

VAI TRÒ CỦA TẾ BÀO GỐC VÀ CÁC THỂ TIẾT NGOẠI BÀO TRONG VIỆC PHỤC HỒI KHẢ NĂNG SINH SẢN Ở PHỤ NỮ

TS. BS. Lâm Đỗ Phương Uyên

Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Vô sinh là một vấn đề toàn cầu khá quan trọng, có ảnh hưởng nhiều đến sức khỏe và đời sống xã hội của con người do các rối loạn sinh sản khác nhau gây ra. Cả nam và nữ đều đóng góp như nhau vào căn nguyên của vô sinh, bao gồm tuổi tác, dị tật hình thái giải phẫu, khiếm khuyết rụng trứng, yếu tố nam, nhiễm trùng, các vấn đề môi trường, rối loạn di truyền và bệnh tự miễn. Những yếu tố này góp phần gây ra khiếm khuyết trong quá trình sản xuất và trưởng thành của giao tử, giảm nồng độ tinh trùng, gây thụ tinh khó và làm tổ không thành công. Cho đến nay, có nhiều phương pháp điều trị khác nhau nhằm phục hồi khả năng sinh sản đã được thử nghiệm bao gồm thuốc đặc trị căn nguyên, liệu pháp nội tiết tố, phẫu thuật can thiệp và công nghệ hỗ trợ sinh sản. Mặc dù những cách tiếp cận này mang lại các kết quả khả quan, tuy nhiên, việc phục hồi khả năng sinh sản không đạt được kết quả trong mọi trường hợp. Những tiến bộ trong việc sử dụng liệu pháp tế bào gốc (stem cells – SCs) cho thấy triển vọng trong việc hỗ trợ và điều trị cho bệnh nhân vô sinh nhờ khả năng tự làm mới, khả năng biệt hóa và sản xuất các nội tiết tố cần thiết để tái tạo các tế bào bị tổn thương và bổ sung các tế bào mầm bị ảnh hưởng. Hơn nữa, SCs tiết ra các túi tiết ngoại bào (extracellular vesicles – EVs) chứa các phân tử có hoạt tính sinh học bao gồm acid nucleic, lipid và protein. EVs tham gia vào các quá trình sinh lý và bệnh lý khác nhau và thể hiện tiềm năng trị liệu không tế bào đầy hứa hẹn

trong điều trị vô sinh. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc cấy ghép SCs và EVs đóng một vai trò quan trọng trong việc tái tạo các phân đoạn khác nhau của hệ thống sinh sản, sản xuất tế bào trứng và khởi đầu quá trình sản xuất tinh trùng.

TẾ BÀO GỐC (SCs) TRONG TRỊ LIỆU VÔ SINH

SCs là những tế bào chưa biệt hóa có khả năng tự làm mới và biệt hóa thành nhiều loại tế bào cũng như là một phần không thể thiếu của hệ thống sửa chữa bên trong cơ thể. SCs có thể phân chia không giới hạn để bổ sung cho các tế bào bị tổn thương và tạo ra các thể hệ tế bào mang tính biệt hóa cao (Ahn và cs., 2020). SCs có thể được trích xuất từ người lớn, trẻ sơ sinh và các nguồn máu cuống rốn.

SCs toàn năng có khả năng biệt hóa thành bất kỳ tế bào nào trong cơ thể thông qua việc tích hợp các yếu tố lập trình vào các tế bào biệt hóa trưởng thành. Trong khi SCs trung mô có mặt gần như trong tất cả các mô và cơ quan sau khi sinh và chịu trách nhiệm cho sự tăng trưởng, cân bằng nội mô và sửa chữa các mô già hoặc các mô bị tổn thương. SCs hoạt động bằng cách tiết ra các nhân tố hoạt hóa và điều hòa quá trình tái tạo mô bao gồm các yếu tố tăng trưởng và cytokine. Liệu pháp dựa trên tế bào là một định hướng hỗ trợ phục hồi khả năng sinh sản của những đối tượng suy sinh dục và vô sinh. Việc phân lập SCs từ tinh hoàn và nội mạc tử

cung đã hỗ trợ quá trình tạo giao tử trong những trường hợp vô sinh do điều trị. Tuy nhiên, hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc toàn năng phải đối mặt với một số hạn chế về tính hiệu quả, hình thành khối u, phi chức năng hoặc từ chối miễn dịch (Yin và cs., 2020). Hơn nữa, SCs đòi hỏi sự chuyển dụng của các giao tử, thời kỳ đầu của phôi thai, hoặc cảm ứng sẩy thai, do sự can thiệp từ tôn giáo, chính trị và đạo đức. Do đó, nghiên cứu SCs đòi hỏi một số chính sách và quy định đạo đức để đáp ứng những thách thức trong áp dụng SCs vào phương pháp điều trị.

CÁC TÚI TIẾT NGOẠI BÀO (EVs): PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ THAY THẾ

SCs có thể tiết ra các EVs có khả năng tái tạo và có cùng hiệu quả điều trị như SCs. EVs là các túi nano chứa protein, lipid, RNA (mRNA, miRNA và lncRNA) và các phân tử sinh học đóng vai trò cấp thiết trong việc truyền tín hiệu nội tiết. EVs như exosomes và microvesicles (MV) được giải phóng liên tục từ tất cả các tế bào sống. Các MV được giải phóng từ màng tế bào thông qua sự nảy chồi trực tiếp, trong khi các exosome được hình thành từ các túi liên kết màng hoặc các thể đa túi. Việc sắp xếp các phân tử có hoạt tính sinh học như RNA, miRNA, lipid và các chất chuyển hóa được thực hiện thông qua nhiều cách dung nạp và tiếp nhận vào EV. Sự khác biệt về kích thước EV và các hợp chất bề mặt ảnh hưởng đến sự bắt giữ của tế bào nhận. EVs có thể được nội tại hóa và nhắm mục tiêu đến lysosome để phân hủy hoặc tái chế và tái giải phóng vào dịch ngoại bào. EV cũng có thể truyền thông tin đến các tế bào tiếp nhận bằng cách tác động cục bộ lên màng tế bào, đặc biệt là đối với các tín hiệu giao tiếp trên bề mặt tế bào. Do đó, có thể sử dụng như một liệu pháp không tế bào trong điều trị vô sinh và phục hồi khả năng sinh sản.

TẾ BÀO GỐC TRONG VIỆC PHỤC HỒI KHẢ NĂNG SINH SẢN NỮ

Vô sinh ở phụ nữ nguyên căn có thể do các

rối loạn khác nhau như hội chứng Asherman (AS), bệnh tuyến – cơ tử cung, lạc nội mạc tử cung, tiền sản giật, suy buồng trứng sớm (premature ovarian failure, POF), hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS), thất bại làm tổ nhiều lần (recurrent implantation failure, RIF), sẩy thai liên tiếp, và tắc nghẽn ống dẫn trứng. Cấy ghép SCs đã được chứng minh giúp cải thiện chức năng và dự trữ buồng trứng (Yoon, 2019), khởi đầu tái tạo và phục hồi chức năng nội mạc tử cung, cũng như cải thiện kết quả mang thai (Rungsiwirut và cs, 2021).

Suy buồng trứng sớm (POF)

POF là một rối loạn đa yếu tố ảnh hưởng đến phụ nữ dưới 40 tuổi đặc trưng bởi vô kinh, thiếu hụt steroid buồng trứng, tăng lượng gonadotropin và suy sinh dục. POF thể hiện qua việc vắng mặt của các nang trứng đang phát triển và sự xuất hiện của một mạng lưới mô liên kết xen kẽ với các nguyên bào sợi trong buồng trứng. Việc thiếu hụt estrogen (E2) dẫn đến teo niêm mạc tử cung và âm đạo. Nguyên nhân chính xác của POF vẫn chưa rõ ràng; tuy nhiên, nó có liên quan đến hóa trị hoặc xạ trị, thuốc lá, rối loạn chuyển hóa galactose (galactosemia), nhiễm virus (HIV và quai bị), rối loạn tự miễn dịch và rối loạn di truyền (hội chứng gãy nhiễm sắc thể X, hội chứng Turner, v.v).

Gần đây, cấy ghép SCs đã được công nhận là một hướng điều trị hiệu quả để phục hồi chức năng buồng trứng thông qua việc giảm apoptosis ở tế bào hạt và sự điều hòa biểu hiện cytokine. Việc sử dụng các SCs có nguồn gốc từ các nguồn khác nhau, chẳng hạn như mô mỡ, nước ối, tủy xương, huyết kinh, dây rốn, và da cũng cho kết quả tương tự. SCs được cấy ghép di chuyển đến vị trí tổn thương nang trứng và khởi đầu quá trình sửa chữa, phục hồi chức năng buồng trứng thể hiện qua mức E2 cao hơn và các nang trứng bắt đầu phát triển, dẫn đến việc mang thai thành công. Tính toàn vẹn về cấu trúc và chức năng của mô buồng trứng được phục hồi thông qua sự biệt hóa tế bào, cải thiện quá trình tái tạo mạch máu, giảm apoptosis, và điều chỉnh các

yếu tố chống oxy hóa (Qamar và cs., 2021). Để tái tạo mô bị tổn thương, SCs tích cực giải phóng các yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF), cytokeratin 8/18, kháng nguyên đang phân chia, yếu tố tăng trưởng chuyển đổi beta và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu.

Trong các nghiên cứu liên quan đến việc sử dụng môi trường điều kiện có nguồn gốc từ SCs hoặc EVs để điều trị bệnh nhân POF, các cytokine có thể đảm trách quá trình hình thành mạch, quá trình apoptosis, chu kỳ tế bào, điều hòa miễn dịch và phục hồi chức năng buồng trứng. Trong các mô hình động vật, các exosome có nguồn gốc từ SCs giúp cải thiện hình thái nang trứng, ức chế quá trình apoptosis và phục hồi chức năng buồng trứng thông qua trung gian của các loại RNA khác nhau bao gồm miR-664-5p, miR-144-5p và miR-1246. Nghiên cứu của Ding và cộng sự, 2020 đã báo cáo rằng EVs có nguồn gốc từ SCs có thể cải thiện POF thông qua giảm stress oxy hóa (OS). EVs có nguồn gốc từ SCs trung mô từ tủy xương (bone marrow-derived MSCs, BM-MSCs) có thể bảo vệ tế bào chống lại các tác động bất lợi của peroxide thông qua việc giảm malondialdehyde và tăng biểu hiện của superoxide dismutase 1 và catalase.

Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome, PCOS)

PCOS là một rối loạn nội tiết tố phổ biến nhất ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, có liên quan đến sự mất cân bằng hormone và kháng insulin, ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe và là một trong những nguyên nhân gây vô sinh phổ biến ở phụ nữ. PCOS được đặc trưng bởi quá trình rụng trứng cùng với sự tăng tiết androgen và hormone hoàng thể (LH), trong khi hormone kích thích nang trứng (FSH) vẫn bình thường hoặc thấp. Bệnh nhân PCOS bị rối loạn kinh nguyệt, mọc tóc bất thường, rụng tóc, và có tỷ lệ sảy thai cao. Hơn nữa, PCOS có liên quan đến nguy cơ cao mắc bệnh mạch vành, đái tháo đường (loại II và thai kỳ), ung thư biểu mô nội mạc tử cung, tăng lipid máu và đột quỵ. Gần đây,

Xie và cộng sự (2019) đã báo cáo rằng MSCs có tiềm năng cải thiện mô bệnh học và chức năng của buồng trứng bị ảnh hưởng ở phụ nữ PCOS. MSCs làm giảm đáng kể sự biểu hiện gene của các yếu tố liên quan đến viêm và xơ hóa, dẫn đến phục hồi chức năng buồng trứng. Trong một nghiên cứu khác, người ta phát hiện ra rằng EVs có nguồn gốc từ MSCs có thể cải thiện đặc điểm bệnh học của PCOS thông qua miR-323-3p, thúc đẩy sự phát triển của tế bào cumulus và ức chế quá trình apoptosis (Qamar và cs., 2021).

Tổn thương nội mạc tử cung

Nội mạc tử cung được tái tạo nhờ tác động của E2 từ buồng trứng trong suốt chu kỳ sinh sản, hoặc được tái tạo sau khi sinh nở và cắt bỏ nội mạc tử cung. Sự hiện diện của quần thể SCs nội sinh trong tử cung bao gồm SCs biểu mô nội mạc tử cung, MSCs nội mạc tử cung và SCs nội mạc tử cung đã được đề cập bởi Zuo và cộng sự, 2018. Các tế bào đa năng này biểu hiện các dấu hiệu bề mặt đặc hiệu SCs và có vai trò cấp thiết trong hoạt động của nội mạc tử cung. Trong các mô hình động vật, SCs có nguồn gốc từ nội mạc tử cung có thể hình thành các mô nội mạc tử cung, và có tiềm năng tái tạo rất quan trọng đối với nội mạc tử cung của con người trong chu kỳ sinh sản. Tổn thương nội mạc tử cung dẫn đến hình thành sẹo, mất chức năng, dính buồng tử cung, vô kinh và tăng tỷ lệ vô sinh hoặc sảy thai. Ở chuột, việc truyền huyết tương giàu tiểu cầu (platelet-rich plasma – PRP) vào tử cung giúp tăng cường tái tạo nội mạc tử cung bị tổn thương. Tiểu cầu chứa các hạt α tiết ra các cytokine, chemokine và các yếu tố tăng trưởng. Những protein này có tác động nội sinh lên SCs để bắt đầu sự di chuyển, tăng sinh và hình thành mạch của tế bào, và do đó cảm ứng tái tạo tế bào.

MSCs có khả năng sửa chữa các tế bào mô đệm nội mạc tử cung bị hỏng và biệt hóa thành các tế bào biểu mô nội mạc tử cung. Cơ chế sửa chữa dựa vào việc giải phóng các yếu tố bao gồm FGF, yếu tố tăng trưởng giống insulin-1, yếu tố

tăng trưởng biến đổi-beta (TGFβ1), và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu. MSCs có thể di chuyển đến các bộ phận bị thương và tiết ra FGF, dẫn đến tăng sinh tế bào của nội mạc tử cung và lớp cơ. Hơn nữa, các yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ MSCs có thể tạo điều kiện tái tạo vi mạch, khôi phục quá trình cấy ghép và hỗ trợ sự phát triển của phôi. Trong một nghiên cứu của Zhang và cộng sự, 2018, MSCs có nguồn gốc từ dây rốn (UC-MSCs) khơi nguồn quá trình sửa chữa nội mạc tử cung bị hỏng, giúp phục hồi khả năng sinh sản. Ngoài ra, các tế bào gốc trung mô từ dây rốn của con người có nguồn gốc từ EVs làm giảm thương tổn tế bào biểu mô nội mạc tử cung và tế bào mô đệm thông qua việc tăng mức Bcl-2, điều chỉnh mức Cleaved Caspase-3, và kích hoạt đường truyền tín hiệu PTEN / AKT để điều chỉnh tăng sinh và chống apoptosis (Qamar và cs., 2021).

Teo nội mạc tử cung

Teo nội mạc tử cung là một tình trạng hiếm gặp ở phụ nữ, trong đó lớp nội mạc tử cung có độ dày không quá 5 mm. Những bệnh nhân mắc chứng teo nội mạc tử cung thường có kết quả sinh sản kém. Trong nhiều trường hợp, căn nguyên của teo nội mạc tử cung vẫn chưa được xác định rõ ràng, tuy nhiên, việc sử dụng thuốc tránh thai và tamoxifen kéo dài có nguy cơ dẫn đến tình trạng này.

Chang và cộng sự (2015) báo cáo rằng những bệnh nhân có nội mạc tử cung mỏng (< 7 mm) sau khi được tiêm PRP đã cho thấy sự tăng trưởng nội mạc tử cung đạt yêu cầu và họ có thể mang thai. Một nhóm nghiên cứu khác quan sát thấy kết quả tương tự khi sử dụng phương pháp chuyển phôi đông lạnh. Các nghiên cứu sâu hơn đã chứng minh rằng việc truyền PRP thúc đẩy quá trình thông mạch, thông qua việc tăng tín hiệu mạch máu quan sát thấy qua hệ thống Doppler.

Liệu pháp SCs nhắm mục tiêu vào ngách nội mạc tử cung lấp đầy phần tế bào của các lớp chức năng của tử cung. Liệu pháp SCs là một

công cụ hiệu quả hỗ trợ bệnh nhân bị teo nội mạc tử cung, cho thấy tỷ lệ mang thai và sinh con cao hơn bằng cách sử dụng MSCs có nguồn gốc từ nội mạc tử cung (em-MSCs) ở những bệnh nhân có nội mạc tử cung mỏng hoặc không đáp ứng với điều trị bằng E2 (Tersoglio và cs., 2020). Việc tái tạo nội mạc tử cung bằng SCs được thực hiện thông qua quá trình biệt hóa tế bào và điều hòa miễn dịch.

Thất bại làm tổ nhiều lần và sảy thai liên tiếp

Sự thất bại nhiều lần trong quá trình làm tổ (Repeated implantation failure, RIF) xảy ra khi các phôi chất lượng cao được nuôi cấy bằng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm nhiều lần không thể cấy ghép. Việc cấy ghép thành công phụ thuộc vào chất lượng của phôi, khả năng làm tổ của nội mạc tử cung, và hệ thống miễn dịch của người mẹ. Các yếu tố mẹ gây ra RIF bao gồm các khiếm khuyết hình thái tử cung, bệnh máu khó đông, các bệnh về mô liên kết, độ dày nội mạc tử cung, tính không tiếp nhận, phản ứng miễn dịch bất thường, lạc nội mạc tử cung, và năng lực của tế bào cumulus. Các yếu tố phôi gây ra RIF bao gồm các bất thường về gene và các yếu tố nội tại khác làm suy giảm sự phát triển và làm tổ của phôi. Các chiến lược điều trị nên phụ thuộc vào việc chẩn đoán đúng các yếu tố gây ra RIF.

Sảy thai liên tiếp được định nghĩa là ba lần sảy thai liên tiếp ở 20 tuần sau lần hành kinh cuối cùng. Nguyên nhân của sảy thai liên tiếp bao gồm các bất thường về hình thái giải phẫu của tử cung, hội chứng kháng thể kháng phospholipid, bệnh huyết khối mắc phải hoặc di truyền, bất thường nhiễm sắc thể, các yếu tố môi trường, nhiễm trùng, bệnh đái tháo đường bất kiểm soát, suy giáp không hồi phục và các rối loạn nội tiết khác (Pourakbari và cs., 2020).

Tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi của động vật có vú (Mammalian peripheral blood mononuclear cells, PBMCs), chẳng hạn như tế bào lympho T và B và bạch cầu đơn nhân, có

tác động tích cực đến nội mạc tử cung và khả năng tiếp nhận thông qua bài tiết cytokine. Hơn nữa, PBMCs giúp củng cố nhau thai và điều chỉnh khả năng dung nạp miễn dịch trong quá trình bám nhau. Việc áp dụng PBMCs trong môi trường được bổ sung gonadotropin màng đệm của người, hoặc được nuôi cấy đồng thời với tế bào hoàng thể đã làm tăng đáng kể tỷ lệ mang thai, làm tổ và tỷ lệ thai phát triển.

Ngoài PBMCs, tiểu cầu cũng tham gia vào quá trình làm tổ của phôi. Tiểu cầu đóng một vai trò quan trọng trong việc giao tiếp giữa phôi thai và mẹ, cũng như tu sửa nội mạc tử cung. Hơn nữa, tiểu cầu tích cực tham gia vào quá trình hình thành thể vàng bằng cách điều hòa quá trình mạch hóa và vàng hóa, do đó, giúp tăng tỷ lệ sinh sản.

Gần đây, liệu pháp SCs đã được sử dụng để giảm tỷ lệ sảy thai và cải thiện kết quả sinh sản. Ở chuột, việc cấy ghép MSCs dẫn đến cải thiện hiệu suất sinh sản thông qua tăng cường biểu hiện của interleukin 10 (IL-10) và TGF- β cũng như giảm biểu hiện của yếu tố hoại tử khối u- α (TNF- α) và interferon- γ (IFN- γ) mARN (Qamar và cs, 2021).

Hội chứng Asherman (AS)

AS là một rối loạn phụ khoa mắc phải, đặc trưng bởi sự kết dính trong tử cung, sa tử cung, thiếu kinh, vô kinh và vô sinh. AS gây ra bởi sự phá hủy nội mạc tử cung do hậu quả của viêm nội mạc tử cung, nạo tử cung nhiều lần, và lao nội mạc tử cung. Sự kết dính hoặc hình thành sẹo trong tử cung làm suy yếu quá trình hình thành phôi bào và dẫn đến nhau bong non, bao gồm nhau tiền đạo và rau bám, và do đó dẫn đến sảy thai liên tiếp hoặc vô sinh. Trong AS, bệnh nhân thường bị giảm hoặc không ra máu trong chu kỳ, đau và vô sinh.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy hiệu quả của việc sử dụng SCs trong điều trị AS. Ở người, SCs từ các nguồn khác nhau gồm mô mỡ, tủy xương, và máu chu kỳ đã được dùng để điều trị nội mạc tử cung bị ảnh hưởng bởi AS. Sự thụ thai thành

công đầu tiên ở một bệnh nhân mắc AS đã được ghi nhận bởi Nagori và cộng sự (2011) sau khi cấy SCs tạo mạch nội mạc tử cung được phân lập từ SCs tự thân trưởng thành. Sự thay đổi tức thời hình thái nội mạc tử cung sau liệu pháp SCs và việc cấy ghép SCs có nguồn gốc từ tủy xương CD133+ dẫn đến tăng cường độ dày nội mạc tử cung và tăng sinh mạch, giúp phục hồi chu kỳ kinh nguyệt và mang thai thành công.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy EVs có nguồn gốc từ SCs là một phương pháp điều trị thay thế cho bệnh nhân mắc chứng AS (Zhao và cs., 2020, Qamar và cs., 2021). EVs hoạt động bằng cách giảm xơ hóa, thúc đẩy hình thành mạch và điều hòa miễn dịch, thúc đẩy sự phát triển của các tuyến nội mạc tử cung do sự gia tăng biểu hiện của dấu ấn mạch máu CD31 và thụ thể VEGF 1. Quá trình sửa chữa nội mạc tử cung được bắt đầu bởi EVs thông qua sự ức chế con đường TGF β 1 / Smad2.

Lạc nội mạc tử cung

Lạc nội mạc tử cung là một tình trạng viêm phụ thuộc E2 liên quan đến sự hình thành các mô đệm nội mạc tử cung và các tuyến bên ngoài khoang tử cung. Mô nội mạc tử cung có thể được tìm thấy xung quanh buồng trứng, phúc mạc, tử cung và dây chằng. Bệnh nhân lạc nội mạc tử cung bị đau vùng chậu mãn tính kèm theo rong kinh, rối loạn tiết niệu, khó tiêu, và tiểu gắt. Lạc nội mạc tử cung còn liên quan đến nguy cơ cao bị rối loạn dị ứng, bệnh tự miễn dịch, bệnh tim mạch, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, và OS. Lạc nội mạc tử cung có thể do SCs có nguồn gốc từ nội mạc tử cung hoặc do SCs huy động quá cao từ các nguồn khác của cơ thể.

Các liệu pháp điều trị lạc nội mạc tử cung trước đây dựa trên việc điều trị vô sinh thông qua liệu pháp nội tiết tố, loại bỏ các mô nội mạc tử cung bằng phẫu thuật mở bụng và quản lý cơn đau. Các vấn đề vô sinh được điều trị thông qua việc kích thích giảm sinh, thiếu sản hoặc teo nội mạc tử cung bằng cách sử dụng thuốc kháng viêm không steroid, thuốc tránh thai dựa trên

nội tiết tố, progestogen, kháng progestogen, chất chủ vận và chất đối kháng của hormone giải phóng gonadotropin (GnRH), ethyl estradiol, và chất ức chế aromatase. Tuy nhiên, các liệu pháp nội tiết tố này không đủ, đặc biệt đối với những bệnh nhân bị vô sinh do chức năng buồng trứng bị ức chế kèm theo teo nội mạc tử cung.

Phát hiện gần đây về hiệu quả của em-MSCs tự thân sử dụng trong điều trị lạc nội mạc tử cung, dựa trên liệu pháp chống tạo mạch nhằm mục tiêu cho những bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung. Trong mô hình lạc nội mạc tử cung ở ngựa, EVs có nguồn gốc từ MSCs có chứa các miRNA kích thích tăng sinh tế bào và làm giảm sự biểu hiện và bài tiết của các yếu tố gây viêm. Trong một nghiên cứu khác, môi trường điều hòa có nguồn gốc từ Whar-ton's jelly SCs của người và lysate không chứa tế bào đã ức chế các tế bào nội mạc tử cung thông qua kích hoạt con đường apoptosis nội tại (Hajazimian và cs., 2020).

Bệnh tuyến – cơ tử cung

Bệnh tuyến – cơ tử cung là một tình trạng bệnh trong đó cơ tử cung bị xâm lấn bởi mô nội mạc tử cung, dẫn đến sự mở rộng tử cung, biểu hiện về mặt vi thể các tuyến nội mạc tử cung và mô đệm được bao quanh bởi cơ tử cung phì đại và tăng sản, dẫn đến chảy máu bất thường, đau vùng chậu và vô sinh. Mô nội mạc tử cung, bao gồm các tuyến và mô đệm, nằm lộn xộn sâu bên trong cơ tử cung. Căn nguyên của u tuyến là do sự phát triển kém và xâm nhập của lớp đáy của nội mạc tử cung vào cơ tử cung. Các yếu tố như cơ trơn yếu và tăng áp lực trong tử cung, đơn lẻ hoặc kết hợp, cũng có thể góp phần vào sự xuất hiện của u tuyến. Hơn nữa, u tuyến được duy trì bởi mức E2 cao và suy giảm tăng trưởng liên quan đến hệ thống miễn dịch của mô nội mạc tử cung.

Bệnh tuyến – cơ tử cung thường được chẩn đoán ở phụ nữ từ 40 – 50 tuổi, hoặc phụ nữ trẻ mắc chứng vô sinh hoặc có các triệu chứng đau bụng kinh và rong kinh. Bệnh tuyến – cơ tử cung có thể được chẩn đoán bằng cách siêu âm, chụp

cộng hưởng từ (MRI) và kiểm tra sinh thiết.

Điều trị bằng các loại thuốc ức chế Aromatase, thuốc tránh thai, danazol, dimetiose, chất tương tự GnRH, chất đối kháng prostaglandin, progesterone và các sản phẩm thảo dược Trung Quốc giúp kiểm soát cơn đau bụng kinh và rong kinh ở bệnh nhân u tuyến. Bệnh u tuyến có thể được điều trị bằng cách sử dụng liệu pháp thuyên tắc động mạch tử cung, cắt bỏ cơ tử cung hoặc u tuyến, đông máu cơ tử cung, và thu nhỏ cơ tử cung. Tuy nhiên, việc xác định chính xác vị trí và mức độ của u tuyến gây khó khăn cho việc cắt bỏ chính xác phần tử cung bị ảnh hưởng. Trong liệu pháp SCs, MSCs có nguồn gốc từ adenomyosis cô lập (ADS-MSCs) với sự biểu hiện cao của gene cyclooxygenase-2 (COX-2), một enzyme đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của u tuyến, có thể kiểm soát sự di cư, xâm lấn và tăng sinh của ADS-MSCs. Do đó, ức chế COX-2 có thể hữu ích trong việc điều trị và ngăn ngừa u tuyến.

KẾT LUẬN

Vô sinh là một vấn đề toàn cầu liên quan đến các tình trạng sinh lý bệnh khác nhau. Trong vài thập kỷ gần đây, sự phát triển của các phương pháp điều trị mới nhằm phục hồi khả năng sinh sản ở những người vô sinh đã trở thành một lĩnh vực được quan tâm. Sự phát triển của các phương pháp hỗ trợ sinh sản hiện nay như liệu pháp hormone, kích thích rụng trứng hoặc công nghệ hỗ trợ sinh sản có thể giúp điều trị vô sinh, bảo tồn các giao tử, tăng tỷ lệ mang thai nhưng cũng còn nhiều hạn chế. Việc điều trị vô sinh bằng liệu pháp SCs và EVs đã hỗ trợ phục hồi khả năng sinh sản ở phụ nữ bằng cách thúc đẩy sự hình thành các tế bào noãn tự nhiên trong buồng trứng, giúp tăng tỷ lệ thụ tinh thành công và cải thiện đáng kể các bệnh lý liên quan đến khả năng sinh sản ở nữ giới. Cho đến nay, liệu pháp phục hồi khả năng sinh sản dựa trên SCs và EVs được ghi nhận là liệu pháp an toàn và có lợi.

 [Mời xem tiếp
ở trang 77](#)