

APPLICATION OF STEM CELL THERAPY IN PROMOTING YOUTHFULNESS AND HEALTHY AGING

Pham Xuan Da^{1,2*}, Doan Thi Tuyet², Ngo Duc Ngoc^{1,2}

¹University of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University, Hanoi -
144 Xuan Thuy, Cau Giay Ward, Hanoi City, Vietnam

²Transportation Hospital - 169 Huynh Thuc Khang, Lang Ward, Hanoi City, Vietnam

Received: 18/08/2025

Revised: 28/08/2025; Accepted: 05/09/2025

ABSTRACT

Mesenchymal stem cells (MSCs) are defined as residual stem cells in most adult organs, specifically adipose tissue (ASC or ADSC). ADSCs have been identified in the underlying tissue, which plays an important role in repairing and regenerating the skin through a variety of proven mechanisms. These involve different skin and address disadvantages or limitations in conventional treatments.

Keywords: ADSC, regenerating the skin, regenerative medicine.

*Corresponding author

Email: drdavn@gmail.com Phone: (+84) 0912255667 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD14.3081>

ỨNG DỤNG LIỆU PHÁP TẾ BÀO GỐC TRONG KÉO DÀI THANH XUÂN

Phạm Xuân Đà^{1,2*}, Đoàn Thị Tuyết², Ngô Đức Ngọc^{1,2}

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội - 144 Xuân Thủy, P. Cầu Giấy, Tp. Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Giao thông Vận tải - 169 Huỳnh Thúc Kháng, P. Láng, Tp. Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận: 18/08/2025

Ngày sửa: 28/08/2025; Ngày đăng: 05/09/2025

ABSTRACT

Tế bào gốc trung mô/ mô đệm đa năng (MSC) được xác định là tế bào gốc còn sót lại trong hầu hết các cơ quan trưởng thành, đặc biệt là mô mỡ (ASC hoặc ADSC). ADSC được xác định trong mô dưới da, có vai trò quan trọng trong việc sửa chữa và tái tạo da thông qua nhiều cơ chế đã được chứng minh. Các ứng dụng trị liệu sử dụng ADSC thực hiện rất hứa hẹn, cho thấy tiềm năng sử dụng chúng trong y học tái tạo đang trở thành một phương pháp điều trị thay thế thực sự cho các chiến lược quản lý vết thương đối với các rối loạn liên quan đến da khác nhau và giải quyết những bất lợi hoặc hạn chế trong các phương pháp điều trị thông thường.

Từ khoá: ADSC, tái tạo da, y học tái tạo.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tế bào gốc trung mô/mô đệm đa năng (MSC) được xác định là tế bào gốc còn sót lại trong hầu hết các cơ quan trưởng thành, đặc biệt là trong mô mỡ (AT). Những tế bào này thể hiện các đặc điểm của tế bào trung mô điển hình và được phân lập trong phần mô đệm mạch máu (SVF) [1]. Chủ yếu được gọi là tế bào gốc có nguồn gốc từ mô mỡ (ASC hoặc ADSC) và được phân lập theo cách ít xâm lấn hơn và có khả năng tái sản xuất cao hơn, những tế bào này tăng sinh nhanh hơn và có đặc tính ức chế miễn dịch có thể làm bất hoạt tế bào T. ADSC đã được chứng minh là biệt hóa thành dòng tế bào mỡ khi so sánh với tủy xương (BM)- và dây rốn (UC)-MSC, tuy nhiên tính đa năng của chúng thực sự được đánh giá cao hơn trong việc sửa chữa mô ngoại bì và nội mô [2].

Bằng chứng là trong hầu hết các báo cáo, ADSCs có thể tiết ra nhiều secretome, theo đó là sự tăng sinh và biệt hóa tế bào, di cư và cải thiện khả năng bảo vệ tế bào và môi trường vi mô [3]. Secretome này tương ứng với một nhóm các yếu tố có lợi, chẳng hạn như cytokine, yếu tố tăng trưởng và chemokine, cho phép ADSC hoạt động như các công cụ cận tiết có nhiều khả năng hơn là thay thế tế bào. Được sử dụng như exosome hoặc môi trường có điều kiện, các secretome này đã mở đường cho một liệu pháp không có tế bào mới xuất hiện [3].

Gần đây, ADSCs đã được xác định trong mô dưới da. Sự hiện diện của chúng cho phép chúng ta mong đợi chúng đóng một vai trò quan trọng trong việc sửa

chữa và tái tạo da. Thật vậy, đã có bằng chứng về vai trò quan trọng của ADSCs trong việc duy trì cấu trúc của mô da, thậm chí như một phản ứng sinh lý đối với tổn thương cục bộ hoặc cơ chế trẻ hóa bằng cách gieo các tế bào trẻ hơn ra bên ngoài lớp biểu bì. Được xác định trong lớp đáy nơi chúng tự đổi mới và biệt hóa để liên tục ổn định lớp biểu bì với tế bào sừng, nguyên bào sợi và tế bào hắc tố (melanocyte), những tế bào này có thể ảnh hưởng đến các đặc điểm sinh lý của vùng da bị thương và có khả năng di chuyển đến những vùng tổn thương để thực hiện chức năng chữa lành. ADSC đã được chứng minh là có thể biệt hóa thành tế bào sừng, nguyên bào sợi ở da (DF) và các thành phần da khác.

Ngoài ra, ADSC tác động đến khả năng tái tạo mô bị thương. Trong quá trình lão hóa da, những tế bào này được mong đợi sẽ giảm sự tăng sinh trong khi khả năng biệt hóa của chúng vẫn được bảo tồn, với sự giảm bài tiết ECM và tăng quá trình chết theo chương trình của tế bào và tích tụ tế bào lão hóa. Các tế bào lão hóa tiết ra một túi secretome lão hóa cụ thể, dẫn đến sự gia tăng các triệu chứng tế bào liên quan đến lão hóa rõ ràng về mặt hình thái do mất độ đàn hồi, độ dày của da và gia tăng nếp nhăn. Hơn nữa, lão hóa cũng tác động đến các tế bào biểu mô khác làm giảm khả năng tái tạo của chúng và gây ra sự tích tụ các loại phản ứng oxy hóa (ROS), cũng như giảm kích thước và chức năng của DF [4].

Cuối cùng, những thay đổi trong thành phần tế bào

*Tác giả liên hệ

Email: drdavn@gmail.com Điện thoại: (+84) 0912255667 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD14.3081>

của lớp hạ bì và khả năng của các tế bào biểu mô khác nhau tiết ra các yếu tố tăng trưởng cụ thể như TGF- β , GDF11, GDF15, b-FGF, VEGF, MMP-1, MMP-2, MMP-9 và các protein ma trận ngoại bào (ECM) mang lại khả năng thiết lập sự cân bằng giữa tái tạo tế bào và trẻ hóa tế bào đối với môi trường vi mô của ADSC.

2. LÀN DA GIỮA LÝ THUYẾT VÀ SINH LÝ HỌC CỦA SỰ LÃO HÓA

Hình thái da là minh họa của thời gian có thể quan sát được qua sự teo biểu bì liên quan đến sự xuất hiện nếp nhăn, giảm độ dày của da và các khiếm khuyết về sắc tố. Sự lão hóa bên ngoài này cũng phản ánh sự lão hóa bên trong liên quan đến sự thiếu hụt cấu trúc và tăng sinh. Việc giảm số lượng tế bào biểu mô, bao gồm tế bào DF, tế bào Langerhans và tế bào hắc tố, cùng với sự thoái hóa của ECM, dẫn đến suy giảm tính toàn vẹn và tuổi trẻ của da. Sự tương tác lẫn nhau giữa DF và tế bào biểu bì có liên quan chặt chẽ đến tính toàn vẹn của da và là chỉ số về sự thay đổi của tế bào và phân tử trong quá trình lão hóa.

Các tế bào biểu bì và DF đóng một vai trò quan trọng trong việc xác định cấu trúc và chức năng của da. Các protein ECM, chủ yếu được sản xuất bởi DF và ADSC, bao gồm glycosaminoglycan, collagen loại I, loại III và elastin, đồng thời được biến đổi liên tục bởi các yếu tố sinh lý và yếu tố bên ngoài. Quá trình sản xuất collagen cũng giảm đồng thời với sự thoái hóa của nó, dẫn đến những thay đổi về số lượng và chất lượng của các sợi collagen, do đó ảnh hưởng đến cấu trúc lớp hạ bì. Collagen I và III bị phân hủy bởi ma trận metalloprotease 1 (MMP-1), endopeptidase phổ biến nhất được tiết ra bởi tế bào sừng, DF và tế bào nội mô. Tuy nhiên, sự thoái hóa của các sợi đàn hồi là một biểu hiện khác của sự teo lớp hạ bì và nó có liên quan đến quá trình quang hóa và được gây ra bởi MMP-2, -3, -9 và -12. Các mức MMP này tăng theo độ tuổi và được điều biến bởi các chất ức chế mô MMP (TIMPs). Tỷ lệ của chúng được cân bằng trong quá trình lão hóa, có lợi cho sự thiếu hụt collagen thúc đẩy MMP [5].

Các yếu tố sinh lý bên ngoài hoặc tia cực tím chịu trách nhiệm cho sự xuống cấp của ECM dẫn đến sự gia tăng hoạt động của enzym liên quan đến thoái hóa collagen và mất các chức năng cơ học như độ đàn hồi. Về mặt sinh lý, da cũng có thể dễ bị lão hóa nhanh và sinh ung thư; đây là trường hợp của các hội chứng di truyền khác nhau gây tổn thương DNA hoặc rối loạn chức năng telomere và lão hóa tế bào. Sự suy giảm khả năng sửa chữa DNA, sự gia tăng căng thẳng oxy hóa và sự rút ngắn của telomere, có thể khiến các tế bào tiến tới lão hóa.

Các yếu tố nội tại khác được biết là làm suy giảm các chức năng sinh lý của da và có liên quan đến quá trình lão hóa của tế bào, bao gồm tổn thương DNA,

rút ngắn telomere và sản xuất các loại phản ứng oxy hóa (ROS). Tất cả các quá trình này cho thấy vai trò chính trong việc gây lão hóa mô và sinh ung thư [5].

3. NHỮNG TIẾN BỘ CỦA ADSC TRONG TRỊ LIỆU DA

ADSC được tìm thấy với tần suất cao hơn trong các ca hút mỡ, chúng có thể phân biệt thành nhiều dòng tế bào và chúng được cấy ghép an toàn trong cả môi trường tự thân và dị sinh. Được sử dụng mở rộng hoặc không mở rộng hoặc trong SVF, các ứng dụng trị liệu thực hiện rất hứa hẹn, cho thấy tiềm năng sử dụng chúng trong y học tái tạo đang trở thành một phương pháp điều trị thay thế thực sự cho các chiến lược quản lý vết thương đối với các rối loạn liên quan đến da khác nhau và giải quyết những bất lợi hoặc hạn chế trong các phương pháp điều trị thông thường. ADSC dường như tăng sinh nhiều hơn và duy trì khả năng biệt hóa thành các tế bào có nguồn gốc trung bì trong quá trình lão hóa, điều này trái ngược với BM-MSC [6].

Tổn thương da dự kiến sẽ là ứng dụng đầu tiên của việc sử dụng ADSC có thể được điều chỉnh ở các mức độ khác nhau. Việc sử dụng chúng đã được chứng minh là thúc đẩy sự sống sót của mô mỡ sau khi cấy ghép với mỡ được sử dụng trong trường hợp phẫu thuật nâng mô mềm, nâng ngực và các khiếm khuyết mô mặt [6]. Ngoài ra, nhiều ứng dụng của chúng làm tăng tốc độ tăng sinh tế bào, do đó dẫn đến việc chữa lành vết thương nhanh hơn. Việc sử dụng chúng đã giúp hình thành da gần như tự nhiên về hình thức, kết cấu, màu sắc và đặc tính trao đổi chất. Các nghiên cứu đã sử dụng ADSC tự thân hoặc đồng loại trong điều trị bệnh Crohn, thiếu máu cục bộ nghiêm trọng ở chi, loét chân do tiểu đường và bỏng [7]. Khi kết hợp với lysate giàu tiểu cầu hoặc chất béo, quá trình xây dựng và tái tạo da đã được cải thiện trong mô hình người và động vật [7]. Ngoài ra, lysate tiểu cầu xuất hiện để hỗ trợ sự tăng sinh và biệt hóa ADSC trong ống nghiệm và có thể thay thế việc sử dụng huyết thanh bào thai bò trong quá trình mở rộng tế bào.

Trong quá trình chữa lành vết thương và vết bỏng, những tế bào này đóng góp vào các giai đoạn sửa chữa mô và phục hồi da ở các mức độ khác nhau bằng khả năng sinh sôi nảy nở và biệt hóa của chúng hoặc bằng cách tiết ra các yếu tố tăng trưởng và các cytokine khác nhau liên quan đến các giai đoạn này. Ngành kỹ thuật mô đã bổ sung nhiều hiểu biết sâu sắc về cách ADSC có thể được sử dụng trong sửa chữa da. Klar et al. đã thực hiện kỹ thuật DESS 3 chiều, được đặc trưng là chất thay thế da gần tự nhiên nhất cũng có thể thể hiện màu da của bệnh nhân bằng cách thêm các tế bào hắc tố của chính anh ta vào sắc tố và để bảo vệ da khỏi tia cực tím.

Các vật liệu sinh học khác nhau đã được nghiên cứu để hỗ trợ sự mở rộng và tăng trưởng của tế bào da với

mục đích tạo ra chất thay thế da nhân tạo và hầu hết chúng đều sử dụng SVF hoặc ADSC. Bên cạnh đó, ADS đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc hình thành các tấm tế bào bằng cách tăng khả năng tiết ECM của chúng khi có hoặc không có scaffold collagen [8].

4. CÁC CƠ CHẾ VỀ ADSC TRONG LÃO HÓA DA

Có bằng chứng cho thấy tính ưu việt của ADSCs trong việc cải thiện và tăng độ dày của da cũng như giảm nếp nhăn, điều này có nhiều khả năng bằng cách tạo ra DF cận tiết và hình thành mạch. Được sử dụng bên trong cho da lão hóa, kết cấu da và nếp nhăn, cũng như độ dày của da, đã được cải thiện sau 8 tuần điều trị. Ngoài ra, các ADSC từ những người cho trẻ hơn thể hiện khả năng tăng sinh cao hơn khi so sánh với những ADSC từ những người già, trong khi vẫn duy trì khả năng biệt hóa của chúng ở cả hai người cho.

Các yếu tố tăng trưởng TGF- β dường như đóng vai trò chính trong việc điều chỉnh các cơ chế của da và ngăn ngừa sự suy yếu của chúng sau chấn thương hoặc trong quá trình lão hóa. TGF- β bằng cách nhắm mục tiêu ADSC và DF, phần lớn được báo cáo là một thành phần quan trọng trong quá trình tái tạo da bằng cách tạo ra sự tăng sinh tế bào da, di chuyển, tăng cường sự hình thành mạch, điều chỉnh sự hình thành hắc tố và đẩy nhanh quá trình lành và đóng vết thương. Tuy nhiên, GDF11 chủ yếu tận dụng lợi thế của TGF- β bằng cách tăng các cơ chế sửa chữa mô tương tự, nhưng ở trạng thái tế bào trẻ hơn. Một yếu tố khác, GDF15, cũng liên quan trực tiếp đến khả năng bảo vệ da khỏi ánh nắng [9].

TFG- β và GDF11 đều được chứng minh là một phần của secretome của ADSC và tác dụng sửa chữa da của chúng có thể là kết quả của sự tương tác cụ thể giữa các yếu tố DF và ADSC.

Gần đây, FGF đã được đề xuất như một lựa chọn điều trị để tránh các khía cạnh lão hóa da và chống lại các phản ứng của tế bào liên quan đến lão hóa. FGF tái tổ hợp cũng được ứng dụng trong việc cải thiện sự hình thành mạch và chữa lành vết thương bằng cách kích hoạt mạnh nguyên bào sợi và tăng sinh tế bào sừng. FGF-2 và b-FGF là các yếu tố khác tương tác với yếu tố tăng trưởng tế bào sừng (KGF) để giảm nếp nhăn bằng cách nhắm vào các nguyên bào sợi và tế bào sừng điều biến giống như quá trình hình thành mạch bình thường, tái tạo mô trong quá trình chữa lành vết thương và cải thiện đáng kể khả năng chống - quá trình lão hóa. Theo những cân nhắc này, FGF có thể tương tác độc lập với các tế bào da, đặc biệt là DF và tế bào sừng, nhưng hoạt động của chúng vẫn đồng thời với TGF- β và GDF11 để cải thiện cấu trúc da và các khía cạnh lão hóa [9].

Một số báo cáo đã xác nhận rằng thành phần da

trong các tế bào điều chỉnh các enzym sản xuất melanin bằng cách tiết ra các cytokine, đặc biệt là điều hòa TGF- β , và do đó, sắc tố da và sự trưởng thành của tế bào hắc tố. Tương tự, trong các cấu trúc da 3D trong ống nghiệm, việc sử dụng GDF11 tái tổ hợp làm giảm đáng kể quá trình sản xuất melanin do tương tác GDF11 và TGF- β [57]. Các báo cáo này gợi ý rằng những thay đổi trong thành phần da trong quá trình lão hóa có thể phản ánh sự suy giảm cân bằng giữa TGF- β và các yếu tố khác, hoặc sự kém hiệu quả của GDF11 để đảm bảo sự tăng sinh và sản xuất các tế bào da mới và trẻ hơn.

Việc sử dụng ADSC như một công cụ chính trong các liệu pháp chữa lành vết thương dựa trên liệu pháp tế bào gốc dường như đã thành công và giải quyết được nhiều hạn chế đã quan sát được, ngay cả với mô ghép biểu bì tự thân được nuôi cấy (CEA), ghép da đồng loại và các chất thay thế da tế bào hoặc tế bào. Các nguyên bào sợi dị sinh lần đầu tiên được sử dụng để hỗ trợ cấu trúc da bằng cách cung cấp sự bài tiết protein ECM, nhưng cũng bằng cách nuôi dưỡng các tế bào da xung quanh bằng các yếu tố tăng trưởng liên quan đến sự tăng sinh tế bào và tái tạo mô. Sử dụng ADSCs trong các chất thay thế da này đã cho phép tái tạo nhanh chóng, nhiều vi mạch hơn, đàn hồi hơn và thành phần tế bào da tốt hơn với sự tiết ECM cao dẫn đến tăng sinh và các giai đoạn tái tạo của quá trình lành vết thương. Da có vẻ ngoài và chức năng thẩm mỹ hài lòng hơn, do đó khắc phục được những hạn chế của CEA đã quan sát được, chẳng hạn như vết thương hở tái phát và dễ bị tổn thương, đồng thời sản xuất protein ECM rộng rãi dẫn đến sẹo co lại.

BM- hoặc UC-MSC đã được sử dụng trong một số tiến bộ điều trị để đạt được sự thuyền giảm hoàn toàn cho những bệnh nhân được điều trị loét, sẹo và bỏng. Tuy nhiên, khả năng của các ADSC phần lớn đã chứng minh được tính ưu việt của chúng đối với các ứng dụng rộng rãi trong lĩnh vực này. Các ADSC đã tận dụng lợi thế của các đối tác MSC của chúng bằng khả năng được xác định cụ thể bởi điểm đánh dấu CD271. Kiểm soát khả năng trẻ hóa của ADSC có thể mang lại lợi ích cho các ca cấy ghép mô và cơ quan khác. Sử dụng các đặc tính cơ học và sinh hóa của vật liệu sinh học, ADSC có thể xâm nhập vào scaffold được xây dựng và biệt hóa thành các tế bào non mới sinh chuyên biệt, do đó cấu thành, hoàn toàn hoặc một phần, cơ quan khiếm khuyết không có sẵn bằng cách hiến tặng allogene. Sự kết hợp giữa ADSC và hydrogel dựa trên chất tái tổ hợp giống như elastin (ELR) đã được báo cáo là tạo ra sự hình thành các mạch máu mới trong vật liệu sinh học, do đó cung cấp chất dinh dưỡng và hỗ trợ oxy [10].

Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để xác định các quần thể ASC cụ thể từ các nguồn khác nhau và liên quan đến hồ sơ miễn dịch của chúng. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA)

cũng tuyên bố rằng các ADSC tự thân từ phần mô đệm mạch máu là một loại “thuốc” do việc sử dụng collagenase trong quá trình phân lập và tách thành phần khi nuôi cấy ADSC làm tăng nhu cầu tiêu chuẩn hóa các quy trình phân lập và nuôi cấy (US Food and Drug Administration (FDA). CFR-code of federal regulations title 21. Part 860: Medical device classification procedures. Silver Spring, MD: FDA; 2013.2013 Aug 29).

5. KẾT LUẬN

Tế bào gốc trung mô/mô đệm đa năng (MSC) được xác định là tế bào gốc còn sót lại trong hầu hết các cơ quan trưởng thành, đặc biệt là mô mỡ (ASC hoặc ADSC). ADSC được xác định trong mô dưới da, có vai trò quan trọng trong việc sửa chữa và tái tạo da thông qua nhiều cơ chế đã được chứng minh. Các ứng dụng trị liệu sử dụng ADSC thực hiện rất hứa hẹn, cho thấy tiềm năng sử dụng chúng trong y học tái tạo đang trở thành một phương pháp điều trị thay thế thực sự cho các chiến lược quản lý vết thương đối với các rối loạn liên quan đến da khác nhau và giải quyết những bất lợi hoặc hạn chế trong các phương pháp điều trị thông thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Fisher GJ, Fau KS, Fau VJ, Fau B-CZ, Fau WY, Fau DS, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol*, 2002, 138(11): 1462-70.
- [2] Vishnubalaji R, Fau A-NM, Fau KB, Fau AA, Ramesh T. Comparative investigation of the differentiation capability of bone-marrow- and adipose-derived mesenchymal stem cells by qualitative and quantitative analysis. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(2): 419-27.
- [3] Lombardi F, Palumbo PA-O, Augello FR, Cifone MA-O, Cinque B, Giuliani MA-O. Secretome of Adipose Tissue-Derived Stem Cells (ASCs) as a Novel Trend in Chronic Non-Healing Wounds: An Overview of Experimental In Vitro and In Vivo Studies and Methodological Variables. LID - 10.3390/ijms20153721 [doi] LID - 3721. *Int J Mol Sci* 2019, 20(15): 3721.
- [4] Qin Z, Balimunkwe RM, Quan T. Age-related reduction of dermal fibroblast size upregulates multiple matrix metalloproteinases as observed in aged human skin in vivo. *Br J Dermatol* 2017, 177(5): 1337-48.
- [5] Patel S, Maheshwari A, Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. *J Wound Care*, 2016, 25(1): 46-55.
- [6] McIntosh KR. Evaluation of cellular and humoral immune responses to allogeneic adipose-derived stem/stromal cells. *Methods Mol Biol*, 2011, 702: 133-50.
- [7] Moon KC, Chung HY, Han SK, Jeong SH, Dhong ES. Possibility of Injecting Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells to Accelerate Microcirculation in Ischemic Diabetic Feet: A Pilot Study. *Int J Stem Cells* 2019, 12(1): 107-13.
- [8] Klar AS, Güven S, Biedermann T, Luginbühl J, Böttcher-Haberzeth S, Meuli-Simmen C, et al. Tissue-engineered dermo-epidermal skin grafts prevascularized with adipose-derived cells. *Biomaterials*, 2014, 35(19): 5065-78.
- [9] Idkowiak-Baldys JA-OX, Santhanam U, Buchanan SM, Pfaff KL, Rubin LA-OX, Lyga J. Growth differentiation factor 11 (GDF11) has pronounced effects on skin biology. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0218035.
- [10] Argentati C, Morena F, Bazzucchi M, Armen-tano I, Emiliani C, Martino S. Adipose Stem Cell Translational Applications: From Bench-to-Bedside. LID - 10.3390/ijms19113475 [doi] LID - 3475. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3475.