

# Cần thay nội tạng? Sẽ in lấy



✧ P. NGUYỄN

*In 3D có thể tạo nên mọi thứ, từ đồ chơi, trang sức đến thực phẩm, và chẳng bao lâu nữa còn có thể tạo ra các cơ quan nội tạng người. Giấc mơ viễn tưởng ấy đang trở thành hiện thực.*

Công nghệ in 3D từ thập niên 1980 giờ được dùng để chế tạo mọi thứ, từ bộ phận máy bay đến chân tay giả. Nhưng triển vọng của in sinh học 3D còn lớn hơn: tạo ra mô người nhiều lớp phục vụ cho nghiên cứu, bào chế và thử nghiệm thuốc, và cơ quan nội tạng để thay thế cho người bệnh, chẳng hạn như thận hoặc tuyến tụy. Các cơ quan nội tạng có thể được in từ tế bào của chính bệnh nhân nên sẽ không bị đào thải bởi hệ thống miễn dịch.

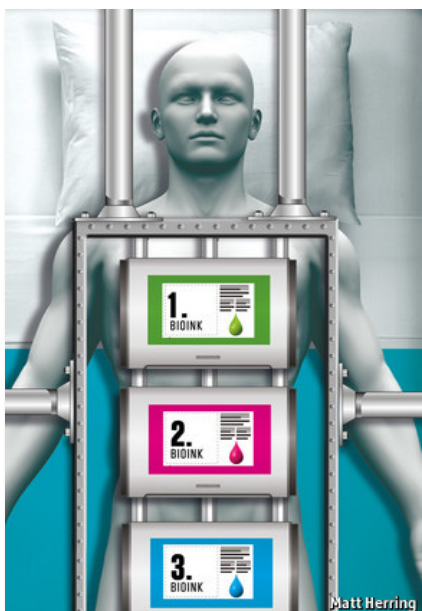
## In từ mô đến nội tạng

Mặc dù rất được quan tâm nhưng việc in nội tạng chỉ mới trở thành hiện thực gần đây. Lý do là việc in bằng tế bào sống phức tạp hơn nhiều so với việc in bằng nhựa hay kim loại. Ý tưởng in cả cơ quan nội tạng từ tế bào người do TS. Forgacs khởi xướng khi thành lập Công ty Organovo, nhưng chưa có lời giải. Tuy nhiên, ông và các nhà mô học hy vọng một ngày nào đó nó sẽ thành hiện thực.

Mùa hè năm 2000, nhà tiên phong trong lĩnh vực này, TS. Thomas Boland bắt đầu thử nghiệm dùng máy in phun Lexmark có sẵn trong phòng thí

nghiệm tại trường Đại học Clemson ở Nam Carolina (hiện ông là giám đốc kỹ thuật y sinh tại Đại học Texas ở El Paso). Lúc đó ông không tìm cách in kết cấu sinh học 3D mà chỉ là in mô hình protein hoặc tế bào hai chiều. Tiềm năng của công nghệ này nhanh chóng lôi cuốn các nhà khoa học khác. Nhiều nhóm nghiên cứu của các phòng thí nghiệm khác nhau bắt đầu phát triển hoặc chỉnh sửa máy in để in tế bào theo ba chiều. Năm 2003, Boland đã nộp đơn xin cấp bằng sáng chế đầu tiên về in tế bào và cộng tác với TS. Forgacs cùng ba đồng nghiệp khác viết bài trên ấn phẩm Trends in BioTechnology tiên đoán trong thế kỷ này "máy in tế bào và nội tạng sẽ được sử dụng rộng rãi như các công cụ nghiên cứu y sinh, giống như kính hiển vi điện tử ở thế kỷ 20". Đến tháng 9/2004, Đại học Manchester ở Anh đã tổ chức Hội thảo quốc tế lần thứ nhất về in sinh học (Bioprinting) và tạo mẫu sinh học (Biopatterning), với 22 diễn giả từ 10 quốc gia.

Khoảng thời gian này, TS. Forgacs bắt đầu phát triển công nghệ sau đó trở thành nền tảng cho Organovo. Ông đã nghĩ ra kỹ thuật có thể in một số



*Giáo sư Alexander Seifalian giới thiệu chiếc mũi "sản xuất" trong phòng nghiên cứu của Bệnh viện Royal Free ở Londond (Anh), ngày 31/3/2014.*



*Đây là một trong nhiều phòng thí nghiệm trên thế giới đang làm việc với ý tưởng phát triển các cơ quan nội tạng người từ tế bào gốc "theo đặt hàng". Tuy cho đến nay mới chỉ có một số ít bệnh nhân được nhận các bộ phận (mũi, tai) và cơ quan nội tạng (tuyến lệ, mạch máu và khí quản) tạo từ phòng thí nghiệm này của Anh, nhưng các nhà nghiên cứu hy vọng họ sẽ sớm có thể cấy ghép nhiều loại bộ phận khác cho bệnh nhân.*

lượng lớn tế bào cùng lúc. Vì các vòi phun nhỏ xíu của máy in phun chỉ cho phép từng giọt tế bào chui qua, TS. Forgacs đã sáng chế ra qui trình in phun trào dùng ống tiêm hoặc ống pipet (ống nhỏ giọt dùng trong phòng thí nghiệm) có lỗ phun rộng hàng trăm micron, nhờ đó có thể phóng ra lượng lớn tế bào ở dạng hình cầu hoặc hình trụ. Pit-tông tự động được dùng để tạo áp lực đẩy các tế bào ra. Tuy qui trình in phun của TS. Forgacs tạo ra kết cấu tế bào lớn một cách nhanh chóng, nhưng tính năng quan trọng của giải pháp in phun là độ phân giải cao, có thể được sử dụng in thật chi tiết và tạo các lớp tế bào mỏng chồng lên nhau.

Nhiều phòng thí nghiệm hiện đang phát triển máy in sinh học có thể in trực tiếp tế bào da lên vết thương. Tại Wake Forest, các nhà nghiên cứu sử dụng máy in kết hợp dùng laser để quét kích thước và chiều sâu của vết thương. Nó tạo ra bản đồ 3D của vết thương để định lượng chất liệu cần dùng, John Jackson, một thành viên của nhóm nghiên cứu da tại Wake Forest giải thích.

Hệ thống của Wake Forest có thể thay đổi kích thước vòi phun và có thể in đến tám loại tế bào khác nhau. Nghiên cứu gần đây trên động vật cho thấy có thể in các lớp và các dạng tế bào một cách chính xác lên trên vết thương. Quá trình này mất khoảng 20-30 phút cho một vết thương rộng khoảng 10 cm vuông và sâu 1cm.

Bệnh nhân bỏng hiện được điều trị bằng cách lấy da từ các vùng khác của cơ thể và cấy ghép lên vết

thương. Nhưng việc lấy da từ cơ thể có hạn, và phải chuẩn bị cho việc cấy ghép. Việc in các tế bào da trực tiếp lên bệnh nhân tiết kiệm thời gian và an toàn hơn nhiều: "*bệnh nhân chính là vườn ươm tốt nhất*". TS. Jackson hy vọng, nếu mọi thứ theo đúng kế hoạch, máy in da có thể sẽ được thử nghiệm lâm sàng trong vòng ba hoặc bốn năm tới.

### In từ dạng phẳng đến khối đặc

Kết cấu mô và nội tạng có độ phức tạp khác nhau nên việc in các cơ quan nội tạng có độ khó cũng khác nhau. Về mặt kiến trúc, các cơ quan dạng phẳng như da hoặc sụn, ít phức tạp hơn so với những dạng hình ống như mạch máu hoặc khí quản. Các cơ quan rỗng không như bàng quang, dạ dày hoặc tử cung, càng phức tạp hơn. Phức tạp nhất là các cơ quan dạng khối đặc như tim, gan hoặc thận, trong đó bao gồm nhiều tế bào và cấu trúc mạch máu phủ khắp.

Cùng mục tiêu tạo ra cơ quan nội tạng để cấy ghép cho người, nhưng có nhiều cách tiếp cận khác nhau, cụ thể là khác nhau về bộ khung và chất liệu sử dụng.

TS. Forgacs cho rằng bất kỳ loại khung nào cũng cản trở đặc tính sinh học tự nhiên của tế bào. Cách tiếp cận của ông là dựa vào khả năng phát triển hình dạng và kết cấu bẩm sinh của tế bào, tương tự quá trình phát triển của phôi thai. Thay cho bộ khung ông sử dụng cái gọi là "*biopaper*", một loại gel nước được in cùng với "*mực sinh học*" và bao quanh khối tế bào. TS. Forgacs gọi qui trình này là in sinh học "*không khung*". Gel không phải là thành phần thuộc mô, nó chỉ đóng vai trò giữ cho chất liệu in dính với nhau cho đến khi các lớp tế bào bắt đầu tự kết nối với nhau. Vì gel có thể tương tác với các tế bào, tốt nhất nên sớm gỡ bỏ nó, thường trong vòng 24 giờ, "*Mục tiêu của chúng tôi là tạo ra thứ mô thuần khiết càng nhanh càng tốt*", theo ông Murphy. Tại Organovo, các nhà khoa học làm điều đó bằng cách chế tạo gel có thể khử bằng hóa học hoặc bóc ra bằng cơ học. Tuy nhiên cũng có người cho rằng gel ít hoặc không có tính nhất quán về kết cấu nên trong một số trường hợp vẫn cần dùng khung, chẳng hạn như mô cứng (xương), đòi hỏi cấu trúc cho độ bền cơ học.

Một trong những thách thức lớn nhất là tạo ra sự lưu thông máu và kết cấu mạch máu cung cấp chất dinh dưỡng và ôxy cho cơ quan nội tạng để chúng có thể tồn tại và phát triển. Đặc biệt là tim và các cơ quan nội tạng dạng đặc khác cần có các mạch máu phủ khắp, gồm các nhánh lớn và các nhánh nhỏ. Đến nay các nhà nghiên cứu đã có thể làm các kết cấu mạch máu đơn giản nhưng chưa làm được mạch máu phức tạp có thể nuôi dưỡng các cơ quan nội tạng dạng đặc.



*Tháng 4/2014, theo BBC, các bác sĩ tại Trung tâm Y tế Wake Forest Baptist ở Bắc Carolina (Mỹ) công bố đã thực hiện cấy ghép cơ quan nội tạng (âm đạo) đầu tiên tạo trong phòng thí nghiệm cho bốn phụ nữ. Cả bốn người đều cho biết chức năng sinh hoạt bình thường.*

Các máy in sinh học có tiềm năng xây dựng một loạt các kênh dẫn vào từng lớp tế bào, và các kênh này có thể được sử dụng để cung cấp máu cho các mô, theo TS. Boland, ông đang nghiên cứu về vấn đề này. Cách tiếp cận của ông là tạo ra những ống rỗng từ huyết tơ (fibrin), một loại protein có tác dụng làm đông máu, được các tế bào chất béo bao bọc. Bên trong ống chứa các tế bào nội mô, loại tế bào hình thành nên mạch máu. Các ống này đóng vai trò như là bộ khung “áp” cho các tế bào (sau khi in ra) qua giai đoạn phát triển. Kết cấu này sau đó được cấy vào chuột, và nếu mọi việc suôn sẻ, sẽ kết hợp với các mô xung quanh. Nếu phương pháp này hiệu quả, Công ty TeVido BioDevices của TS. Boland có thể áp dụng để phát triển bộ phận cấy ghép in sinh học làm từ tế bào mỡ riêng cho các bệnh nhân ung thư vú.

TS. Forgacs hy vọng rằng các nhà khoa học có thể xây dựng các cơ quan nội tạng quan trọng, mặc dù ông không bao giờ tin rằng họ có thể tái tạo một trái tim hay thận với những chi tiết tương tự như những nội tạng hiện hữu trong cơ thể. Thay vào đó ông cho rằng các nhà nghiên cứu nên xem xét xây dựng các kết cấu sinh học vận hành theo cùng cách thức. Những kết cấu này sẽ không giống như các bộ phận của người, ông nói, nhưng chúng có thể thực hiện một số chức năng tương tự.

### Phiên bản thu nhỏ

Organovo hiện đang tiến hành thử nghiệm trên động vật với các mẫu mô, không phải là cơ quan nội tạng. Các kết cấu này hỗ trợ các mô bị hư hỏng làm việc như bình thường đến mức có thể. Ví dụ, mẫu vá cơ tim có thể giúp sửa chữa trái tim sau khi nhồi máu cơ tim. Hoặc miếng vá có thể được sử dụng để bắt cầu qua mạch máu nghẽn. Đây chỉ mới là những nghiên cứu bước đầu và không có kết quả nào được tiết lộ. Công ty sẽ đánh giá một số mô có thể in sinh học như mẫu vá hoặc bộ phận nhỏ, và sau đó chọn một hoặc hai loại có thể tiến hành thử nghiệm lâm sàng, có thể trong vòng năm năm tới.

Ibrahim Ozbolat của Đại học Iowa tin rằng cơ quan thu nhỏ là một bước quan trọng hướng tới việc tạo các cơ quan chức năng đầy đủ, vì chúng có thể thực hiện các chức năng quan trọng nhất, chẳng hạn như điều tiết insulin để giúp các tuyến tụy điều chỉnh mức đường huyết. Các cơ quan nhỏ hoặc các mẫu vá có thể không chữa dứt bệnh nhưng có thể cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Tin tốt là lĩnh vực này đang phát triển rất nhanh. Sự xuất hiện của sản phẩm đầu tiên trên thị trường sẽ khuyến khích nhiều công ty bắt đầu tham gia vào lĩnh vực in sinh học, và từ đó tiếp tục tạo nên những đột phá mới. □

### Chuẩn bị ra thị trường

*Hiện chỉ mới có một số ít công ty đang chuẩn bị thương mại hóa sản phẩm mô in sinh học, Organovo là một trong số đó.*

*Kể từ khi thành lập vào năm 2007, các nhà nghiên cứu tại Organovo (trụ sở ở San Diego) đã thử nghiệm in nhiều loại mô, gồm cả mô phổi, thận và cơ tim. Giờ thì công ty in sinh học 3D thương mại đầu tiên trên thế giới này đang chuẩn bị bước vào giai đoạn sản xuất.*

*Đầu năm nay các mẫu sản phẩm đầu tiên của hãng - lát mô gan người - đã được chuyển giao cho một phòng thí nghiệm bên ngoài để thử nghiệm. Các lát mô này sản xuất chỉ mất khoảng 30 phút, theo Keith Murphy, giám đốc điều hành của công ty. Organovo đặt mục tiêu thương mại hóa sản phẩm vào cuối năm 2014 này. Lát mô gan 3 mm vuông dày 0,5 mm có giá dự kiến trên 2.000 USD, dùng cho phòng thí nghiệm. Nó có vẻ đắt nhưng có thể tiết kiệm cho các công ty dược hàng đồng tiền. Nghiên cứu của Organovo cho thấy các lát gan này đáp ứng với thuốc giống như gan người. Nếu điều này được khẳng định với thử nghiệm bên ngoài, các nhà nghiên cứu có thể sử dụng mô in này để kiểm tra độc tính của loại thuốc mới trước khi quyết định thử nghiệm lâm sàng tốn kém với bệnh nhân.*

