CUỘC THI SÁNG TẠO TẾ BÀO GỐC 2026

LẦN THỨ 11 | CHỦ ĐỀ: TẾ BÀO GỐC & AI

THINK - DO - WIN

MĐT: 513

ĐƠN VỊ TỔ CHỨC

ĐƠN VỊ TÀI TRỢ

TỐI ƯU HÓA MÔI TRƯỜNG NUÔI CẤY TẾ BÀO MÔ ĐỆM TRUNG MÔ TỪ MÁU CUỐNG RỐN NGƯỜI BẰNG ỨNG DỤNG BAYES TUẦN TỰ

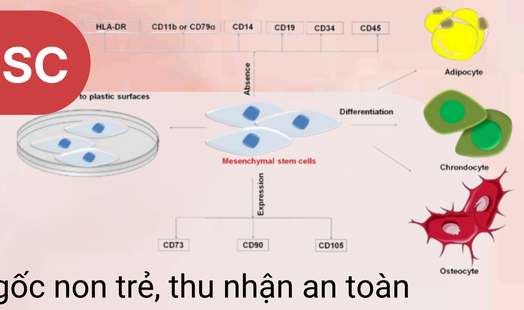
ĐẶT VẤN ĐỀ

Tế bào mô đệm trung mô từ máu cuống rốn người (hUCB-MSC) là hệ tế bào có giá trị trong nghiên cứu sinh học tế bào và y sinh, nhưng khả năng tăng sinh phụ thuộc mạnh vào thành phần môi trường và thay đổi theo từng mẫu. Các nghiên cứu trước đã tối ưu điều kiện phân lập và nuôi cấy hUCB-MSC và đã dùng học chủ động hoặc tối ưu hóa Bayes cho môi trường của những hệ tế bào khác. Các kết quả đó chưa thể suy rộng sang hUCB-MSC, vì với loại tế bào này, tăng số lượng chỉ có ý nghĩa khi vẫn giữ được các đặc tính nhận diện MSC.

MỤC TIÊU

Xây dựng và đánh giá quy trình kết hợp thiết kế thí nghiệm (DoE) với tối ưu hóa Bayes tuần tự nhằm tối ưu hóa có ràng buộc môi trường tăng sinh hUCB-MSC; đồng thời đánh giá hiệu quả tìm kiếm so với chiến lược đối chứng, chất lượng tế bào thu được và khả năng duy trì kết quả trên các mẫu độc lập.

VỀ hUCB-MSC

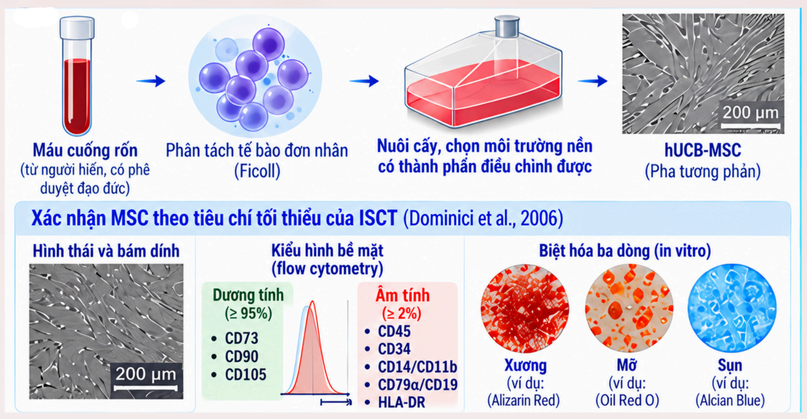


- Nguồn gốc non trẻ, thu nhận an toàn
- Dạng nguyên bào sợi bám dính tốt, dấu ấn chuẩn (ISCT)
- Tiềm năng biệt hóa đa dòng
- Tính miễn dịch thấp, khả năng chống viêm mạnh
- Tác động cận tiết, nuôi cấy tối ưu

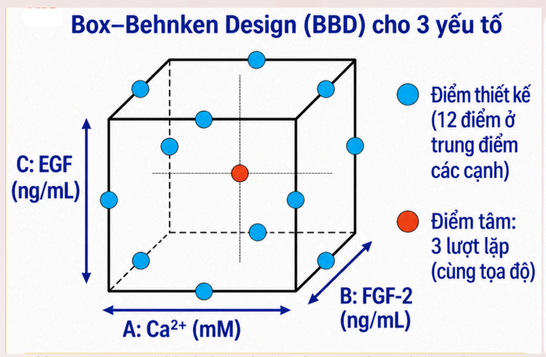
PHƯƠNG PHÁP

CHUẨN HÓA QUY TRÌNH

- Chọn môi trường nền và môi trường đối chứng tham chiếu
- Xác định phạm vi nồng độ có thể thực hiện
- Khóa quy trình nuôi cấy, chỉ tiêu, ngưỡng chấp nhận và ngân sách thí nghiệm
- Thực hiện theo phê duyệt của hội đồng đạo đức và đồng thuận người hiến



THIẾT KẾ THÍ NGHIỆM - SÀNG LỌC CÁC YẾU TỐ

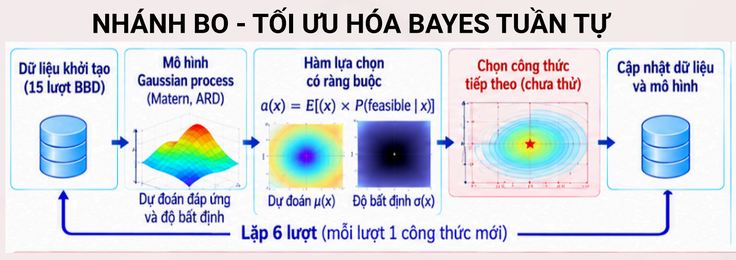


Ký hiệu	Yếu tố	Mức thấp (−1)	Mức tâm (0)	Mức cao (+1)
A	Ca^{2+} tổng (mM)	1,2	1,5	1,8
B	FGF-2 (ng/mL)	0	5	10
C	EGF (ng/mL)	0	10	20

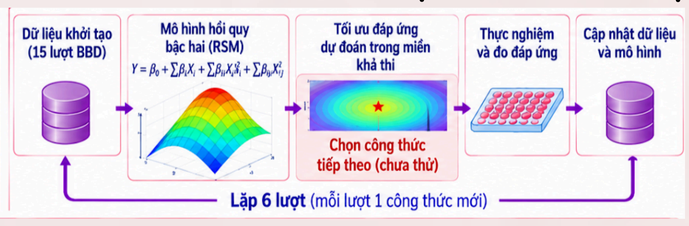
- Ước lượng mô hình bậc hai. Thứ tự thực hiện được ngẫu nhiên hóa. Tạo bộ dữ liệu chung cho BO và RSM

TỐI ƯU SONG SONG HAI NHÁNH

NHÁNH BO - TỐI ƯU HÓA BAYES TUẦN TỰ



NHÁNH RSM - TỐI ƯU HÓA BỀ MẶT ĐÁP ỨNG TUẦN TỰ



SO SÁNH GIỮA HAI NHÁNH

SO SÁNH GIỮA HAI NHÁNH

- Cùng dữ liệu khởi tạo (15 lượt BBD)
- Cùng lưới công thức ứng viên đã khóa (và cùng miền nồng độ)
- Cùng số lượt đánh giá mới (6 công thức)
- Cùng điều kiện nuôi cấy, chỉ tiêu đo và quy trình thí nghiệm
- Cùng tập mẫu phát triển và số lập kỹ thuật
- Cùng phương pháp phân tích thống kê

- Nhánh A: Bayes đề xuất công thức → nuôi thử → cập nhật mô hình → lặp lại.
- Nhánh B: RSM lựa chọn công thức tiếp theo.

Hai nhánh dùng cùng dữ liệu khởi tạo và ngân sách đánh giá tương đương.

- Ràng buộc trong quá trình tìm kiếm (áp dụng cho cả BO và RSM)
  - Tỷ lệ sống ≥ 85%
  - Kiểu hình bề mặt MSC (theo ISCT, trong phạm vi dữ liệu đo được)
  - Hình thái phù hợp
  - Không chọn lại công thức đã thử trong cùng nhánh
  - Biệt hóa ba dòng có thể dùng làm ràng buộc nếu có dữ liệu, hoặc xác nhận ở giai đoạn cuối

KHÓA CÔNG THỨC VÀ XÁC NHẬN TRÊN MẪU MỚI

LỰA CHỌN CÔNG THỨC CUỐI CÙNG

Loại công thức không đạt ràng buộc chất lượng (dựa trên dữ liệu đo được)

↓

Xếp hạng các công thức còn lại theo đáp ứng tăng sinh (PD_S)

↓

Khi đáp ứng gần tương đương: ưu tiên công thức có chi phí vật tư thấp hơn và độ biến thiên giữa các mẫu nhỏ hơn

↓

Không chọn công thức chỉ dựa trên một giá trị cực đại quan sát đơn lẻ; công thức cuối phải được xác nhận trên mẫu độc lập.

XÁC NHẬN TRÊN MẪU ĐỘC LẬP

Đánh giá trên các dòng hUCB-MSC độc lập (chưa tham gia xây dựng mô hình)

Công thức BO (công thức cuối) | Công thức RSM (công thức cuối) | Môi trường đối chứng (tham chiếu)

Chỉ tiêu đánh giá

- Tăng sinh (PDs sau 5 ngày)
- Tỷ lệ sống, hình thái
- Kiểu hình bề mặt
- Biệt hóa ba dòng (xương - mỡ - sụn)
- Độ biến thiên giữa các mẫu

PHÂN TÍCH THỐNG KÊ VÀ KẾT LUẬN

Mô hình phân tích (bậc hai, mô hình hỗn hợp)

$$Y_{ij} = \beta_0 + \sum \beta_k X_{k,ij} + \sum \beta_{kl} X_{k,ij} X_{l,ij} + \sum \beta_{kk} X_{k,ij}^2 + u_i + v_j + \varepsilon_{ij}$$

- Y_{ij}: đáp ứng tăng sinh (PD_S)
- X_k: các yếu tố môi trường (A, B, C)
- u_i: hiệu ứng ngẫu nhiên của mẫu hiến
- v_j: hiệu ứng ngẫu nhiên của đợt thi nghiệm (nếu phù hợp)
- ε_{ij}: sai số còn lại

Kế hoạch phân tích

- Ước tính cỡ mẫu từ dữ liệu thí điểm (mức cải thiện tối thiểu, độ biến thiên, α, lực kiểm định)
- Kiểm định thống kê cho các so sánh (hiệu chỉnh Holm)
- Kiểm định chéo loại từng mẫu hiến (leave-one-donor-out)
- Đánh giá khả năng khái quát hóa trên mẫu độc lập

KẾT QUẢ

- Bộ dữ liệu có cấu trúc về công thức môi trường, điều kiện nuôi cấy và đáp ứng của hUCB-MSC, kèm mô tả biến và mã hóa mẫu.
- Xác định các yếu tố và tương tác có ảnh hưởng đáng kể đến tăng sinh trong phạm vi khảo sát.
- Mã nguồn và quy trình lựa chọn công thức bằng tối ưu hóa Bayes có ràng buộc.
- Một hoặc một số công thức đạt hiệu quả tăng sinh cao trong điều kiện chất lượng cho phép, kèm đánh giá chi phí.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Bates, D., et al. (2015). Fitting linear mixed-effects models using lme4. Journal of Statistical Software, 67(1), 1-48.

[2] Choi, W., et al. (2017). Optimization of culture conditions for rapid clinical-scale expansion of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. Clinical and Translational Medicine, 6, 38.

[3] Dominici, M., et al. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. Cytotherapy, 8(4), 315-317.

[4] Hashizume, T., et al. (2023). Employing active learning in the optimization of culture medium for mammalian cells. Systems Biology and Applications, 9, 20.

[5] Narayanan, H., et al. (2025). Accelerating cell culture media development using Bayesian optimization-based iterative experimental design. Nature Communications, 16, 6055.

[6] Nguyen, L. T., et al. (2022). Optimization of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell isolation and culture methods... Stem Cell Research & Therapy, 13, 15.