

TẾ BÀO GỐC TRỊ LIỆU: Triển vọng và rủi ro

GS Nguyễn Văn Tuấn

Đại học New South Wales (Úc)

Việc ứng dụng tế bào gốc để điều trị một số bệnh mạn tính liên quan đến thoái hóa khớp, ung thư, tiểu đường, tổn thương tủy sống, bệnh về mắt... ở một số cơ sở y tế khi chưa qua thử nghiệm lâm sàng sẽ gây nguy hiểm tới sức khỏe người bệnh. Vì vậy, các nhà chuyên môn và quản lý cần sớm có tiếng nói chính thức giúp cho người dân hiểu biết hơn về những tiềm năng cũng như hậu quả gây nên trước khi họ bị lạm dụng để trục lợi trong dùng tế bào gốc trị liệu.

Tế bào gốc có lẽ là chuyện thời sự khoa học không chỉ ở các nước phương Tây, mà còn rất được quan tâm ở trong nước. Tôi đã có dịp nghe GS John Rasko (chuyên gia trong lĩnh vực tế bào gốc¹) trao đổi về triển vọng của tế bào gốc [1]. Trong bài nói chuyện này, ông đã đưa ra những cảnh cáo về hiện tượng “shonky operator” - ý nói những bác sỹ và trung tâm lâm sàng hoặc là bất hợp pháp hoặc là làm điều gây tác hại tới bệnh nhân. Hiện nay, trên thế giới xuất hiện các cơ sở tư nhân quảng bá về tế bào gốc trị liệu giúp chấm dứt các bệnh mạn tính như ung thư, thoái hóa khớp, tiểu đường tuýp 1, tổn thương tủy sống, nhưng thực tế thì không phải vậy.

Tiềm năng và nguy cơ

GS Rasko cho biết, hiện tế bào gốc đã được phê chuẩn cho điều

¹Ông hiện là Chủ tịch Cơ quan chuyên trách về chính sách và kiểm soát các công nghệ gen và sinh phẩm Úc (GTTAC). Ngoài ra, ông còn giữ nhiều trọng trách trong các hiệp hội về tế bào gốc như: Hiệp hội tế bào gốc và gen Úc, Hiệp hội tế bào gốc và gen quốc tế. Ông là tác giả của hơn 160 công trình khoa học được công bố trên các tạp chí chuyên ngành về tế bào gốc, di truyền học, công nghệ sinh học và sinh học phân tử.

trị hỗ trợ 2 bệnh lý là ung thư máu và các nạn nhân bị bỏng, còn các bệnh lý khác thì chưa được bất cứ cơ quan y tế nào trên thế giới phê chuẩn. Nhiều kết quả nghiên cứu đã cho thấy, tế bào gốc có tiềm năng điều trị các bệnh mạn tính như ung thư, xương khớp, tiểu đường. Có rất nhiều nhóm nghiên cứu trên thế giới đã và đang theo đuổi hướng nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc để điều trị các bệnh nêu trên. Nghiên cứu lý thuyết thì cho nhiều kết quả, nhưng áp dụng trong thực tế lâm sàng thì chưa đáng kể.

Quy trình căn bản của nghiên cứu y khoa là đi từ nghiên cứu cơ bản đến thử nghiệm lâm sàng. Nghiên cứu cơ bản để biết về cơ chế ảnh hưởng đến bệnh lý. Các giai đoạn nghiên cứu lâm sàng nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của một liệu pháp điều trị. Đa số (có thể hơn 90%) các liệu pháp có triển vọng trong nghiên cứu cơ bản, nhưng thất bại khi triển khai sang nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân.

Hiện nay, phần lớn các liệu pháp tế bào gốc vẫn còn trong giai đoạn nghiên cứu cơ bản, còn thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn thì chỉ đếm trên đầu ngón tay và kết quả cũng chưa được công bố.

Có những nghiên cứu lâm sàng quy mô nhỏ nhưng chất lượng khoa học quá thấp, nên khó đi đến kết luận. Chúng ta hy vọng rằng, khoảng 2 năm nữa sẽ có thể đánh giá kết quả các thử nghiệm lâm sàng, còn hiện nay thì chưa biết tế bào gốc có giúp ích cho các bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính trên hay không.

Mặc dù vậy, nhiều “shonky operator” ở Nhật Bản và một vài nơi ở Mỹ, châu Âu đã quảng bá dùng tế bào gốc điều trị các bệnh mạn tính. Chỉ riêng ở Mỹ, tính đến năm 2018, đã có hơn 600 trung tâm tư nhân quảng cáo dùng tế bào gốc như là một liệu pháp cho các bệnh mạn tính. GS Rasko đề cập đến trường hợp bác sỹ Paolo Macchiarini (Viện Karolinska, Thụy Điển) đã gây ảnh hưởng rất nghiêm trọng tới người bệnh và làm cho hầu hết ban giám đốc của Viện bị mất chức, cũng như việc một nhà khoa học ở Nhật Bản đã giả tạo dữ liệu về tế bào gốc... Nói cách khác, tế bào gốc có tiềm năng nhưng ứng dụng trong điều trị lâm sàng thì còn rất giới hạn trong một số bệnh và phải được giám sát rất chặt chẽ.

GS Rasko cũng đã đề cập đến một số trung tâm ở một số nước châu Á. Ông cho biết, có

hiều bệnh nhân Úc đã sang Nhật Bản để được điều trị bằng tế bào gốc, nhưng khi trở về thì không khỏi bệnh mà “tiền mất, tật mang”. Mới đây, ở Nhật Bản đã xảy ra tranh cãi trong giới khoa học vì đã phê chuẩn cho dùng tế bào gốc để điều trị bệnh nhân tổn thương tủy sống mà chưa qua thử nghiệm lâm sàng đối chứng.

Cần nói thêm rằng, trước khi áp dụng bất cứ thuật can thiệp nào trên bệnh nhân, can thiệp đó (như tế bào gốc chẳng hạn) phải qua một thử nghiệm lâm sàng đối chứng (RCT). Chỉ có RCT mới có thể kết luận một thuật can thiệp có hiệu quả và an toàn hay không. Không có kết quả nghiên cứu RCT thì tất cả các can thiệp và trị liệu không đáng tin cậy, và không nên áp dụng cho bệnh nhân, vì như vậy là vi phạm y đức. Thế nhưng Bộ Y tế Nhật Bản đã quyết định bỏ qua bước RCT, và bị cộng đồng khoa học thế giới phê bình gay gắt [2] vì cho rằng làm như vậy là quá sớm và gây nguy hiểm².

Trên thực tế, tế bào gốc trị liệu đã gây hại cho một số bệnh nhân. Một bài báo trên Tạp chí *New England Journal of Medicine* cho biết, đã có 3 bệnh nhân ở Mỹ được tiêm tế bào gốc để trị bệnh về mắt, kết quả là 2 người bị giảm thị lực nghiêm trọng và 1 người khác bị mù. Một công trình khác cũng được đề cập trên tạp san này về một ca bị liệt hoàn toàn sau khi được tiêm tế bào gốc để điều trị đột quy. Nhưng đây mới chỉ là một số ít trường hợp được biết, còn con số bệnh nhân bị

biến chứng nghiêm trọng chính xác là bao nhiêu thì không xác định được [3].

Tế bào gốc trị liệu và thoái hóa khớp

Thoái hóa khớp là một trong những căn bệnh được quảng bá là có thể chữa khỏi nhờ tế bào gốc trị liệu. Đây là bệnh rất phổ biến, ảnh hưởng đến gần 1/3 số người cao tuổi ở Việt Nam [4]. Ở Mỹ, nghiên cứu dịch tễ học cho thấy có hơn 27 triệu người phải chịu đựng sự đau đớn và suy giảm chất lượng sống vì thoái hóa khớp, trong đó có 9 triệu người bị thoái hóa khớp gối. Đó là một thị trường y tế lớn, và có rất nhiều nhóm nghiên cứu y khoa đã tìm những liệu pháp điều trị bệnh mạn tính này.

Khi được hỏi liệu pháp tế bào gốc có được phê chuẩn để điều trị bệnh thoái hóa khớp hay không, GS Rasko trả lời không ngần ngại: “Không. Tất cả đều còn trong vòng nghiên cứu”. Ông tiết lộ rằng, đang có một vài công trình RCT lớn về tế bào gốc điều trị thoái hóa khớp, nhưng phải khoảng 2 năm nữa mới cho kết quả. Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ (FDA) hiện chưa phê chuẩn bất cứ một liệu pháp tế bào gốc nào cho điều trị thoái hóa khớp. Do đó, các hiệp hội y khoa về xương khớp trên thế giới đã có thông báo rộng rãi để bệnh nhân nắm bắt được tình hình. Chẳng hạn như ở Úc, Hiệp hội Bệnh thoái hóa khớp đã có thông báo chính thức là chưa có chứng cứ khoa học về liệu pháp tế bào gốc có thể điều trị thoái hóa khớp [5]. GS phẫu thuật chỉnh hình Mark Miller thuộc Đại học Virginia (Mỹ) trong bài viết đăng trên Tạp chí *The Conversation* cho rằng, tế bào gốc là một liệu pháp không mang lại hiệu quả mà lại tốn kém và gây nguy hiểm

cho bệnh nhân [6]. Chi phí điều trị từ 1.150-12.000 USD cho mỗi lần tiêm. Theo bài báo này, đã có 12 bệnh nhân được tiêm tế bào gốc vào khớp phải nhập viện vì nhiễm trùng. Bài báo đi đến kết luận, bất cứ ảnh hưởng nào của tế bào gốc trị liệu rất có thể là do yếu tố khác chứ không phải do tế bào gốc [6]. Không một chuyên gia xương khớp nào tin rằng tế bào gốc có thể trị thoái hóa khớp.

Y văn đã ghi nhận nhiều trường hợp giảm đau chỉ là do hiệu ứng tâm lý và kỳ vọng (hay nói chung là “hiệu ứng placebo”). Một thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên ở Mỹ đã được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả của một kỹ thuật can thiệp mới (nội soi đầu gối). Công trình nghiên cứu chia bệnh nhân thành 2 nhóm. Nhóm không được can thiệp, bác sỹ giả bộ gây mê rồi ấn dao xuống đầu gối, băng bó lại, và phát gây cho ra về. Nhóm điều trị thì được phẫu thuật nội soi theo phương pháp chuẩn. Điều kỳ diệu là bệnh nhân của cả hai nhóm, nhóm chứng và nhóm can thiệp, đều cho biết họ thấy tốt hơn, giảm đau rất nhiều, đi lại tương đối bình thường. Các tác giả bài báo này (đăng trên Tạp chí *New England Journal of Medicine*) kết luận rằng, can thiệp (nội soi) khớp gối không tốt hơn placebo [7].

Nhiều bệnh nhân được điều trị bằng tế bào gốc, và họ quả quyết rằng liệu pháp này đã giúp họ giảm đau. Nhưng sự giảm đau đó có thể do yếu tố tâm lý, bối cảnh, và kỳ vọng hơn là do tế bào gốc. Mới đây, có hai phân tích tổng quan về hiệu quả của tế bào gốc trị liệu và tác giả chất vấn về chất lượng khoa học của các nghiên cứu về tế bào gốc trong điều trị thoái hóa khớp đã kết luận rằng, mức độ ảnh hưởng rất thấp có thể là do hiệu ứng placebo [3, 8].

²Catherine Offord (2019), The treatment will be tested in a handful of patients who suffered nerve damage in sports or traffic accidents, <https://www.the-scientist.com/news-opinion/japan-approves-ips-cell-therapy-trial-for-spinal-cord-injury-65484>.

Trong một bài báo đăng trên Tạp chí *New England Journal of Medicine*, bác sĩ Peter Marks (thuộc FDA) cho biết, ngay cả liệu pháp tế bào gốc chưa gây ra tác hại, thì việc dùng tế bào gốc cho bệnh nhân vẫn được xem là một việc làm gây hại đến bệnh nhân và hệ thống y tế công cộng [9].

Một vài khuyến cáo

Theo GS phẫu thuật chỉnh hình Denis Evseenko (Đại học Southern California, Mỹ), tế bào gốc như là một hộp đen (black box). Ông cho biết, nhiều trung tâm y tế ở Mỹ chiết xuất tế bào bằng những phương pháp khác nhau, và không có chứng cứ nào cho thấy đó là tế bào gốc. Không ai biết mỗi liều tiêm có thực sự chứa tế bào gốc hay không. Do đó, các bác sĩ khuyên bệnh nhân nếu quyết định “trao thân” cho tế bào gốc trị liệu thì phải tìm hiểu kỹ là họ sẽ tiêm những gì trong đó (bao nhiêu tế bào, tế bào loại gì...) và có bằng chứng thuyết phục, chứ không nói chung là “tế bào gốc” được.

Hiện nay, khi đề cập đến hiệu quả của tế bào gốc trị liệu, một số người cho rằng, đã có bằng chứng từ thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên. Điều này đúng nhưng chưa đủ [10, 11]. Bằng chứng từ nghiên cứu y khoa rất đa dạng, và không phải dữ liệu nào được công bố cũng có giá trị khoa học như nhau. Chẳng hạn như nghiên cứu quan sát không có giá trị khoa học bằng nghiên cứu có can thiệp; hay ngay cả nghiên cứu can thiệp mà thiếu nhóm chứng cũng không thể kết luận gì được. Trong thời gian gần đây còn xuất hiện những tập san dỏm làm vẩn đục chứng cứ khoa học. Một cách ngắn gọn, các kết quả công bố trên những tập

san dỏm hay không được cộng đồng chuyên ngành công nhận thì không thể xem là bằng chứng khoa học. Do đó, các chuyên gia phải đánh giá chất lượng của từng công trình nghiên cứu để đi đến kết luận khách quan hơn.

Các thử nghiệm lâm sàng trong quá khứ liên quan đến tế bào gốc trị liệu cho đến nay đều có vấn đề về “bias” (sai lệch về cách thiết kế nghiên cứu và chọn đối tượng nghiên cứu) và phương pháp đánh giá, nên không ai xem đó là những bằng chứng thuyết phục. Một phân tích tổng hợp mới đây điểm qua 5 công trình RCT và 1 công trình không RCT được công bố trên một tập san khoa học chính thống, tác giả đi đến kết luận: trong tình trạng thiếu các chứng cứ khoa học cao, chúng tôi khuyến cáo không dùng tế bào gốc trị liệu cho bệnh thoái hoá khớp gối [6].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Stemcells Australia News (2018), *Professor John Rasko explores how gene therapy will change what it means to be human*, <http://www.stemcellsaustralia.edu.au/News---Events/News/Professor-John-Rasko-explores-how-gene-therapy-will-change-.aspx>.

[2] David Cyranoski (2019), “Japan’s approval of stem-cell treatment for spinal-cord injury concerns scientists”, *Nature* 24/1/2019, <https://www.nature.com/articles/d41586-019-00178-x>.

[3] Peter Marks and Scott Gottlieb (2018), “Balancing safety and innovation for cell-based regenerative medicine”, *N. Engl. J. Med.*, **378**, pp.954-959.

[4] Ho-Pham LT, Lai TQ, Mai LD, Doan MC, Pham HN, Nguyen TV (2014), “Prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and its relationship to self-reported pain”, *PLoS ONE*, **9**, e94563, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722559>.

[5] *Arthritis-Australia, Stem cell therapies for osteoarthritis - Position statement*, <https://arthritisaustralia.com.au/wordpress/wp-content/uploads/2018/04/Draft-Arthritis-Australia-stem-cell-position-statement.pdf>.

[6] R. Miller (2019), *Stem cell treatments for arthritic knees are unproven, expensive and potentially dangerous*, <https://theconversation.com/stem-cell-treatments-for-arthritic-knees-are-unproven-expensive-and-potentially-dangerous-110642>.

[7] J.B. Moseley, K. O’Malley, N.J. Petersen, T.J. Menke, B.A. Brody, D.H. Kuykendall, J.C. Hollingsworth, C.M. Ashton, N.P. Wray (2002), “A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee”, *N. Engl. J. Med.*, (**347**), pp.81-88.

[8] H.I. Pas, M. Winters, H.J. Haisma, M.J. Koenis, J.L. Tol, M.H. Moen (2017), “Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature”, *J. Sports Med.*, **51(15)**, pp.1125-1133.

[9] J. Chahla, N.S. Piuze, J.J. Mitchell, C.S. Dean, C. Pascual-Garrido, R.F. La Prad, G.F. Muschler (2016), “Intra-articular cellular therapy for osteoarthritis and focal cartilage defects of the knee: A systematic review of the literature and study quality analysis”, *J. Bone Joint Surg. Am.*, **98(18)**, pp.1511-1521.

[10] Douglas Sipp, Christopher Mc Cabe, and E.J. Rasko (2017), *Show drugs work before selling them*, <https://www.nature.com/news/show-drugs-work-before-selling-them-1.21582>.

[11] Israel Berger, Amina Ahmad, Akhil Bansal Tanvir Kapoor, Douglas Sipp, E.J. Rasko (2016), “Global distribution of businesses marketing stem cell-based interventions”, *Stem Cell*, **19**, pp.158-162.