

Nghiên cứu tác dụng cải thiện trí nhớ, nhận thức và chống viêm của tế bào gốc trung mô từ mô mỡ, thể tiết exosome trên mô hình bệnh Alzheimer thực nghiệm

Research on improving memory, cognition and anti-inflammatory of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and exosomes on experimental Alzheimer's disease model

Nguyễn Hà Họa*, Đỗ Đức Thuần và Đỗ Xuân Hai

Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá một số triệu chứng hành vi, sinh hóa hồi hải mã ở chuột mô hình bệnh Alzheimer (AD) sau điều trị tế bào gốc trung mô từ mô mỡ người (hADSC) và exosome (EX). **Đối tượng và phương pháp:** 24 chuột đã được gây mô hình AD, nghiên cứu mô tả theo dõi dọc. Chuột mô hình AD được điều trị bằng hADSC và exosome. Kiểm tra, phân tích hành vi trên mê lộ nước Morris và bài tập nhận thức đồ vật. Xét nghiệm sinh hóa định lượng cytokine viêm ở hồi hải mã. **Kết quả:** Thời gian tiềm ở ngày học tập thứ 5 trên mê lộ nước của chuột mô hình AD sau điều trị với EX, hADSC lần lượt là $(9,03 \pm 1,61 \text{ s})$, $(8,23 \pm 1,10 \text{ s})$. Số lần chuột băng qua bệ ở pha thử nghiệm trong mê lộ nước nhóm điều trị EX là $(3,25 \pm 0,37)$, hADSC là $(3,50 \pm 0,60)$. Chỉ số nhận thức đồ vật trong trường mở nhóm điều trị EX là $(84,05 \pm 7,67\%)$, hADSC là $(83,50 \pm 5,08\%)$. Nồng độ cytokine viêm ở hồi hải mã sau điều trị với EX là TNF α $(26,21 \pm 0,95 \text{ pg/mg})$, IL1 β $(221,29 \pm 12,72 \text{ pg/mg})$, sau điều trị với hADSC là TNF α $(25,61 \pm 1,64 \text{ pg/mg})$, IL1 β $(237,03 \pm 10,95 \text{ pg/mg})$. **Kết luận:** Tế bào gốc trung mô từ mô mỡ, exosome cải thiện học tập, trí nhớ và giảm viêm thần kinh ở hồi hải mã trên chuột mô hình bệnh Alzheimer.

Từ khóa: Bệnh Alzheimer, tế bào gốc trung mô từ mô mỡ, exosome.

Summary

Objective: To evaluate some behavioral symptoms, hippocampal biochemistry in Alzheimer's disease (AD) modeling rats after treatment with human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells (hADSC) and exosome (EX). **Subject and method:** 24 rats were modeled AD, longitudinal descriptive study, AD modeling rats treated with hADSC and EX. Testing and analyzing behavior on the Morris water maze and object recognition task. Biochemical assay to quantify inflammatory cytokines in the hippocampus. **Result:** The latency time on the 5th day of learning on the water maze of AD model rats after treatment with EX, hADSC were $(9.03 \pm 1.61 \text{ s})$, $(8.23 \pm 1.10 \text{ s})$, respectively. The number of times rats crossed the platform in the probe test in the water maze of the EX treatment group was (3.25 ± 0.37) , hADSC was (3.50 ± 0.60) . The object recognition index in the open field of the EX treatment group was $(84.05 \pm 7.67\%)$, hADSC was $(83.50 \pm 5.08\%)$. Inflammatory cytokine levels in the hippocampus after treatment with EX were TNF α $(26.21 \pm 0.95 \text{ pg/mg})$, IL1 β $(221.29 \pm 12.72 \text{ pg/mg})$. After treatment with

Ngày nhận bài: 10/1/2025, ngày chấp nhận đăng: 4/3/2025

* Tác giả liên hệ: bsnavyhh@gmail.com - Học viện Quân y

hADSC were TNF α (25.61 $\pm$ 1.64 pg/mg), IL1 β (237.03 $\pm$ 10.95 pg/mg). **Conclusion:** Adipose-derived mesenchymal stem cells, exosomes improve learning, memory and reduce neuroinflammation in the hippocampus in Alzheimer's disease modeling rats.

Keywords: Alzheimer's disease, adipose-derived mesenchymal stem cells, exosomes.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Alzheimer (AD) biết đến từ năm 1906, nhưng tới nay vẫn chưa có phương pháp điều trị mới được sử dụng. Bệnh có xu hướng gia tăng theo từng năm. Ở Hoa Kỳ, năm 2024 khoảng 6,9 triệu người (trên 65 tuổi) bị sa sút trí tuệ do Alzheimer, dự báo đến năm 2060 con số này sẽ là 13,8 triệu người. Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc sa sút trí tuệ của người trên 60 tuổi là 4,2% đến 9,4%. Hiện nay, thuốc điều trị triệu chứng và biện pháp không dùng thuốc được sử dụng như một phần trong quá trình chăm sóc người bệnh Alzheimer. Tuy nhiên, hầu hết các lựa chọn chưa cho thấy hiệu quả đáng kể trong điều trị AD. Các chiến lược nghiên cứu, điều trị AD vẫn đang được diễn ra sâu rộng. Tế bào gốc với khả năng tự đổi mới và biệt hóa thành nhiều loại tế bào có chức năng chuyên biệt khác. Chúng tiết ra các yếu tố có hoạt tính sinh học như EX có tác dụng kích thích tế bào gốc nội sinh hình thành tế bào thần kinh mới, chống viêm và điều hòa miễn dịch⁰. Trong đó, hADSC với ưu điểm là phong phú của nguồn mô, dễ thu thập và phân lập mà không có các vấn đề đạo đức đã trở thành liệu pháp tiềm năng trong điều trị AD⁰.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá một số triệu chứng hành vi, sinh hóa hồi hải mã ở chuột mô hình AD sau điều trị với hADSC và EX.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng, vật liệu nghiên cứu

Đối tượng: 24 chuột cống trắng trưởng thành khỏe mạnh đã được gây mô hình AD theo quy trình của *Facchinetti R và cộng sự* (2018)⁰.

Vật liệu: + Các tế bào gốc trung mô từ mô mỡ người (hADSC) được cung cấp bởi Trường Đại học Khoa học tự nhiên - ĐHQG Hà Nội. Các hADSC sử dụng trong nghiên cứu này đều đáp ứng các tiêu chí của tế bào gốc trung mô theo Hiệp hội Quốc tế về

liệu pháp tế bào, bao gồm: (1) các tế bào bám dính trên bề mặt nuôi cấy. (2) các tế bào có hình thái giống nguyên bào sợi. (3) các tế bào có thể biệt hóa thành nguyên bào xương, sụn và tế bào mỡ. (4) các tế bào biểu hiện các dấu ấn dương tính CD105, CD73, CD90 (> 95%) và không biểu hiện các dấu ấn bề mặt âm tính CD45, CD34, CD14 hoặc CD11b, CD79 α hoặc CD19 và HLA-DR (< 2%)⁰. Ngoài ra, các mẫu hADSC cung cấp đều có hiệu suất tạo cụm giống nguyên bào sợi (CFU) trên 10%.

Thu nhận EX từ môi trường nuôi cấy hADSC được ly tâm theo trình tự lực tăng dần: Với lực 2000 $\times$ g/10 phút (thu dịch nổi, loại bỏ cặn chứa thể apoptotic); tiếp tục với lực 10.000 $\times$ g/30 phút (thu dịch nổi, loại bỏ cặn chứa các vi thể); với lực 100.000 $\times$ g/70 phút để thu nhận cặn chứa EX. Cặn EX được rửa trong PBS và lặp lại ly tâm với lực 100.000 $\times$ g/70 phút để thu thập cặn EX sạch. Các EX sau phân lập được phân tích hình thái và kích thước EX bằng kính hiển vi điện tử truyền qua, chúng có dạng hình cốc (cup-shape), bề mặt nhẵn, kích thước khoảng 40 - 200nm. Mẫu EX đạt tiêu chuẩn về hình thái và kích thước theo các công bố trên thế giới của *Toyserkani N.M và cộng sự* (2014)⁰, *Rani S và cộng sự* (2015)⁰. Định lượng protein tổng số từ các mẫu EX đạt giá trị trung bình là 1111,6 $\pm$ 106,1 μ g/mL.

Nghiên cứu tại Bộ môn Phẫu thuật thực hành - Thực nghiệm, Học viện Quân y từ tháng 9/2022 đến 7/2024.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm mô tả theo dõi dọc.

Cỡ mẫu: Sử dụng công thức:

$$n = \frac{DF}{k} + 1$$

Trong đó: n là cỡ mẫu mỗi nhóm. DF (degree freedom) là bậc tự do có giá trị 10 hoặc 20. k là số nhóm so sánh.

Các bước nghiên cứu: 24 chuột đã được gây mô hình AD chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm (n = 8/nhóm): Nhóm điều trị EX (AD + EX), nhóm điều trị với hADSC (AD + MSC), nhóm giả dược (AD + NaCl). - Điều trị: Nhóm AD + EX, chuột được tiêm tĩnh mạch đuôi 100µg protein EX/0,1ml BPS/lần x 2 lần (cách 7 ngày). Nhóm AD + MSC, được tiêm tĩnh mạch đuôi 10⁶ hADSC/0,2 ml BPS/lần ngày x 2 lần (cách 7 ngày). Nhóm giả dược, tiêm tĩnh mạch đuôi 0,2ml NaCl 0,9%.

Kiểm tra hành vi: Kiểm tra nhận thức đồ vật trong trường mở (Object recognition test: ORT): Trường mở làm bằng meka có kích thước 100 × 100 × 80cm, các đồ vật có cùng kích thước 9,5 × 5,5 × 5cm. Bài kiểm tra thực hiện trong 3 ngày, ở mỗi ngày chuột được khám phá 5 phút: Ngày 1: Không có đồ vật. Ngày 2: Hai đồ vật (A1, A2) giống nhau. Ngày 3: Đặt một đồ vật được sử dụng trong ngày 2 (A1 hoặc A2: vật cũ) và vật mới (B) ở vị trí tương tự như ngày 2. Vận động trong trường mở được ghi lại bằng hệ thống theo dõi video (ANY-maze, Stoelting, Hoa Kỳ)⁰.

Kiểm tra chức năng học tập, trí nhớ trên mê lộ nước Morris (Morris water maze: MWM): MWM là hồ bơi hình tròn màu đen (đường kính: 150cm, chiều cao: 60cm). Hồ bơi được đổ 30cm nước với nhiệt độ 21°C ± 1°C. Hồ bơi được chia thành bốn phần tư bằng nhau. Một bệ (đường kính 10cm và cao 28cm) đặt ở giữa một góc phần tư của hồ bơi (góc mục tiêu) và chìm 2cm dưới bề mặt nước. Thí nghiệm MWM được thực hiện trong 6 ngày. 5 ngày học tập, 4 thử nghiệm/ngày/chuột, mỗi thử nghiệm ở 1 góc phần tư của mê lộ, chuột bơi 2 phút, không tìm thấy bệ, chuột được hướng dẫn đến và để trên bệ 15 giây. Ngày thứ 6 (pha thử nghiệm), loại bỏ bệ, đặt chuột đối diện bệ 180°, chuột bơi 60 giây. Đường bơi của mỗi chuột được theo dõi bằng hệ thống theo dõi video (ANY-maze, Stoelting, Hoa Kỳ)⁰.

Lấy hồi hải mã bảo quan ở -20°C. 30mg mô hồi hải mã được đồng nhất với 1ml dung dịch T-PER Reagent bằng máy homogenizer. Ly tâm mẫu ở tốc độ 10000×g trong 5 phút thu lấy dịch huyền phù để định lượng cytokine.

* Biến số và các chỉ tiêu nghiên cứu: - Các chỉ tiêu đánh giá hành vi: Xác định bằng phần mềm Anymaze, gồm: + Số lần khám phá đồ vật (số lần chuột chạm vào đồ vật bằng mũi. Chỉ số số nhận thức (recognition index: RI): Xác định theo công thức:

$$RI = \frac{b}{a + b} \times 100\%$$

Trong đó, a là thời gian khám phá đồ vật quen thuộc, b là thời gian khám phá đồ vật mới⁰.

Thời gian tiềm trung bình (s) ở mỗi ngày học tập (thời gian chuột bơi đến bệ), số lần chuột băng qua vị trí có bệ ở pha thử nghiệm trong MWM⁰.

Chỉ tiêu sinh hóa hồi hải mã: Nồng độ cytokine viêm (IL1β, TNFα).

2.3. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

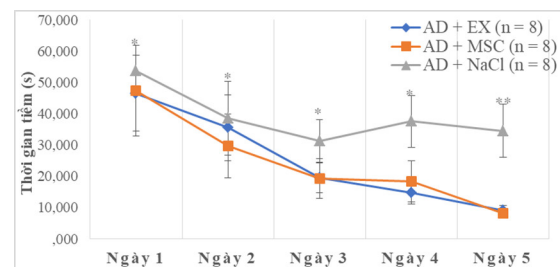
Số liệu hành vi được trích xuất ra file Excel từ phần mềm Anymaze. Phân tích thống kê bằng phần mềm SPSS, độ tin cậy với p < 0,05 là có ý nghĩa. Các biến định lượng được mô tả dưới dạng $\bar{X} \pm SEM$.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện theo Quyết định số 3424/QĐ-HVQY ngày 19/9/2022. Sử dụng động vật trong thí nghiệm theo nguyên tắc 3 R. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

3.1. Kết quả học tập của chuột mô hình bệnh Alzheimer sau điều trị

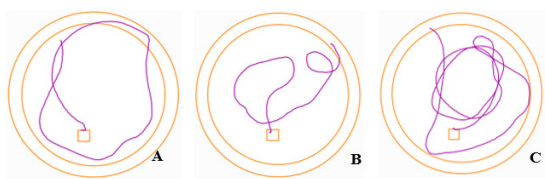


Biểu đồ 1. Thời gian bơi của chuột mô hình bệnh Alzheimer sau điều trị.

Giá trị p so sánh thời gian tiềm giữa nhóm mô hình bệnh Alzheimer điều trị giả dược với điều trị tế bào, thể tiết ở các ngày học tập là (**<0,05 và *>0,05).

Kiểm định Two-way ANOVA có lặp cho thấy thời gian tiềm khác biệt giữa các nhóm [(F(2, 14) = 6,52 p = 0,01], khác biệt theo ngày [F(4, 28) = 10,29 p<0,001]. Hiệu chỉnh Bonferroni cho nhiều so sánh thấy rằng thời gian tiềm nhóm AD + MSC (24,58 ± 2,63 s) nhỏ hơn nhóm AD + NaCl (39,15 ± 4,74 s). Thời gian tiềm ở ngày học tập thứ 5 của nhóm AD +

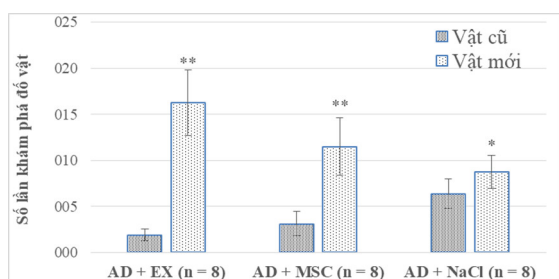
EX ($9,03 \pm 1,61$ s), AD + MSC ($8,23 \pm 1,10$ s) nhỏ hơn nhóm AD + NaCl ($34,58 \pm 8,60$ s) với $p < 0,05$.



Hình 1. Hình ảnh minh họa đường bơi của chuột mô hình Alzheimer sau điều trị

Chuột điều trị exosome (A), hADSC (B) bơi tới bể nhanh hơn chuột điều trị giả dược (C).

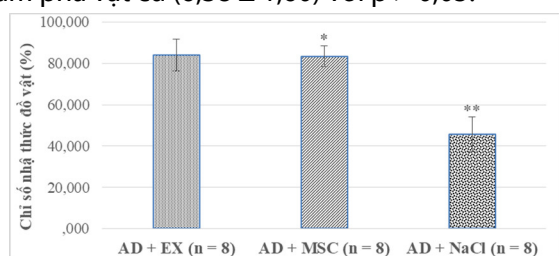
3.2. Trí nhớ của chuột mô hình bệnh Alzheimer sau điều trị



Biểu đồ 2. Số lần phá đồ vật mới, cũ ở chuột mô hình Alzheimer sau điều trị.

Giá trị p so sánh giữa số lần khám phá vật cũ với số lần khám phá vật mới (** $< 0,05$ và * $> 0,05$).

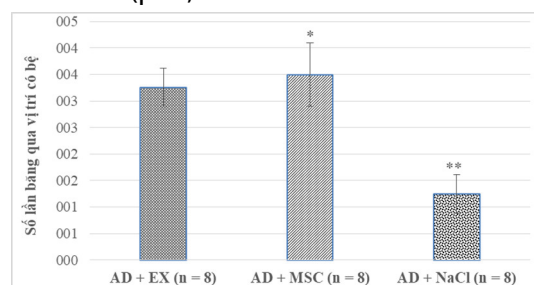
Kiểm định Two-way ANOVA có lặp cho thấy khác biệt giữa số lần khám phá vật cũ với vật mới [$F(1, 7) = 46,09$ $p < 0,001$]. Hiệu chỉnh Bonferroni cho nhiều so sánh thấy rằng ở nhóm AD + EX có số lần khám phá vật mới ($16,25 \pm 3,54$) lớn hơn trên vật cũ ($1,88 \pm 0,64$). Nhóm AD + MSC có số lần khám phá vật mới ($11,50 \pm 3,12$) lớn hơn trên vật cũ ($3,13 \pm 1,33$) khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong khi, ở nhóm AD + NaCl số lần khám phá vật mới ($8,75 \pm 1,79$) không thấy khác biệt với số lần khám phá vật cũ ($6,38 \pm 1,60$) với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3. Chỉ số nhận thức của chuột mô hình bệnh Alzheimer sau điều trị

Giá trị p so sánh chỉ số nhận thức đồ vật giữa nhóm mô hình bệnh Alzheimer điều trị giả dược với điều trị tế bào, thể tiết là (** $< 0,05$), giữa nhóm điều trị tế bào với điều trị thể tiết là (* $> 0,05$).

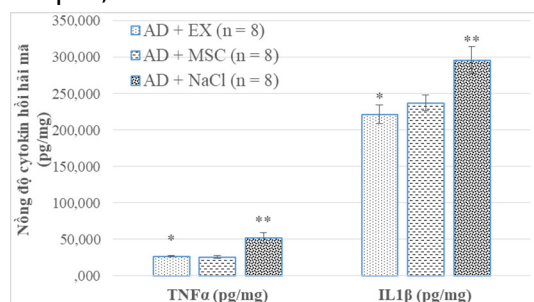
One-way ANOVA cho thấy khác biệt chỉ số nhận thức (RI) giữa 3 nhóm [$F(2, 23) = 9,31$; $p = 0,001$], Tukey post hoc chỉ ra RI nhóm AD + EX ($84,05 \pm 7,67\%$), nhóm AD + MSC ($83,50 \pm 5,08\%$) lớn hơn nhóm AD + NaCl ($45,76 \pm 8,41\%$) khác biệt với $p < 0,01$. Không thấy khác biệt RI giữa nhóm AD + EX với AD + MSC ($p > 0,05$).



Biểu đồ 4. Số lần qua bể ở chuột mô hình bệnh Alzheimer sau điều trị.

Giá trị p so sánh số lần qua bể giữa nhóm mô hình bệnh Alzheimer điều trị giả dược với điều trị tế bào, thể tiết là (** $< 0,05$), giữa nhóm điều trị tế bào với điều trị thể tiết là (* $> 0,05$).

One-way ANOVA cho thấy khác biệt GLX giữa 3 nhóm [$F(2, 23) = 7,3$ $p = 0,004$], Tukey post hoc chỉ ra GLX nhóm AD + EX ($3,25 \pm 0,37$), AD + MSC ($3,50 \pm 0,60$) lớn hơn nhóm giả dược ($1,25 \pm 0,37$) với $p < 0,05$. Không thấy khác biệt GLX giữa nhóm AD + EX với AD + MSC với $p > 0,05$.



Biểu đồ 5. Nồng độ cytokine hồi hải mã chuột mô hình Alzheimer sau điều trị.

Giá trị p so sánh nồng độ cytokine giữa nhóm mô hình bệnh Alzheimer điều trị giả dược với điều trị tế bào, thể tiết là (** $< 0,05$), giữa nhóm điều trị tế bào với điều trị thể tiết là (* $> 0,05$).

One-way ANOVA cho thấy khác biệt nồng độ TNF α [F(2, 23) = 12,64 p<0,001], IL1 β [F(2, 23) = 7,63 p=0,003] hồi hải mã giữa 3 nhóm, Tukey post hoc chỉ ra nồng độ TNF α nhóm AD + EX (26,21 $\pm$ 0,95 pg/mg), AD + MSC (25,61 $\pm$ 1,64 pg/mg) nhỏ hơn AD + NaCl (51,73 $\pm$ 7,01pg/mg). Nồng độ IL1 β nhóm AD + EX (221,29 $\pm$ 12,72pg/mg), AD + MSC (237,03 $\pm$ 10,95 pg/mg) nhỏ hơn AD + NaCl (296,15 $\pm$ 18,18 pg/mg) khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Không thấy khác biệt nồng độ các cytokine giữa nhóm AD + EX với AD + MSC (p>0,05).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tế bào gốc trung mô, thể tiết cải thiện học tập, trí nhớ ở chuột mô hình bệnh Alzheimer

Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chỉ ra có mạng lưới tín hiệu phức tạp liên quan đến việc cải thiện nhận thức sau liệu pháp tế bào gốc, bao gồm: Tế bào gốc biệt hóa thành tế bào có chức năng chuyên biệt để thay thế các tế bào bị tổn thương. Chúng tiết ra các cytokine có tác dụng cận tiết, như: Các yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ não, yếu tố tăng trưởng thần kinh, yếu tố tăng trưởng giống insulin. Các yếu tố này có vai trò kích thích tế bào gốc thần kinh tại vùng tái tạo thứ cấp của hồi hải mã giúp hình thành tế bào thần kinh, khớp thần kinh hồi hải mã. Giúp giảm lắng đọng A β bằng cách giảm quá trình sản xuất, tăng phân hủy và vận chuyển A β . Giảm quá trình tăng phospho hóa protein tau, chống viêm, điều hòa miễn dịch, giảm stress oxy hóa và quá trình chết theo chương trình⁰.

EX mang các enzym phân hủy A β như Neprilysin, enzyme phân hủy insulin và kẽm metallopeptidase có vai trò chuyển đổi A β thành các sợi amyloid không độc, đẩy nhanh quá trình thanh thải và phân hủy A β trong não do đó làm giảm lắng đọng A β . Ngoài ra, exosome chứa các miRNA có vai trò chống viêm, điều hòa miễn dịch, ngăn chặn stress oxy hóa⁰.

Suy giảm trí nhớ là triệu chứng đặc trưng của AD với biểu hiện suy giảm việc tiếp nhận thông tin mới và phục hồi thông tin tăng dần theo thời gian. Kiểm tra hành vi trên MWM và ORT là các bài tập phổ biến để đánh giá khả năng học tập và trí nhớ ở

loài gặm nhấm. Bài kiểm tra trên MWM dựa vào bản năng sinh tồn của động vật khi cho vào nước chúng phải bơi để sống sót. Đánh giá khả năng học tập ở pha huấn luyện thông qua các ngày học tập, chuột có thời gian tiềm giảm dần phản ánh khả năng học tập tăng lên. Trí nhớ được đánh giá ở pha thử nghiệm trên MWM, GLX là một trong những tham số thường được sử dụng. Chuột có GLX cao hơn phản ánh khả năng truy xuất trí nhớ tốt hơn, chúng nhớ được vị trí trước đây đem lại sự an toàn⁰. Kết quả nghiên cứu hành vi trên MWM chỉ ra chuột mô hình AD (MHA) sau điều trị với EX, sau điều trị với hADSC đã cải thiện chức năng học tập và trí nhớ. Kết quả này thể hiện ở thời gian tiềm ngày học tập thứ 5 và GLX nhỏ hơn nhóm MHA điều trị giả dược. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu trước cho thấy các sản phẩm của ADSC cải thiện chức năng học tập trên MHA, như: Madani A và cộng sự (2022) cho thấy hADSC cải thiện học tập trên nhóm MHA với thời gian tiềm ngày 5 (35s) nhỏ hơn nhóm MHA điều trị giả dược (50s)⁰. Choi JM và cộng sự (2022) cho thấy MHA điều trị thể tiết của hADSC có thời gian tiềm ở ngày 3 (20s), ngày 4 (15s) nhỏ hơn nhóm MHA điều trị giả dược với thời gian tiềm ở ngày 3 (40s), ngày 4 (35s)⁰.

Bài kiểm tra ORT dựa trên đặc điểm bẩm sinh thích mới lạ của loài gặm nhấm, khi nhớ được đồ vật quen thuộc động vật sẽ dành nhiều thời gian hơn để khám phá đồ vật mới⁰. Ở những chuột bị suy giảm học tập và trí nhớ, chúng sẽ không phân biệt được đồ vật mới với đồ vật cũ. Do đó chúng sẽ khám phá hai đồ vật với số lần và thời gian như nhau. Kiểm tra trí nhớ trên ORT cho thấy chuột MHA cải trí nhớ sau điều trị với các sản phẩm của hADSC với số lần khám phá đồ vật mới lớn hơn trên đồ vật cũ, chỉ số nhận thức cao hơn. Trong khi, ở nhóm MHA điều trị giả dược chuột không phân biệt được vật mới và vật cũ, có số lần khám phá vật mới không khác biệt với vật cũ và RI thấp hơn. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu trước cho thấy các sản phẩm của hADSC cải thiện trí nhớ trên MHA, như: Choi JM và cộng sự (2022) cho thấy thể tiết của hADSC cải thiện trí nhớ trên MHA với tỉ lệ khám phá vật mới (60%) lớn hơn trên vật cũ (45%), trong khi ở nhóm giả dược tỷ lệ

này ở vật mới (50%) không khác biệt với vật cũ (48%)⁰. Mehrabadi S và cộng sự (2020), cho thấy thể tiết ADSC chuột cải thiện trí nhớ trên MHA với RI (80%) lớn hơn nhóm giả dược (35%)⁰.

4.2. Tế bào gốc trung mô, thể tiết cải thiện viêm thần kinh ở hồi hải mã chuột mô hình bệnh Alzheimer

Viêm thần kinh đóng vai trò trung tâm trong quá trình sinh bệnh của AD. Viêm cấp tính bảo vệ chống lại tổn thương não, nhưng hoạt hóa liên tục tế bào thần kinh đệm dẫn đến mất cân bằng giữa các cytokine viêm và chống viêm. Tế bào thần kinh đệm (microglia) chiếm 5 - 20% tổng số tế bào trong não người, là các tế bào miễn dịch chỉ có ở hệ thần kinh trung ương hoạt động như các chất trung gian của tình trạng viêm. Microglia ở hồi hải mã hoạt động miễn dịch mạnh hơn các vùng khác của não. Trong não AD, A β là lý do chính khiến microglia kích hoạt dẫn đến tiết các cytokine tiền viêm (IL1 β , IL6 và TNF α).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng EX, hADSC cải thiện viêm thần kinh ở hồi hải mã chuột MHA với nồng độ cytokine TNF α , IL1 β nhỏ hơn nhóm MHA điều trị giả dược. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu trước đây cho thấy ADSC và thể tiết ngoại bào có vai trò giảm viêm thần kinh, như: Mehrabadi S và cộng sự (2020) cho thấy thể tiết của ADSC chuột làm giảm viêm ở hồi hải mã chuột MHA với nồng độ cytokine IL1 β (200 pg/mg), TNF α (80pg/mg) giảm so với nhóm MHA điều trị giả dược với IL1 β (300pg/mg), TNF α (200pg/mg)⁰.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 24 chuột đã được gây mô hình bệnh Alzheimer, chúng tôi thấy tiêm tĩnh mạch đuôi tế bào gốc trung mô từ mô mỡ, thể tiết ngoại bào exosome cải thiện chức năng học tập và trí nhớ trên các bài tập kiểm tra hành vi và giảm viêm thần kinh ở hồi hải mã.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Madani Neishaboori A, Eshraghi A, Tasouji Asl A, et al (2022) *Adipose tissue-derived stem cells as a potential candidate in treatment of Alzheimer's*

- disease: A systematic review on preclinical studies. Pharmacol Res Perspect* 10(4): 00977.
2. Facchinetti R, Bronzuoli M, Scuderi C (2018) *An Animal Model of Alzheimer Disease Based on the Intrahippocampal Injection of Amyloid β -Peptide (1-42). Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.) (1727): 343-352.
3. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I et al (2006) *Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy* 8(4): 315-317.
4. Toyserkani NM, Christensen ML, Sheikh SP et al (2014) *Adipose-derived stem cells: new treatment for wound healing? Annals of Plastic Surgery* 75(1): 117.
5. Rani S, Ryan AE, Griffin MD, et al (2015) *Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: toward cell-free therapeutic applications. Molecular Therapy* 23(5): 812-823.
6. Lueptow LM (2017) *Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. Journal of visualized experiments: JoVE*, (126): 55718.
7. Vorhees CV, & Williams MT (2006) *Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. Nature protocols* 1(2): 848-858.
8. Choi JM, Park HS, He MT et al (2022) *Membrane-free stem cells and pyridoxal 5'-phosphate synergistically enhance cognitive function in Alzheimer's disease mouse model. Antioxidants* (Basel, Switzerland) 11(3): 601.
9. Mehrabadi S, Motevaseli E, Sadr S et al (2020) *Hypoxic-conditioned medium from adipose tissue mesenchymal stem cells improved neuroinflammation through alternation of toll like receptor (TLR) 2 and TLR4 expression in model of Alzheimer's disease rats. Behavioural brain research* 379: 112362.
10. Othman MZ, Hassan Z, Che Has AT (2022) *Morris water maze: a versatile and pertinent tool for assessing spatial learning and memory. Exp Anim*, 71(3): 264-280.