CUỘC THI SÁNG TẠO TẾ BÀO GỐC 2026
LẦN THỨ 11 | CHỦ ĐỀ: TẾ BÀO GỐC & AI
MĐT: 419
GREY CELL
ĐƠN VỊ TỔ CHỨC
ĐƠN VỊ TÀI TRỢ

ỨNG DỤNG MẠNG THỊ GIÁC MÁY TÍNH HỌC SÂU PHÂN TÍCH BIẾN THIÊN HÌNH THÁI HỌC TẾ BÀO SỐNG KHÔNG XÂM LẤN NHẰM PHÁT HIỆN SỚM HIỆN TƯỢNG LÃO HÓA (SENESCENCE) Ở TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ (MSC)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tế bào gốc trung mô (MSC) được nghiên cứu rộng rãi nhất trong y học tái tạo và liệu pháp tế bào nhờ khả năng điều hòa miễn dịch và biệt hóa đa dòng. Tuy nhiên, một liều điều trị lâm sàng cần số lượng tế bào rất lớn, MSC buộc phải được tăng sinh in vitro qua nhiều lần cấy chuyền khiến tế bào đi vào trạng thái lão hóa sao chép, kéo theo thay đổi hình thái, suy giảm khả năng tăng sinh, biệt hóa và điều hòa miễn dịch. Đối với liệu pháp tế bào, tế bào lão hóa có thể làm giảm hiệu quả và đặt ra nguy cơ về an toàn, vì vậy việc kiểm tra và đánh giá chính xác mức độ lão hóa của MSC trước khi đưa vào sử dụng là yêu cầu bắt buộc.

Các phương pháp tiêu chuẩn (nhuộm SA-β-gal, qPCR/Western blot định lượng p16INK4a/p21, Flow cytometry) có 3 nhược điểm lớn:

1. Phá hủy/gián đoạn mẫu nên chỉ kiểm tra được trên một phần tế bào đại diện.
2. Tốn thuốc thử, nhân công và thời gian.
3. Chỉ cho kết quả tại một thời điểm, không theo dõi liên tục được.

➜ Một giải pháp mang tính định lượng, nhanh, không nhuộm (label-free) và không phá hủy mẫu là một nhu cầu cấp thiết

II. MỤC TIÊU

Mục tiêu chung: Xây dựng và đánh giá quy trình thị giác máy tính học sâu không nhuộm, không xâm lấn để định lượng và phát hiện sớm lão hóa MSC từ ảnh hiển vi.

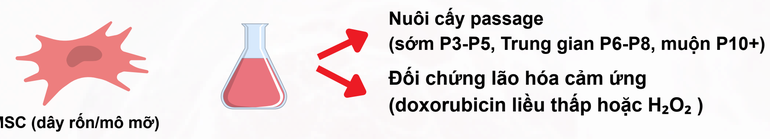
Mục tiêu cụ thể:

1. Xây dựng bộ ảnh MSC ở nhiều passage và nhãn lão hóa từ SA-β-gal cùng dấu ấn bổ trợ.
2. Phân đoạn tế bào và đặc trưng: diện tích, độ dàn trải, độ giãn dài, tỷ lệ nhân/bào tương, kết cấu bào tương.
3. Xác định mối tương quan với SA-β-gal, p16/p21 và số lần nhân đôi quần thể (PDL).
4. Phát triển mô hình dự đoán và Chỉ số lão hóa (0–1); đánh giá cảnh báo sớm, khả năng khái quát hóa sang donor mới.
5. Đóng gói thành công cụ mã nguồn mở dễ sử dụng.

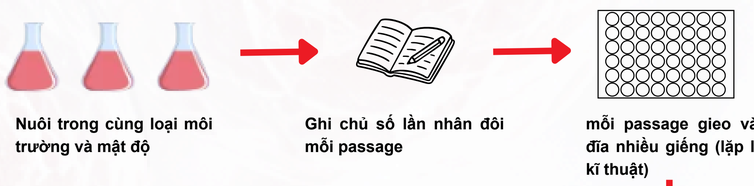
III. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ BỐ TRÍ THÍ NGHIỆM

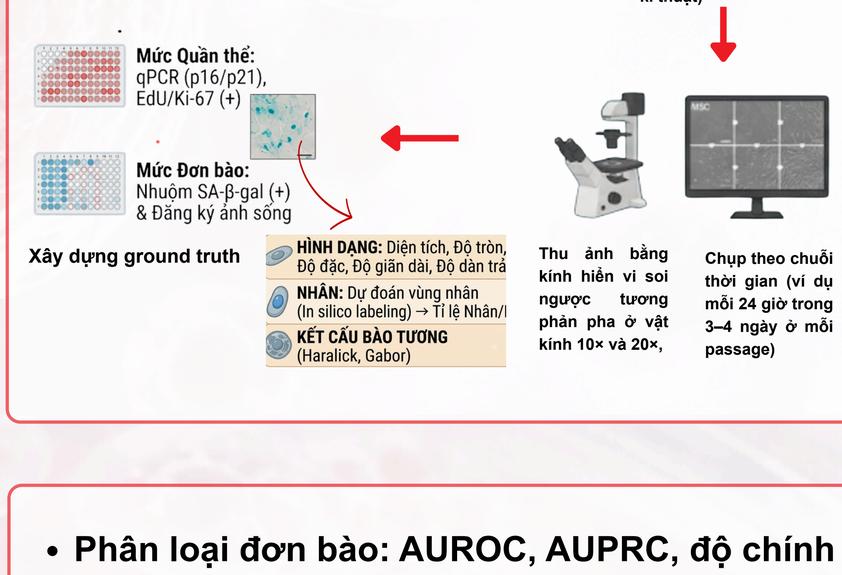
THÍ NGHIỆM TẾ BÀO

1. Đối tượng nghiên cứu



2. Nuôi cấy và thu nhận ảnh

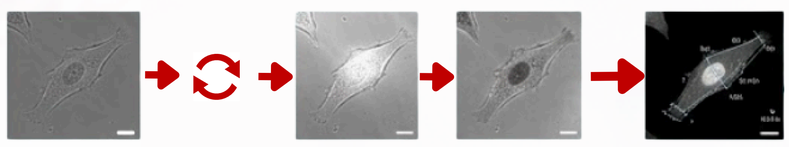




THIẾT KẾ AI

1. Tiền xử lý

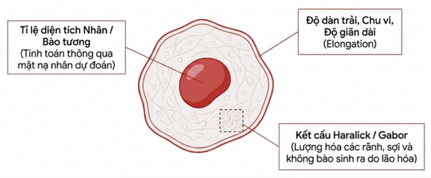
Hiệu chỉnh nền, chuẩn hóa cường độ, tăng cường dữ liệu (xoay, lật, thay đổi độ sáng/tương phản, làm mờ nhẹ) để mô hình bền vững với khác biệt về kính hiển vi và điều kiện chụp



2. Phân đoạn thể hiện

So sánh Cellpose và YOLOv8-seg. Đánh giá bằng AP ở các ngưỡng IoU, F1 và sai số của diện tích phân đoạn so với chú thích tay.

3. Trích xuất đặc trưng hình thái đơn bào



Ngữ cảnh: mật độ cục bộ , số lân cận, số tua bào tương.

4. Mô hình phân loại đơn bào

(i) Mô hình nền bằng đặc trưng thủ công với Random Forest hoặc Gradient Boosting	(ii) CNN trên ảnh cắt từng tế bào, theo hướng của Deep-SeSMo	(iii) Vision Transformer tinh chỉnh từ mô hình tiền huấn luyện.

5. Mô hình chuỗi thời gian và chỉ số lão hóa

Tổng hợp phân bố đặc trưng/embedding của quần thể tế bào ở mỗi thời điểm/ passage thành một vectơ, đưa vào LSTM hoặc Transformer chuỗi thời gian nhằm:

a. Ước tính chỉ số lão hóa liên tục

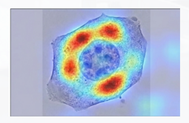
b. Dự đoán tỉ lệ SA-β-gal dương tính và PDL

c. Phát hiện sớm thời gian chuyển pha sang lão hóa

Do bối cảnh lão hóa là một quá trình động, không phải trạng thái nhị phân, mô hình hồi quy liên tục được ưu tiên hơn nhị phân

6. Giải thích mô hình

Dùng Grad-CAM/attention map cho mạng sâu và SHAP cho mô hình đặc trưng để chỉ ra vùng ảnh và đặc trưng nào đóng góp nhiều nhất, nhằm đối chiếu với giả thuyết sinh học



ĐÁNH GIÁ VÀ THỐNG KÊ

- Phân loại đơn bào: AUROC, AUPRC, độ chính xác cân bằng, F1, độ hiệu chuẩn (calibration).
- Chỉ số lão hóa mức quần thể: hệ số tương quan Spearman/Pearson với tỉ lệ SA-β-gal dương tính, p16/p21 và PDL; biểu đồ Bland–Altman.
- Khái quát hóa: kiểm định chéo bỏ mẫu t-donor (leave-one-donor-out) và tập kiểm tra độc lập (donor mới, lô nuôi cấy khác ngày; nếu có thể, kính hiển vi khác).
- Cảnh báo sớm: so sánh thời điểm chỉ số lão hóa vượt ngưỡng với thời điểm tỉ lệ SA-β gal vượt ngưỡng (ngưỡng xác định từ dữ liệu thực nghiệm), tính khoảng thời gian cảnh báo trước (số passage hoặc số PDL).
- Nghiên cứu các tế bào (ablation): chỉ dùng hình dạng, thêm tỉ lệ nhân/bào tương, thêm kết cấu; so sánh trường sáng với tương phản pha.
- Thống kê: kiểm định phi tham số cho dữ liệu không chuẩn, mô hình hỗn hợp tuyến tính với donor là hiệu ứng ngẫu nhiên, hiệu chỉnh đa so sánh.

IV. KẾT QUẢ DỰ KIẾN

- Phân loại đơn bào: AUROC, AUPRC, độ chính xác cân bằng, F1, độ hiệu chuẩn (calibration).
- Chỉ số lão hóa mức quần thể: hệ số tương quan Spearman/Pearson với tỉ lệ SA-β-gal dương tính, p16/p21 và PDL; biểu đồ Bland–Altman.
- Khái quát hóa: kiểm định chéo bỏ mẫu t-donor (leave-one-donor-out) và tập kiểm tra độc lập (donor mới, lô nuôi cấy khác ngày; nếu có thể, kính hiển vi khác).
- Cảnh báo sớm: so sánh thời điểm chỉ số lão hóa vượt ngưỡng với thời điểm tỉ lệ SA-β gal vượt ngưỡng (ngưỡng xác định từ dữ liệu thực nghiệm), tính khoảng thời gian cảnh báo trước (số passage hoặc số PDL).
- Nghiên cứu các tế bào (ablation): chỉ dùng hình dạng, thêm tỉ lệ nhân/bào tương, thêm kết cấu; so sánh trường sáng với tương phản pha.
- Thống kê: kiểm định phi tham số cho dữ liệu không chuẩn, mô hình hỗn hợp tuyến tính với donor là hiệu ứng ngẫu nhiên, hiệu chỉnh đa so sánh.

V. ỨNG DỤNG

- Theo dõi liên tục động học tăng sinh MSC, cảnh báo sớm thời điểm tối ưu để thu hoạch hoặc dừng mẻ nuôi cấy trước khi tế bào thoái hóa.
- Giảm tối đa tần suất lấy mẫu phá hủy (nhuộm SA-β-gal, qPCR, Flow Cytometry), chỉ kích hoạt kiểm định xác nhận khi chỉ số lão hóa vượt ngưỡng.
- Cung cấp bộ chỉ số định lượng khách quan, truy vết nguồn gốc giữa các lô và người hiến (donors), hỗ trợ kiểm soát chất lượng (QC) quy mô lớn.
- Thước đo nhanh để sàng lọc môi trường, mật độ nuôi cấy và hoạt chất kháng lão hóa, tương thích với kính hiển vi soi ngược thông thường lẫn hệ thống nuôi cấy tự động.

VI. TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] He L, et al. Morphology-based deep learning enables accurate detection of senescence in mesenchymal stem cell cultures. BMC Biology. 2023. doi:10.1186/s12915-023-01780-2
[2] Heckenbach I, et al. Nuclear morphology is a deep learning biomarker of cellular senescence. Nature Aging. 2022;2:742–755.
[3] Kusumoto D, et al. Anti-senescent drug screening by deep learning-based morphology senescence scoring. Nature Communications. 2021. doi:10.1038/s41467-020-20213-0
[4] Phenotyping senescent mesenchymal stromal cells using AI image translation. (PubMed Central: PMC10691861)
[5] Klinker MW, Marklein RA, et al. Morphological features of IFN-γ–stimulated mesenchymal stromal cells predict overall immunosuppressive capacity. PNAS. 2017. (PMC5380055); và Marklein RA, et al. Morphological profiling using machine learning reveals emergent subpopulations of interferon-γ–stimulated mesenchymal stromal cells that predict immunosuppression. Cytotherapy. 2019.
[6] Marklein RA, et al. Morphological landscapes from high content imaging identify optimal priming strategies that enhance MSC immunosuppression. bioRxiv. 2021. doi:10.1101/2021.02.23.432501

Phone: 028 3636 1206 (nhánh 3)
Website: 2026.stemcellinnovation.com.vn
Email: sci@sci.edu.vn