CUỘC THI SÁNG TẠO TẾ BÀO GỐC 2026

LẦN THỨ 11 | CHỦ ĐỀ: TẾ BÀO GỐC & AI

MED4TEA

MĐT: 517

ĐƠN VỊ TỔ CHỨC

ĐƠN VỊ TÀI TRỢ

HỆ THỐNG ĐIỀU KHIỂN KHÉP KÍN ỨNG DỤNG TRÍ TUỆ NHÂN TẠO VÀ BẢN SAO SỐ (DIGITAL TWIN) NHẰM TỐI ƯU HÓA TỰ ĐỘNG QUÁ TRÌNH BIỆT HÓA HIPSC THÀNH TẾ BÀO CƠ TIM

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tim mạch là nguyên nhân tử vong hàng đầu thế giới: ước tính 19,8 triệu người chết năm 2022, khoảng 32% tổng số ca tử vong toàn cầu, và tại Việt Nam bệnh tim mạch chiếm khoảng 31% số ca tử vong (2016). Đặc biệt, do khả năng tái sinh hạn chế của tế bào cơ tim trưởng thành, các tổn thương cơ tim sau nhồi máu có thể dẫn đến hình thành mô xơ và suy giảm chức năng tim. Vì vậy, tế bào cơ tim biệt hóa từ tế bào gốc vạn năng cảm ứng ở người (hiPSC-CMs) được xem là một nền tảng tiềm năng cho y học tái tạo, đồng thời thúc đẩy phát triển những mô hình tế bào người có khả năng mô phỏng đặc tính sinh lý và bệnh lý của mô tim phục vụ nghiên cứu và đánh giá độ an toàn của thuốc. Tuy nhiên, sự biến thiên về hiệu suất biệt hóa và chất lượng giữa các mẻ nuôi cấy vẫn là rào cản lớn, ảnh hưởng đến tính ổn định, khả năng tái lập và mở rộng quy mô sản xuất. Quá trình biệt hóa hiPSC thành tế bào cơ tim chịu sự điều hòa của nhiều con đường tín hiệu sinh học, trong đó Wnt/β-catenin là con đường tín hiệu quan trọng, cần được điều biến chính xác về liều lượng và thời điểm theo từng giai đoạn biệt hóa. Sự khác biệt về trạng thái tế bào và điều kiện nuôi cấy khiến cùng một lịch trình can thiệp có thể tạo ra những đáp ứng biệt hóa khác nhau giữa các mẻ. Trong khi đó, nhiều quy trình hiện nay vẫn dựa trên lịch trình định trước, chưa tích hợp đầy đủ cơ chế giám sát và hiệu chỉnh theo trạng thái thực tế của tế bào.

Do đó, chúng tôi đề xuất **hệ thống điều khiển khép kín ứng dụng AI**, tích hợp giám sát không xâm lấn, phân tích dữ liệu và điều chỉnh thích ứng các thông số biệt hóa, bao gồm liều lượng và thời điểm tác động của các chất điều biến. Điểm mới của hướng tiếp cận là kết nối dữ liệu giám sát với quyết định điều khiển theo phản hồi, hướng tới cá thể hóa quá trình biệt hóa cho từng mẻ nuôi cấy, góp phần nâng cao tính đồng nhất, khả năng tái lập và chuẩn hóa chất lượng hiPSC-CMs.

MỤC TIÊU

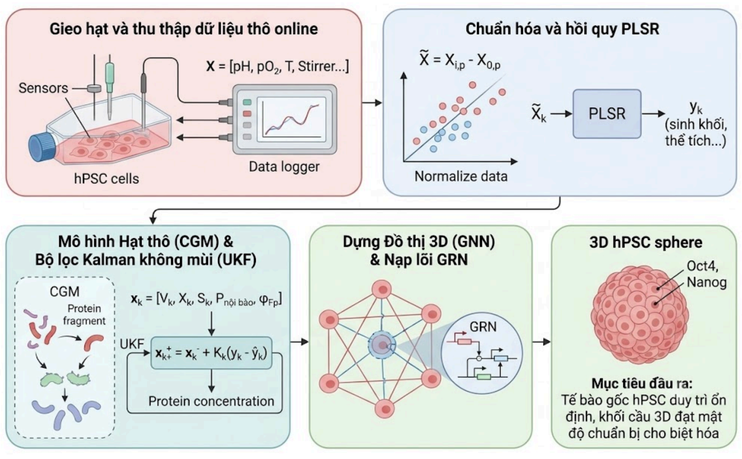
Mục tiêu chung: Xây dựng quy trình tự động hóa khép kín ứng dụng Trí tuệ nhân tạo (Học tăng cường, Bản sao số và Cảm biến mềm lai) nhằm giám sát, dự đoán và tối ưu hóa động học biệt hóa hiPSC thành tế bào cơ tim (hiPSC-CMs), hướng tới giải quyết sự thiếu đồng nhất giữa các mẻ nuôi cấy.

Mục tiêu cụ thể:

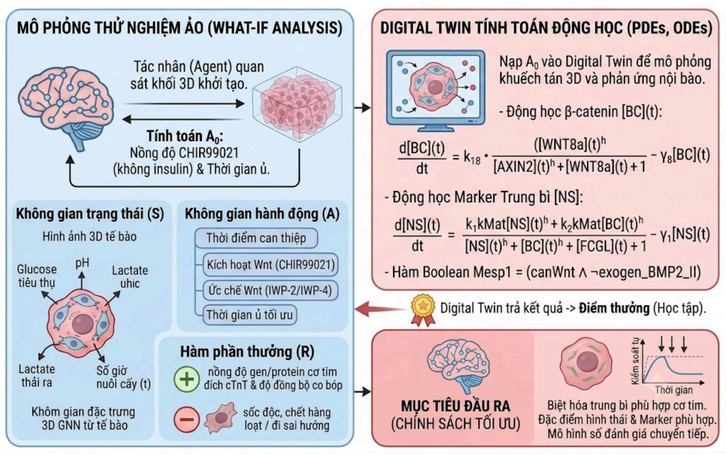
- Khởi tạo khối cầu tế bào 3D trong không gian số Digital Twin để cấu hình động học nội bào và thiết lập hệ thống cảm biến mềm lai để ước tính các trạng thái ngoại bào/nội bào không xâm lấn từ thông số đo online.
- Xây dựng và huấn luyện học tăng cường (RL) với lớp phòng vệ an toàn trên môi trường Bản sao số 3D, nhằm đảm bảo khống chế thời gian nghiêm ngặt và an toàn sinh học trước khi can thiệp thực tế.
- Sản phẩm đầu ra đạt độ tinh khiết tế bào cơ tim đích (cTnT) > 70% ở điều kiện chuẩn và có thể tối ưu cao hơn qua chọn lọc chuyển hóa sinh năng lượng; hình thành thảm tế bào có chức năng co bóp tự phát, đồng bộ và bền vững.

PHƯƠNG PHÁP

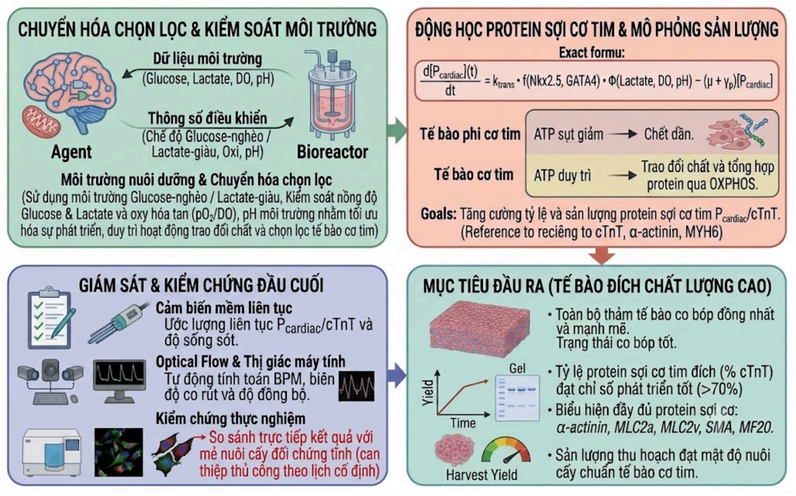
BƯỚC 1: Xây dựng mô hình 3D hPSC bằng Digital Twin và thiết lập Cảm biến mềm Lai



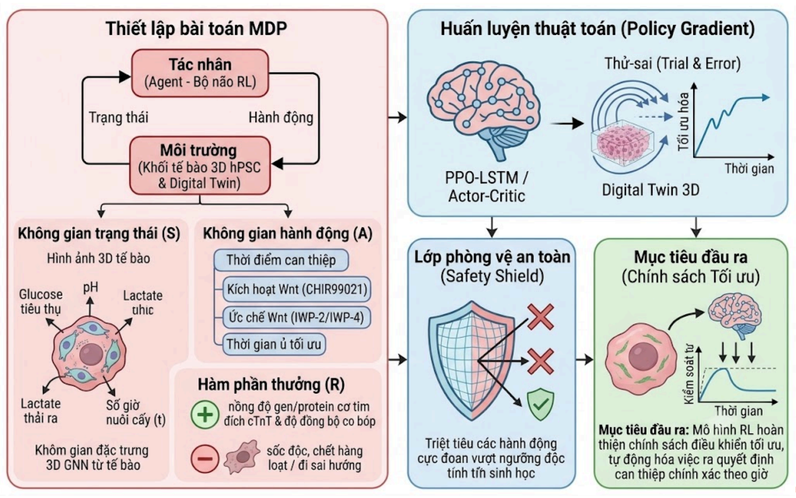
BƯỚC 3: Vận hành Pha 1 – Điều khiển biệt hóa thành Trung nội mô / Trung bì phôi



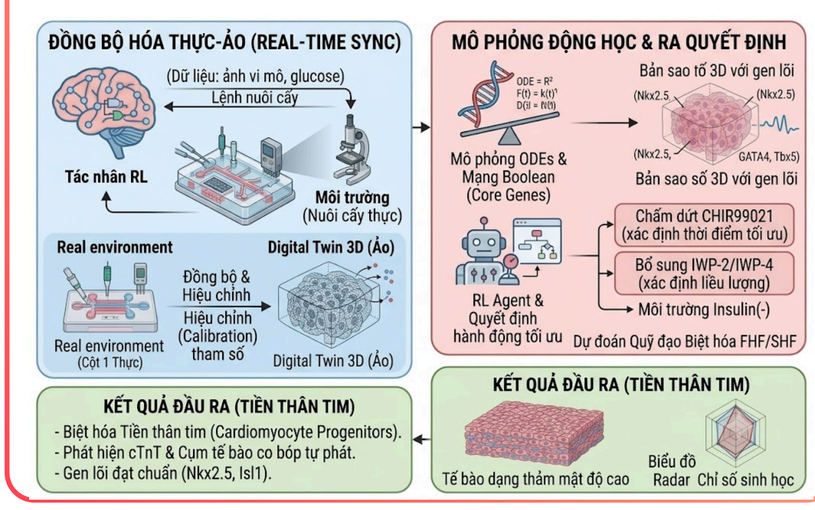
BƯỚC 5: Nuôi dưỡng hoàn thiện, Chuyển hóa chọn lọc và Kiểm chứng chức năng Cơ tim đích



BƯỚC 2: Thiết kế bài toán Markov (MDP) và Huấn luyện bộ não Học tăng cường (RL)



BƯỚC 4: Đồng bộ hóa dữ liệu và Vận hành Pha 2 – Điều khiển biệt hóa thành Tiền thân tim



KẾT QUẢ DỰ KIẾN

1. Định lượng:

- Bản sao số và cảm biến mềm lai dự đoán trạng thái tế bào với **sai số < 5%**; thuật toán Học tăng cường tự động tối ưu hóa lịch trình châm/rửa hóa chất, giảm thiểu tối đa rủi ro hỏng mẻ.
- **Tỷ lệ tế bào cơ tim đích (cTnT) đạt > 85%** vào ngày 15 và kỳ vọng **> 95% sau thanh lọc lactate** (cao và ổn định hơn hẳn so với nhóm đối chứng thủ công). Các marker chuyển pha (Brachyury, Nkx2.5) đều đạt **> 90% đúng mốc thời gian**.

2. Định tính: Thảm tế bào co bóp tự phát đồng bộ, duy trì chức năng bền vững **> 6 tháng**, đáp ứng tiêu chuẩn để làm mô hình thử nghiệm độc tính thuốc thay thế động vật và y học tái tạo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yu, M., Lei, W., Cao, J., Wang, L., Ma, A., Zhao, Z. A., Yang, H. T., Shen, Z., Lan, F., Cao, F., Liang, P., Pei, X., Xiang, A. P., Yu, J., Zhang, Y., Zhang, Y., Li, Q., Zhou, J., Wei, J., Peng, Y., ... Hu, S. (2022). Requirements for human cardiomyocytes. Cell proliferation, 55(4), e13150. https://doi.org/10.1111/cpr.13150
2. Ghaffarizadeh A, Heiland R, Friedman SH, Mumenthaler SM, Macklin P. PhysiCell: An open source physics-based cell simulator for 3-D multicellular systems. PLoS Comput Biol. 2018 Feb 23;14(2)
3. Giuraniuc CV, Zain S, Ghafoor S, Hoppler S. A mathematical modelling portrait of Wnt signalling in early vertebrate embryogenesis. J Theor Biol. 2022 Nov 7
4. Tkemaladze, J.(2026). Digital Twins of Cell Differentiation Integrating Centrosomal Dynamics. Longevity Horizon, 2(4). DOI:https://doi.org/10.65649/b3xxd095
5. Tohyama S, Hattori F, Sano M, Hishiki T, Nagahata Y, Matsuura T, Hashimoto H, Suzuki T, Yamashita H, Satoh Y, Egashira T, Seki T, Muraoka N, Yamakawa H, Ohgino Y, Tanaka T, Yoichi M, Yuasa S, Murata M, Suematsu M, Fukuda K. Distinct metabolic flow enables large-scale purification of mouse and human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. Cell Stem Cell. 2013 Jan 3;12(1):127-37. doi: 10.1016/j.stem.2012.09.013.
6. Herrmann F, Groß A, Zhou D, Kestler HA, Kühl M. A boolean model of the cardiac gene regulatory network determining first and second heart field identity. PLoS One. 2012;7(10):e46798. doi: 10.1371/journal.pone.0046798.
7. Hermann, L.; Kremling, A. A Hybrid Soft Sensor Approach Combining Partial Least-Squares Regression and an Unscented Kalman Filter for State Estimation in Bioprocesses. Bioengineering 2025, 12, 654 https://doi.org/10.3390/bioengineering12060654