CUỘC THI SÁNG TẠO TẾ BÀO GỐC 2026
LẦN THỨ 11 | CHỦ ĐỀ: TẾ BÀO GỐC & AI
MĐT: 503
APEX NUCLEUS
ĐƠN VỊ TỔ CHỨC
ĐƠN VỊ TÀI TRỢ

NGHIÊN CỨU PHƯƠNG PHÁP CHỈNH SỬA ENHANCER BCL11A TRÊN TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN TRONG ĐỊNH HƯỚNG ĐIỀU TRỊ β-THALASSEMIA

1 Đặt vấn đề

β-thalassemia được biết đến là một bệnh di truyền gen lặn phổ biến, gây ra tình trạng thiếu máu mạn tính và khiến người bệnh phụ thuộc vào việc truyền máu [1]. Tại Việt Nam, các đột biến trên gen HBB như HbE, codon 17 và codon 41/42 được ghi nhận chiếm tỷ lệ cao [2]. Mặc dù phương pháp ghép tế bào gốc đồng loại có thể chữa khỏi bệnh, nhưng phương pháp này vẫn bị giới hạn bởi nguồn tế bào cho phù hợp HLA và nguy cơ thải ghép [1]. Trong khi đó, kỹ thuật chỉnh sửa ex vivo tế bào CD34+ tự thân nhắm vào enhancer +58 của BCL11A đã chứng minh được hiệu quả trong việc tái hoạt hóa γ-globin và gia tăng nồng độ HbF [3]. Tuy nhiên, sự đa dạng di truyền giữa các cá thể có thể tạo ra những vị trí off-target mới và dẫn đến hiệu quả chỉnh sửa không đặc hiệu.[4] Xuất phát từ thực tế đó, nhóm nghiên cứu chúng tôi tiến hành nghiên cứu phương pháp tích hợp dữ liệu đa omics và trí tuệ nhân tạo (AI) nhằm cá thể hóa việc lựa chọn 3–5 guide RNA tối ưu để tiến hành kiểm chứng tiền lăm sàng trên tế bào gốc tạo máu, đảm bảo hiệu quả điều trị và tính an toàn hệ gen.

2 Phương pháp

1 Thu hoạch dữ liệu kiểu gen và xác định kiểu gen bệnh nhân



Dữ liệu chính
- Genotype (HBB, HBG1/2)
- Biến thể liên quan β-thalassemia
- Trình tự enhancer BCL11A

Dữ liệu tham chiếu
GRCh38, GniVar, HGMD, gnomAD, ENCODE, EthiaGenes, HbVar.

Mục tiêu
Xác định alen HBB và chuẩn bị dữ liệu đầu vào

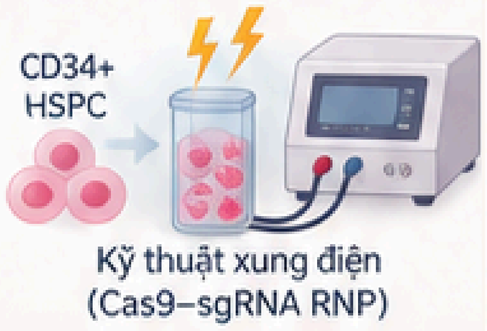
2 Dự báo và xếp hạng guide RNA cá thể hóa



Dữ liệu đầu vào cho AI
- Vị trí mục tiêu + PAM
- GC%, cấu trúc chromatin
- Mức độ sai khác với genome bệnh nhân
- Đặc điểm enhancer/motif

Đầu ra
Danh sách 3–5 guide RNA tối ưu

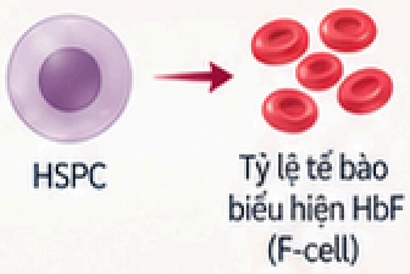
3 Chuyển nạp Cas9–sgRNA RNP bằng xung điện



Quy trình thí nghiệm
1. Thu thập tế bào (HSPC CD34+ / HUDEP-2 / K562)
2. Điện biến nạp RNP (Cas9–sgRNA)
3. Sàng lọc tế bào chỉnh sửa
4. Tối ưu liều và điều kiện nuôi cấy và phục hồi

Tạo dòng tế bào đã chỉnh sửa và phân tích kết quả

4 Đánh giá hiệu quả và chức năng HSPC



Tỷ lệ tế bào biểu hiện HbF
- Flow cytometry (CD71/CD235a)
- Định lượng HbF (HPLC / qPCR)

Đánh giá chức năng HSPC
- Tăng sinh, sống còn
- Biệt hóa tạo máu

Phân tích hiệu quả của chỉnh sửa
- Độ chính xác, hiệu suất

5 Đánh giá an toàn và quyết định bước tiếp theo

Đánh giá an toàn
- Off-target (CHANGE-seq, CIRCLE-seq)
- Mất đoạn lớn (indel, CNV)
- Kiểm tra tại các vị trí liên quan locus BCL11A

Đánh giá off-target
- Phát hiện và định lượng
- Loại bỏ guide rủi ro

Chỉnh sửa HSPC đưa vào nghiên cứu tiền lâm sàng

3 Kết quả dự kiến

1. Nghiên cứu hoàn thiện hồ sơ dữ liệu toàn diện của bệnh nhân bao gồm kiểu gen HBB trình tự enhancer BCL11A và dữ liệu đa omics để làm cơ sở ứng dụng AI phát triển phương pháp dự báo on-target và off-target từ đó lựa chọn ra 3 đến 5 guide RNA tối ưu nhất cho từng cá nhân.
2. Từ nền tảng này tiến hành tạo dòng tế bào HSPC chỉnh sửa in vitro nhằm đánh giá chính xác khả năng tác động vào enhancer mức độ gia tăng sản xuất HbF và hiệu suất chỉnh sửa thực tế. Cuối cùng xác định guide RNA tối ưu nhất cung dòng tế bào tương ứng tạo tiền đề vững chắc để chuyển dịch sang các nghiên cứu tiền lâm sàng tiếp theo.

4 Tài liệu tham khảo

1. Langer, A. L. (2026). Beta-thalassemia. GeneReviews®. NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1426/ncbi.nlm.nih
2. Duong, H.-Q., Tran, T.-K., Nguyen, T.-H., & Hoang, M.-C. (2026). β-Thalassemia in Vietnam: Epidemiology, molecular characteristics, diagnosis, treatment, and prevention strategies. Thalassemia Reports, 16(3), 13. https://doi.org/10.3390/thalassrep16030013mdpi
3. Wu, Y., Zeng, J., Roscoe, B. P., et al. (2019). Highly efficient therapeutic gene editing of human hematopoietic stem cells. Nature Medicine, 25(5), 776–783. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0401-ynature
4. Therapeutic gene editing for hemoglobinopathies. (2024). PMC. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11385271/