

NHỮNG KẾT QUẢ MỚI TRONG NGHIÊN CỨU CẤY GHÉP MÔ TẠNG CỦA LỢN CHO NGƯỜI

TS Võ Văn Sự
Viện Chăn nuôi

Những nhược điểm khi ghép tạng của người/linh trưởng không phải người (non human primate) cho người như nguồn cung cấp tạng còn ít, tạng không khỏe mạnh, mang nguồn bệnh... đã khiến các nhà khoa học tìm đến nguồn cung cấp tạng lớn hơn và có thể xử lý để an toàn hơn, đó là lấy tạng từ lợn... Nhân dịp Xuân Kỷ Hợi, xin điểm lại lịch sử và những tiến bộ mới về lý thuyết và thực nghiệm trong việc sử dụng các tạng/mô của lợn để cấy ghép cho con người.

Điểm qua các mốc quan trọng

Việc truyền máu của lợn cho người được thực hiện lần đầu ở thế kỷ XVII bởi Jean Baptiste Denis (1635-1704). Ở thế kỷ XIX, việc ghép da động vật cho người đã được thực hiện nhưng không thành công. Năm 1838, việc ghép giác mạc đầu tiên (từ lợn) đã được thực hiện trên một bệnh nhân nhưng kết quả chưa như mong muốn.

Năm 1907, bác sĩ phẫu thuật thực nghiệm người Pháp Alexis Carrel (đoạt giải Nobel năm 1912) đã tiên tri rằng, việc cấy ghép các bộ phận lấy từ động vật, chẳng hạn như lợn cho con người sẽ dễ dàng, nhưng cần thiết phải “tiêm chủng” cho các cơ quan của lợn để chống đào thải sau cấy ghép. Điều này rất gần với việc mà chúng ta đang làm bây giờ là biến đổi gen lợn để làm cho các mô của chúng thích ứng được với phản ứng miễn dịch của con người. Vài năm sau đó, Serge Voronoff - một bác sĩ người Nga đã phát triển khái niệm cấy ghép tế bào tuyến tụy sản xuất insulin cho bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường typ 1. Xa hơn, ông còn có ý

định ghép thận từ một phạm nhân cho một người bệnh, ý tưởng này sau đó được đồng hương của ông - bác sĩ Yurii Voronoy thực hiện lần đầu vào năm 1933.

Năm 1993, lần đầu tiên một nhóm các nhà khoa học người Thụy Điển do Carl Groth đứng đầu đã cấy ghép tế bào tuyến tụy của lợn cho bệnh nhân tiểu đường. Sau cấy ghép, mặc dù C-peptide lợn đã xuất hiện trong máu của bệnh nhân nhưng không thể hiện hiệu quả về mặt lâm sàng.

Có thể thấy, hầu hết những nỗ lực ban đầu trong phẫu thuật ghép tạng lâm sàng chủ yếu sử dụng các loài linh trưởng không phải người, và một số nỗ lực sử dụng lợn đã mở rộng dần cánh cửa để hàng triệu bệnh nhân trên thế giới có thể phục hồi và kéo dài sự sống...

Những thành tựu lý thuyết và thực nghiệm mới

Trong công tác nghiên cứu cấy ghép dị chủng, hai loại động vật thường được các nhà giải phẫu sử dụng là khỉ đầu chó và lợn. Trong đó, lợn có ưu thế để

hiều, thời gian nuôi đến khi sinh sản ngắn (5-6 tháng), tương đồng về mặt giải phẫu, nguy cơ truyền nhiễm thấp... Đến nay, hơn 200 ca cấy ghép mô/tạng từ lợn cho người đã được tiến hành ở New Zealand, Nga và các nước khác. Việc cấy ghép này cũng đang bắt đầu tại Nhật Bản. Các rào cản lớn nhất từ lâu được biết tới là sự đào thải, virus nội sinh... đang dần được các nhà khoa học giải quyết. Dưới đây là một số công trình lý thuyết và thực nghiệm tiêu biểu.

Tạo nên những dòng lợn không chứa virus nội sinh

Retrovirus là những virus có sẵn trong bộ gen lợn từ thời cổ xưa. Các virus này có thể được tìm thấy trong bất kỳ ADN nào của lợn. Mặc dù ở trạng thái bất hoạt, nhưng chúng có thể hoạt động trở lại khi lây nhiễm sang loài khác. Bởi vậy, khi có ý định ghép nội tạng lợn sang người, retrovirus trở thành một rào cản lớn. Để giải quyết vấn đề này, có 2 giải pháp, đó là tìm kiếm những cá thể lợn không chứa virus nội sinh rồi nhân ra và dùng công nghệ chỉnh sửa gen để loại bỏ.

Tìm kiếm và nhân ra những cá thể lợn không có virus nội sinh và ít bị “từ chối”: theo hướng dẫn sửa đổi năm 2016 của Bộ Y tế, Lao động và Phúc lợi Nhật Bản, các nhà khoa học nước này đã tiến hành nuôi lợn cho mục đích cấy ghép. Theo đó, lợn được nuôi trong một môi trường sạch, biệt lập và được kiểm tra 40 loại virus. Đầu tiên, các nhà khoa học loại bỏ và khử trùng tử cung của 2 con lợn đang mang thai trước khi chúng sinh con. Sau khi sinh, lợn con được cho ăn sữa nhân tạo vô trùng và nuôi trong 3 tuần. Kết quả cuối cùng mang lại những con lợn (1,8 kg/con) phù hợp để cấy ghép. Hiện tại, các nhà khoa học chưa phát hiện thấy hiện tượng nhiễm retrovirus từ lợn sang người trong các ca cấy ghép đã được tiến hành trên thế giới, tuy nhiên các chuyên gia đã đưa ra khuyến nghị cần theo dõi lâu dài sau khi cấy ghép.

Từ những kết quả đạt được này, Trung tâm Y tế và sức khỏe toàn cầu ở Tokyo và các tổ chức khác đã đưa ra kế hoạch bắt đầu các nghiên cứu lâm sàng trong vòng 3-5 năm tới, trong đó các tế bào tụy lợn sẽ được cấy ghép cho bệnh nhân tiểu đường. Các tế bào này sẽ được bọc trong các viên nang đặc biệt để ngăn ngừa bệnh nhân “từ chối”. Nhóm nghiên cứu đang xem xét việc cung cấp lô lợn đầu tiên cho các tổ chức. GS Chihuahua Nagashima - Đại học Meiji, thành viên nhóm nghiên cứu cho biết: “Trong thời gian tới, chúng tôi muốn điều khiển gen của lợn để chúng tạo ra sự ‘từ chối’ ít hơn ở bệnh nhân”.

Dùng công nghệ chỉnh sửa gen để loại bỏ retrovirus: các nhà khoa học đã sử dụng kỹ



Những chú lợn con đầu tiên được sinh ra không có virus nội sinh trong ADN.

thuật CRISPR Guide ARN để tạo phôi lợn, thai và lợn sống không có retrovirus. Với một số sửa đổi trong kỹ thuật ARN ở quy trình CRISPR, các nhà khoa học có thể chỉnh sửa hoàn toàn các retrovirus từ nguyên bào sợi lợn. Họ cũng xác nhận rằng, kỹ thuật này không tạo ra những thay đổi không mong muốn ở nơi khác trong ADN. Tiếp đó, các nhà khoa học đã sử dụng các nguyên bào sợi đã được chỉnh sửa gen để tạo ra phôi lợn thông qua kỹ thuật chuyển nhân tế bào soma. Sau khi xác nhận phôi thu được hoàn toàn không có retrovirus, chúng sẽ được cấy sang lợn nái đẻ.

Từ khoảng 200-330 phôi “sạch” này được chuyển qua 17 con lợn nái, sau đó chúng đã sinh ra 37 lợn con, trong đó 15 con sống được 4 tháng. Lợn con từ khi mang thai thành công được xác nhận là không có retrovirus trong ADN. Quá trình theo dõi cũng chưa nhận thấy có thay đổi cấu trúc bất thường nào đối với những lợn con này. Các nhà nghiên cứu đang tiếp tục theo dõi các tác động dài hạn ở những động vật này.

Hạn chế sự đào thải

Sự từ chối (tức là phản ứng của cơ thể người nhận tấn công mô/tạng mới như thể bị nhiễm trùng) là trở ngại lớn nhất đối với cấy ghép khác loài. Khi cấy ghép

mô/tạng giữa con người với nhau, phương pháp điều trị bằng thuốc (như cyclosporine) được sử dụng để ức chế hệ thống miễn dịch của người nhận nhằm ngăn cản sự cố này. Khi cấy ghép khác loài, việc từ chối này quyết liệt hơn, gọi là “hyperacute”, trong vài phút, mô/tạng được cấy ghép có thể bị tiêu diệt.

Một công nghệ đang được phát triển để khắc phục sự từ chối này đó là nhân giống lợn chuyển gen. Những con lợn biến đổi gen biểu hiện các protein cụ thể của người khiến hệ thống miễn dịch của người khó xác định những mô/tạng được ghép thuộc về một loài khác. Lợn biến đổi gen được nhân giống bằng cách tiêm một lượng nhỏ ADN (hoặc vật liệu di truyền) bất hoạt trình tự gen của người vào trứng lợn đã thụ tinh, sau đó cấy trứng này vào lợn nái để sinh ra lợn con. Như đã được chứng minh trong các nghiên cứu gần đây, kỹ thuật này đã giải quyết sự từ chối hyperacute ở các loài linh trưởng không phải người nhận được nội tạng từ lợn chuyển gen.

Các kỹ thuật nhân bản mới có thể tăng cường hơn nữa khả năng tương thích miễn dịch của các mô/tạng lợn bằng cách loại bỏ các sản phẩm gen của lợn gây ra sự đào thải quá mức. Về lý thuyết, những phát triển này có nghĩa là một khi được cấy ghép, các mô/

tạng động vật có thể được điều trị giống như các mô/tạng của con người, với việc sử dụng các chế độ ức chế miễn dịch tiêu chuẩn.

Theo các báo cáo, sắp tới sẽ có thận lợn phục vụ cho việc ghép thận của người. Khi ghép thận lợn cho các loài linh trưởng không phải người, hệ thống miễn dịch của linh trưởng đã tấn công các thành phần đường và protein có trên bề mặt tế bào thận lợn khiến cho việc ghép thất bại. Với công nghệ di truyền, các nhà khoa học đã thay thế protein của thận lợn bằng protein người và như thế cơ thể người sẽ chấp nhận bộ phận cấy ghép có nguồn gốc từ lợn. Các nhà khoa học thuộc Đại học Emory đã báo cáo rằng, các trường hợp cấy ghép thận này đã kéo dài sự sống cho khỉ Rhesus Macaque đạt đến 400 ngày so với 250 ngày trước đây.

Nuôi cấy phổi lợn nhân tạo

Năm 2018 đánh dấu thành công đầu tiên của Đại học Texas trong việc tạo ra phổi trong phòng thí nghiệm và ghép vào lợn. Lợn được ghép đã phát triển được mạch máu và sống được vài tuần sau phẫu thuật. Việc cấy ghép đã không cần đến các chất chống đào thải.



Một bộ phổi mới đang được nuôi tạo tại Đại học Texas.

Công trình này được tóm tắt như sau: để nuôi cấy một lá phổi sinh học hoàn chỉnh, việc đầu tiên là phải tạo ra giá đỡ buồng phổi - về bản chất chính là khung xương. Các nhà khoa học đã thực hiện điều này bằng cách loại bỏ tất cả các tế bào và máu (có trong phổi lợn) nhờ một hỗn hợp toàn đường và chất tẩy rửa để chỉ còn lại các protein. Tiếp theo, họ đặt giá đỡ vào bên trong một bể chứa chất dinh dưỡng đặc biệt rồi cho thêm các tế bào (lấy từ phổi của cá thể lợn nhận) và để phát triển trong 30 ngày. Sau khi đưa phổi sinh học vào lợn, họ phát triển mối liên kết mạch máu với hệ thống tuần hoàn của lợn, kết quả cho thấy phổi sinh học lớn đều trong lợn. Sau khi phẫu thuật và cấy phổi sinh học vào 4 con lợn, chúng sống được tối đa 2 tháng. Kết quả giải phẫu cho thấy, bên trong cơ thể lợn, các mạch máu phổi có cấu trúc sinh học được cắm vào hệ thống tuần hoàn tự nhiên của con vật, cung cấp cho cơ quan oxy và chất dinh dưỡng để tồn tại.

Sự phục hồi sau phẫu thuật của động vật là khá tuyệt vời. Con lợn sống 2 tháng sau khi phẫu thuật đã không gặp bất kỳ vấn đề nào về hô hấp và phổi ghép của nó đã có vi khuẩn cư trú như ở phổi lợn bình thường - dấu hiệu cho thấy mô đang phát triển bình thường và tích hợp tốt vào cơ thể. Nếu mọi thứ diễn biến thuận lợi giống như khi thực hiện thí nghiệm trên lợn, các nhà nghiên cứu tin rằng họ có thể sẽ chỉ mất 5-10 năm để nuôi cấy thành công phổi sinh học và ghép cho những bệnh nhân ở vào hoàn cảnh đặc



Những con lợn được tạo nên bằng công nghệ gen tại Đức hiện đang được sử dụng để cấy ghép tim cho khỉ đầu lợn.

biệt (tính mạng đang bị đe dọa và không có nhiều lựa chọn phương án điều trị) ✍

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. D.K.C. Cooper, et al. (2018), "Bringing home the bacon: update on the state of kidney xenotransplantation", *Blood Purif.*, **45**(1-3), pp.254-259.
2. <https://www.nbcnews.com/mach/science/lab-grown-lungs-successfully-transplanted-pigs-raising-hopes-human-use-ncna900336>.
3. Emily Mullin (2017), *CRISPR opens up new possibilities for transplants using pig organs*, <https://www.technologyreview.com/s/608579/crispr-opens-up-new-possibilities-for-transplants-using-pig-organs/>.
4. Japan News (2018), *Japan considers allowing human organs to be grown inside animals*, <https://geneticliteracyproject.org/2018/04/13/japan-considers-allowing-human-organs-to-be-grown-inside-animals/>.
5. Neel V. Patel (2018), *Lab-grown pig lungs are great news for the future of organ transplantation even if they're not quite ready for human patients*, <https://www.popsci.com/bioengineer-pig-lung-transplant>.
6. Taboola (2018), *Scientists develop pigs for human transplants in Japan*, <https://www.ndtv.com/world-news/scientists-develop-pigs-for-human-transplants-in-japan-1821555>.