

Nuôi cấy cơ quan thu nhỏ trong không gian 3 chiều:

XU HƯỚNG MỚI TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH

TS Nguyễn Ngọc Kim Vy

Đại học California, San Diego, Hoa Kỳ

Hẳn bạn đã từng nghe thấy ở đâu đó, trong truyện hay phim khoa học viễn tưởng, rằng người ta có thể tạo ra được các cơ quan nội tạng của động vật hay con người. Tuy đó vẫn còn là điều xa vời, nhưng những năm gần đây, ngành y sinh học đang chứng kiến sự phát triển nhanh chóng của một phương pháp nuôi cấy mới có thể cho phép các nhà khoa học tạo ra các cấu trúc mô hoặc cơ quan thu nhỏ, gần giống với thực tế hơn. Những mô hình mô/cơ quan thu nhỏ này chủ yếu được sử dụng trong nghiên cứu để tìm hiểu nguyên nhân và cách điều trị mới cho nhiều loại bệnh.

Mô hình nuôi cấy không gian 3 chiều

Thông thường tế bào được nuôi cấy trên mặt phẳng của đáy đĩa nuôi cấy bằng nhựa hoặc kính. Cách nuôi cấy này được áp dụng rộng rãi vì tính giản tiện của nó. Tuy nhiên, vì mọc trên bề mặt đĩa, với không gian 2 chiều (2D), nhiều loại tế bào đã mất đi những đặc tính về cấu trúc và chức năng mà nó vốn có khi nằm trong cơ thể. Ví dụ như tế bào tuyến vú trong môi trường này không còn khả năng sản xuất và tiết sữa nữa. Nhưng cũng những tế bào đó, nếu được nuôi cấy trong không gian 3 chiều (3D), chúng sẽ duy trì được cấu trúc và chức năng tiết sữa như trong tuyến vú thật. Vì vậy phương pháp nuôi cấy 3D mới này cho phép các nhà nghiên cứu mô phỏng tới gần sát với thực tế hơn về cấu trúc và chức năng của tế bào. Xa hơn và quan trọng hơn nữa, môi trường 3D còn giúp tế bào trong cùng loại hoặc khác loại tương tác với nhau, tái sắp xếp để hình thành cấu trúc giống với mô thật và cơ quan thật hơn. Từ đó các nhà nghiên cứu có thể quan sát và tìm hiểu những đặc

tính và hành vi mới của tế bào mà trước đây họ không thể thực hiện được với mô hình 2D.

Lịch sử hình thành

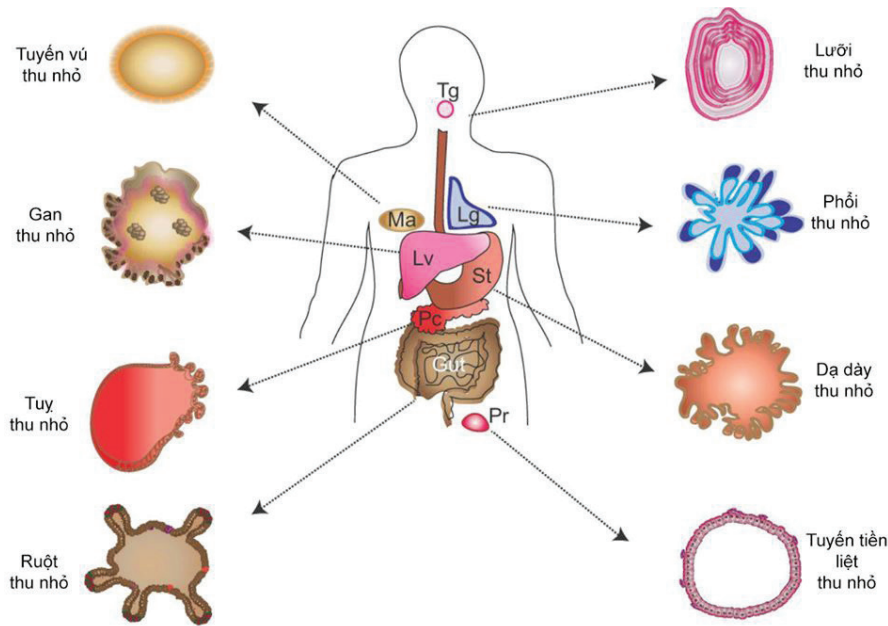
Thực ra ý tưởng về nuôi cấy tế bào trong không gian 3 chiều đã có từ những thập niên 20 của thế kỷ trước, khi một phần hoặc cả cơ quan được tách ra và đem nuôi cấy. Vào thời điểm đó, phương pháp này có một số thành công nhất định, nhưng lại không thể phổ biến cho nhiều loại cơ quan vì chất dinh dưỡng không khuếch tán vào sâu tới các tế bào bên trong được. Sau đó, hướng nghiên cứu này gần như đi vào ngõ cụt, mãi cho đến thập niên 1980-1990 khi các nhà nghiên cứu tìm hiểu sâu hơn về vai trò của chất nền ngoại bào (extracellular matrix - ECM) đối với tế bào. Một trong những chất nền ngoại bào quan trọng và phổ biến nhất trong cơ thể là collagen. Chúng tạo ra một hệ “giàn giáo” xung quanh để hỗ trợ tế bào về mặt cơ học. Cùng với collagen, một số loại protein quan trọng khác trong thành phần của chất nền ngoại bào như laminin,

fibronectin... được sử dụng làm giá thể cho tế bào phát triển.

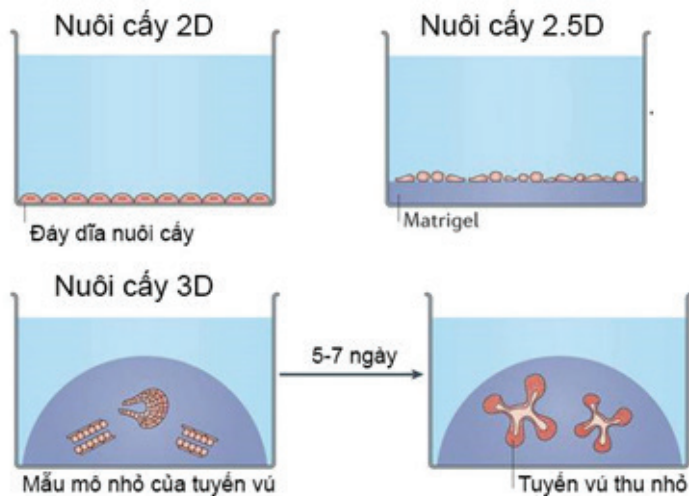
Kỹ thuật cơ bản và ứng dụng

Một nhóm tế bào hoặc một mẫu mô nhỏ có thể được đặt trên bề mặt của giá thể hoặc được lồng vào bên trong giọt gel được tạo thành từ những chất nền ngoại bào này. Hiện nay có hai loại giá thể được thương mại hoá và sử dụng phổ biến nhất là Matrigel (với thành phần chủ yếu là laminin, collagen IV, nidogen...) và collagen loại I.

Trong nghiên cứu cơ bản, các nhà khoa học sử dụng phương pháp nuôi cấy này để tìm hiểu về quá trình phát triển của các loại mô có cấu trúc dạng tuyến, ống trong cơ thể, chẳng hạn như tuyến vú, tuyến nước bọt, thận, phổi, ruột nhỏ, gan, dạ dày, tuyến tụy ngoại tiết, tuyến tiền liệt... Sau khi được nuôi cấy, tế bào hoặc mẫu mô nhỏ thường trải qua quá trình sắp xếp lại, rồi phát triển thành những cơ quan thu nhỏ với cấu hình không gian gần giống trong cơ thể, vì vậy được đặt tên là



Hình 1. Tế bào, mô của các cơ quan được nuôi cấy 3D.



Hình 2. Sơ lược các mô hình nuôi cấy 2D - 3D.

organoid. Nếu kết hợp với phương pháp hình ảnh - chiều thứ 4 (thời gian), ta có thể trực tiếp quan sát được sự tiến triển của tế bào và mô qua thời gian.

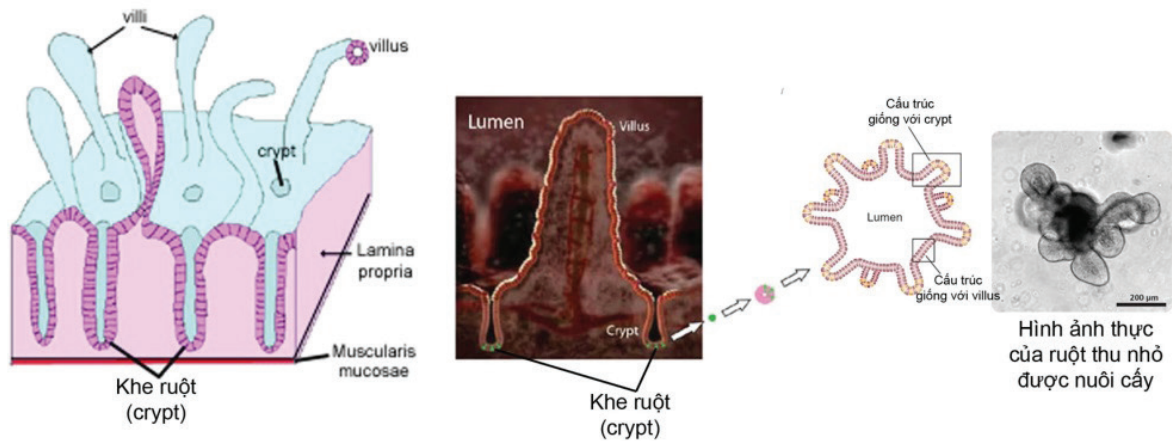
Trong ứng dụng và điều trị, tế bào hoặc mô ung thư được phân lập từ mẫu sinh thiết của bệnh nhân (thường là dạng carcinoma) rồi nuôi cấy và thử nghiệm các

loại thuốc. Tương tự với tế bào bình thường, trong môi trường nuôi cấy 3D, tế bào ung thư bảo tồn được nhiều đặc tính cố hữu của nó, vì vậy tác dụng của thuốc với tế bào ung thư được đánh giá chính xác hơn. Với cách tiếp cận này, bác sĩ thường liên kết với nhà khoa học để tìm ra loại thuốc có tác dụng hiệu quả nhất với khối u

của mỗi bệnh nhân trong phòng thí nghiệm, trước khi đem áp dụng vào cơ thể của họ. Đây là một trong những bước tiến của y học chính xác (hay y học cá thể - personalized medicine).

Một vài năm trở lại đây, công nghệ nuôi cấy 3D tạo cơ quan thu nhỏ cũng được các nhà nghiên cứu tế bào gốc áp dụng một cách linh động và đã mở ra một lĩnh vực mới, vô cùng tiềm năng. Đối với tế bào gốc trưởng thành, phải kể đến một loạt công trình nghiên cứu về tế bào gốc ở ruột (intestinal stem cells). Chúng ta biết rằng niêm mạc ruột được thay mới liên tục và nguồn cung cấp để thay mới tế bào chính là từ các tế bào gốc ruột nằm dưới khe (crypt) của lông mao (villus) ở niêm mạc ruột. Nhóm nghiên cứu của TS Hans Clevers ở Đại học Utrecht, Hà Lan đã phân lập và nuôi cấy tế bào gốc này trong môi trường 3D và có thể tái tạo lại được cấu trúc niêm mạc của thành ruột. Những niêm mạc ruột thu nhỏ này hiện đang được tiếp tục phát triển để ứng dụng trong lâm sàng (cấy ghép, sàng lọc thuốc, nghiên cứu mô hình bệnh).

Đối với tế bào gốc phôi (có tính vạn năng vì có thể phát triển thành bất kỳ loại tế bào nào trong cơ thể nếu gặp điều kiện thích hợp), thì nuôi cấy 3D đang vào thời kỳ mạnh mẽ nhất. Trong khoảng 5 năm qua, có nhiều loại cơ quan thu nhỏ được tạo ra nhờ sự kết hợp tài tình này, ví dụ như dạ dày, ruột, tuyến tụy, phổi và não. Nổi tiếng nhất trong 2-3 năm gần đây là tạo ra não thu nhỏ (mini brain hay brain organoid). Mô hình não thu nhỏ này có thể chứa nhiều phần khác nhau của bộ não. Tuy chưa phải là hoàn chỉnh, nhưng nó cũng bước đầu



Hình 3. So sánh cấu trúc của ruột thực tế và ruột thu nhỏ.

cho phép các nhà khoa học quan sát được sâu hơn những gì đang diễn ra của quá trình phát triển và tương tác trong bộ não. Mô hình này đang được hy vọng là sẽ giúp giải mã các bí ẩn về những căn bệnh liên quan đến hệ thần kinh như Alzheimer, tự kỷ, Parkinson... mà từ xưa đến giờ các nhà khoa học có rất ít nguồn mẫu để nghiên cứu.

Tương lai của công nghệ nuôi cấy cơ quan thu nhỏ

Một bước tiến tiếp theo của hướng nghiên cứu này là kết hợp nhiều loại mô khác nhau để tạo thành cơ quan. Người ta cũng đưa ra một thuật ngữ “kêu” hơn rất nhiều cho hướng nghiên cứu này, gọi là “organ on chip” (chip là một thiết bị nuôi cấy nhỏ, có kích thước vi mô). Mỗi cơ quan trong cơ thể được tạo thành do sự phối hợp của nhiều loại mô, ví dụ tuyến tụy nội tiết là sự kết hợp giữa các tế bào tiết hóc-môn (alpha, beta, delta...), tế bào mạch máu, tế bào của mô liên kết, tế bào thần kinh và chất nền ngoại bào. Để tạo thành một tuyến tụy nội tiết hoàn chỉnh, chúng ta cần tất cả những thành phần nêu trên. Sự kết hợp

này diễn ra rất tự nhiên trong phôi thai, nhưng lại không dễ dàng để mô phỏng trong phòng thí nghiệm. Công nghệ “organ on chip” tạo ra nền tảng kỹ thuật để kết hợp nhiều loại mô lại với nhau thành một cơ quan hoàn chỉnh. Tuy còn nhiều thách thức, nhưng đó là mục tiêu mà nhiều phòng thí nghiệm đang hướng tới.

Xa hơn nữa, việc kết nối giữa các cơ quan có liên hệ với nhau về mặt chức năng sẽ là một phương tiện hữu ích để nghiên cứu về sinh lý bệnh. Chẳng hạn, gan, cơ và tuyến tụy nội tiết có liên hệ khá chặt chẽ trong bệnh tiểu đường. Do đó việc liên kết các cơ quan này lại sẽ giúp chúng ta hiểu được sâu hơn sự tương tác giữa chúng và với các thành phần dinh dưỡng như đường, chất béo, acid amine... Những hiểu biết này đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát, điều trị các bệnh về chuyển hoá, vì vậy đang là được đầu tư nghiên cứu khá nhiều.

Gần đây Cơ quan Hàng không và vũ trụ Hoa Kỳ (NASA) đang tiến hành đem những mô hình nuôi cấy cơ quan thu nhỏ này ra ngoài không gian để nghiên cứu

những thay đổi của tế bào người. Kết quả từ những nghiên cứu này sẽ giúp giải mã những thay đổi về sức khoẻ và tuổi thọ của các nhà du hành vũ trụ ở mức độ tế bào và phân tử. Tóm lại, mô hình nuôi cấy 3D tạo ra các cơ quan thu nhỏ đang là một xu hướng nghiên cứu mới, giúp các nhà khoa học tạo ra và hiểu rõ hơn về các mô hình cơ quan gắn sát với thực tế trong cơ thể con người và sử dụng chúng làm công cụ để phát triển những phương pháp trị liệu mới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <https://www.nature.com/articles/nrm3873>.
2. <https://www.stemcell.com/intestinal-organoid-culture-lp.html>.
3. <https://www.nature.com/articles/ncb3312>.
4. http://www.spacedaily.com/reports/Robots_grow_mini_organs_from_human_stem_cells_999.html.
5. <http://science.unctv.org/content/micro-organs>.