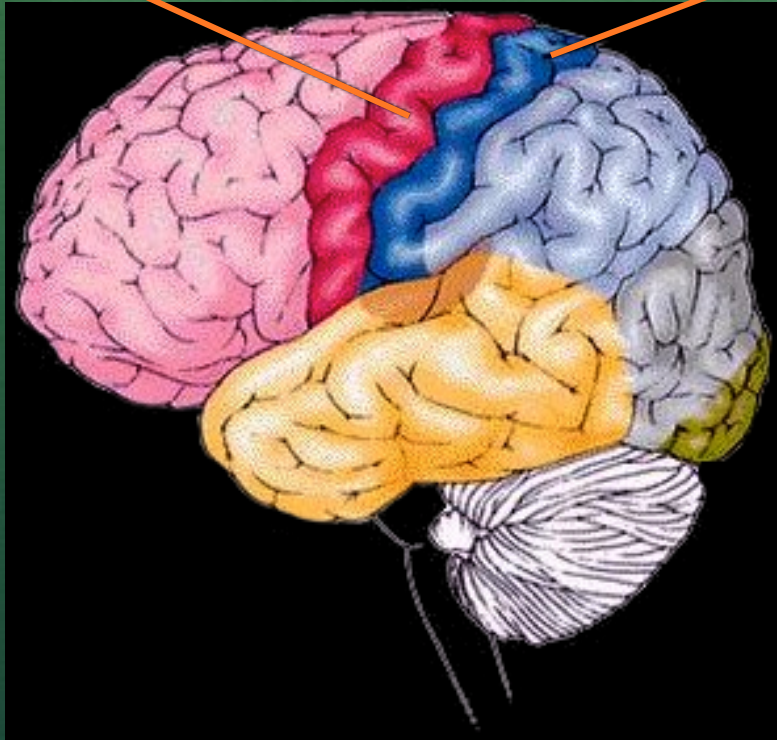
Thùy thái dương (Temporal)



Thông tin cảm giác được truyền chéo

Motor Cortex

Somatosensory Cortex



Một số bệnh về thần kinh

- Bệnh Parkinson
- Bệnh Alzheimer
- Bệnh tổn thương tủy sống

Parkinson

- Parkinson's Disease?
- Nguyên nhân
- Triệu chứng
- Ai có thể bị Parkinson's?
- Tình hình bệnh Parkinson's
- Mô hình nghiên cứu liên quan đến Parkinson?

Parkinson

- Bệnh liên quan đến sự khiếm khuyết ở não, chủ yếu ở vùng “***substantia nigra***” (chất đen)
- ***substantia nigra***: sản sinh dopamine điều khiển vận động
- Ảnh hưởng đến khả năng vận động



Parkinson

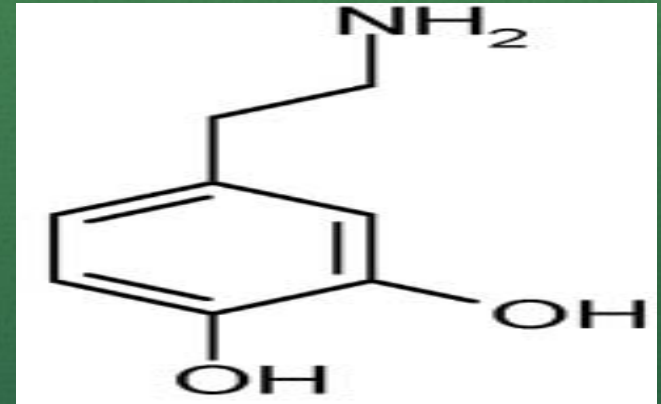
- Nguyên nhân:

Chưa rõ nguyên nhân

Một số nguyên nhân có thể:
độc tố, chấn thương đầu, di truyền,....

- Triệu chứng :

Run, cứng đờ, chậm vận động, và rối loạn giữ thăng bằng



Dopamine

Parkinson

- Ai có thể bị?
 - Nam và nữ
 - Thường xuất hiện sau tuổi 65
 - 15% bị bệnh ở độ tuổi dưới 50
- Thống kê
 - Trên thế giới, 4 triệu ca
 - Mỹ, mỗi năm có 60.000 ca mới
 - PD là bệnh suy thoái thần kinh khá phổ biến

Mô hình ĐV bệnh Parkinson

- Mô phỏng các triệu chứng của PD
- Giúp hiểu rõ hơn về PD
- Nghiên cứu các biện pháp điều trị

Mô hình ĐV bệnh Parkinson

- Dùng các tác nhân giết chết các tế bào sản xuất Dopamin (Daergic neuron)



Thiếu hụt Dopamin

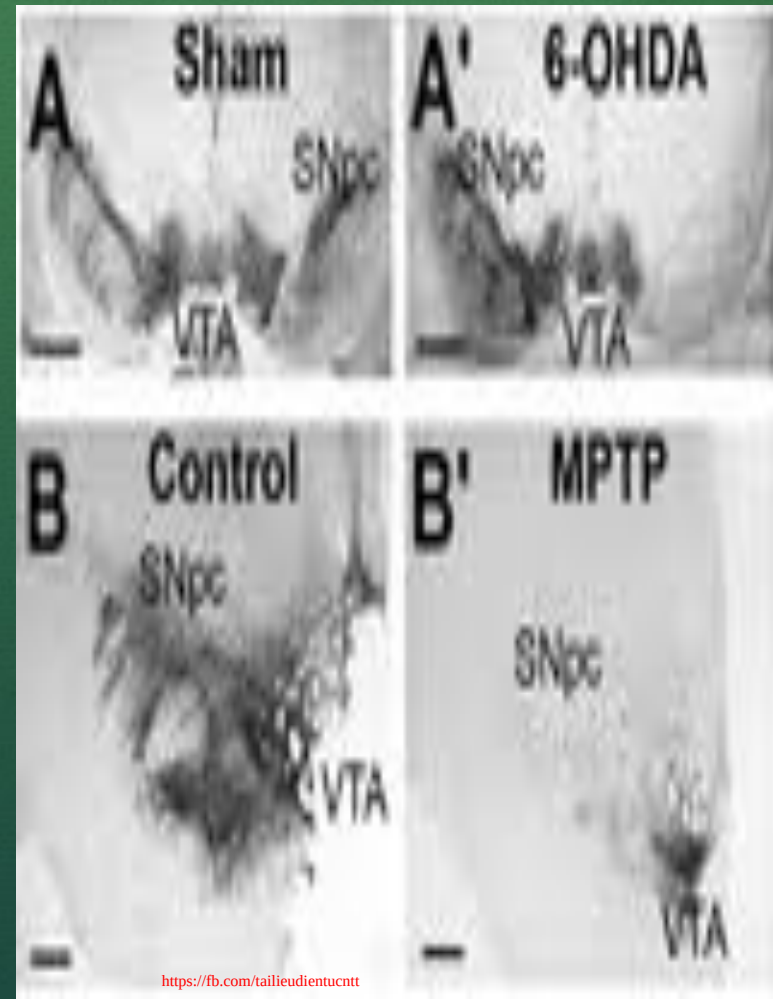
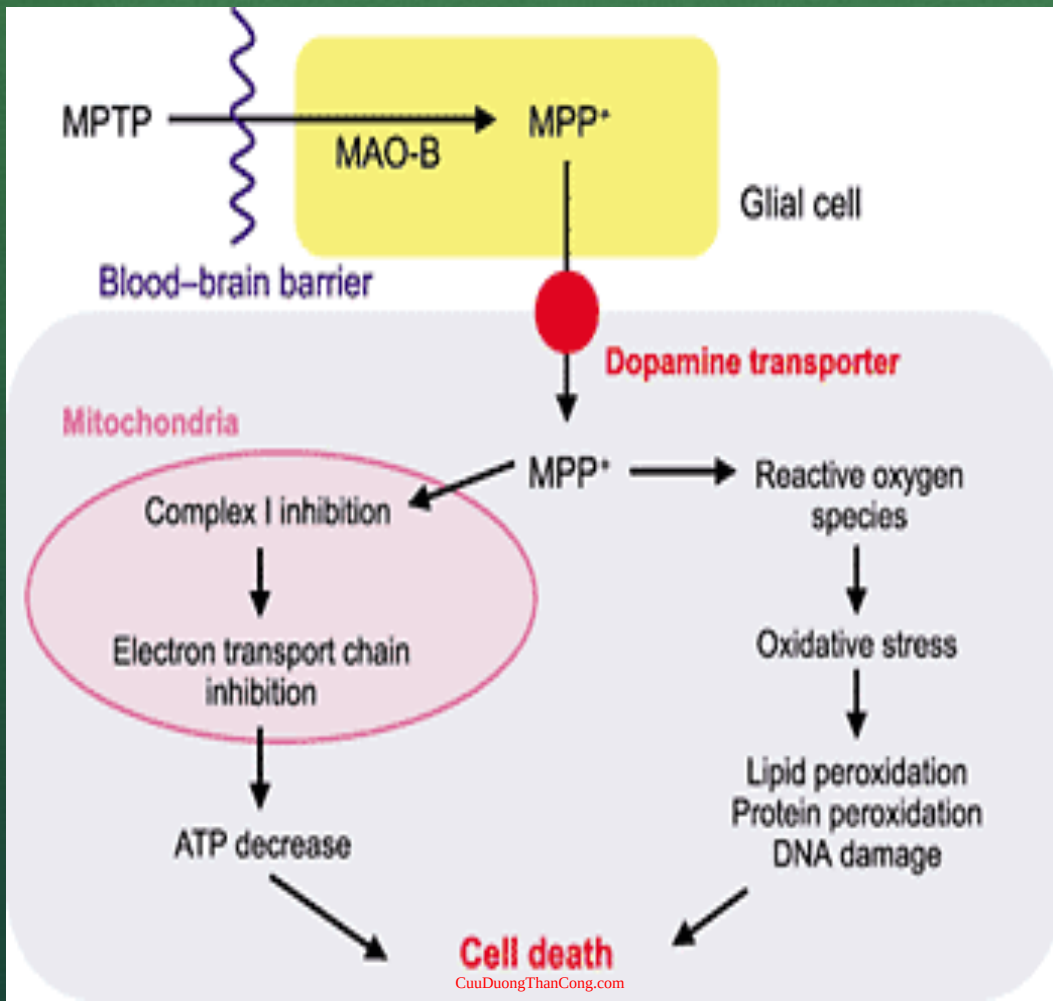
- ❖ 6-OHDA (6-hydroxydopamine)
- ❖ MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)
- ❖ Giải phẫu
- ❖ Biến đổi di truyền (trên ruồi dấm)

Mô hình ĐV bệnh Parkinson

- Động vật sử dụng:
 - Chuột: mouse, rat
 - Linh trưởng

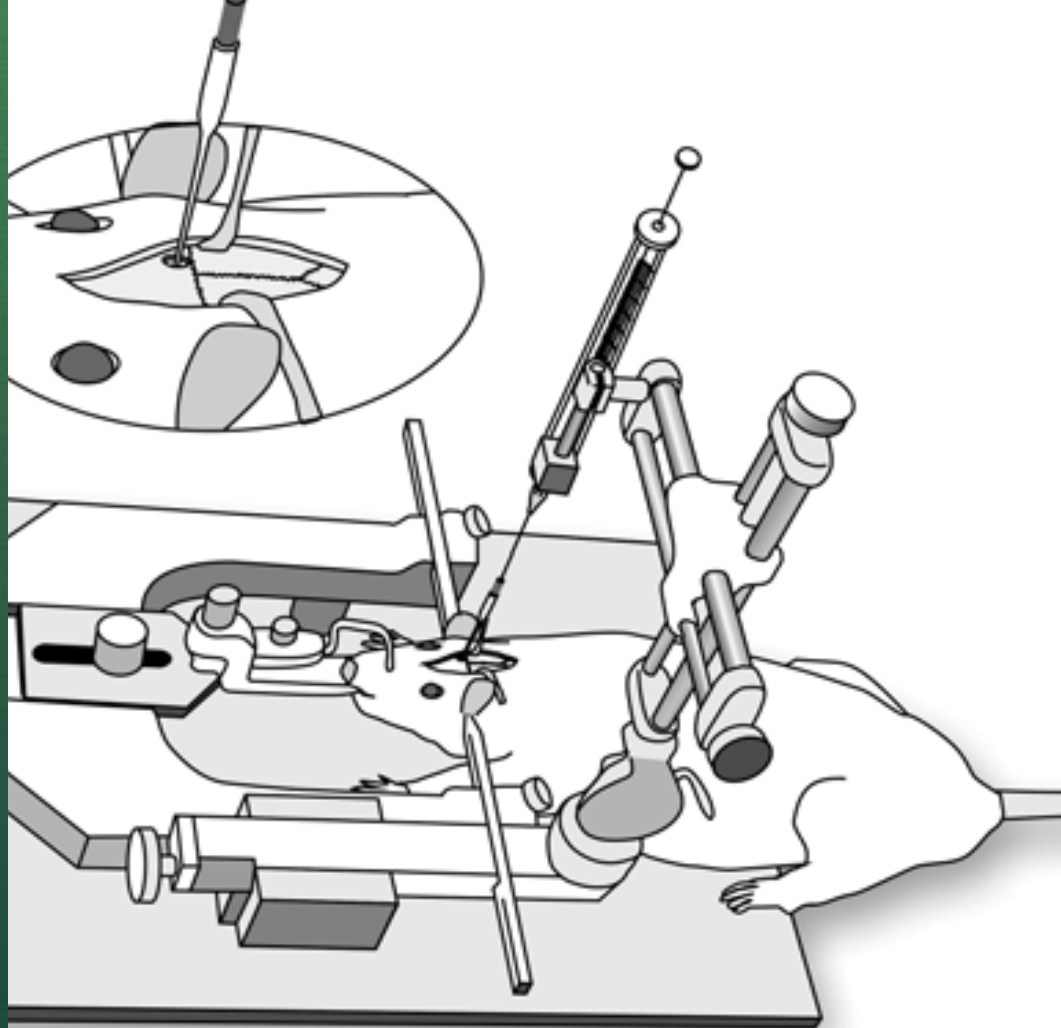


Cơ chế tác động của các chất gây PD



Tạo chuột Parkinson bằng MPTP

- Tiêm MPTP liều 2mg/kg (>5 ngày) → 90% tế bào DAergic chết
- Nồng độ MPTP thường sử dụng (0.2 – 4.5 mg/kg) theo các quy trình: 3 ngày, 15 ngày và 29 ngày → sự chết không phục hồi các tế bào DAergic



Các ứng dụng của mô hình ĐV parkinson

1. Chỉ ra tầm quan trọng của Dopamine và Levodopa trong điều trị PD

Cho J, Duke D, Manzino L, et al (2002)



Nghiên cứu trên rat

Tại sao các loại thuốc có thành phần Dopamine và Levodopa không giúp điều trị hiệu quả PD ?

Các ứng dụng của mô hình ĐV parkinson

2. Yếu tố môi trường của PD

Liberatore G, Jackson-Lewis V, Vukosavic S et al (1999)



Nghiên cứu trên MOUSE

Vai trò của Nitric oxide trong PD ?
- Các mô hình sử dụng MPTP → hình thành Nitric oxide

→ Làm chậm PD bằng việc khóa Nitric oxide

Các ứng dụng của mô hình ĐV parkinson

3. Liệu pháp giải phẫu điều trị PD

Benazzouz A, Gross C, Feger J et al (1993)



Nghiên cứu trên KHỈ

Liệu pháp 'pacemaker', hay Deep Brain Stimulation (DBS) ?

Các ứng dụng của mô hình ĐV parkinson

3. Thuốc và chế độ ăn

Chen J-F, Xu K, Petzer JP et al (2001)



Nghiên cứu trên MOUSE

Caffeine → bảo vệ thần kinh?

Thiếu B vitamin folic acid → tăng nguy cơ PD ?

Minocycline (1 dạng tetracycline biến đổi → ngăn chặn sự chết tế bào trên chuột cảm ứng MPTP

Các ứng dụng của mô hình ĐV parkinson

4. Liệu pháp tế bào gốc

Chung KK, Thomas B,
Li X et al (2004)



Nghiên cứu trên MOUSE

Tế bào gốc phôi ?

Tế bào gốc não?

Các ứng dụng của mô hình ĐV parkinson

5. Liệu pháp gen

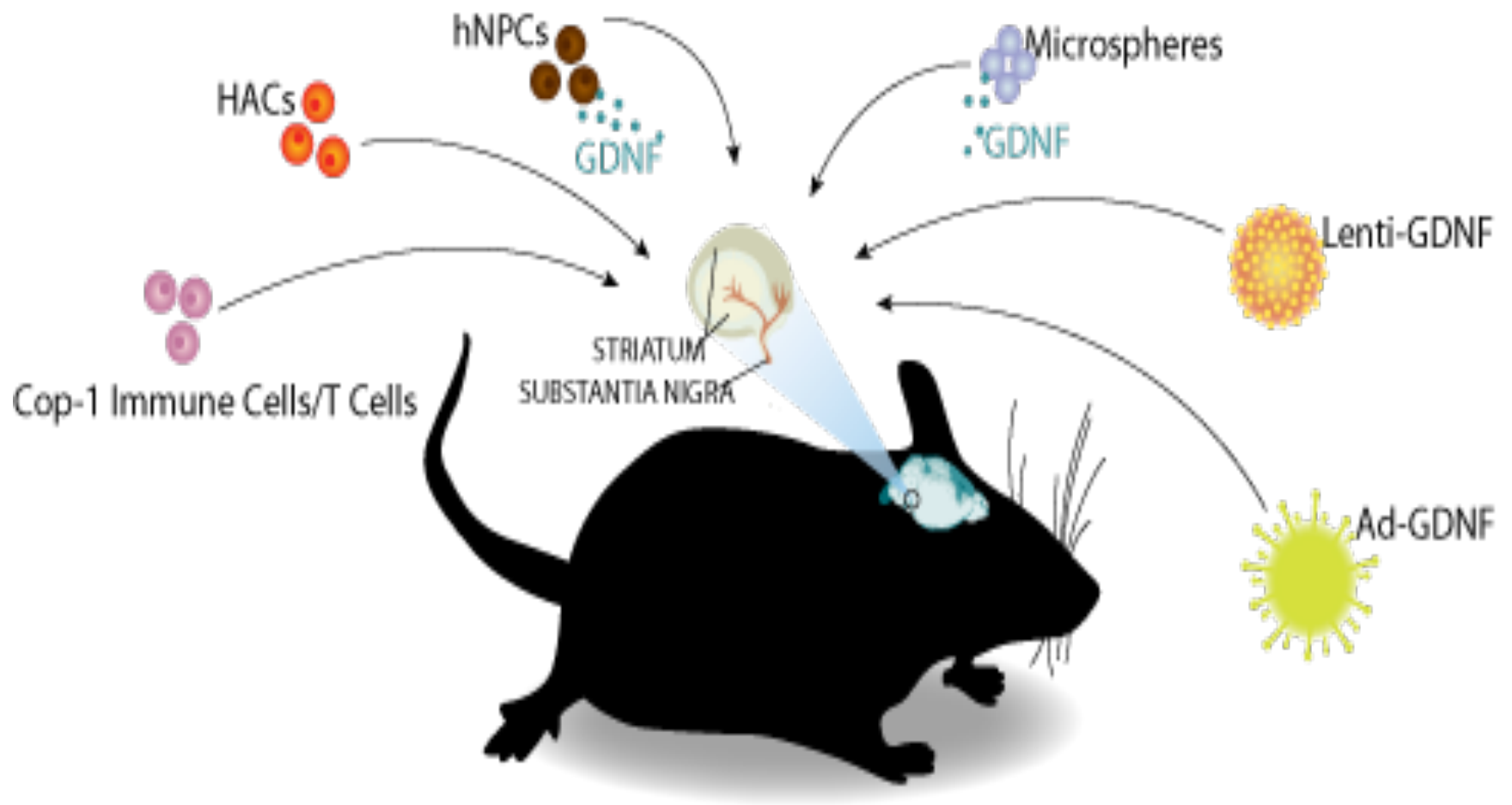
Chung KK, Thomas B,
Li X et al (2004)



Nghiên cứu trên MOUSE

Gen GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor) ?

GAD gene mã hóa cho phân tử GABA ?

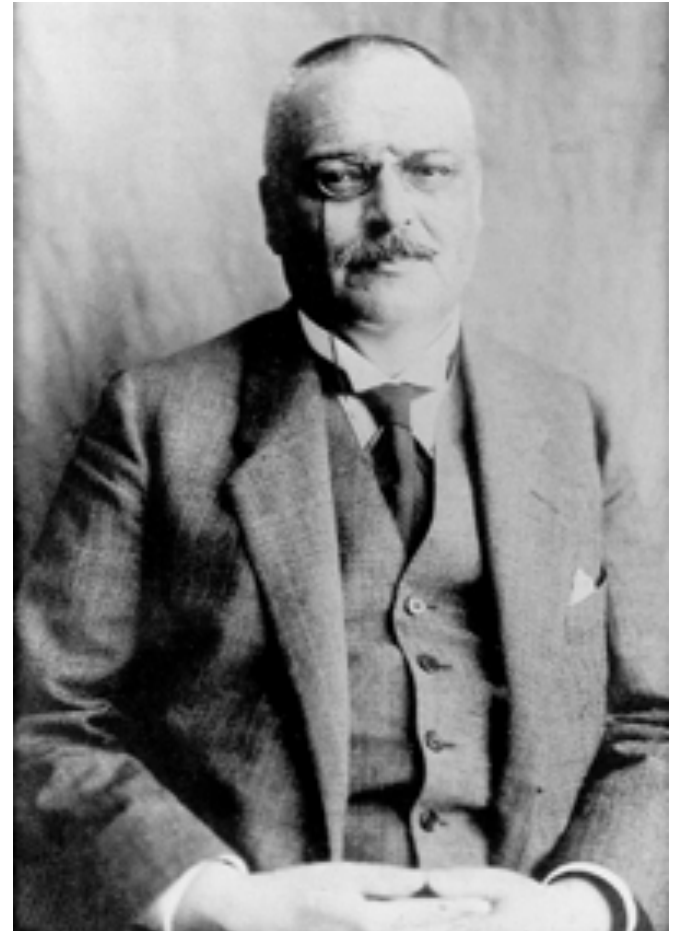


ALZHEIMER



LỊCH SỬ?

- ✓ Aloysius Alzheimer (1864-1915) là người đầu tiên phát hiện ra bệnh.
- ✓ Emil Kraepelin lại có đóng góp rất lớn trong việc chỉ ra các triệu chứng của bệnh.



- ✓ 10 / 1901, Frau Auguste Deter (51 tuổi) được đưa đến bệnh viện Heilanstalt Stadtische fur Irre und Epileptische (Bệnh viện thành phố dành cho các bệnh tâm thần và động kinh) tại Frankfurt, Đức



Bệnh nguyên

Do ba yếu tố chính gây ra

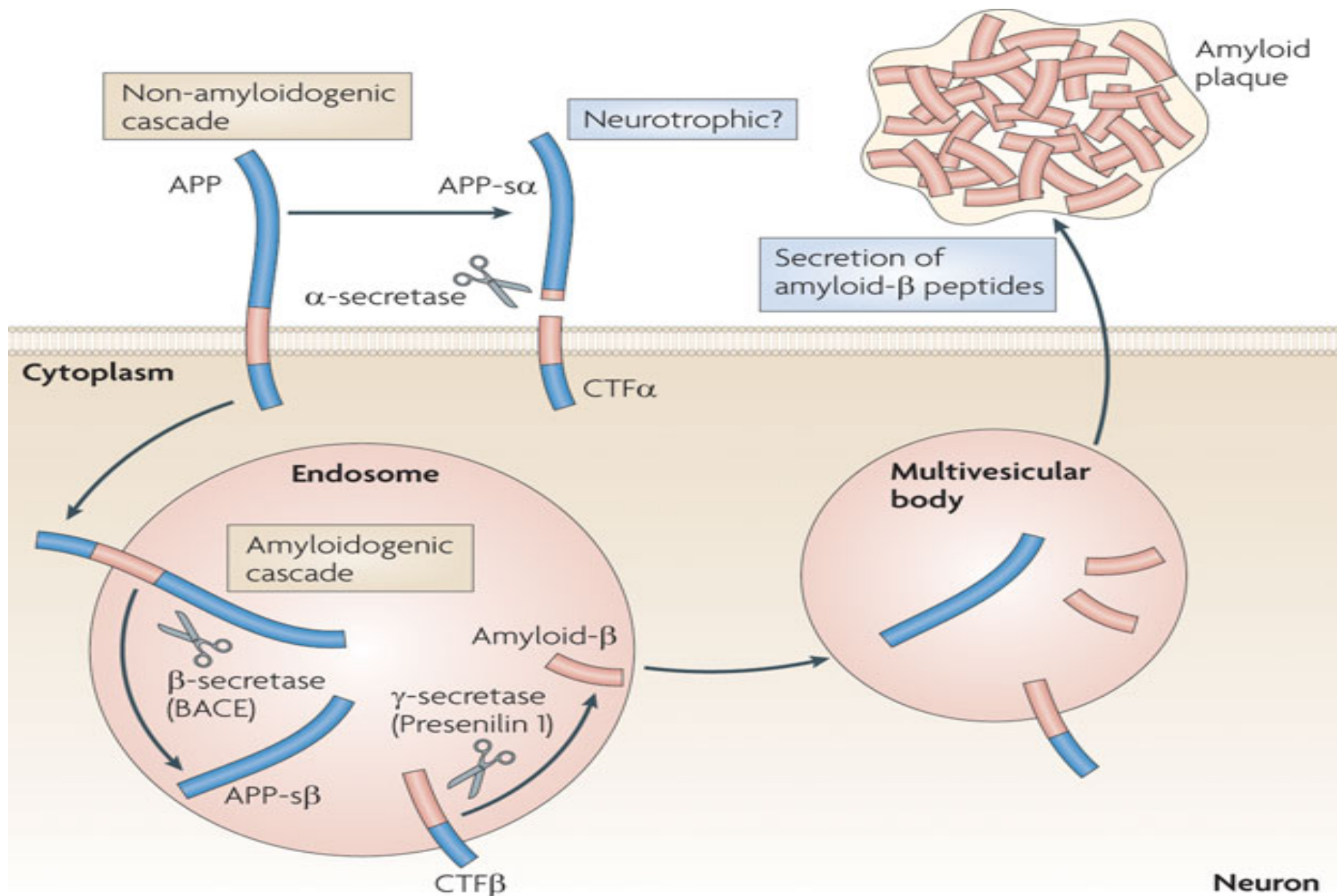
- Yếu tố sinh học của não : sự mất tế bào thần kinh và giảm thể tích những vùng não chi phối trí nhớ, vùng đảm nhận tâm thần kinh.
- Sự oxi hóa và đáp ứng viêm: sự xuất hiện nhiều của các gốc oxy tự do
- Yếu tố gene

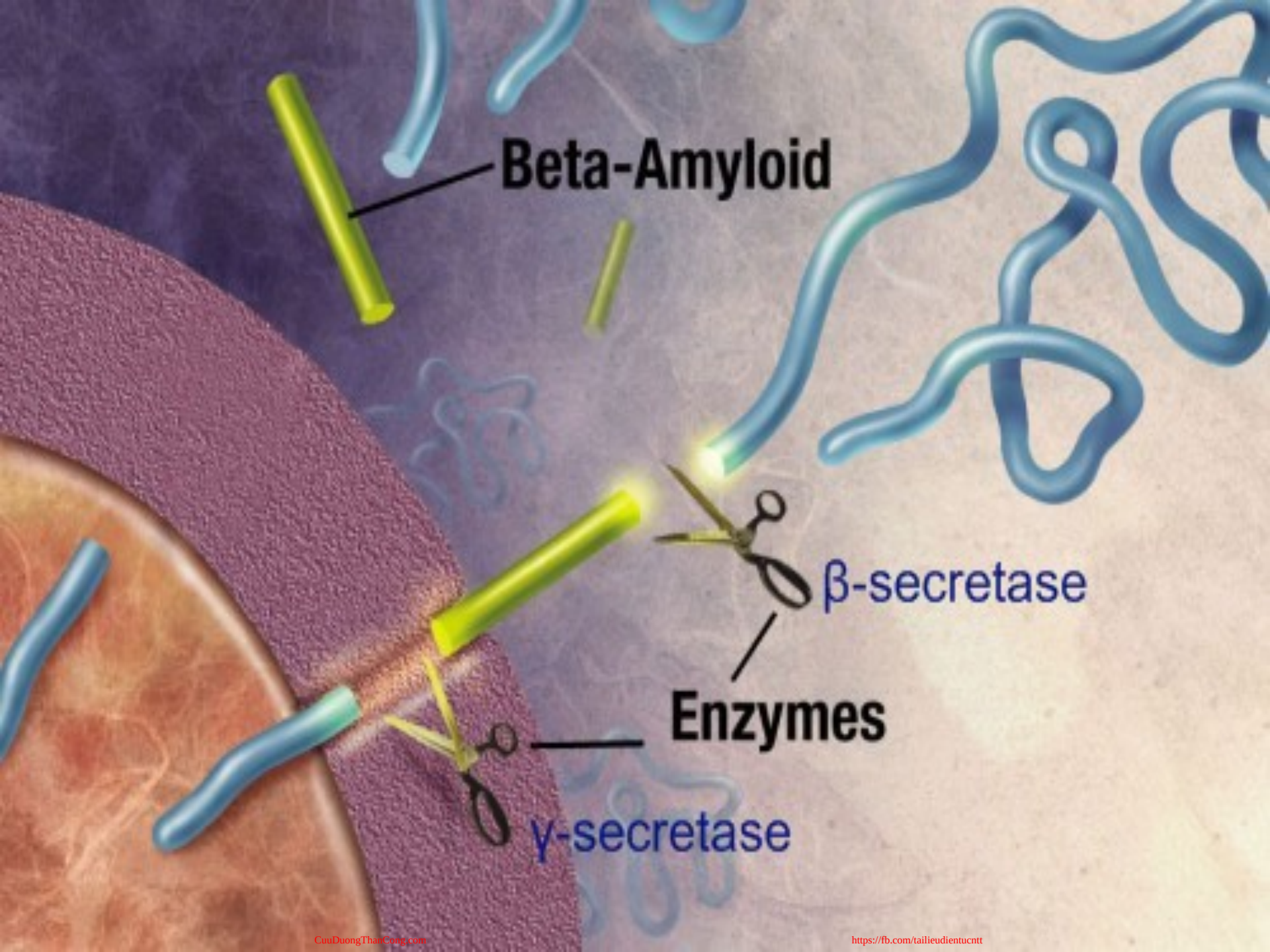
Bệnh sinh

○ Yếu tố sinh học của não:

✓ Tổn thương về mặt sinh học do:

- Sự thoái hóa của các sợi dây thần kinh, hoặc bị tổn thương một phần do protein TAU
- Sự ngăn cản của protein beta Amyloid





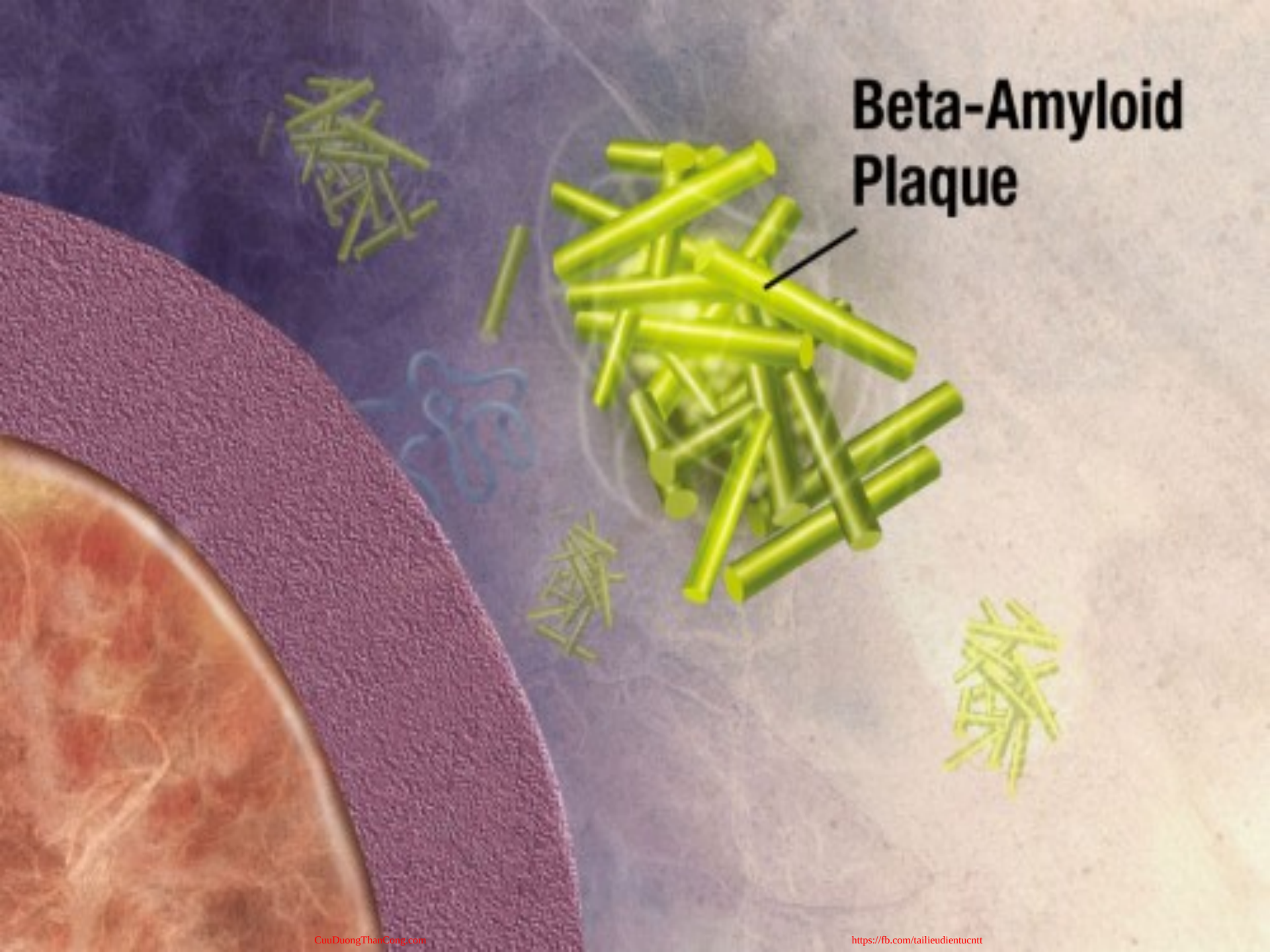
Beta-Amyloid

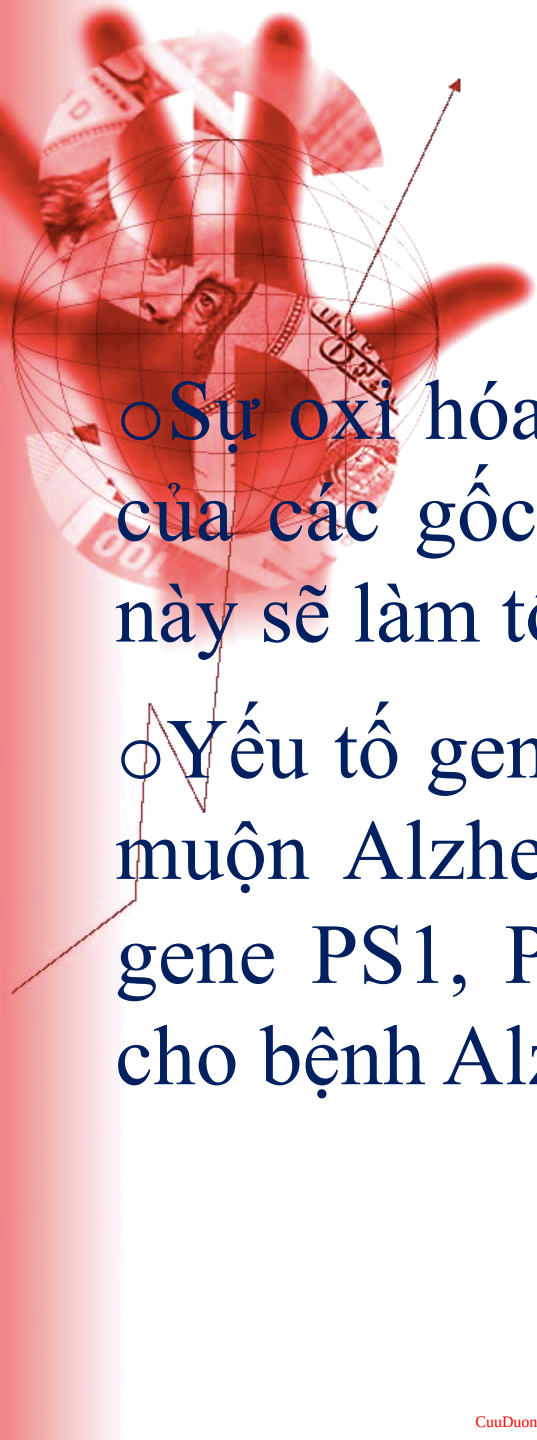
β -secretase

Enzymes

γ -secretase

Beta-Amyloid Plaque





○ Sự oxy hóa và đáp ứng viêm: sự xuất hiện nhiều của các gốc oxy tự do . Sự xuất hiện nhiều chất này sẽ làm tổn thương tế bào thần kinh.

○ Yếu tố gene: Các gen đóng vai trò gây khởi phát muộn Alzheimer là ApoE4. Còn những đột biến gene PS1, PS2 hoặc gene kiểm soát APP sẽ làm cho bệnh Alzheimer khởi phát sớm

Triệu chứng

Gồm 4 giai đoạn :

- Biểu hiện mất trí nhớ: nhầm lẫn, khó khăn trong việc nhớ các sự kiện gần đây đã học được và không có khả năng tiếp thu thông tin mới .
- Thời kì đầu: khó khăn về ngôn ngữ, nhận thức. Vẫn có khả năng giao tiếp cơ bản và vẫn thực hiện được các chức năng vận động như viết, vẽ hoặc mặc quần áo.

■ Thời kì giữa: mất khả năng sinh hoạt hàng ngày, mất khả năng đọc viết ,ngôn ngữ bị xáo trộn, kí ức kém dần đi, tấn công người khác 1 cách vô thức, xuất hiện ảo tưởng và hoàn toàn không nhận thức được bệnh tình của bản thân mình.

■ Thời kì cuối: dần hoàn toàn mất tiếng nói,xuất hiện động thái gây hấn ,thờ ơ hoặc cực kì mệt mỏi .Không thực hiện được những công việc đơn giản nhất và liệt toàn thân.

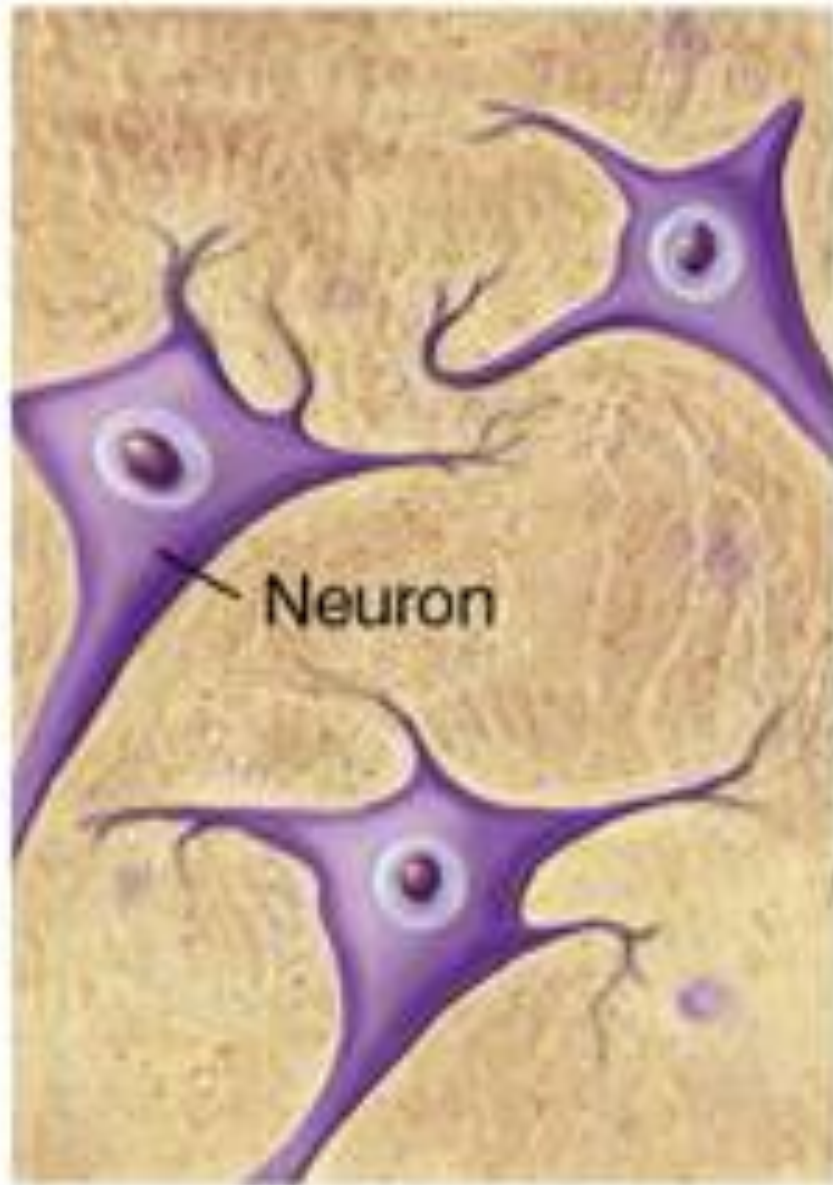
Mô hình động vật bệnh Alzheimer:

**I may have Alzheimer's,
but at least I don't have
Alzheimer's.**

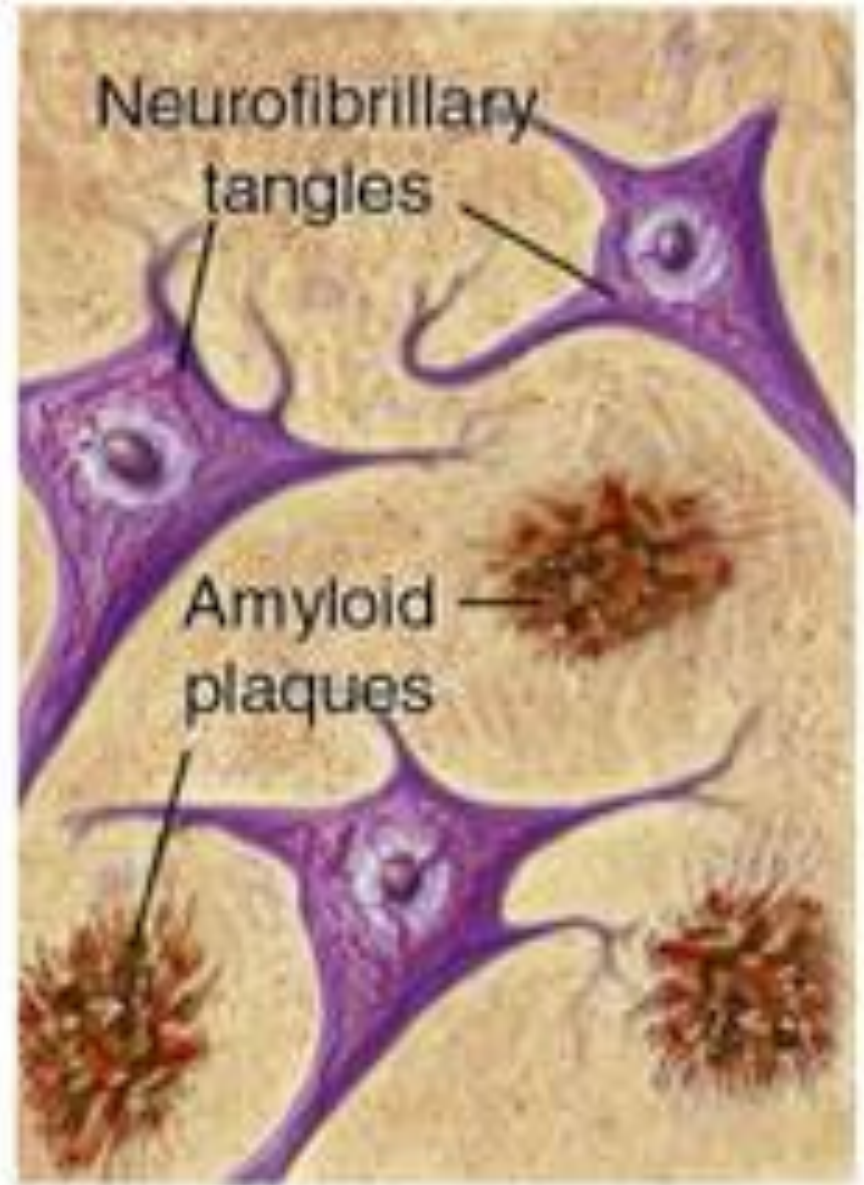


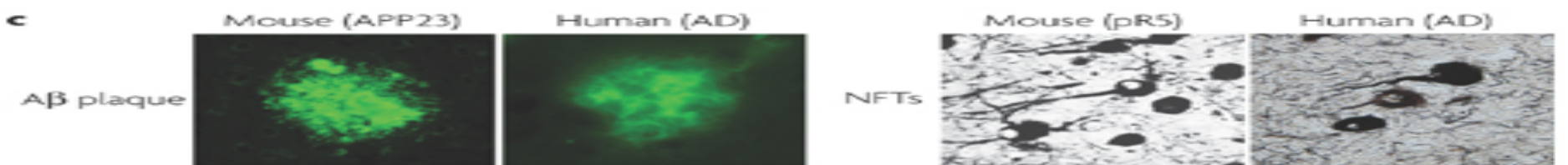
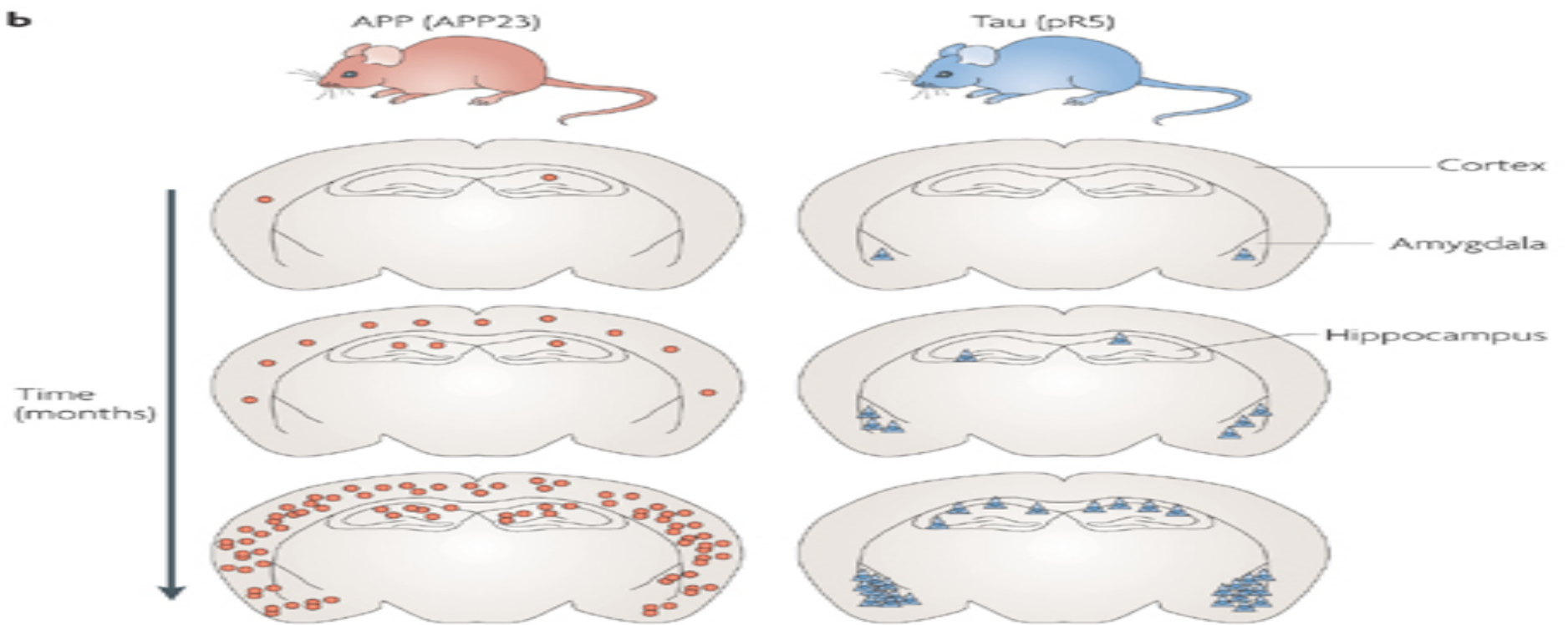
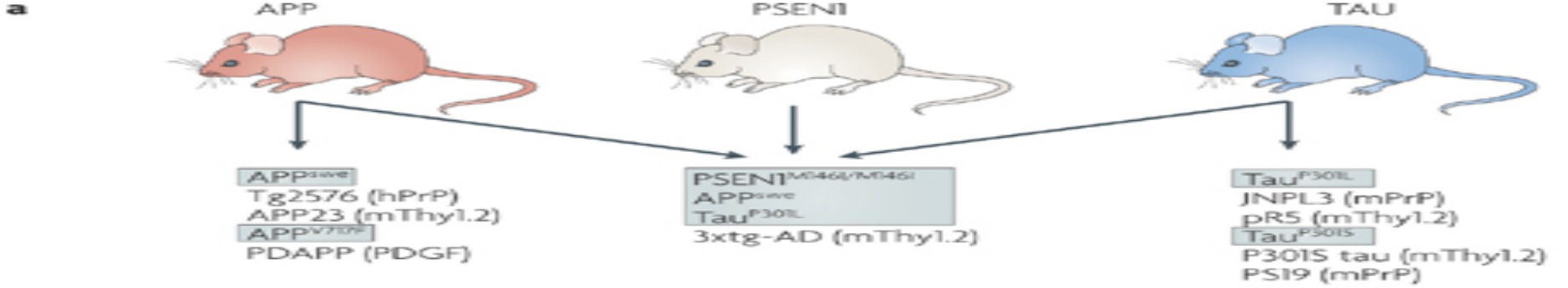
- Bệnh Alzheimer đặc trưng bởi sự thiếu hụt tế bào thần kinh, sự tích tụ của protein beta amyloid ($A\beta$), và tích lũy bất thường của TAU protein trong đám rối (NFT). Cơ chế của việc phosphoryl hoá TAU được cho là có liên quan đến cơ chế của AD.

Normal



Alzheimer's



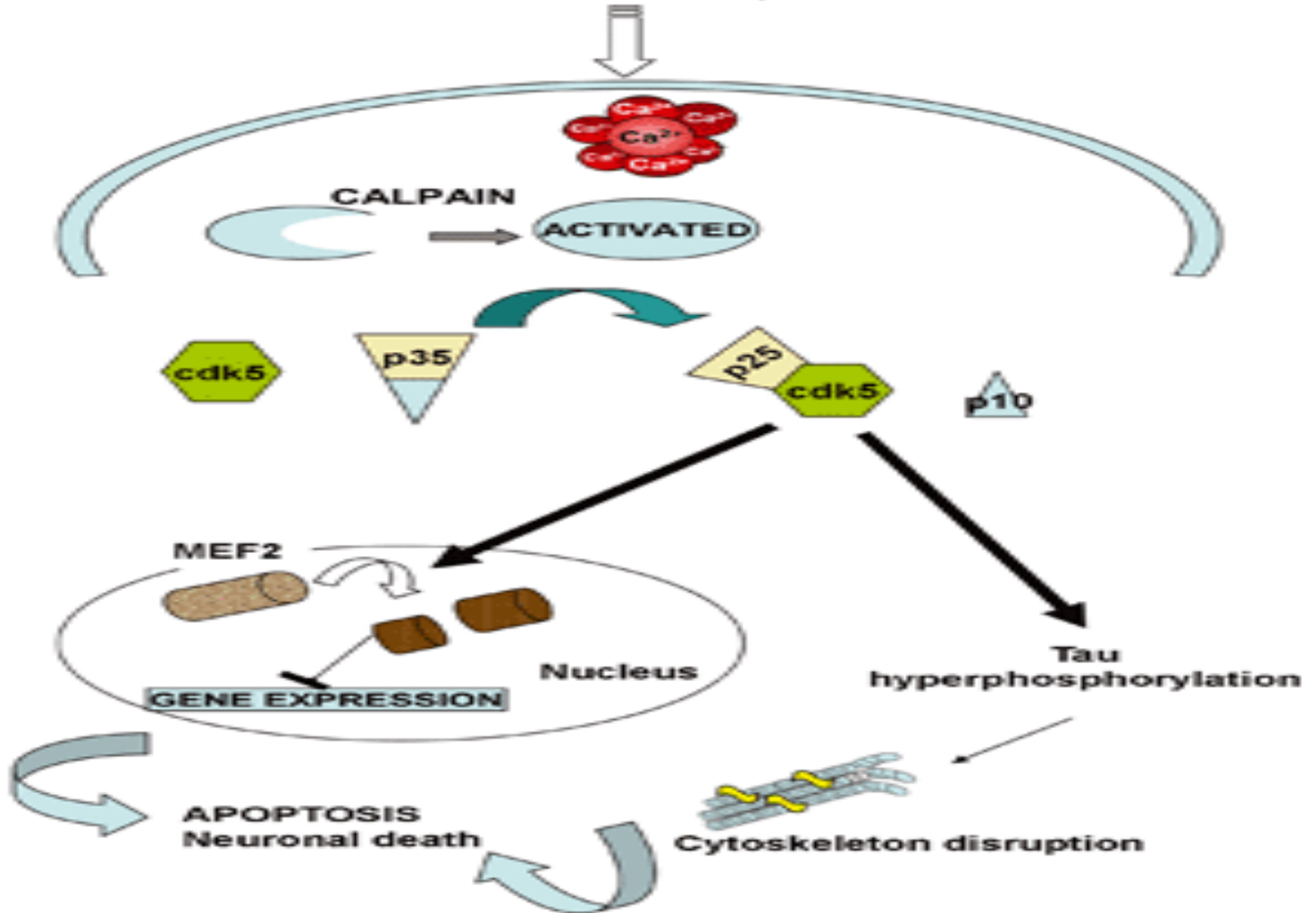


Mô hình của Li-Hue Tsai

Trong mô hình này, Tsai chú ý đến hai loại protein quan trọng là nguyên nhân dẫn đến thoái hóa thần kinh – Alzheimer:

- P25
- Cyclin phụ thuộc kinase 5 (Cdk5)

PARKINSON'S ALZHEIMER'S, etc.

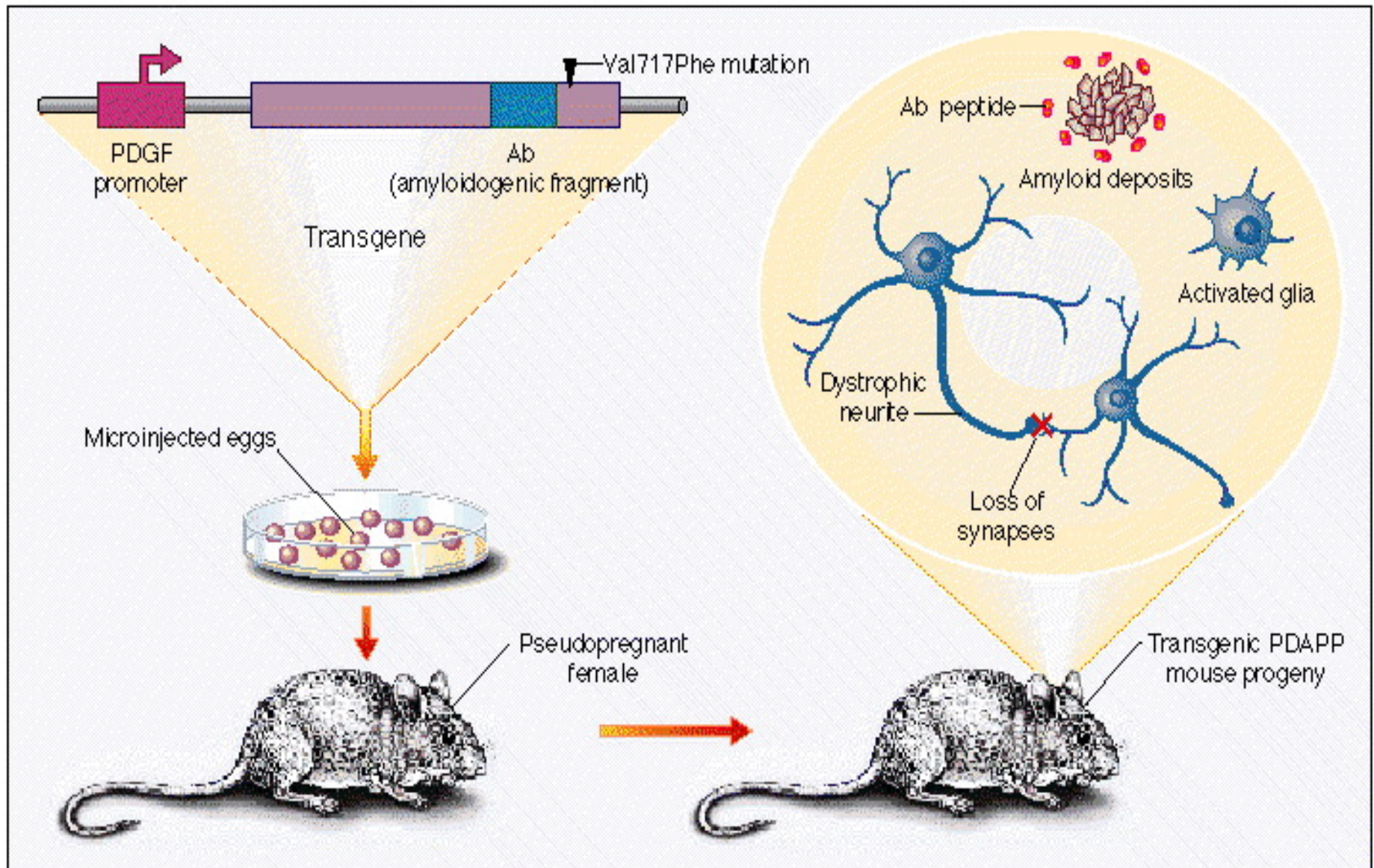


Trong mô hình, Tsai quay về sản xuất p25 khi những con chuột trưởng thành. Những con chuột có gen p25 , nhưng gen này bị ức chế với sự có mặt của *doxycycline* (chất kháng sinh lấy từ tetracyclin).

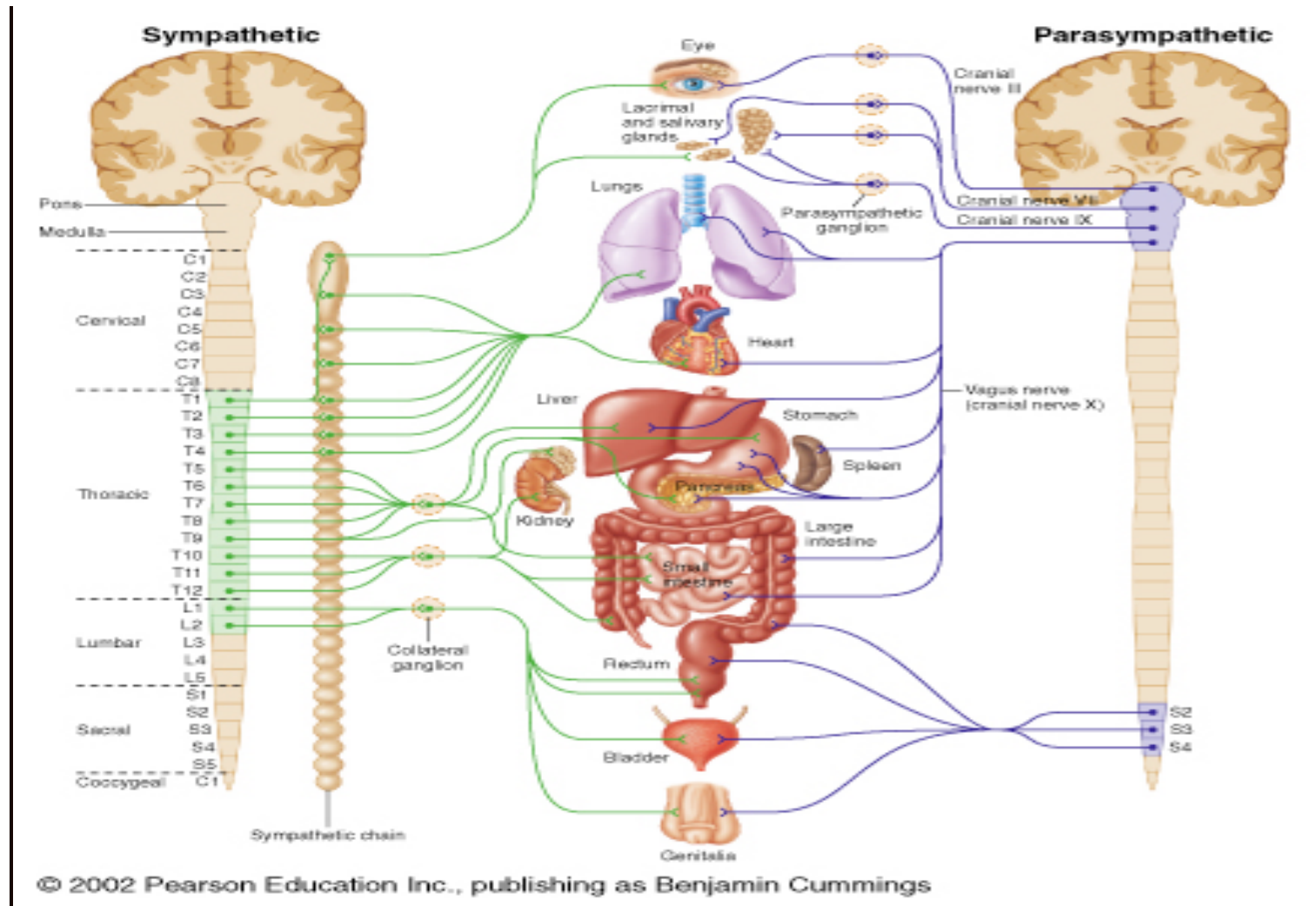
- Chuột 4-6 tuần được xử lí với doxycycline, cho phép bộ não của chúng phát triển bình thường. Một khi những con chuột đã được trưởng thành, Tsai làm bất gene p25 bằng cách loại bỏ doxycycline từ thức ăn của chúng.

- Não chuột tích lũy p25 → teo cơ, mất tế bào thần kinh và bệnh lý với TAU.
 - Chỉ sau 12 tuần, bộ não chuột đã tan rã, với sự sụt giảm 40% mật độ tế bào thần kinh. Đến 30 tuần sau khi p25 được cảm ứng, sự kết hợp của các protein TAU gây neurofibrillary trong não và một số triệu chứng của bệnh Alzheimer.
- Những đặc điểm này là tương đồng với Alzheimer.

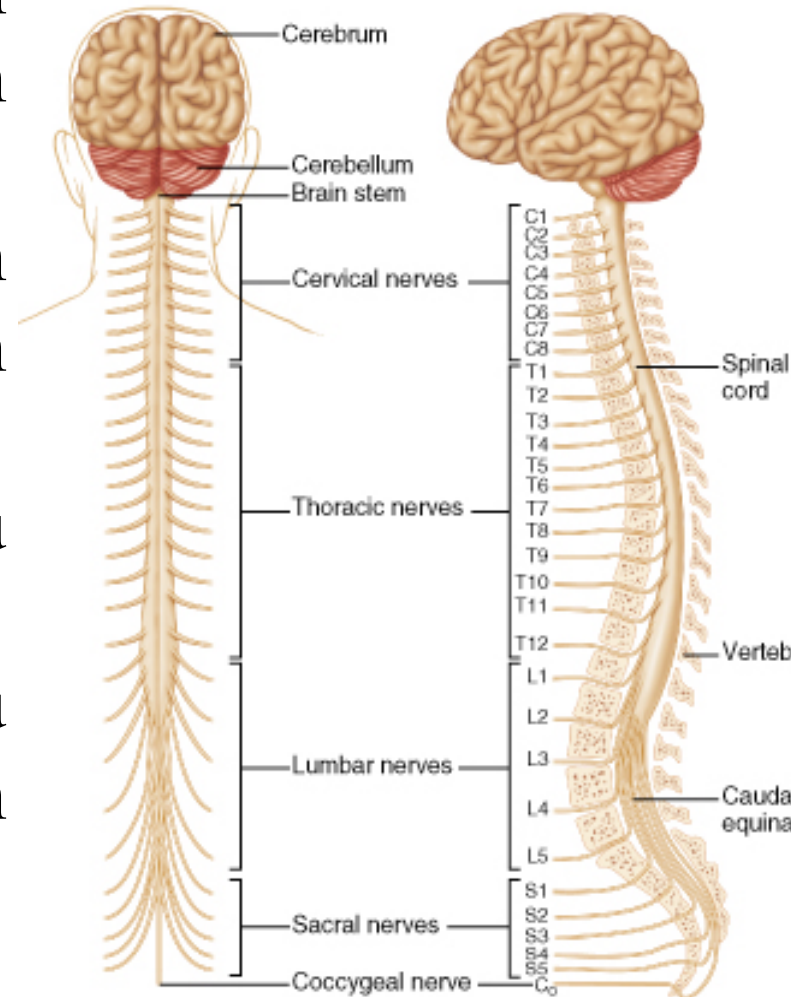
Mô hình chuột chuyển gen

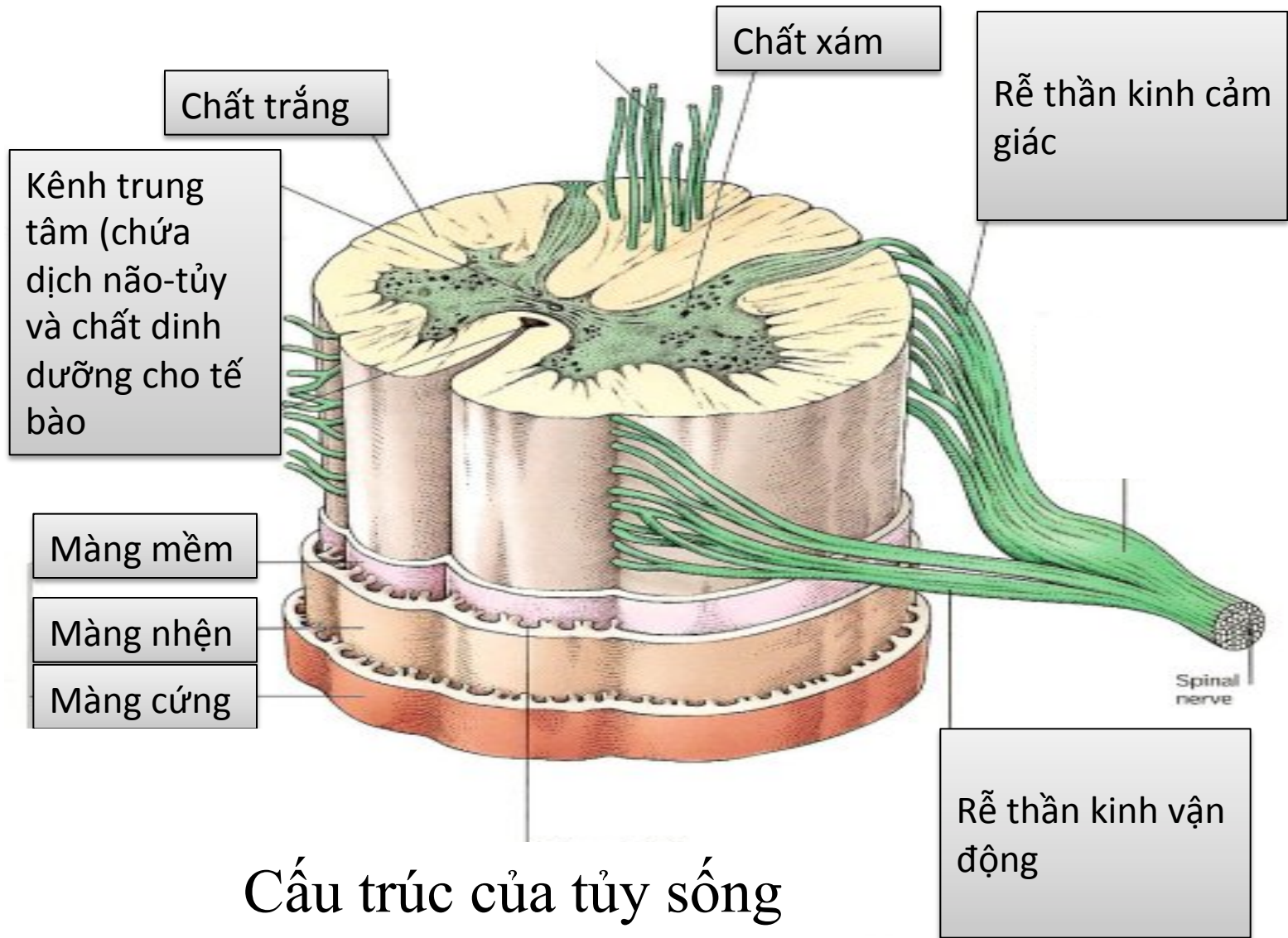


Tủy Sống

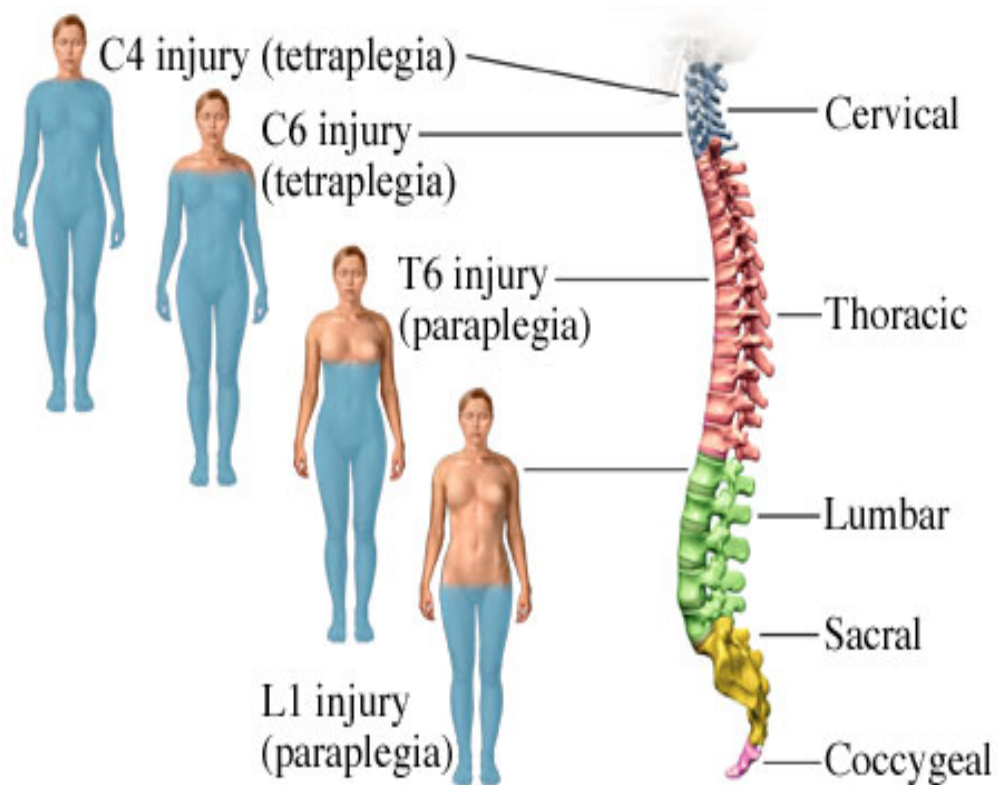


- C1 đến C8, điều khiển những tín hiệu đến cổ, các cánh tay và bàn tay.
- T1 đến T12 truyền tiếp các tín hiệu tới thân trên và một số phần của các cánh tay.
- L1 đến L5 điều khiển các tín hiệu được gửi tới hông và chân.
- S1 đến S5 điều khiển các tín hiệu được gửi tới háng, các ngón chân và một số phần của chân.
- Cuối cùng là phần xương cụt C0



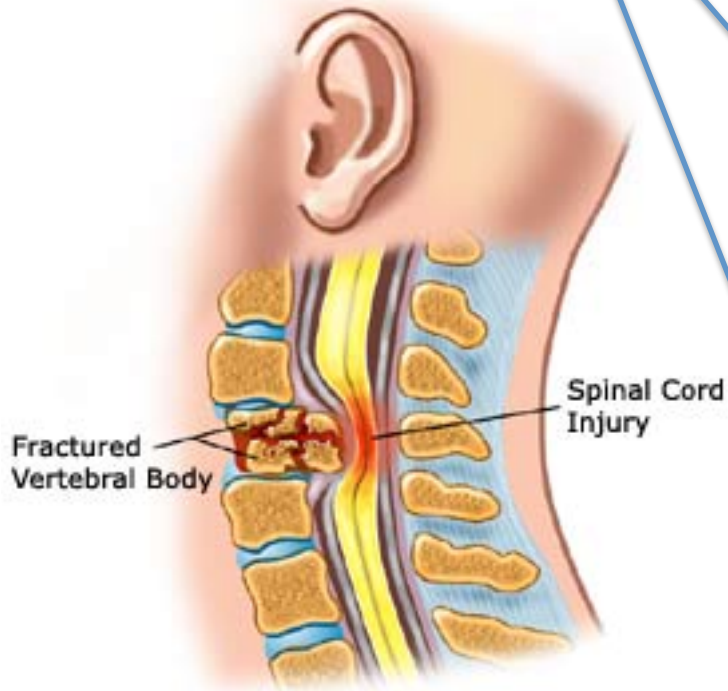


Tổn thương tủy sống



Điều gì xảy ra khi tủy sống bị tổn thương?

Đứt gãy, dập nát các bó sợi TK



Mất chức năng vận động và cảm giác

Suy yếu các hệ cơ quan:

- Tim mạch
- Ruột
- Bàng quang
- Hệ sinh dục

Triệu chứng mạn tính

- Lở loét
- Trầm cảm (Cairns et al., 1996)

Điều gì xảy ra khi tủy sống bị tổn thương?

Cấp tính

Vỡ cơ học của các vi mạch máu:

- Chứng co mạch
- Hình thành huyết khối tại vùng tổn thương (Tator and Fehlings, 1991)

Oxy

Hoại tử mô

Sau cấp tính

- Gốc oxy tự do (free radical),
- Giải phóng các chất truyền thần kinh kích thích
- Phản ứng viêm

- Glutamate góp phần dẫn đến sự tổn thương thứ cấp ở mô (Panter et al., 1990; Liu et al., 1991).
- Sự hoạt hóa các thụ quan NMDA dẫn đến sự tích tụ canxi nội bào gây nên tiến trình **chết tế bào**. (Choi, 1987, 1988).

Phospholipase tăng → prostanoid tiền viêm

Free radical → sự oxi hóa các acid béo trong màng tế bào (Braughler and Hall, 1989)

“Hàng rào máu tủy sống”

- Sự thay đổi các protein liên kết DNA
- Ức chế Na-Ka ATPase → sự chết hoại tử hoặc **chết theo chu trình của tế bào** (Cuzzocrea et al., 2001).

Tình hình tổn thương tủy sống

Trên Thế giới
(Theo Jackson et al. 2004)

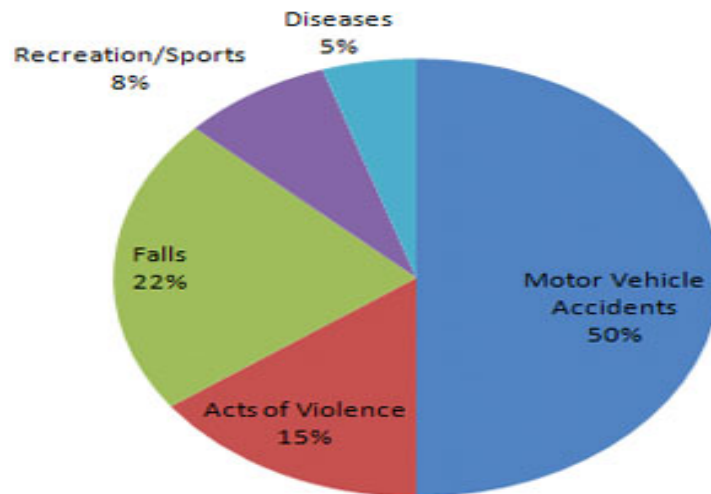
- Có khoảng 90 triệu người bị tổn thương tủy sống
- Ở Mỹ, 450.000 người bị tổn thương tủy sống, hơn 10.000 ca mới mỗi năm
- 80% số người bệnh là nam giới, 50% ở độ tuổi 16-30

Việt Nam
(Hội nghị hiệp hội tổn thương tủy sống Châu Á (2008).

- 1000 người bị tổn thương tủy sống mỗi năm
- Mỗi ngày có 2 vụ tai nạn dẫn đến tổn thương tủy sống
- 2009, theo Ủy Ban An toàn Giao thông Quốc gia, có 20.000 người bị tai nạn giao thông

Chi phí điều trị cao

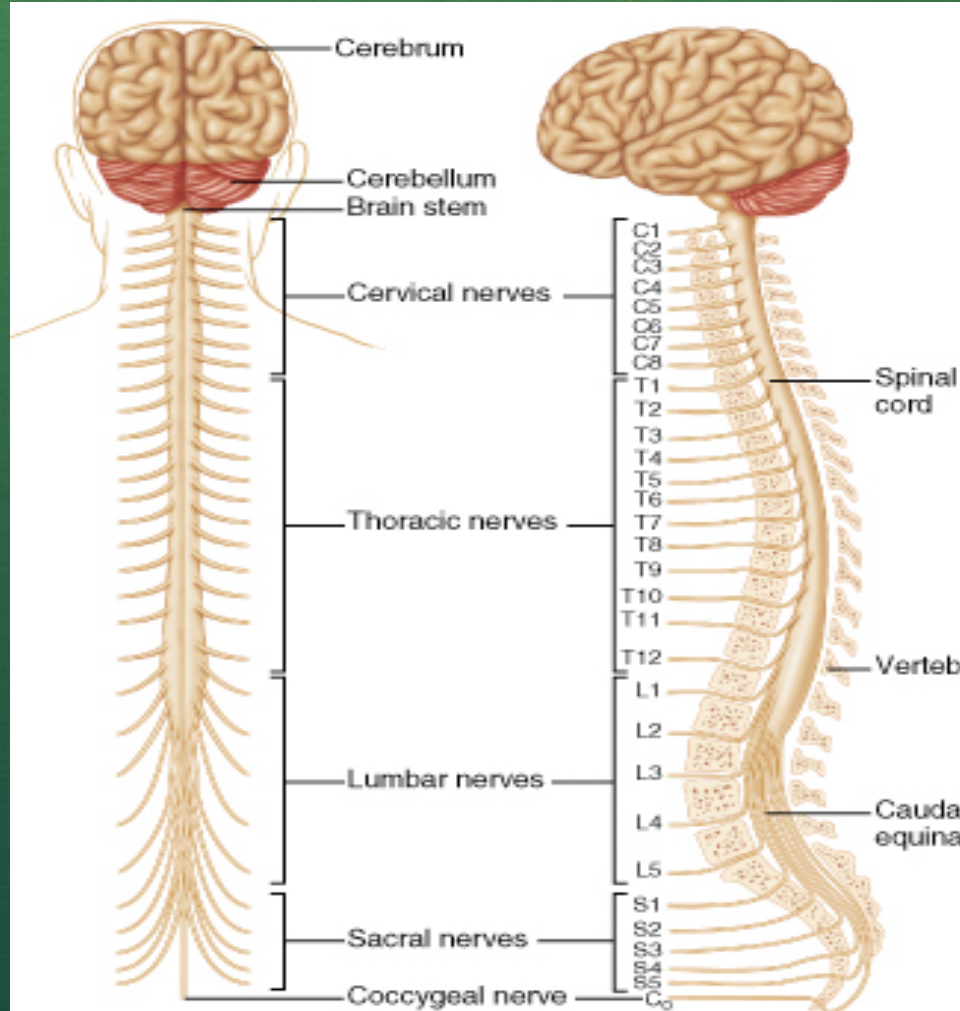
Causes of Spinal Cord Injury in the U.S.



BY KELLY WILLIAMS (2008)

Bệnh tổn thương tủy sống

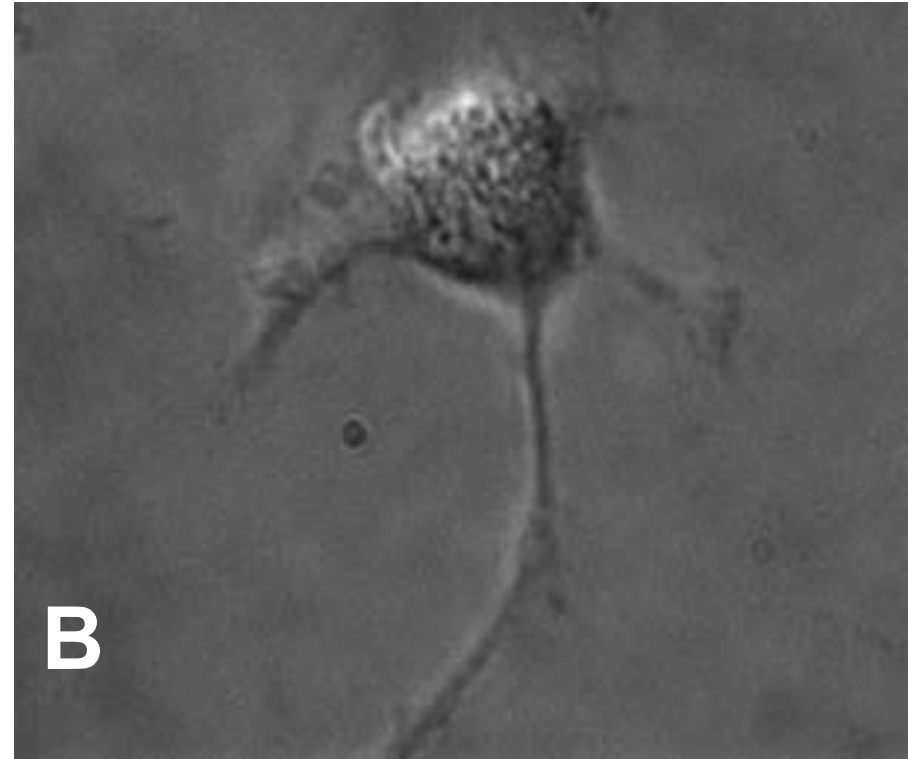
- Nguyên nhân: do chấn thương
- Cơ chế: tổn thương → giải phóng 1 số chất dẫn truyền TK, các protanoid tiền viêm → stress oxidation → chết tế bào
- Hậu quả: Gây mất cảm giác và vận động
- Mỗi năm có khoảng 90 triệu người tổn thương tủy sống (2004, Jackson et al)



Gây tạo mô hình ĐV tôn thương tủy sống

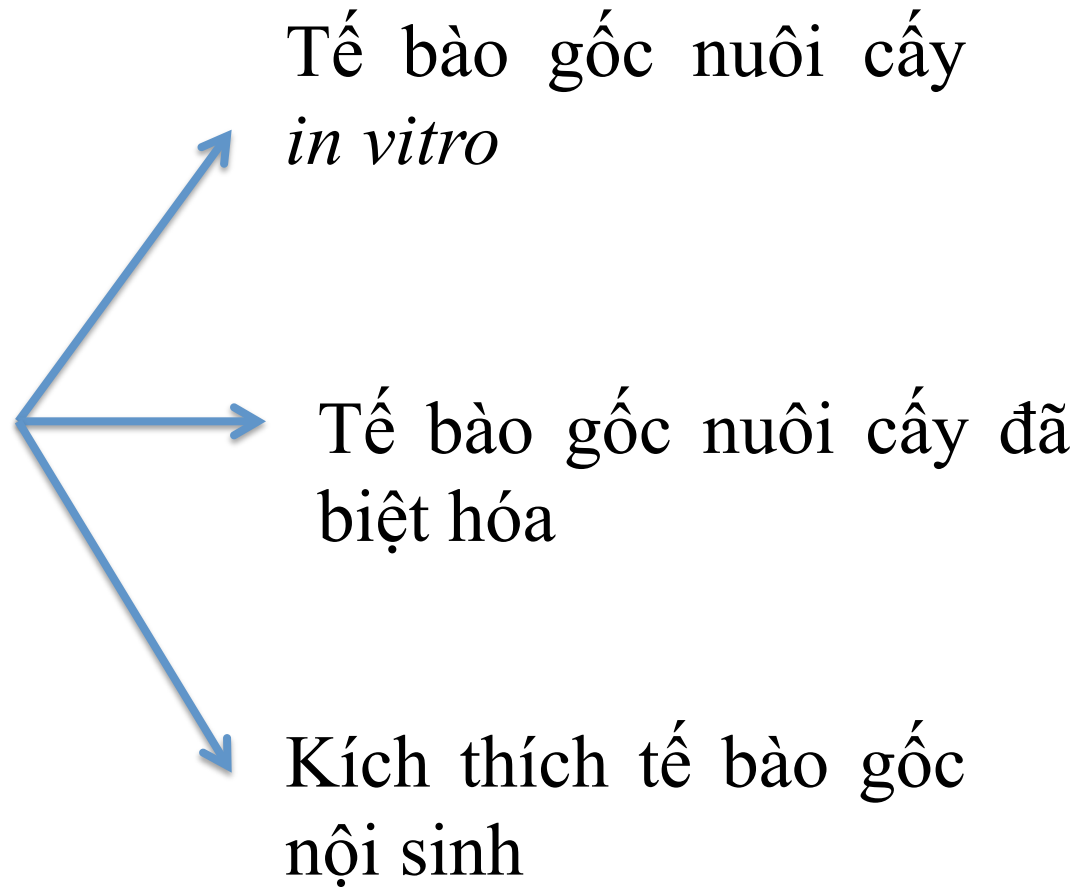
Tạo mô hình ĐV tôn thương tủy sống bằng
cách nào?

ƯD của Mô hình ĐV tổn thương tủy sống



Liệu pháp thay thế tế bào cho tổn thương tủy sống ?

Các chiến lược ứng dụng tế bào gốc trong điều trị tổn thương tủy sống



Chuột tổn thương
tủy sống

Cấy ghép

Thu TB Da

Biệt hóa iPS

Recovered mouse

iPS khỏe mạnh

Tái thiết lập
chương trình
tế bào (Tạo
iPS)

Oct4, Sox2
Klf4, c-Myc
Viruses

Kiểm tra đặc tính
di truyền của iPS

Sửa chữa đột biến

Illustration by Tom DiCesare