

NANG TÓC - Nguồn tế bào gốc và nguyên liệu cho y học tái tạo

Trần Đặng Xuân Tùng, Lê Thị Bích Phượng, Phạm Thanh Tú

Bệnh viện Đa khoa Vạn Hạnh

Nang tóc là một trong hai cấu trúc duy nhất trong cơ thể người lớn có khả năng thoái hóa, tái tạo và được các nhà khoa học đánh giá là nguồn tế bào gốc (TBG) phù hợp cho lĩnh vực y học tái tạo. Nang tóc đã được chứng minh có ảnh hưởng đến khả năng làm lành vết thương, mạch máu, tăng trưởng thần kinh. Ngoài ra, keratin được sản xuất bởi nang tóc dưới dạng sợi tóc còn cung cấp một nguồn vật liệu sinh học phong phú cho y học tái tạo.

Giải phẫu và sinh lý của nang tóc

Tất cả các nang lông trên cơ thể được hình thành trước khi sinh qua quá trình tương tác mô, trong đó các mô đều có ảnh hưởng đến sự biệt hóa và sự phát triển của nhau. Quá trình sinh học này được gọi là cảm ứng thứ cấp. Một khi những nang này phát triển, sẽ tiếp tục tiến triển qua các chu kỳ hồi quy (nghỉ ngơi và tăng trưởng) trong suốt cuộc đời của chúng [1].

Các giai đoạn tăng trưởng của sợi tóc: sợi tóc được tạo thành qua 3 giai đoạn: tăng trưởng (anagen), tự hủy (catagen) và nghỉ ngơi (telogen). Trong giai đoạn anagen, nang tóc tích cực tạo ra một sợi tóc. Các nang tóc từ da đầu của con người có thể tồn tại trong vài năm, giúp tóc dài ra. Trong khi đó, lông mày và mi có chứa các nang giai đoạn anagen nhưng tương đối ngắn (chỉ trong vài tháng), dẫn đến sự phát triển của lông ngắn trên các vị trí này. Khi chấm dứt giai đoạn anagen, một chu kỳ mới bắt đầu và được đặc trưng bằng giai đoạn catagen (kéo dài khoảng 2 tuần). Trong giai đoạn catagen, sự phát triển của sợi tóc dừng lại và trở thành sợi - gậy ngắn vì hình thái giống cây gậy ngắn ở gốc rễ của nó. Sau catagen, nang tóc tiến triển

sang giai đoạn nghỉ ngơi gọi là telogen, trong đó chất xơ của tóc được giữ lại cho đến giai đoạn anagen sau [2].

Về cấu trúc không gian, nang tóc có thể được chia thành một phần vĩnh viễn ở phía trên và phần mang tính chu kỳ ở thấp hơn. Mặc dù cả hai phần có mặt trong giai đoạn anagen, nhưng phần thấp hơn thoái hóa trong catagen và telogen trước khi tái sinh lại trong giai đoạn anagen tiếp theo. Nang tóc là cơ quan duy nhất có cả quá trình thoái hóa và tái sinh, việc nghiên cứu về quá trình tái sinh ở nang tóc cũng đơn giản hơn các cơ quan khác trong cơ thể người.

Quần thể TBG trong nang tóc: về mặt mô học, nang tóc được tạo thành từ 2 nhóm tế bào là biểu mô và trung mô. Trong nhóm tế bào biểu mô của nang tóc có hai quần thể TBG riêng biệt cho phép tăng trưởng của tóc. Vị trí quần thể gốc của hai nhóm TBG này được gọi là “túi phình” (bulge) và được tìm thấy trong khoang “vĩnh viễn” của nang tóc [3]. Quần thể TBG đầu tiên (còn được gọi là TBG túi phình) là một cụm tế bào nhỏ nằm ở lớp nền của nang lông, bên dưới tuyến bã nhờn. Trong nang tóc của người, các tế bào túi phình có biểu hiện kháng nguyên

bề mặt (marker) Krt15 dương tính, chúng có khả năng tự nhân đôi và biệt hóa thành nhiều loại tế bào, đủ tiêu chí để xác định là TBG đa năng [4]. Các thí nghiệm theo dõi tế bào trong da chuột đã chứng minh rằng trong điều kiện nội mô, TBG biệt hóa tăng sinh tạo ra tất cả các dòng tế bào biểu mô ở dưới lớp nền của nang lông [5]. Trong giai đoạn anagen, tế bào túi phình thoát ra chỗ phình và di chuyển xuống lớp nền của nang lông, nơi chúng tăng sinh và biệt hóa tạo ra các dòng tế bào biểu mô của nang lông.

Quần thể TBG thứ hai cũng được tìm thấy trong “phần phình”, được gọi là TBG melanocyte. TBG này cư trú trong phần “bóng” (hair bulb) của nang tóc trong giai đoạn anagen, nơi chúng tạo ra các hạt sắc tố melanin được chuyển đến các tế bào biểu mô [6]. Các marker như CD200 và CD34 đã được tìm thấy trong quần thể tế bào biểu mô sống ở đó. Đồng thời, các marker như Lgr5 và Gli1 đánh dấu các quần thể của các tế bào biểu mô cũng nằm trong phần “bóng” của nang tóc [4].

Thành phần trung mô trong cấu trúc nang lông là những tế bào nhú da (dermal papilla) được

bao bọc bởi mô liên kết dạng túi. Những tế bào này được bao bọc bởi chất nền biểu mô và nằm ở phần nền của nang lông, tiếp giáp với các lớp tế bào trung mô bên dưới, các cấu trúc tế bào chân tóc này có các đặc tính của TBG trung mô và tương tự nhóm nguyên bào sợi [7].

Nang tóc - Nguồn TBG cho y học tái tạo

Các nghiên cứu gần đây cho thấy, có thể dùng tế bào nang tóc trong cấy ghép tự thân. 90% giai đoạn sinh trưởng của tóc trên da đầu người là trong giai đoạn anagen [8]. Do đó, khi chúng ta thu nhận sẽ có nhiều TBG trong giai đoạn hoạt động [9]. Khi các mẫu mô này được ghép vào da không có tóc hoặc nang không hoạt hóa, chúng có thể kích thích tạo nang lông và sợi lông mới trong biểu mô người nhận. Như vậy, các loại tế bào trung mô cụ thể từ nang tóc có thể tạo sự phát triển tóc mới sau khi cấy ghép vào phần da không có tóc.

Nang lông cũng có đặc tính không sinh miễn dịch, đồng thời các tế bào vỏ da có khả năng tránh bị loại bỏ và phát triển tóc khi ghép trên đối tượng khác. Tính không sinh miễn dịch của chúng được cho là phát sinh từ việc thiếu HLA kháng nguyên lớp I và II, làm cho vỏ nhú và vỏ da có thể là nguồn TBG cho cấy ghép đồng loại [10].

Như đã nêu ở trên, nang lông chân tóc có nhiều loại tế bào, trong đó đáng chú ý là tế bào nhú da trung mô và phần “phình” biểu mô. Ngoài ra, các thành phần khác trong nang tóc cũng có thể tăng sinh cho lớp hạ bì da - nơi chúng có vai trò trong việc hình thành da và tái tạo vết thương. Vì thế, tế bào nhú da có khả năng

thay thế các nguyên bào sợi da để tạo thành thành phần da trong các sản phẩm da nhân tạo. Da nhân tạo là một trong những sản phẩm mô đầu tiên được sử dụng trên lâm sàng và thường bao gồm một lớp hạ bì collagen chứa các nguyên bào sợi da và thành phần biểu mô [4].

Trong cơ chế sinh lý thông thường, các tế bào biểu mô sừng đáp ứng với tín hiệu từ lớp hạ bì, các tế bào tăng sinh, biệt hóa và phân tầng để tạo thành nhiều lớp biểu bì da. Các TBG trong lớp cơ bản của lớp biểu bì là một thành phần quan trọng của da. Những TBG có thể tự tái tạo, tăng sinh biểu mô và đảm bảo thay thế các phần da bị chết. Các phần da nhân tạo có chứa tế bào nhú da hoặc vỏ bọc da thay thế cho các nguyên bào sợi da, có khả năng biệt hóa và phân tầng bình thường. Ngoài ra, các tế bào vỏ nang lông có vẻ vượt trội hơn các nguyên bào sợi da nhờ khả năng tạo ra một lớp màng nền dày. Điều này có thể tăng cường làn da thay thế khi da nhân tạo được sử dụng trong ghép. Bên cạnh đó, tế bào nhú da và tế bào nang tóc còn có nhiều tính năng khác đang được nghiên cứu. Ví dụ, các tế bào nang tóc có khả năng sinh ra collagen. RepliCel Life Sciences hiện đang tiến hành một thử nghiệm trị liệu tự thân giai đoạn I/II ở 28 bệnh nhân bằng cách sử dụng tế bào nang tóc được cô lập từ nang lông để điều trị viêm gân Achilles mạn tính. Khi phân lập từ nang lông và phát triển trong nuôi cấy tế bào, cả hai nhóm tế bào nhú da và tế bào nang tóc đều có tính biệt hóa cao. Trong in vitro, các tế bào có nguồn gốc nang lông này có thể biệt hóa thành các tế bào có nguồn gốc trung mô khác, bao gồm osteoblasts (tế bào tạo xương), adipocytes (tế

bào tạo mỡ), các tế bào cơ trơn và chondrocytes (tế bào tạo sụn). Vì thế, chúng có khả năng cung cấp một nguồn tế bào có thể được sử dụng cho các ứng dụng như tái tạo tim hoặc thay thế xương và sụn trong việc sửa chữa khớp [11].

Ngoài TBG từ phần trung mô của nang tóc, TBG từ phần biểu bì của nang tóc cũng có những đặc tính thú vị. Ví dụ khi bị thương, tế bào biểu bì ở lớp bóng biệt hóa thành tế bào biểu mô nang tóc để giúp thúc đẩy sự lành của biểu mô. Quá trình tương tự xảy ra khi cân bằng nội mô của tuyến nhờn bị xáo trộn, tế bào ở lớp bóng di chuyển và biệt hóa thành tế bào tuyến [12]. Tương tự, những tế bào ở lớp bóng được thêm vào cấu trúc da sinh học để giúp sự phân tầng và cấu trúc biểu mô tốt hơn - đã được dùng trong việc trị loét mạn tính.

Trong những năm gần đây, người ta đã có thể tách những bóng nang tóc có chứa TBG từ những sợi tóc riêng rẽ, do vậy việc sinh thiết da là không cần thiết. Đặc biệt, những TBG từ bóng nang có thể tạo thành nguồn tế bào iPSC (TBG cảm ứng) thuần khiết, điều này có ý nghĩa to lớn trong y học tái tạo. Tuy nhiên, về mặt tối ưu hóa, nhóm tế bào nhú da là nguồn TBG tốt hơn vì đã sẵn biểu hiện các marker Sox2, Klf4 và cMYc94 là những yếu tố giúp tái lập trình tế bào về thời iPSC [13]. Có nghĩa là tế bào nhú da có thể biến thành iPSC với việc biến đổi mỗi gen Oct4.

Tóm lại, nhóm tế bào ở nang tóc có đặc tính ít sinh miễn dịch, dễ tiếp cận, hiệu quả và có khả năng biệt hóa thành nhiều nhóm TBG tiềm năng cao. Tuy nhiên, một nhú da từ một nang lông da đầu chứa trung bình 1300 tế bào.

Do đó, để có thể sử dụng trên lâm sàng, các tế bào đầu tiên phải được tách ra khỏi nang và tăng sinh qua việc nuôi cấy [14].

Keratin - Nguồn nguyên liệu cho y học tái tạo

Keratin là thành phần chính tạo độ vững chắc và dẻo dai của tóc. Có 2 dạng keratin: β -keratin tạo thành vảy sừng và α -keratin tạo thành lông, tóc, móng. β -keratin được tạo thành từ β -sheet structure, còn α -keratin được cấu thành từ α -helices. Keratin có các cầu nối disulfide giúp cho tóc vững chắc trước các tác động từ bên ngoài và ngay cả enzyme trong cơ thể. Mặc dù khó bị phân hủy nhưng quá trình thu nhận keratin lại khá dễ dàng. Nhờ ưu điểm này nên gần đây đã có nhiều nghiên cứu ứng dụng keratin trong y học tái tạo được thực hiện như điều trị vết thương, tổn thương giác mạc...

Từ lâu, keratin được cho là một vật liệu lý tưởng trong điều trị vết thương vì có các đặc tính kháng khuẩn, điều hòa phản ứng miễn dịch, đồng thời cung cấp các yếu tố cần thiết để hạn chế việc tạo thành sẹo, thúc đẩy quá trình cân bằng nội mô, vận chuyển thuốc, điều hòa miễn dịch, thúc đẩy tạo xương [15].

Các nghiên cứu dùng keratin gel thay cho các sản phẩm y khoa cầm máu hiện tại cho thấy, khi xử lý vết thương với keratin gel thể hiện sự hiện diện của nhiều tế bào màng lên mô hạt tốt hơn. Các vật liệu keratin - nano (dạng bột) có tác dụng giảm thời gian đông máu cả trong thí nghiệm in vitro và in vivo. Kết quả này có được là do các tiểu cầu có xu hướng bám dính vào các keratin gel và giúp tạo cục máu đông nhanh hơn. Khi chảy máu chấm dứt là tới giai đoạn sửa chữa tế bào, trong môi

trường vết thương bản hay nhiễm trùng, điều cần thiết là có một phương pháp vừa khu trú nhiễm khuẩn vừa cung cấp kháng sinh cần thiết. Các vật liệu keratin có tác dụng cung cấp kháng sinh một cách chậm rãi bởi đặc tính chống phân hủy của chúng, đồng thời giúp tạo ra các màng kháng khuẩn cho vết thương [16]. Một ví dụ điển hình là các nhà khoa học đã dùng ciprofloxacin trộn với keratose gel để điều trị vết thương, nhờ đó có thể kéo dài tác dụng kháng khuẩn lên tới 10 ngày.

Cơ chế miễn dịch tại chỗ bắt đầu ngay khi xảy ra vết thương, những tế bào bạch cầu đến giúp tiêu diệt vi khuẩn và tiết ra cytokine giúp lành vết thương. Tuy nhiên, điều này cũng kích hoạt quá trình viêm và làm chậm quá trình lành vết thương. Những nghiên cứu gần đây cho thấy, vật liệu sinh học từ keratin ít gây phản ứng viêm miễn dịch, đồng thời lại thúc đẩy sự biệt hóa monocyte trở thành loại đại thực bào M2 có khả năng kháng viêm hơn loại M1 có tính thúc đẩy viêm. Điều này có ý nghĩa quan trọng trong việc giúp hạn chế các phản ứng tạo thành sẹo thần kinh bởi sự tăng phản ứng của các tế bào hình sao sau khi chấn thương tủy sống. Sau chấn thương, chondroitin sulfate proteoglycans được sản sinh bởi các tế bào hình sao để giúp hạn chế tổn thương tế bào tiếp theo. Tuy nhiên, những yếu tố viêm tiết ra bởi đại thực bào M1 làm tăng quá trình hình thành sẹo và điều này không tốt cho quá trình lành của sợi thần kinh. Tuy nhiên, đại thực bào M2 lại giúp hạn chế quá trình tạo sẹo thần kinh, điều này đã được chứng minh trong mô hình in vitro khi dùng vật liệu keratin, tế bào ít xảy ra quá trình tạo sẹo thần kinh hơn. Ngoài ra

keratin còn có các tương tác sinh học điều hòa miễn dịch tế bào Dendritic và các tế bào lympho T [17]. Điều này có ý nghĩa quan trọng trong việc giúp hạn chế các phản ứng tạo thành sẹo thần kinh bởi sự tăng phản ứng của các tế bào hình sao.

Đối với da, tế bào sẹo là những màng sinh học không có tuyến nhờn và nang tóc, trong khi những sẹo trong nội tạng dẫn tới những hậu quả nghiêm trọng như loạn nhịp tim và tình trạng tắc đĩnh sau mổ... Bên cạnh việc giảm sẹo thần kinh, keratin còn có tác dụng giảm sẹo sau những đợt nhồi máu cơ tim. Nghiên cứu cho thấy, 100 μ g keratin gel có khả năng tiết ra 40 pg yếu tố tăng trưởng giúp đẩy nhanh quá trình giảm sẹo [11].

Nhiều giả thuyết còn cho rằng, những cytokines còn lại trong tóc có vai trò kích thích quá trình tăng sinh tế bào giúp giảm tạo sẹo. Đồng thời, các keratin gel còn giúp cho việc tập trung nguyên bào sợi tốt hơn so với các collagen gel, điều này có ý nghĩa giúp hạn chế sự thiếu nguyên bào sợi dẫn tới tình trạng sẹo co rút [12].

Ngoài ra, với đặc tính bền vững, khó bị phân hủy, keratin còn có nhiều ứng dụng trong hồi phục lành xương, thần kinh, sụn và cơ. Những nghiên cứu thúc đẩy việc lành xương hiện nay đang theo hướng cung cấp BMP-2 - một yếu tố tăng trưởng thúc đẩy tạo xương, sụn. Tuy nhiên, phương pháp này hiện chưa có nhiều hiệu quả vì rhBMP-2 không gắn kết lâu được với các vật liệu ghép trong phẫu thuật nên dẫn tới việc hình thành xương mềm hơn xương thật. Nghiên cứu dùng các keratin gel gắn kết yếu tố BMP-2 cho thấy, việc hình thành xương mềm giảm đi phân nửa so với việc dùng collagen. Điều đó có được

là do keratin có tác dụng gắn kết chặt hơn với rhBMP-2 và có khả năng kết dính với các yếu tố tiền tạo xương hơn là với collagen. Các nghiên cứu sâu hơn cho thấy, sau 5 tháng khung keratin vẫn toàn vẹn, ngược lại khung bằng collagen đã hoàn toàn bị phân hủy.

Tóm lại, các nghiên cứu cho thấy vật liệu sinh học bằng keratin có nhiều ưu điểm vượt trội so với vật liệu bằng collagen trong việc làm lành xương và điều trị tổn thương thần kinh ngoại biên. Nó có tiềm năng thay thế việc ghép tự thân (có nguy cơ tai biến khi phải trải qua thủ thuật lấy xương). Các nghiên cứu cũng cho thấy, vật liệu sinh học bằng keratin có tác dụng tốt trong việc giúp thần kinh bị tổn thương hình thành các màng Schwann, tăng sinh tế bào. Cơ chế của việc này vẫn chưa rõ nhưng người ta giả định rằng vẫn còn những yếu tố tăng trưởng đi kèm trong quá trình tách chiết keratin từ nguồn tóc hoặc lông. Ngoài ra, các nghiên cứu dùng keratin làm màng bao sợi thần kinh trong tổn thương thần kinh cho thấy, thời gian dẫn truyền, độ mạnh của dẫn truyền thần kinh đều tốt hơn so với việc không dùng keratin.

Kết luận

Nang tóc là một nguồn TBG và nguyên liệu thực sự độc đáo cho y học tái tạo. Về mặt lý thuyết, cơ quan nhỏ bé này có tiềm năng cung cấp tất cả các tế bào và khung nền cần thiết cho một loạt các ứng dụng trong kỹ thuật mô và y học tái tạo, điều khó có thể thực hiện với các mô và các cơ quan khác. Sự dễ dàng tách chiết TBG, khả năng chuyển đổi sang iPSC và nguồn cung cấp keratin dồi dào làm cho nang tóc trở thành một ứng viên đầy tiềm năng cho y

học tái tạo. Cho đến nay, đã có một số nghiên cứu về sử dụng vật liệu keratin và tế bào nang tóc để thúc đẩy việc làm lành mô bị tổn thương. Tuy nhiên, chúng ta vẫn còn nhiều điều cần nghiên cứu thêm từ nang tóc như khả năng thúc đẩy các quá trình tạo mạch và thần kinh. Thêm nữa, nang tóc còn là một kho tàng thông tin về các cơ chế nội sinh quan trọng của việc sửa chữa mô. Nếu chúng ta dành thời gian để “học” từ nang tóc, nó sẽ giúp chúng ta hiểu hơn về quy trình phối hợp các quá trình sửa chữa và tái sinh phức tạp, làm sáng tỏ cách thức tương tác với các mô trong cơ thể con người.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] I. Sequeira, J.F. Nicolas (2012), “Redefining the structure of the hair follicle by 3D clonal analysis”, *Development*, **139(20)**, pp.3741-3751.

[2] E. Poblet, et al. (2016), “Is the eccrine gland an integral, functionally important component of the human scalp pilosebaceous unit?”, *Exp. Dermatol.*, **25(2)**, pp.149-150.

[3] T. Schepeler, et al. (2014), “Heterogeneity and plasticity of epidermal stem cells”, *Development*, **141(13)**, pp.2559-2567.

[4] K. Kretzschmar, F.M. Watt (2014), “Markers of epidermal stem cell subpopulations in adult mammalian skin”, *Cold Spring Harbor Perspect. Med.*, **4(10)**, doi: 10.1101/cshperspect.a013631.

[5] G. Solanas, S.A. Benitah (2013), “Regenerating the skin: a task for the heterogeneous stem cell pool and surrounding niche”, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **14(11)**, pp.737-748.

[6] N.A. Veniaminova, et al. (2013), “Keratin 79 identifies a novel population of migratory epithelial cells that initiates hair canal morphogenesis and regeneration”, *Development*, **140(24)**, pp.4870-4880.

[7] R.R. Driskell, et al. (2011), “Hair

follicle dermal papilla cells at a glance”, *J. Cell Sci.*, **124(8)**, pp.1179-1182.

[8] Y.G. Kamberov, et al. (2015), “A genetic basis of variation in eccrine sweat gland and hair follicle density”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112(32)**, pp.9932-9937.

[9] C.A. Higgins, et al. (2014), “FGF5 is a crucial regulator of hair length in humans”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111(29)**, pp.10648-10653.

[10] D. Ma, et al. (2017), “In vitro characterization of human hair follicle dermal sheath mesenchymal stromal cells and their potential in enhancing diabetic wound healing”, *Cytotherapy*, **17(8)**, pp.1036-1051.

[11] <https://replicel.com/>.

[12] M. Park, et al. (2015), “Effect of discarded keratin-based biocomposite hydrogels on the wound healing process in vivo”, *Mater. Sci. Eng. C*, **55**, pp.88-94.

[13] R.C. De Guzman, et al. (2013), “Bone regeneration with BMP-2 delivered from keratose scaffolds”, *Biomaterials*, **34(6)**, pp.1644-1656.

[14] P.S. Hill, et al. (2011), “Repair of peripheral nerve defects in rabbits using keratin hydrogel scaffolds”, *Tissue Eng. Part A*, **17(11-12)**, pp.1499-1505.

[15] F. Nunez, et al. (2011), “Vasoactive properties of keratin-derived compounds”, *Microcirculation*, **18(8)**, pp.663-669.

[16] D.C. Roy, et al. (2015), “Ciprofloxacin - loaded keratin hydrogels prevent pseudomonas aeruginosa infection and support healing in a porcine full - thickness excisional wound”, *Adv. Wound Care*, **4(8)**, pp.457-468.

[17] K. Badarinath, et al. (2018), “Interactions between epidermal keratinocytes, dendritic epidermal T-Cells, and hair follicle stem cells”, *Methods in Molecular Biology*, doi: 10.1007/7651_2018_155.