

PHIÊN TOÀN THỂ

CHỦ ĐỀ: LIỆU PHÁP ATMP VIỆT NAM TRONG KỶ NGUYÊN MỚI

Sự lão hóa: Vai trò của Liệu pháp tế bào và Y học tái tạo trong chăm sóc sức khỏe lão hóa - Cơ hội và Thách thức

TTND. PGS. TS. BS. LÊ ĐÌNH THANH

Giám đốc Bệnh viện Thống Nhất





Sự lão hóa: Vai trò của Liệu pháp tế bào và Y học tái tạo trong chăm sóc sức khỏe lão hóa – Cơ hội và Thách thức

Tối ưu hóa Healthspan và làm chủ Đồng hồ Sinh học

PGS. TS. BS. Lê Đình Thanh

Thầy thuốc Nhân dân | Giám đốc Bệnh viện Thống Nhất TP.
Hồ Chí Minh

Đặt vấn đề & Chuyển dịch Mô hình Y học Lão khoa

MÔ HÌNH CŨ: REACTIVE

- Tập trung điều trị triệu chứng
- Chi phí y tế tốn kém & kéo dài
- Lifespan tăng nhưng Healthspan ngắn
- Sống phụ thuộc (thoi thóp) cuối đời

CHUYỂN
DỊCH

MÔ HÌNH MỚI: PROACTIVE

- Can thiệp vào gốc rễ lão hóa
- Tối ưu hóa Healthspan tối đa
- Duy trì sự độc lập & chức năng
- Kéo dài tuổi thọ khỏe mạnh

Mục tiêu cốt lõi: Thu hẹp khoảng cách giữa Tuổi sinh lý và Tuổi sinh học.

Cơ sở Sinh học: Hệ thống 12 Dấu ấn Lão hóa

Dấu ấn Nguyên phát (Primary)

- Bất ổn định hệ gen
- Suy giảm telomere
- Biến đổi biểu sinh
- Mất cân bằng nội môi protein
- Vô hiệu hóa thực bào tự thân

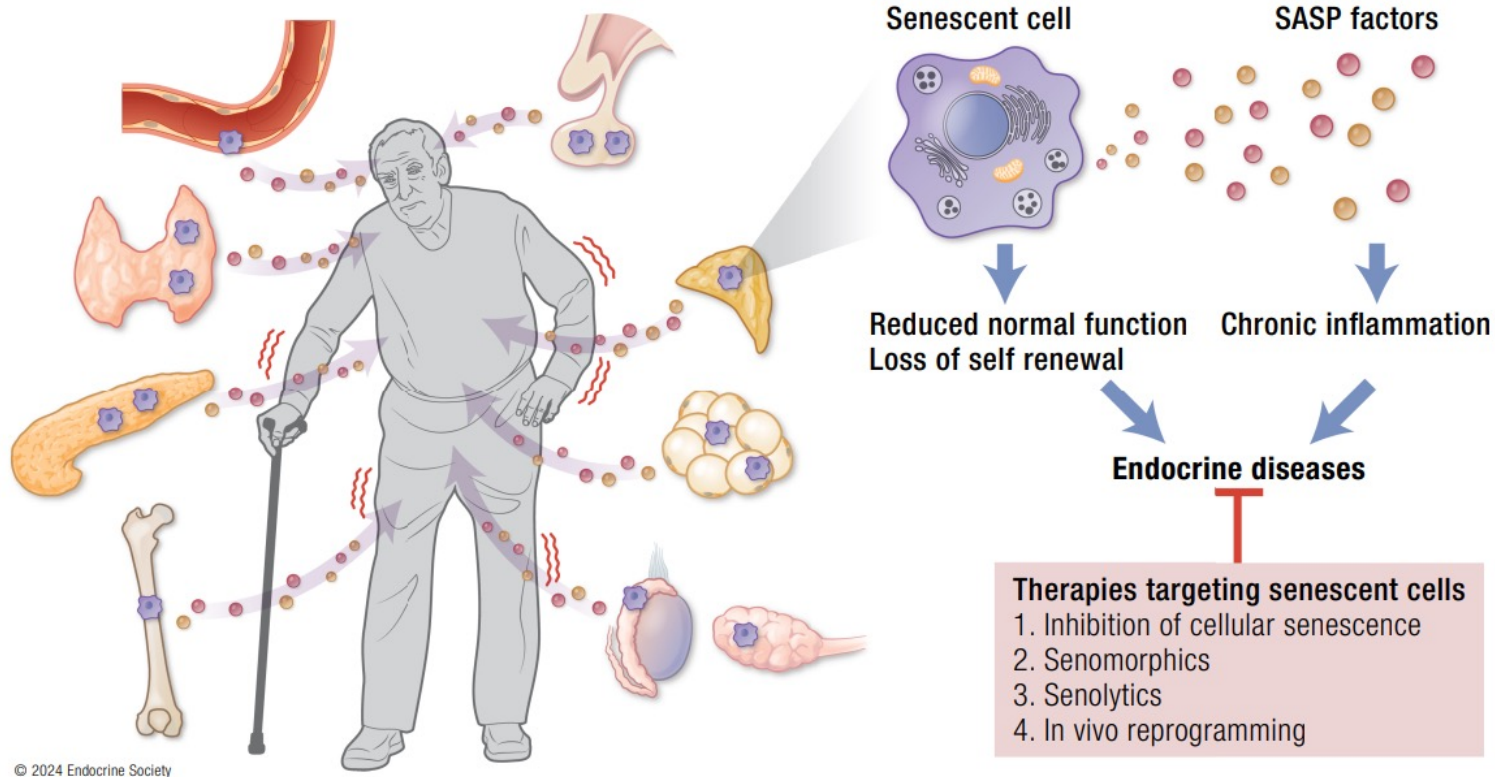
Dấu ấn Đối kháng (Antagonistic)

- Rối loạn cảm biến dinh dưỡng
- Rối loạn chức năng ti thể
- Lão hóa tế bào
(*Cellular Senescence*)

Dấu ấn Tích hợp (Integrative)

- Cạn kiệt tế bào gốc
- Viêm mạn tính hệ thống
(*Inflammaging*)
- Giao tiếp gian bào bị thay đổi
- Rối loạn hệ vi sinh vật

Lão hoá là do sự tích lũy tế bào già



Hai liệu pháp chính là Senomorphic (hạn chế hiệu hình viêm lão hoá) và senolytics (tiêu diệt tế bào già)

Liệu pháp chống lão hoá và trẻ hoá

Loại bỏ tế bào
già

Senolytics

Tế bào NK
Tế bào Car-T

Ức chế kiểu hình
viêm lão hoá

Senomorphics

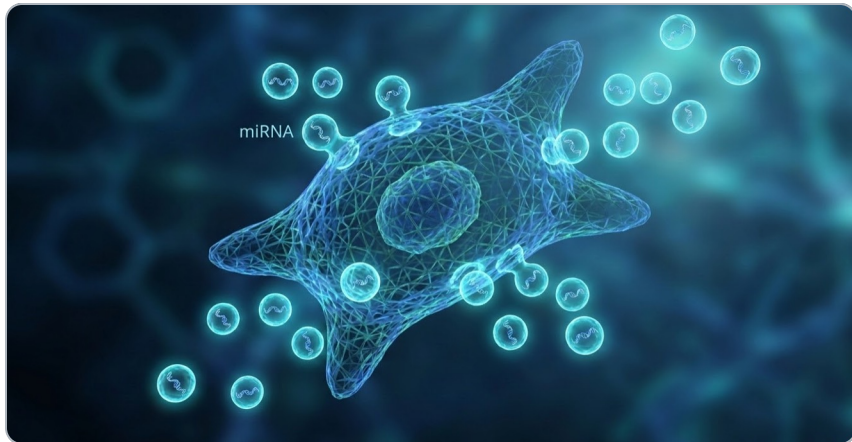
Tế bào gốc trung mô
MSC

Liệu pháp Tế bào gốc Trung mô (MSCs): Liệu pháp Senomophics

Cơ chế Paracrine & Secretome

MSCs không chỉ thay thế mô mà hoạt động như một "**nhà máy vi sinh**" điều phối môi trường vi mô.

Tiết Exosomes/EVs mang theo hàng loạt thông tin tín hiệu: **mRNA, miRNA và protein**.



Hiệu ứng Trị liệu Đa giá

Điều hòa miễn dịch: Kiểm soát và giảm sự hoạt hóa quá mức của T-cells.

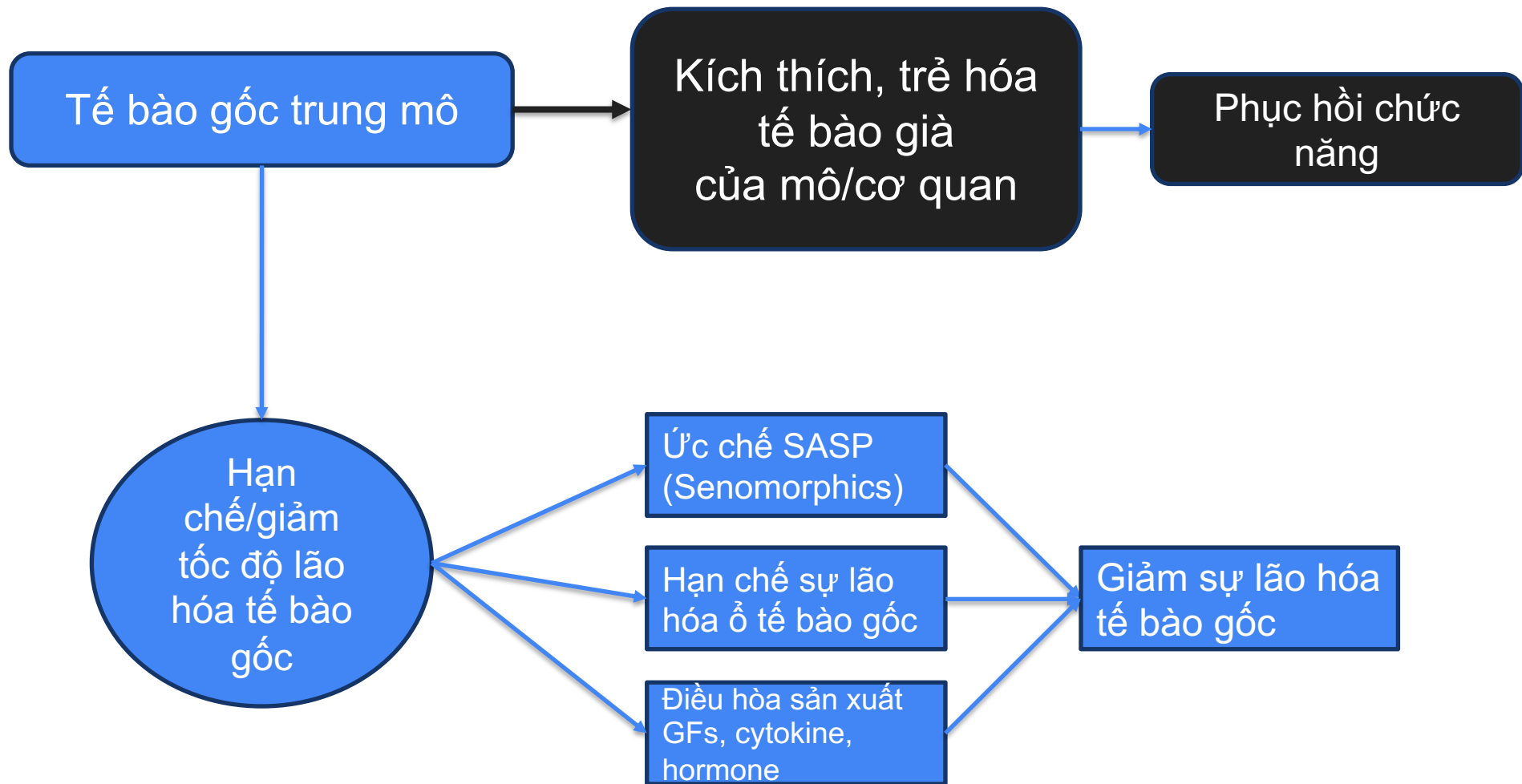
Giảm viêm hệ thống: Đảo ngược trạng thái Inflammaging đặc thù của lão hóa.

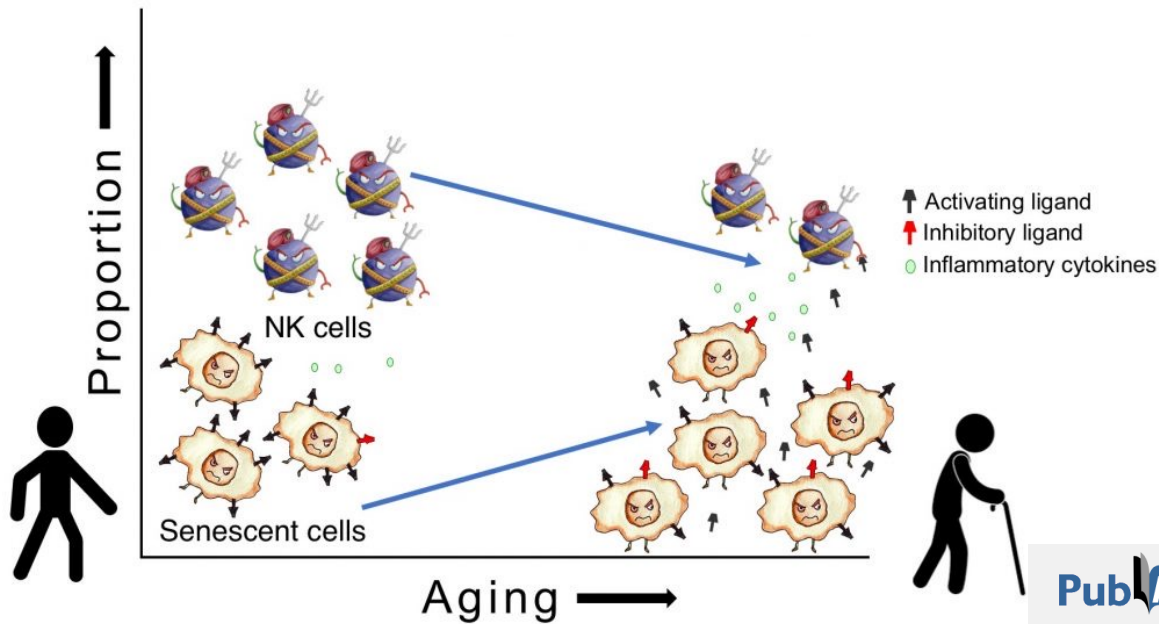
Chống xơ hóa: Ưc chế lộ trình TGF- β 1 ngăn chặn sự xơ hóa mô.

Tái tạo & Năng lượng: Tăng sinh mạch máu và bảo vệ sự toàn vẹn của ti thể.

Tế bào gốc trung mô tác động lên sự lão hóa của tế bào gốc và tế bào lão hóa trong cơ thể







Sự tích lũy tế bào già có thể là do sự lão hoá của tế bào diệt tự nhiên (Natural killer cell) NK

PubMed®

Advanced

Save

Email

Review

> J Leukoc Biol. 2019 Jun;105(6):1275-1283. doi: 10.1002/JLB.MR0718-299R.

Epub 2019 Feb 27.

Senescent cells: Living or dying is a matter of NK cells

Fabrizio Antonangeli¹, Alessandra Zingoni¹, Alessandra Soriani¹, Angela Santoni^{1 2}

Affiliations + expand

PMID: 30811627 DOI: 10.1002/JLB.MR0718-299R

Việc truyền tế bào NK bước đầu cho thấy giảm biểu hiện dấu ấn lão hoá

> [Biochem Biophys Rep.](#) 2022 Nov 11:32:101380. doi: 10.1016/j.bbrep.2022.101380.
eCollection 2022 Dec.

Autologous NK cells propagated and activated *ex vivo* decrease senescence markers in human PBMCs

[Nickolas Chelyapov](#)¹, [Toai T Nguyen](#)¹, [Rafael Gonzalez](#)²

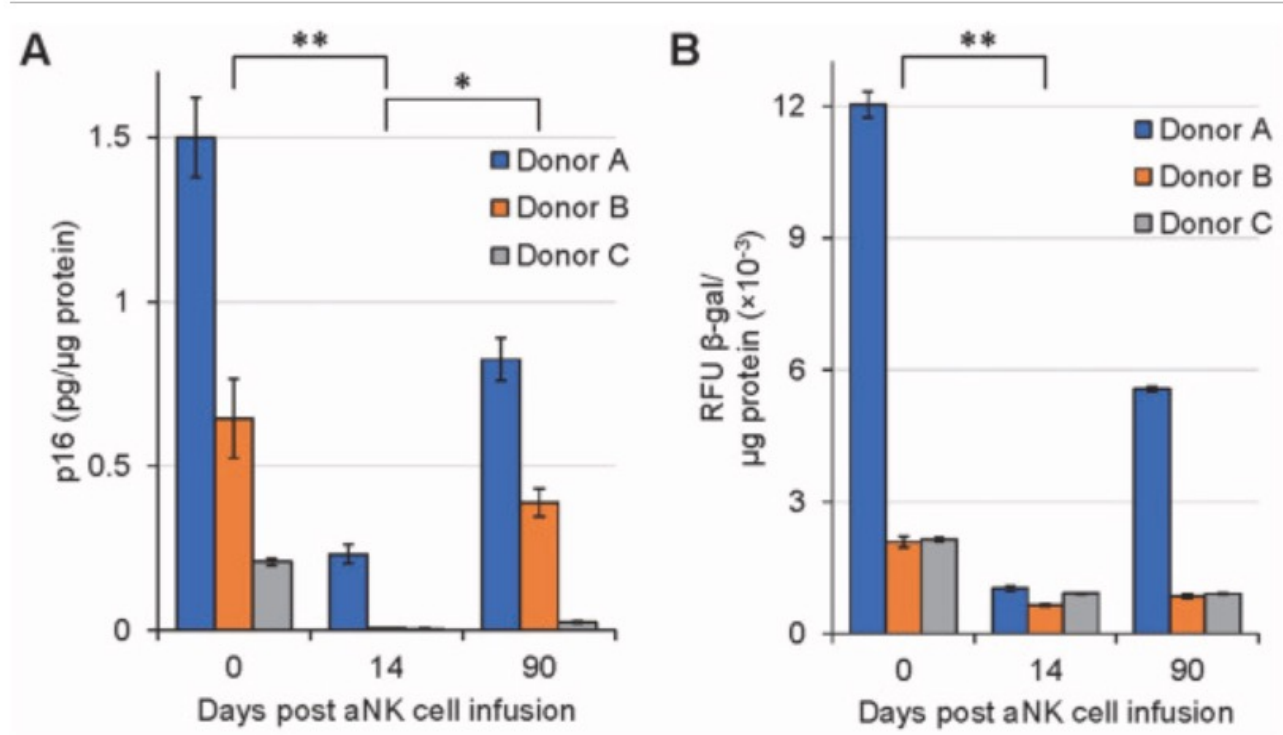
Affiliations + expand

PMID: 36386442 PMCID: [PMC9661662](#) DOI: [10.1016/j.bbrep.2022.101380](#)

Abstract

Aging is a multifactorial process involving many steps including senescence. The immune system plays a critical role in aging where chronic inflammation and senescence has been shown to be detrimental. Natural killer (NK) cells are the predominant innate lymphocyte subset that mediate various responses to include surveillance and elimination of senescent cells. Here, we use autologous propagated and activated NK (aNK) cells from 5 patients to demonstrate that aNK cells decrease senescent cells *in vitro* and immunosenescence in humans based on markers p16 and β -galactosidase. In addition, inflammatory cytokine panel data suggest a role for removal of immunosenescence to reduce the aging-related inflammatory response.

Dấu ấn lão
hoá p16 và
beta-
galactosidase
giảm mạnh
sau khi
truyền NK 14
và 90 ngày



Effects of aNK cell infusion on senescence markers p16 (**A**) and β-galactosidase (**B**) in human PBMCs isolated from donors A, B, and C, of ages, 70, 51, and 41 years old, respectively. Donors were infused with 10⁹ aNK cells on day 0. Data was obtained in duplicates for each donor at each time point.

Đột phá Công nghệ: Tế bào Miễn dịch Senolytic CAR-T (uPAR)

Vấn nạn Tế bào Thây ma (Zombie)

- Tế bào **Senescent Cells** tích tụ theo tuổi tác, ngừng phân chia nhưng không chết đi.
- Tiết ra **SASP** (các yếu tố bài tiết liên quan đến lão hóa) gây viêm mạn tính.
- Trực tiếp phá hủy cấu trúc mô lành và thúc đẩy quá trình lão hóa cơ thể.

Công nghệ CAR-T kháng uPAR

- Nhận diện chính xác:** Target protein uPAR biểu hiện cao trên tế bào lão hóa (Cold Spring Harbor Lab).
- Dọn sạch hệ thống:** Loại bỏ hiệu quả tế bào già tại các cơ quan: ruột, gan, tụy.
- Bộ nhớ miễn dịch:** Thiết lập hệ thống bảo vệ dài hạn, ngăn chặn sự tái tích tụ tế bào lỗi.

Đột phá Biểu sinh: Tái lập trình Từng phần & AI

Tái lập trình biểu sinh từng phần

Sử dụng **4 yếu tố Yamanaka (OSKM)** để đảo ngược lão hóa.

Biểu hiện thoáng qua giúp xóa dấu ấn lão hóa (epigenetic clock).

Duy trì **bản sắc tế bào**, không gây ra trạng thái đa năng hoàn toàn.

An toàn lâm sàng: Loại bỏ triệt để nguy cơ tạo **u quái (teratoma)**.

Vai trò của Trí tuệ Nhân tạo

AI thiết kế protein **KLF4** mới, tăng hiệu lực trẻ hóa gấp **50 lần**.

Sàng lọc hàng triệu hợp chất để tìm **thuốc uống** kích hoạt biểu sinh.



Bảng chứng Lâm sàng: Hội chứng Yếu ớt (Aging Frailty)

PHASE 2B CLINICAL TRIAL

Liệu pháp Lomecel-B (Longeveron)

- Tế bào gốc trung mô (MSCs) đồng loài từ người hiến trẻ tuổi.
- Cơ chế nhắm mục tiêu trực tiếp vào tình trạng viêm mạn tính hệ thống.
- Phục hồi và tối ưu hóa chức năng nội mô mạch máu.

Kết quả Thử nghiệm Giai đoạn 2b

- Quy mô nghiên cứu: 148 bệnh nhân cao tuổi mắc hội chứng yếu ớt.
- Ý nghĩa thống kê vượt trội với chỉ số **p=0.0077**.
- Giảm đáng kể các dấu ấn viêm **TNF-α** và **TIE-2 hòa tan** trong máu.

63.4m

Tăng quãng đường đi bộ 6 phút (6MWT) sau 9 tháng

Tái tạo Thần kinh: Bemdaneprocel trong Bệnh Parkinson.

PHASE 1 - 36 MONTHS FOLLOW-UP

Công nghệ BlueRock Therapeutics

- Tế bào tiền thân dopaminergic từ hESC.
- Cấy ghép trực tiếp vào bào sẫm (putamen).

Kết quả Phase 1 (36 tháng)

- Tế bào sống sót và tăng hấp thu dopamine (F-DOPA PET).
- Cải thiện vận động: Giảm 17.9 điểm MDS-UPDRS phần III ở trạng thái 'OFF'.
- Tăng 1 giờ 'Good ON' mỗi ngày.

-17.9 điểm

Cải thiện vận động
MDS-UPDRS (OFF)

<https://www.nature.com/articles/s41586-025-08845-y>

Bài học từ Thất bại: UBX0101 & “Tư duy Cục bộ”

THẤT BẠI PHASE 2 (UNITY BIOTECHNOLOGY)

Thất bại trong điều trị thoái hóa khớp gối: UBX0101 không vượt qua được nhóm giả dược (Placebo) về hiệu quả giảm đau.

- Hiệu ứng Placebo cực lớn:** Các can thiệp tiêm nội khớp thường tạo tâm lý kỳ vọng cao, che mờ hiệu quả thực tế của hoạt chất.
- Dược động học hạn chế:** Thời gian lưu trú của thuốc phân tử nhỏ tại khớp quá ngắn, không đủ để thay đổi bền vững trạng thái tế bào lão hóa.
- Sai lầm tư duy cục bộ:** Chỉ tập trung "sửa chữa cái khớp" mà bỏ qua nền tảng viêm mạn tính toàn thân (*Inflammaging*).

KẾT LUẬN: Cần can thiệp hệ thống thay vì chỉ tập trung vào cơ quan cục bộ.

Khoảng trống Bằng chứng: Sarcopenia & Tái tạo Cơ quan.

THÁCH THỨC HỆ THỐNG

Rào cản trong tái tạo cơ quan lớn và teo cơ toàn thân.

Sarcopenia: Chưa có bằng chứng cấy tế bào vệ tinh hiệu quả bền vững; dinh dưỡng và tập luyện vẫn là cốt lõi.

Tái tạo Tim, Gan, Thận: Bế tắc tại rào cản vi mạch máu (vascularization) và cấu trúc 3D phức tạp.

Thực trạng: Sản phẩm thương mại hiện nay chỉ khu trú ở mô đơn giản, ít mạch máu (Holoclar, MACI).

Thách thức Sản xuất (CMC) & Potency Assays

YÊU CẦU CỦA FDA VỀ POTENCY ASSAYS

Bắt buộc đo lường chức năng (ức chế T-cell, tiết IL-10, IDO) thay vì chỉ đo tỷ lệ sống (viability).

Chiến lược Tối ưu hóa Sản xuất

Lão hóa tế bào: Tế bào tự thân từ người già bị kiệt quệ phiên mã. Xu hướng ưu tiên tế bào đồng loài từ người hiến trẻ.

Chiến lược Priming: Nuôi cấy thiếu oxy, nuôi cấy 3D spheroid để tăng hiệu lực sinh học.



An toàn Sinh học trên Quần thể Người cao tuổi

Cảnh báo về rủi ro đặc thù ở bệnh nhân lão khoa

Các đặc điểm lão hóa sinh học tạo ra rào cản lâm sàng đáng kể, đòi hỏi quy trình giám sát an toàn nghiêm ngặt hơn so với quần thể trẻ.

- Pulmonary Entrapment:** Tế bào bị mắc kẹt tại mao mạch phổi khi truyền tĩnh mạch liều cao.
- Engraftment thấp:** Tế bào khó sống sót trong môi trường mô già hóa khắc nghiệt.
- Nguy cơ muộn:** Cần theo dõi 2-5 năm để loại trừ nguy cơ sinh u (tumorigenicity) và tạo mô lạc chỗ.
- Đa bệnh lý:** Tương tác phức tạp giữa liệu pháp tế bào và các thuốc điều trị mạn tính.

Pháp lý & Vấn nạn Phòng khám Tế bào gốc "Chui"

CẢNH BÁO QUY MÔ TOÀN CẦU

Hơn 700 phòng khám không phép tại Mỹ và hàng ngàn cơ sở toàn cầu bán can thiệp SCRI chưa kiểm chứng.

Quy chuẩn FDA 21 CFR 1271

Mục 361: Miễn trừ IND

Thao tác tối thiểu + Sử dụng tương đồng (Homologous use). Không yêu cầu đăng ký thuốc mới thử nghiệm.

Mục 351: Quản lý như Thuốc

Nuôi cấy tăng sinh hoặc dùng không tương đồng (như SVF toàn thân). **Đòi hỏi IND và nhà máy CGMP.**

Thông điệp: Cảnh giác với quảng cáo 'cải lão hoàn đồng' vô căn cứ.

Tầm nhìn Kinh tế Vĩ mô: "Cổ tức Tuổi thọ"



Tăng 1 năm Healthspan: Tạo thặng dư 38.000 tỷ USD cho kinh tế Hoa Kỳ (Andrew J. Scott, 2021).



Tăng 10 năm Healthspan: Tạo thặng dư kinh tế khổng lồ 367.000 tỷ USD toàn cầu.

Thặng dư Kinh tế tiềm năng (Đơn vị: Nghìn tỷ USD)

\$367.000 tỷ



\$38T

+1 Năm (US)



\$367T

+10 Năm (Toàn cầu)

Đầu tư vào y học lão hóa là giải pháp cứu hệ thống kinh tế khỏi sự sụp đổ của xã hội siêu già hóa.



Thực hành Lâm sàng: Mô hình "Regenerative Geriatrics"

Đánh giá Lão khoa Toàn diện (CGA)

Phân loại suy yếu (Frailty classification) và đánh giá dự trữ sinh học (biological reserve) là bước bắt buộc trước khi chỉ định các can thiệp tế bào.

Mục tiêu:

- Xác định ngưỡng an toàn cho bệnh nhân.
- Tối ưu hóa khả năng đáp ứng điều trị.

Tích hợp đa mô thức

Liệu pháp tế bào/exosomes phải đi đôi với Dinh dưỡng chuyên biệt (Protein, chống oxy hóa) và Phục hồi chức năng vận động.

SPPB (Bộ đánh giá thể chất ngắn)

6MWD (Khoảng cách đi bộ 6 phút)

Cytokine profile (Dấu ấn viêm)

SF-36 (Chỉ số chất lượng cuộc sống)

'Liệu pháp tế bào không phải viên thuốc ma thuật; nó là mũi nhọn trong một hệ sinh thái chăm sóc đa chuyên khoa'.

Kết luận & Thông điệp Gửi tới Hội nghị



Lão hóa là quá trình có thể can thiệp và điều chỉnh được.



MSCs dập tắt 'ngọn lửa' Inflammaging (Viêm lão hoá) qua cơ chế Paracrine.



Aging Frailty (Lão suy) và Parkinson là những triển vọng lâm sàng sáng nhất.



Tuần thủ nghiêm ngặt pháp lý và chuẩn hóa chất lượng tế bào thông qua hoạt lực.



Phát triển Lão khoa Tái tạo bền vững dựa trên y học thực chứng tại Việt Nam.



Trân trọng cảm ơn sự lắng nghe của Quý vị!

PGS. TS. BS. Lê Đình Thanh

Giám đốc Bệnh viện Thống Nhất TP.HCM

Địa chỉ: 01 Lý Thường Kiệt, Quận Tân Bình, TP.HCM

SCI TechUpdate 2026