

THÔNG TIN Y HỌC: GIẢI THƯỞNG NOBEL Y HỌC NĂM 2012: NỘI DUNG KHOA HỌC VÀ TRIỂN VỌNG ỨNG DỤNG CỦA NHỮNG PHÁT MINH ĐƯỢC GIẢI

TÓM TẮT

Giải thưởng Nobel về Y học năm 2012 đã được trao cho TS. John Gurdon và TS. Shinya Yamanaka với các công trình nghiên cứu trong lĩnh vực chuyển nhân tế bào soma và nghiên cứu tế bào gốc (TBG). Các nghiên cứu này được thực hiện cách nhau hơn 40 năm, theo hai cách tiếp cận khác nhau, nhưng có điểm chung là đều tái lập trình bộ máy di truyền của tế bào trưởng thành đã biệt hóa, làm cho chúng trở về trạng thái sơ khai của TBG vạn tiềm năng, có khả năng phát triển thành tất cả các loại tế bào cần thiết của một cơ thể. Trên bình diện khoa học, những phát minh này đã làm thay đổi lớn nhận thức của nhân loại về quá trình biệt hóa tế bào và tính uyển chuyển (hay mềm dẻo - plasticity) của trạng thái đã biệt hóa của tế bào. Về ý nghĩa thực tiễn trong lĩnh vực y học, bằng nhiều phương pháp, các nhà khoa học này có thể tạo ra tế bào vạn tiềm năng giống TBG phôi, có đặc điểm di truyền phù hợp với người bệnh. Từ những tế bào này, có thể tạo ra các tế bào và mô mới để chữa bệnh bằng liệu pháp TBG và y học tái tạo, vượt qua được khó khăn về thiếu tế bào, mô, tạng để cấy ghép. Tuy nhiên, vẫn còn một số trở ngại kỹ thuật cần vượt qua để có thể ứng dụng vào điều trị bệnh cho người. Hơn thế nữa, ngay cả khi có thể ứng dụng được, các tế bào này cũng có giới hạn nhất định. Bài viết này giới thiệu nội dung khoa học và triển vọng ứng dụng trong y học từ những thành tựu của giải Nobel Y học năm 2012, đồng thời phân tích một số hạn chế của các loại tế bào được tạo ra bằng phương pháp này và một số vấn đề kỹ thuật còn cần được giải quyết.

* Từ khóa: Giải Nobel Y học 2012; Tái lập trình tế bào; Tế bào vạn tiềm năng.

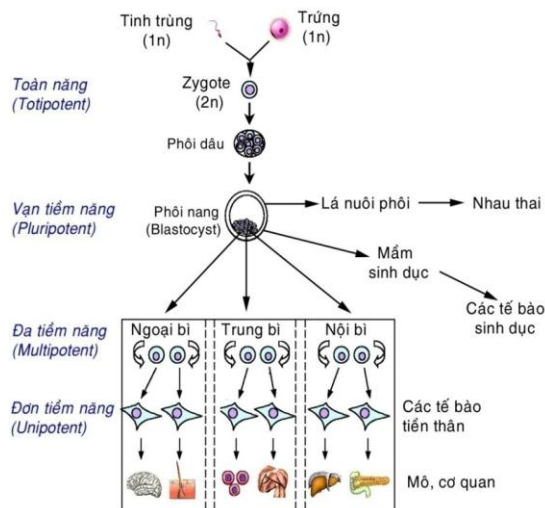
MỞ ĐẦU

Tất cả các tế bào trong cơ thể mỗi người đều có cùng nguồn gốc từ một tế bào ban đầu là zygote, được hợp nhất từ tinh trùng của người cha và trứng của người mẹ. Zygote là tế bào toàn năng, từ đây phân chia tạo ra nhiều thế hệ tế bào con cháu. Mỗi loại tế bào con cháu sẽ thực hiện một chức năng sinh lý khác nhau trong hoạt động sống của cơ thể.

Có hai hiện tượng thường xuyên diễn ra trong suốt quá trình hình thành và phát triển của phôi, thai và cơ thể là sự tăng lên về số lượng và chủng loại tế bào, được thực hiện bởi hai quá trình tương ứng là tăng sinh (proliferation) và biệt hoá (differentiation). Tăng sinh là hiện tượng

các tế bào phân chia làm tăng số lượng tế bào. Biệt hoá là hiện tượng các tế bào sinh ra có cấu trúc và chức năng không giống với tế bào đã sinh ra nó, làm xuất hiện loại tế bào mới. Quá trình biệt hoá biến tế bào thành tế bào chuyên biệt để thực hiện các chức năng chuyên trách trong cấu tạo và chức năng của mô, cơ quan và cơ thể. Cơ thể có hàng trăm loại tế bào chuyên biệt khác nhau; mỗi loại tế bào được tạo ra theo một con đường biệt hoá riêng và tất cả con đường ấy đều có chung xuất phát điểm là tế bào trứng được thụ tinh ban đầu, sau đó toả dần ra thành nhiều nhánh và số nhánh tăng dần lên trong quá trình phát triển từ phôi thành cơ thể trưởng thành.

Khả năng một tế bào ban đầu phân chia, tạo ra các tế bào cuối cùng có chức năng sinh lý khác nhau được gọi là tiềm năng biệt hóa của tế bào. Tế bào càng nhiều tiềm năng, càng có thể tạo ra nhiều loại tế bào khác nhau. Những tế bào ít tiềm năng chỉ có thể tạo ra một vài kiểu tế bào chức năng nhất định. Những tế bào không tiềm năng, không phân chia, không tạo ra thêm tế bào nào khác nữa mà chỉ thực hiện một chức năng chuyên biệt như hồng cầu vận chuyển oxy và khí carbonic; tế bào thần kinh đảm trách sự dẫn truyền xung thần kinh; tế bào cơ có chức năng cơ giãn...



Hình 1: Tiềm năng biệt hóa của các tế bào [4].

Nghiên cứu di truyền biểu sinh (epigenetics) cho thấy, hầu hết tế bào trong cơ thể đều có đủ bộ gen di truyền giống như của zygote để điều khiển hoạt động xây đắp và vận hành cơ thể. Tuy nhiên, khi tế bào đã biệt hoá và trở nên chuyên biệt, các gen không cần thiết cho hoạt động của tế bào bị tắt đi không hoạt động nữa. Ví dụ, các tế bào của phổi không cần sử dụng gen điều khiển phản ứng hoá học để khử độc như tế bào gan

hoặc tế bào xương không cần các sợi tham gia co bóp như của tế bào cơ. Khi các gen bị tắt, tế bào sẽ mất đi khả năng chuyển thành loại tế bào có chức năng khác, không theo lộ trình biệt hoá của nó nữa. Tế bào càng biệt hoá, càng nhiều gen bị tắt đi và càng ít khả năng chuyển đổi thành loại tế bào khác. Thông thường, một tế bào đã biệt hoá theo một con đường nào đó sẽ không còn khả năng quay trở lại thành tế bào ít biệt hoá hơn như tế bào đã sinh ra nó hay chuyển qua con đường biệt hoá khác để hình thành loại tế bào khác nữa. Điều này đã được Corrad Hal Waddington (1957) ví tế bào chưa biệt hóa như tảng đá ở trên đỉnh núi, khi biệt hóa, nó lăn theo sườn núi xuống thung lũng và nằm yên ở đáy thung lũng trong trạng thái tế bào đã biệt hóa. Do vậy, việc đảo ngược trạng thái của tế bào đã biệt hóa thành tế bào chưa biệt hóa chẳng khác nào dịch chuyển tảng đá từ đáy thung lũng ngược lên đỉnh núi [5].

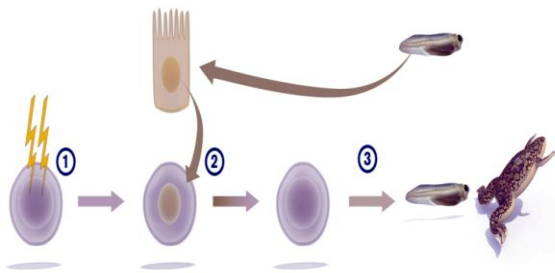
TÁI LẬP TRÌNH NHÂN TẾ BÀO SOMA ĐÃ BIỆT HÓA

Mặc dù những nhận thức trên về quá trình biệt hóa tế bào và trạng thái đã biệt hóa của tế bào đã có lúc được coi như chân lý. Tuy nhiên, vẫn có nhiều nhà khoa học tiến hành thí nghiệm nhằm tìm hiểu kỹ hơn nữa về vấn đề này. Năm 1952, Robert Briggs và Thomas King đã phát triển công nghệ chuyển nhân tế bào soma đã biệt hóa và chưa biệt hóa vào trứng đã thụ tinh, sau đó loại bỏ nhân của loài ếch *Rana pipien*. Các tác giả này chọn ếch vì trứng to, dễ thao tác và phôi của chúng phát triển bên ngoài không cần tử cung. Khi chuyển nhân của tế bào lấy từ phôi vào bào tương của trứng đã loại bỏ nhân, trứng này phát triển thành

nòng nọc. Ngược lại, lấy nhân của tế bào đã biệt hóa hơn chuyển vào bào tương của trứng đã loại bỏ nhân thì họ không tạo ra được nòng nọc. Từ đó, các tác giả kết luận: có những biến đổi không phục hồi trong nhân của tế bào đã biệt hóa, làm mất tiềm năng phát triển của tế bào [5].

1. Công trình của Gurdon.

Năm 1962, John Gurdon tiến hành nghiên cứu trên loài ếch *Xenopus laevis*, trong đó, ông loại bỏ nhân của trứng ếch bằng phương pháp chiếu tia tử ngoại rồi chuyển nhân của tế bào đã biệt hóa là tế bào biểu mô ruột của nòng nọc vào trứng đã loại bỏ nhân đó, kết quả đã tạo ra được nòng nọc biết bơi. Điều này cho thấy thông tin di truyền cần thiết để tạo ra tế bào biệt hóa khác nhau của cả cơ thể ếch còn nguyên vẹn trong nhân của một tế bào biểu mô ruột và có thể tái lập trình được thông tin di truyền trong nhân của tế bào đã biệt hóa về trạng thái sơ khai như tế bào vạn tiềm năng của phôi nguyên thủy.



Hình 2: Thí nghiệm của John Gurdon: (1) phá hủy nhân của trứng ếch bằng tia tử ngoại; (2) chuyển nhân của tế bào biểu mô ruột đã biệt hóa của nòng nọc vào trứng đã loại bỏ nhân; (3) trứng chuyển nhân phát triển thành nòng nọc biết bơi bình thường [5].

Phát minh của Gurdon đã làm thay đổi cơ bản nhận thức về nhân của tế bào soma đã biệt hóa vẫn có khả năng điều khiển sự phát triển của tế bào thành tất cả tế bào soma và mô khác nhau sau khi đặt vào môi trường nguyên sinh chất của trứng.

2. Các bước phát triển của công nghệ tái lập trình nhân tế bào bằng chuyển nhân.

Phát minh của Gurdon đã mở ra một lĩnh vực nghiên cứu mới với trọng tâm là kỹ thuật chuyển nhân tế bào soma nhằm tìm hiểu quá trình tái lập trình tế bào và tế bào biến đổi như thế nào trong quá trình biệt hóa. Năm 1997, động vật nhân bản vô tính đầu tiên là cừu Dolly được tạo ra bằng kỹ thuật chuyển nhân tế bào soma dựa trên nền tảng kỹ thuật của Gurdon với một số cải tiến kỹ thuật quan trọng, trong đó, nhân được chọn để chuyển là nhân tế bào biểu mô tuyến vú để cho thích hợp hơn trong giai đoạn sớm của phát triển phôi của động vật có vú. Sau cừu Dolly, hàng loạt động vật có vú đã được nhân bản vô tính như chuột nhắt, bò, lợn, mèo... Nghiên cứu thú vị của Hochedlinger và Jaenisch (2002) chuyển nhân tế bào lympho T hoặc B đã biệt hóa, đồng thời cũng đã trải qua quá trình tái sắp xếp gen liên quan đến tạo kháng thể đặc hiệu hoặc tạo thụ thể của tế bào lympho T đặc hiệu với kháng nguyên, đã cho bằng chứng xác đáng là vẫn có thể tái lập trình cả tế bào đã biệt hóa sâu như vậy để tạo ra chuột nhân bản vô tính hoàn chỉnh [1].

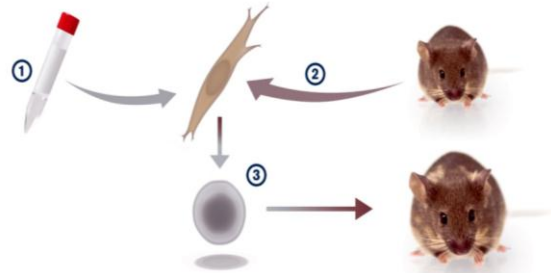
**TỔNG LỘP TRÌNH NGUYÊN VỌNG CỐ TỐ
BÀO SOMA ĐỂ BIẾT HÓA THÀNH TẾ
BÀO VẠN TIỀM NĂNG**

Phát minh của Gurdon chỉ ra rằng có thể tái lập trình nhân của tế bào soma đã biệt hóa sau khi đặt vào trong môi trường nguyên sinh chất của trứng đã loại bỏ nhân; giới khoa học tiếp tục theo đuổi việc trả lời câu hỏi liệu có thể tái lập trình cả tế bào nguyên vẹn đã biệt hóa trở lại trạng thái rất non chưa biệt hóa hay không? Khi đó, nhiều nhà khoa học cho rằng, điều này là không thể vì cần có sự tái sắp xếp vô cùng phức tạp bên trong tế bào mới có thể mở khóa cho trạng thái biệt hóa của tế bào. Khi mọi người đã biết về TBG phôi vạn tiềm năng được phân lập và nuôi cấy theo phương pháp của Martin Evans (Giải Nobel Y học năm 2007), cũng là lúc Yamanaka tập trung vào nghiên cứu tái lập trình tế bào thành trạng thái vạn tiềm năng.

1. Công trình của Yamanaka.

Nhóm nghiên cứu của Yamanaka tập trung vào tìm hiểu các yếu tố quan trọng quyết định trạng thái vạn tiềm năng của TBG phôi vạn tiềm năng. Kế thừa thành tựu từ chính phòng thí nghiệm của mình cũng như từ những phòng thí nghiệm khác, Yamanaka biết có rất nhiều yếu tố phiên mã biểu hiện ở TBG phôi vạn tiềm năng, trong số đó có những yếu tố đã biết rõ và một số yếu tố còn đang nghi ngờ về vai trò của chúng trong việc duy trì trạng thái vạn tiềm năng của tế bào. Hơn nữa, nghiên cứu của Tada và CS (2001) cho thấy, có thể cảm ứng được tế bào soma thành tế bào vạn tiềm năng sau khi lai TBG phôi vạn tiềm năng với tế bào soma [2]. Từ đó, Yamanaka chọn 24 yếu tố phiên mã của TBG phôi làm đối tượng khảo sát. Trong một nghiên cứu hết sức ngoạn mục, toàn bộ 24 gen mã hóa các yếu tố phiên mã này được đưa vào nguyên bào sợi phân lập từ da chuột

nhất, cho thấy một số tế bào được chuyển gen phát triển thành các colony có những đặc điểm giống TBG phôi vạn tiềm năng. Bằng cách giảm dần từng gen trong số những gen này, cuối cùng Yamanaka đã xác định được chỉ cần tổ hợp 4 yếu tố phiên mã (Myc, Oct3/4, Sox2 và Klf4) đủ để cảm ứng nguyên bào sợi của chuột nhất thành TBG vạn tiềm năng và ông gọi các tế bào này là TBG vạn tiềm năng cảm ứng (induced pluripotent stem cell - tế bào iPS). Bằng thử nghiệm sinh u quái cho thấy, tế bào iPS có thể phát triển thành nhiều loại tế bào khác nhau và có thể phát triển thành mô sau khi tiêm vào phôi nang tạo ra chuột khảm (chimera) [3]. Tuy nhiên, ở loạt thí nghiệm đầu tiên, các tác giả không thấy chúng phát triển thành tế bào mầm sinh dục. Một năm sau, bằng cách thay đổi hệ thống chọn lọc tế bào, nhóm nghiên cứu của Yamanaka cũng như các nhóm nghiên cứu khác của Rudolph Jaenisch và Konrad Hochedlinger đã thu được cả dòng tế bào mầm sinh dục [5].



Hình 3: Thí nghiệm của Yamanaka: Sử dụng tổ hợp 4 yếu tố phiên mã Myc, Oct3/4, Sox2 và Klf4 (1) đưa vào nguyên bào sợi nuôi cấy được phân lập từ da chuột nhất bao tử hoặc chuột nhất đã trưởng thành (2) đều tạo ra được các tế bào vạn tiềm năng có thể phát triển thành u quái hoặc tham gia phát triển thành các mô trong cơ thể chuột khảm

(3). Các tế bào sau chuyển gen này được gọi là TBG vạn năng cảm ứng - tế bào iPS [5].

2. Các bước phát triển của công nghệ tái lập trình tế bào nguyên vẹn bằng chuyển gen.

Phát minh của Yamanaka về tế bào iPS thực sự là một khám phá mang tính nền tảng, cho thấy có thể tái lập trình một tế bào soma nguyên vẹn đã biệt hóa thành tế bào vạn năng. Phát minh này đã mở ra một lĩnh vực nghiên cứu hoàn toàn mới. Vào năm 2007, cả nhóm nghiên cứu của Yamanaka và James Thompson đều thành công trong việc cảm ứng tạo ra tế bào iPS người. Trong thí nghiệm với tế bào người, nhóm nghiên cứu của Yamanaka sử dụng tổ hợp 4 yếu tố được phát hiện ra trước đó (Myc, Oct3/4, Sox2 và Klf4), còn nhóm của Thompson sử dụng một tổ hợp khác gồm Lin28, Nanog, Oct4 và Sox2.

Công nghệ tạo tế bào iPS được cải tiến và đơn giản hóa để có thể áp dụng trong nhiều phòng thí nghiệm trên thế giới. Trong số những cải tiến kỹ thuật, có cải tiến về phương thức chuyển gen vào tế bào không dùng vector là retrovirus, tránh được nguy cơ cài gen ngẫu nhiên vào bộ gen làm mất kiểm soát của một số gen dẫn đến sinh ung thư. Việc chuyển gen hiện nay có thể thực hiện bằng hệ thống chuyển gen không tích hợp vào bộ gen của tế bào chủ. Qua nghiên cứu chuyển gen vào các tế bào khác nhau cho thấy có những tế bào không cần phải chuyển cả 4 gen, ví dụ: chỉ cần chuyển một mình gen Oct4 vào TBG thần kinh của chuột nhất trường thành là cảm ứng được thành tế bào iPS. Bên cạnh chuyển gen, sử dụng hóa chất gây cảm ứng thay

thế cho các yếu tố phiên mã cũng thu được kết quả ở một số trường hợp nhất định [5].

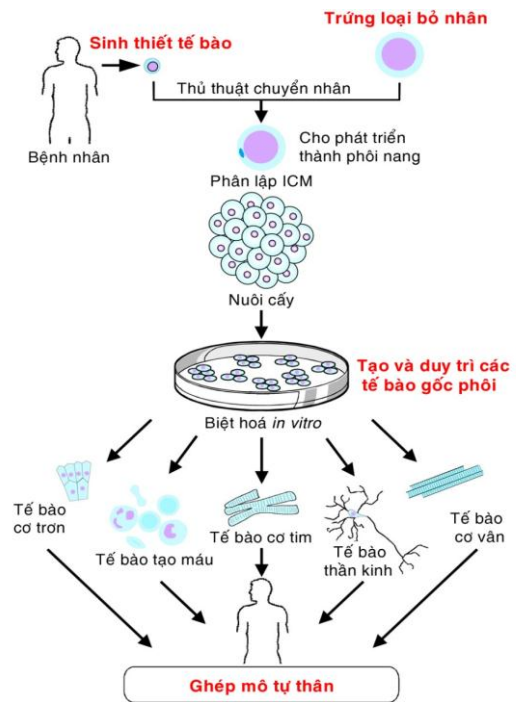
TRIỂN VỌNG ỨNG DỤNG Y KHOA

Các công trình nghiên cứu của Gurdon và Yamanaka có triển vọng ứng dụng chung cho điều trị bệnh, giúp tạo ra nguồn TBG có đặc điểm di truyền phù hợp với người bệnh cần điều trị bằng TBG.

1. Nhân bản vô tính để điều trị.

Bản chất của nhân bản vô tính để điều trị là chuyển nhân tạo TBG phôi đặc hiệu với bệnh nhân (BN) để điều trị bệnh cho chính người đó dựa trên nền tảng kỹ thuật của Gurdon. Để điều trị cho BN cần lấy nhân từ một tế bào soma nào đó của BN (ví dụ nhân của nguyên bào sợi ở da BN); chuyển nhân của nguyên bào sợi của BN vào trứng của một người cho trứng nào đó đã loại bỏ nhân, kích thích cho phát triển thành cấu trúc giống phôi nang (hay phôi nhân bản vô tính). Phá huỷ phôi này, thu hoạch tế bào của khối tế bào bên trong chính là TBG phôi. Các tế bào này có đặc điểm di truyền giống với BN (vì toàn bộ chất liệu di truyền trong nhân được lấy từ một tế bào soma của BN). BN có mô hay cơ quan nào đó bị tổn thương và/hoặc mất chức năng, tiến hành biệt hoá TBG phôi đặc hiệu của BN thành các tế bào, mô ấy để chữa bệnh. Các tế bào và mô mới tạo ra hoàn toàn khỏe mạnh, khi được ghép vào BN, sẽ bổ sung hoặc thay thế cho tế bào, mô cũ đã bị tổn thương và/hoặc mất chức năng mà không hề bị hệ thống miễn dịch tấn công (vì không có sự khác biệt về di truyền giữa tế bào hay mô ghép với BN).

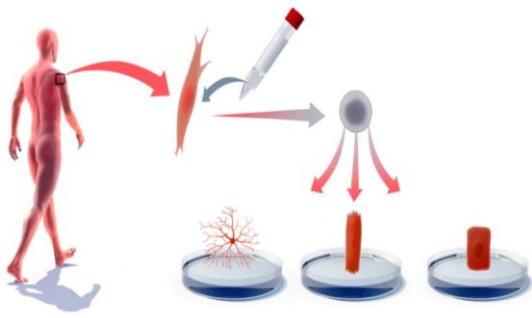
Với cách làm như trên, chúng ta hy vọng, về lý thuyết, có thể sửa chữa được bất kỳ tế bào, mô và cơ quan nào bị tổn thương, mở ra triển vọng cứu chữa được vô số bệnh mà cho tới nay y học còn chưa giải quyết được. Đái tháo đường tít I, đột quỵ não, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, suy gan, suy thận và một số bệnh tự miễn khác là những bệnh đang được ưu tiên tập trung nghiên cứu ứng dụng TBG. Quả thật, đây là hy vọng to lớn mà nhân loại đang mong chờ các nhà khoa học thành công trong lĩnh vực này. Cũng chính vì kỳ vọng lớn đó và sức ép từ các cuộc chạy đua trong khoa học (và có thể cả tiền tài và danh vọng) đã khiến cho GS. Hwang của Hàn Quốc vội vã công bố kết quả ngụy tạo mà họ chưa thực sự đạt đến, khiến cả thế giới hy vọng rồi thất vọng. Bên cạnh đó, vấn đề mà dư luận thế giới quan tâm đòi hỏi các nhà quản lý ở những quốc gia cần có biện pháp theo dõi chặt chẽ hoạt động này là: từ phôi nhân bản vô tính tạo ra bằng kỹ thuật chuyển nhân, thay vì hủy đi để thu thập TBG phôi dùng cho điều trị, nếu đem phôi ấy đặt vào tử cung của một người phụ nữ mang thai họ sẽ sinh ra người nhân bản vô tính (cloned human) như cách người ta đã tạo ra cừu Dolly.



Hình 4: Phương pháp nhân bản vô tính điều trị [4].

2. Tạo tế bào iPS của BN.

Bằng công nghệ của Yamanaka cho phép tạo ra tế bào iPS của BN làm nguyên liệu biệt hóa thành tế bào chức năng như tế bào thần kinh, tế bào cơ, tế bào tiết insulin... để nghiên cứu mô hình sinh bệnh, thử thuốc cho BN hoặc sử dụng để cấy ghép chữa bệnh. Đây là triển vọng thu hút sự chú ý lớn nhất của dư luận, vì công nghệ này cho phép vượt qua trở ngại trên phương diện đạo đức có liên quan đến TBG phôi và nhân bản vô tính.



Hình 5: Phương pháp tạo tế bào iPS để điều trị [5].

Nhờ triển vọng hấp dẫn trên, đã có quan điểm cho rằng những thành tựu này một khi được hoàn thiện, áp dụng được thường quy vào chữa bệnh cho người thì các loại TBG khác trở nên lạc hậu và thậm trí là loại bỏ do không cần thiết nữa. Điều này có lẽ không hoàn toàn đúng. Trên thực tế, cho đến khi có được các loại TBG này để sử dụng cho điều trị bệnh, việc có thêm loại TBG phù hợp với BN để điều trị, giúp thầy thuốc có thêm lựa chọn điều trị cho BN chứ không phải TBG được tạo ra theo cách của các nhà khoa học này “ưu việt tuyệt đối”, có khả năng thay thế tất cả TBG khác đã biết. Trên thực tế, nguyên liệu TBG đóng vai trò như một nhóm thuốc đặc biệt để chữa bệnh, có thuốc có nguồn gốc tự nhiên, có thuốc có nguồn gốc tổng hợp nhân tạo, việc lựa chọn thuốc nào thích hợp nhất còn tùy thuộc vào loại bệnh gì và cơ quan phủ tạng nào bị bệnh. Tương tự, ngay cả khi có tất cả TBG trong tay, người thầy thuốc cần cân nhắc dùng TBG tủy xương, TBG dây rốn, TBG mô mỡ, TBG vùng rìa giác mạc... hay TBG nhân tạo còn tùy thuộc vào chỉ định chữa bệnh gì. Không phải bệnh gì cũng có thể dùng TBG nhân tạo để chữa bệnh. TBG

nhân tạo chỉ thực sự là “cứu cánh” cho những người tại thời điểm bị bệnh cần TBG để điều trị khi không có nguồn TBG nào khác phù hợp với mình (do trước đó không có cơ hội cất giữ TBG tự nhiên khác hoặc nguồn TBG khi đó đã bị bệnh và không có người nào phù hợp sinh học với mình để xin TBG chữa bệnh).

KẾT LUẬN

Các công trình nghiên cứu có liên quan đến TBG được trao giải thưởng Nobel về Y học năm 2012 là những nghiên cứu đặc biệt xuất sắc. Trên phương diện ứng dụng trong điều trị y khoa, dựa trên nền tảng khoa học từ các công trình này, có thể tạo ra nguồn TBG có đặc điểm di truyền phù hợp với người bệnh để điều trị. Tuy nhiên, cho đến thời điểm hiện tại, những công trình này vẫn còn ở mức “có đóng góp to lớn cho hiểu biết của nhân loại” đúng như tuyên bố của Hội đồng Trao giải Nobel. Vẫn còn rất nhiều rào cản kỹ thuật cần vượt qua mới có thể ứng dụng những kỹ thuật này vào việc tạo ra TBG nhân tạo để điều trị bệnh cho người một cách thường quy như ứng dụng của một số loại TBG đã biết khác (đặc biệt là khía cạnh an toàn của loại TBG này khi dùng để điều trị bệnh).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hochedlinger K, Jaenisch R. Monoclonal mice generated by nuclear transfer from mature B and T Donor cells. *Nature*. 2002, 415. pp.1035-1038.
2. Tada M, Takahama Y, Abe K, Nakatsuji N, Tada T. Nuclear reprogramming of somatic cells by in Vitro hybridization with ES cells. *Curr Biol*. 2001, 11, pp.1553-1558.

3. *Takahashi, K, Yamanaka, S.* Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006, 126, pp.663-676.

4. *Wobus AM, Boheler KR.* Embryonic Stem Cells: Prospects for developmental. *Physiol Rev.* 2005, 85, pp.635-678.

5. The 2012 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Advanced Information. Nobelprize.org (truy cập ngày 25 Oct 2012).

Lê Văn Đông tổng hợp

Ngày nhận bài: 30/9/2012

Ngày giao bản thảo in: 16/11/2012

