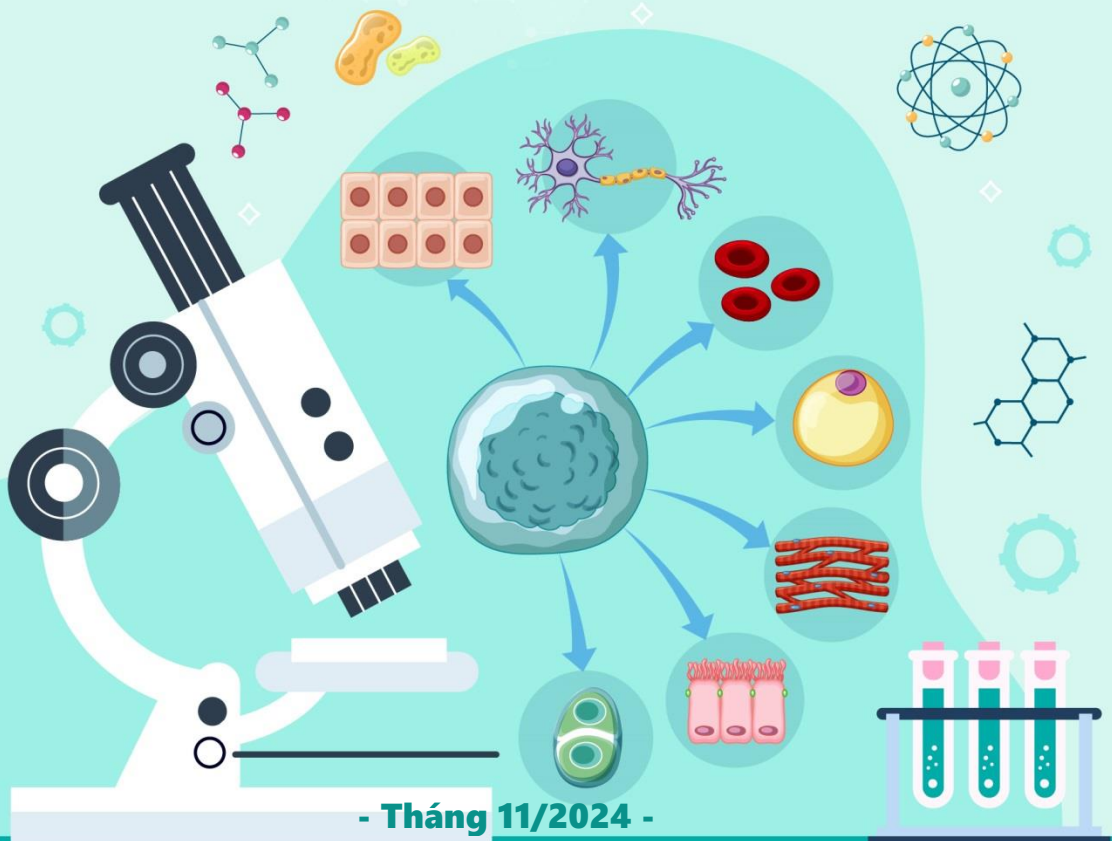




SỞ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
TRUNG TÂM THÔNG TIN VÀ THỐNG KÊ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

CÔNG NGHỆ TẾ BÀO GỐC PHỤC VỤ LĨNH VỰC Y TẾ

XU HƯỚNG NGHIÊN CỨU CÔNG NGHỆ TRÊN THẾ GIỚI
VÀ MỘT SỐ GIẢI PHÁP ỨNG DỤNG TẠI VIỆT NAM



MỤC LỤC

PHẦN MỞ ĐẦU

PHẦN 1 - TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU CÔNG NGHỆ TẾ BÀO GỐC TRONG LĨNH VỰC Y TẾ ... 1

- 1.1 Tình hình bảo hộ sáng chế về công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế1
- 1.2 Bảo hộ sáng chế về công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế tại một số quốc gia và vùng lãnh thổ2
- 1.3 Các hướng nghiên cứu công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế trên thế giới3
 - 1.3.1 Nguồn tế bào gốc3
 - 1.3.2 Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu tế bào gốc.....8
 - 1.3.3 Thuốc, dược phẩm, chế phẩm trong nghiên cứu tế bào gốc 12
 - 1.3.4 Ứng dụng tế bào gốc trong trị liệu..... 13
- 1.4 Các tổ chức sở hữu nhiều sáng chế ứng dụng công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế trên thế giới 23
 - 1.4.1 Top 20 tổ chức sở hữu trên 50 sáng chế ứng dụng công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế trên thế giới..... 23
 - 1.4.2 Hướng nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong trị liệu của các đơn vị sở hữu nhiều sáng chế trên thế giới 25

PHẦN 2 - CÁC GIẢI PHÁP ỨNG DỤNG CÔNG NGHỆ TẾ BÀO GỐC PHỤC VỤ LĨNH VỰC Y TẾ TẠI VIỆT NAM..... 27

- 2.1 Các sáng chế được bảo hộ tại Việt Nam..... 27
 - 2.1.1 Các kỹ thuật trong nghiên cứu tế bào gốc 27
 - 2.1.2 Ứng dụng tế bào gốc trong thẩm mỹ, chống lão hóa..... 31
 - 2.1.3 Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh..... 33
- 2.2 Một số kết quả nghiên cứu công nghệ tế bào gốc trong nước sẵn sàng hợp tác chuyển giao..... 36
 - 2.2.1 Nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trung mô đồng loài trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính 36
 - 2.2.2 Những đột phá lớn trong cấy ghép tế bào gốc tạo máu và những thách thức trong tương lai khi triển khai lâm sàng..... 38
 - 2.2.3 Nghiên cứu, ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh lý xương - khớp 41
 - 2.2.4 Nghiên cứu, ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh tim..... 44
 - 2.2.5 Nghiên cứu và ứng dụng tế bào gốc từ răng người 48

PHẦN 3 - KẾT LUẬN 51

- 3.1 Về xu hướng phát triển công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế trên thế giới 51
- 3.2 Tình hình nghiên cứu, ứng dụng công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế tại Việt Nam 52
- 3.3 Một số nhận xét, khuyến nghị 54

PHẦN PHỤ LỤC 56

- Phụ lục 1..... 57
- Phụ lục 2..... 63

PHẦN MỞ ĐẦU

Tế bào gốc là tế bào nguyên thủy nhất của một cơ quan hoặc mô nhất định, chưa được chuyển hóa về chức năng, có khả năng tự làm mới để giữ lại đặc tính gốc, đồng thời có thể tự nhân lên để tạo thành một lượng lớn tế bào; và cũng có khả năng biệt hóa thành nhiều loại tế bào chức năng khác nhau trong cơ thể, nhằm thay thế các tế bào già, sửa chữa tế bào lỗi và thay thế các tế bào bị tổn thương. Hành trình trị liệu bằng tế bào gốc trên thế giới đã phát triển trong suốt nhiều năm qua, đang trở thành một tác nhân trị liệu mới của y học tái tạo.

Việc phân lập “tế bào gốc trung mô” vào năm 1991, kết hợp với việc James Thomson phân lập được các tế bào gốc từ phôi người (hESCs) năm 1998 và khám phá của hai nhà khoa học Nhật Bản (Yamanaka và Takahashi) về “tế bào gốc vạn năng cảm ứng” vào năm 2007 đã góp phần rất lớn vào sự tiến bộ của liệu pháp dựa trên tế bào gốc trong điều trị bệnh ở người. Nhiều căn bệnh nan y đã được nghiên cứu ứng dụng liệu pháp tế bào gốc để điều trị như: bệnh ung thư, các bệnh về thoái hóa thần kinh, các bệnh di truyền của hệ máu, bệnh tiểu đường, bệnh tim mạch, bệnh gan, bệnh liên quan đến hệ tiêu hóa, viêm khớp,... Ngoài ra, tế bào gốc còn được ứng dụng trong lĩnh vực thẩm mỹ, chống lão hóa và hỗ trợ sinh sản.

Tại Việt Nam, các nghiên cứu, ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh được thực hiện từ năm 1995, sớm nhất là trong lĩnh vực huyết học-truyền máu, với sự kiện PGS.TS. Trần Văn Bé và các cộng sự tại Bệnh viện Truyền máu-Huyết học TP.HCM thực hiện thành công ca ghép tế bào gốc từ tủy xương đầu tiên tại Việt Nam cho một bệnh nhân nam 26 tuổi bị bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính.

Nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc ở Việt Nam ngày càng được chú trọng khi Chỉ thị số 50-CT/TW ngày 4/3/2005 của Ban Bí thư Trung ương Đảng Khóa IX về phát triển và ứng dụng công nghệ sinh học phục vụ sự nghiệp công nghiệp hóa, hiện đại hóa đất nước được ban hành, tạo nền tảng cho sự phát triển của công nghệ sinh học, trong đó có phát triển ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh ở người. Trong giai đoạn 2008-2015, 7 ngân hàng tế bào gốc đã được xây dựng tại các cơ sở công lập và tư nhân (*Bệnh viện Truyền máu-Huyết học TP.HCM, Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương, Bệnh viện Nhi Trung ương, Công ty Cổ phần Hóa-Dược phẩm Mekophar, Viện Nghiên cứu Tế bào gốc và Công nghệ gen Vinmec, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Ngân hàng Mô Cryoviva Việt Nam*).

Trong giai đoạn 2008-2015, nhiều nhiệm vụ KH&CN liên quan đến tế bào gốc đã được phê duyệt trong Chương trình KH&CN trọng điểm cấp quốc gia "*Nghiên cứu ứng dụng và phát triển công nghệ tiên tiến phục vụ bảo vệ và chăm sóc sức khỏe cộng đồng*" với 5 đề tài đã được phê duyệt ứng dụng tế bào gốc để điều trị một số bệnh hiểm nghèo thường gặp như: bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, ung thư máu, chấn thương sọ não, đột quỵ não. Từ năm 2015 đến nay, tế bào gốc tiếp tục được nghiên cứu phát triển và ứng dụng trong điều trị các bệnh lý tổn thương xương, bệnh xơ gan, bệnh tiểu đường, bệnh tim, bệnh hô hấp, bệnh tự miễn và cả trong lĩnh vực thẩm mỹ, chống lão hóa.

Để giúp các nhà quản lý, nhà nghiên cứu và doanh nghiệp có thêm thông tin về các xu hướng phát triển công nghệ tế bào gốc trên thế giới và tình hình nghiên cứu, phát triển công nghệ tế bào gốc nhằm phục vụ lĩnh vực y tế, Trung tâm Thông tin và Thống kê KH&CN TP.HCM tổ chức hội thảo "*Xu hướng nghiên cứu công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế*" và biên soạn tài liệu tổng quan "*Công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế - Xu hướng nghiên cứu công nghệ trên thế giới và một số giải pháp ứng dụng tại Việt Nam*". Tài liệu này gồm 3 phần:

- ***Phần 1: Tình hình nghiên cứu ứng dụng công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế trên thế giới*** sẽ phân tích số liệu sáng chế quốc tế để thấy được xu hướng nghiên cứu công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế thông qua các nội dung như: tình hình công bố, bảo hộ sáng chế theo chuỗi thời gian; theo quốc gia bảo hộ; các hướng nghiên cứu sử dụng nguồn tế bào gốc, áp dụng các kỹ thuật tế bào gốc trong phân lập, nuôi cấy, biệt hóa, cấy ghép, các kỹ thuật sử dụng AI trong nghiên cứu tế bào gốc; các ứng dụng tế bào gốc trong phát triển dược phẩm, hỗ trợ trị liệu các bệnh nan y, hỗ trợ các liệu pháp thẩm mỹ, chống lão hóa. Các thông tin đáng chú ý khác như sáng chế đầu tiên đăng ký bảo hộ, các đơn vị đang nắm giữ nhiều giải pháp công nghệ,... cũng sẽ được giới thiệu.

- ***Phần 2: Các giải pháp ứng dụng công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế tại Việt Nam*** sẽ điểm qua các sáng chế đang được bảo hộ tại Việt Nam và khái quát một số giải pháp công nghệ của các chuyên gia trong nước sẵn sàng chuyển giao vào thực tiễn, được trình bày tại Hội thảo. Đây là các giải pháp đã được các đơn vị nghiên cứu, trường đại học, bệnh viện trong nước phát triển, ví dụ như: *Hội Tế bào gốc TP.HCM, Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM, Phòng thí nghiệm Kỹ nghệ mô và Vật liệu y sinh (Trường ĐH Khoa học tự nhiên), Bệnh viện Truyền máu-Huyết học, Bệnh viện Đa khoa Phương Đông*, giới thiệu về các nghiên cứu và ứng dụng của tế bào gốc trong điều trị các bệnh lý.

- **Phần 3: Kết luận** sẽ khái quát lại xu hướng ứng dụng công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế trên thế giới và tình hình nghiên cứu, ứng dụng công nghệ này tại Việt Nam.

Hy vọng tài liệu này sẽ cung cấp một bức tranh tổng quát về xu hướng ứng dụng công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế trên thế giới và tại Việt Nam cho các nhà quản lý, nhà nghiên cứu, các nhà đầu tư, các bệnh viện, trung tâm y tế cũng như các doanh nghiệp công nghệ có thêm cơ hội hợp tác, triển khai các nghiên cứu, giải pháp ứng dụng công nghệ tế bào gốc, mang lại lợi ích thiết thực cho ngành y tế và góp phần đa dạng các phương thức trị liệu mang lại hiệu quả tích cực cho người dân.

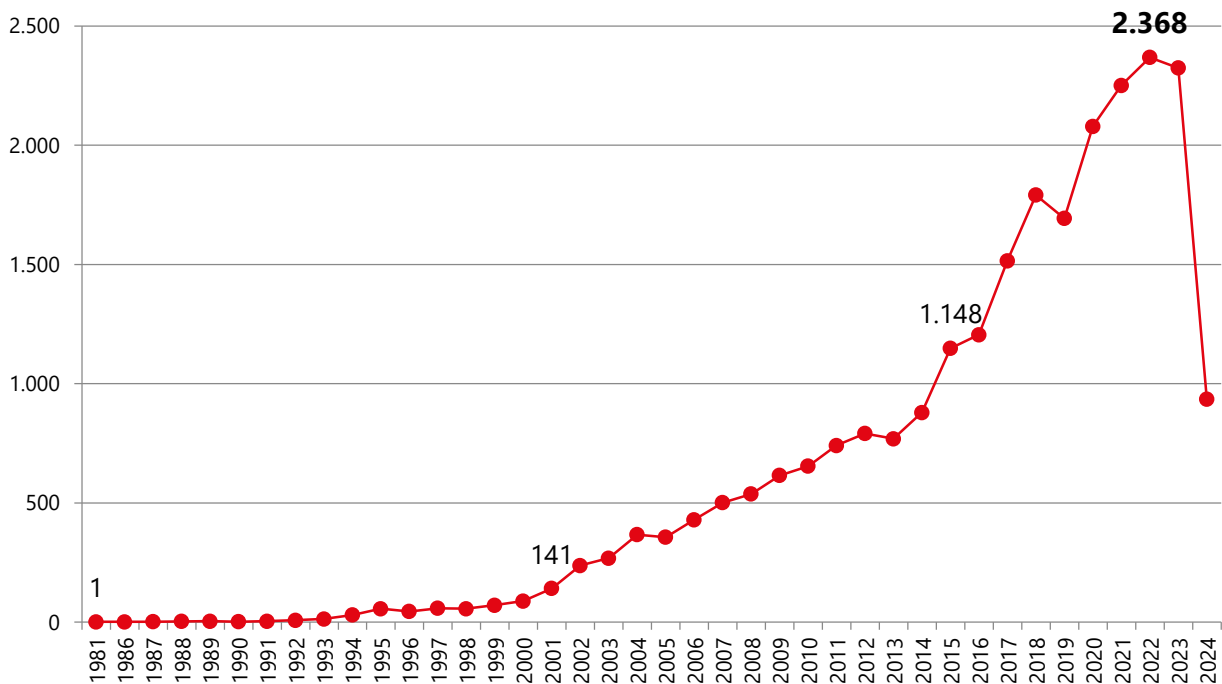
Trân trọng.

Ban Tổ chức

PHẦN 1 - TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU CÔNG NGHỆ TẾ BÀO GỐC TRONG LĨNH VỰC Y TẾ

1.1 Tình hình bảo hộ sáng chế về công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế

Theo thống kê từ cơ sở dữ liệu sáng chế quốc tế WIPS Global, tính đến ngày 17/10/2024, có khoảng 25.000 đơn đăng ký bảo hộ sáng chế về công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế trên thế giới (Hình 1.1). Sáng chế ghi nhận nộp đơn đăng ký bảo hộ đầu tiên vào năm 1981 với tên "Xét nghiệm sinh học sơ cấp tế bào gốc khối u ở người", đề cập đến phương pháp thử nghiệm sinh học về tác dụng của thuốc chống ung thư hoặc chiếu xạ lên tế bào gốc khối u ở người, thuộc sở hữu của Công ty Calmare Therapeutics (Mỹ). Sáng chế được nộp đơn lần đầu vào ngày 15/04/1981 và được cấp bằng bảo hộ vào ngày 25/10/1983.

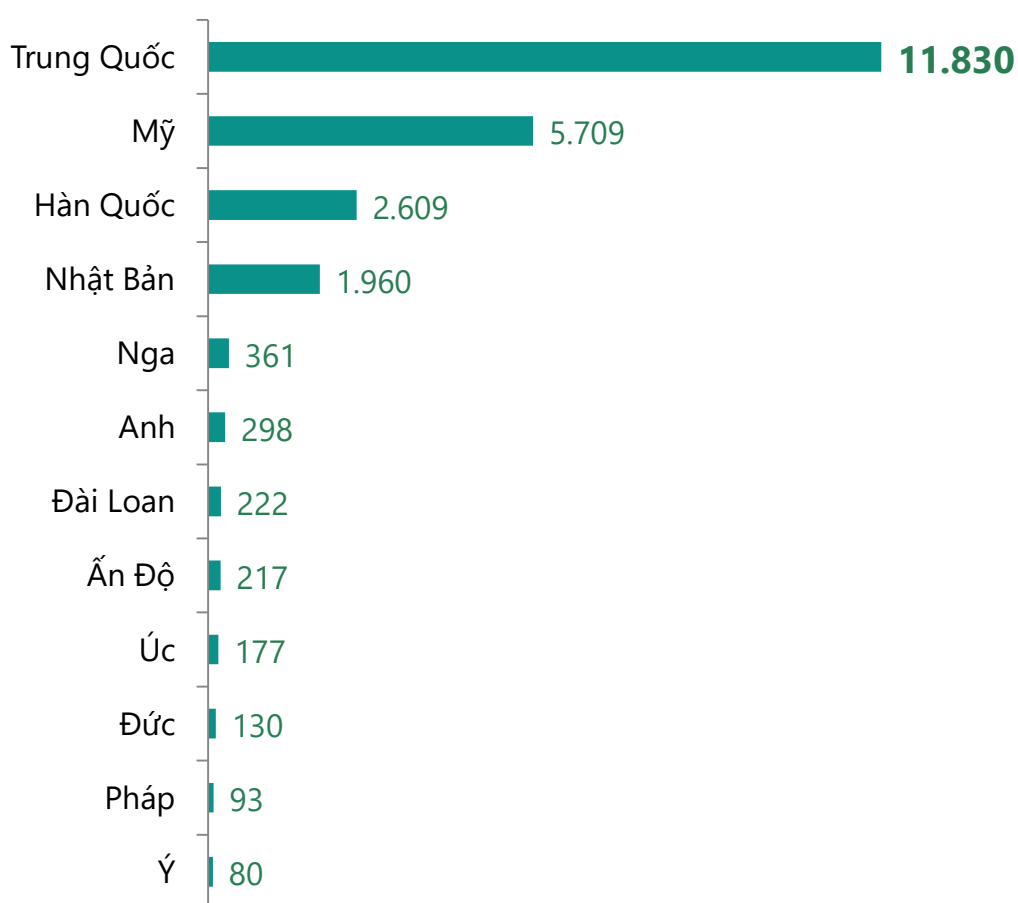


Hình 1.1. Tình hình bảo hộ sáng chế về công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế

Theo biểu đồ chuỗi thời gian, giai đoạn 1981-2000, số lượng đơn đăng ký sáng chế về tế bào gốc khá ít (dưới 100 sáng chế/năm). Từ năm 2001, số lượng đăng ký sáng chế đã bắt đầu tăng mạnh từ 100 lên mức gần 1.000 sáng chế/năm, và từ năm 2015, số lượng sáng chế trong giai đoạn này tiếp tục tăng và đạt mốc cao nhất 2.368 sáng chế vào năm 2022.

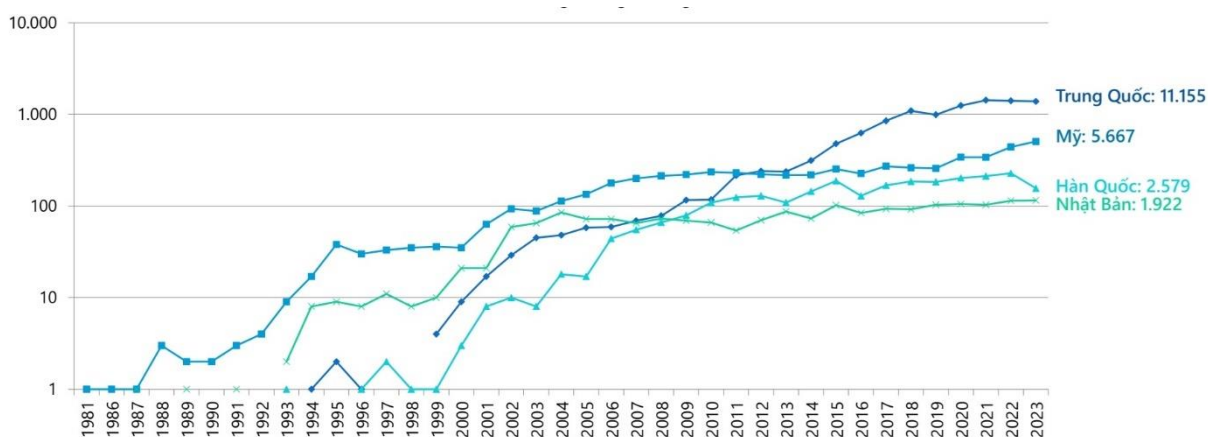
1.2 Bảo hộ sáng chế về công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế tại một số quốc gia và vùng lãnh thổ

Sáng chế về công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế đã được công bố bảo hộ tại 49 quốc gia, vùng lãnh thổ và 2 tổ chức quốc tế (Hình 1.2). Trong đó, số đăng ký bảo hộ nhiều nhất là tại Trung Quốc, với 11.830 sáng chế (chiếm 47,3%); đăng ký bảo hộ tại Mỹ đứng thứ nhì với 5.709 sáng chế (chiếm 22,8%); đăng ký bảo hộ tại Hàn Quốc đứng thứ ba với 2.609 sáng chế (chiếm 10,4%), đăng ký bảo hộ tại Nhật Bản đứng thứ tư với 1.960 sáng chế (chiếm 7,8%).



Hình 1.2. Bảo hộ sáng chế về công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế tại một số quốc gia, vùng lãnh thổ và tổ chức quốc tế

Theo thống kê số lượng đăng ký bảo hộ sáng chế tại 4 quốc gia dẫn đầu trên thế giới, trong giai đoạn 1981-1999, đơn đăng ký sáng chế về công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế nộp chủ yếu ở Mỹ và Nhật Bản. Trong vòng 30 năm, từ 1981 đến 2011, Mỹ là quốc gia dẫn đầu thế giới về công bố sáng chế. Từ năm 2012, số lượng sáng chế được bảo hộ tại Trung Quốc tăng vọt và vươn lên hàng đầu thế giới (Hình 1.3).



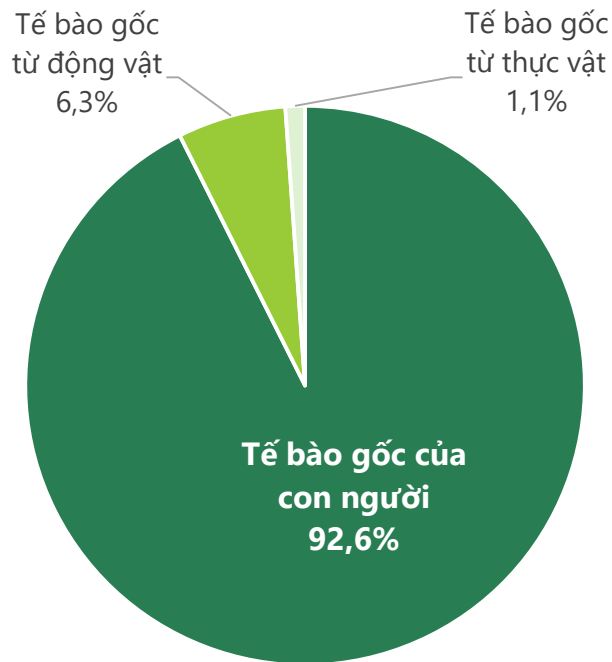
Hình 1.3. Tình hình bảo hộ sáng chế về công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế tại 4 quốc gia dẫn đầu trong giai đoạn 1981-2023 (sử dụng thang đo Logarit)

1.3 Các hướng nghiên cứu công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế trên thế giới

Thông qua phân tích dữ liệu theo Bảng mã phân loại sáng chế quốc tế (IPC) và biên dịch một số sáng chế quốc tế từ cơ sở dữ liệu WIPS Global, có thể chia các nghiên cứu ứng dụng công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế trên thế giới theo 3 hướng chính: (1) Nguồn tế bào gốc; (2) Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu tế bào gốc và (3) Ứng dụng tế bào gốc trong trị liệu. Số sáng chế đề cập cụ thể đến nguồn tế bào gốc được sử dụng là khoảng 13.000 sáng chế, đề cập đến các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu tế bào gốc vào khoảng 18.000 sáng chế. Về các ứng dụng tế bào gốc trong trị liệu, có khoảng 10.000 sáng chế đề cập đến phát triển thuốc, dược phẩm, chế phẩm phục vụ cho trị liệu và khoảng 14.000 sáng chế đề cập đến ứng dụng cụ thể trong điều trị các bệnh nan y và trong lĩnh vực thẩm mỹ, chống lão hoá.

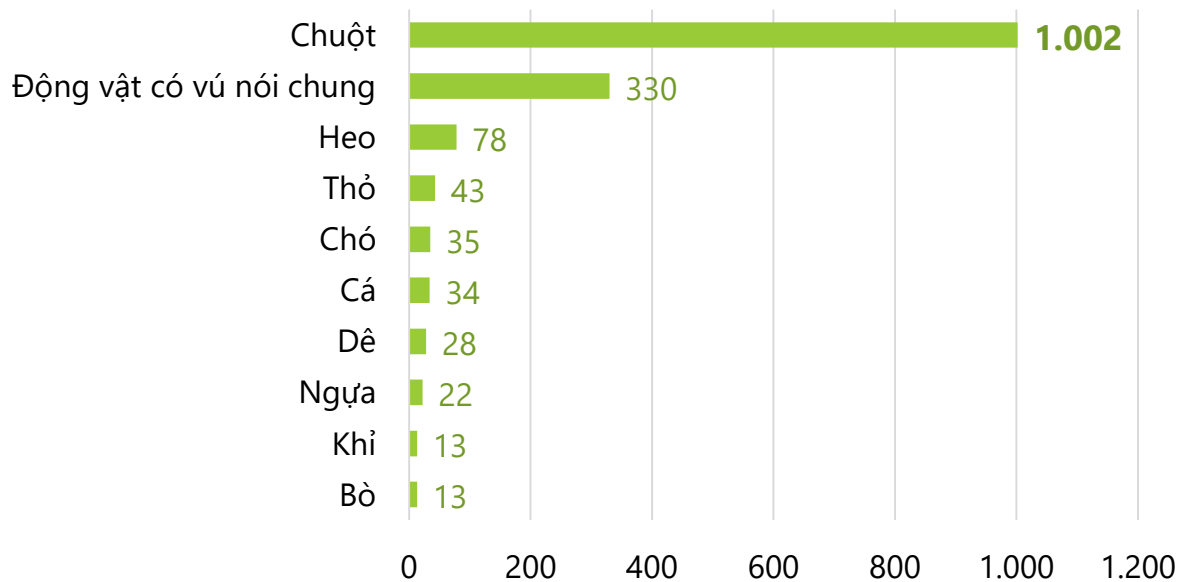
1.3.1 Nguồn tế bào gốc

Trong các nguồn tế bào gốc sử dụng nghiên cứu, phần lớn đều lấy từ nguồn tế bào gốc của con người với tỷ lệ 93,6%, bao gồm cả việc sử dụng tế bào gốc con người cấy ghép vào động vật để nghiên cứu thử nghiệm các biểu hiện, tình trạng bệnh lý. Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc từ động vật phục vụ cho nghiên cứu các bệnh trên người với tỷ lệ 6,3%. Chiếm số lượng thấp nhất là các nghiên cứu sử dụng nguồn tế bào gốc từ thực vật phục vụ điều chế dược phẩm hoặc cho các mục đích trị liệu thẩm mỹ, chống lão hoá với tỷ lệ 1,1%. (Hình 1.4).



Hình 1.4. Nguồn tế bào gốc được sử dụng trong nghiên cứu

Tế bào gốc từ các loài động vật như chuột, heo, bò, dê, ngựa, chó, thỏ, khi, cá, ... và các loài động vật có vú nói chung khác. Trong đó, tế bào gốc từ chuột được sử dụng nhiều nhất, khoảng 1.000 sáng chế với tần suất 63,9% (Hình 1.5).



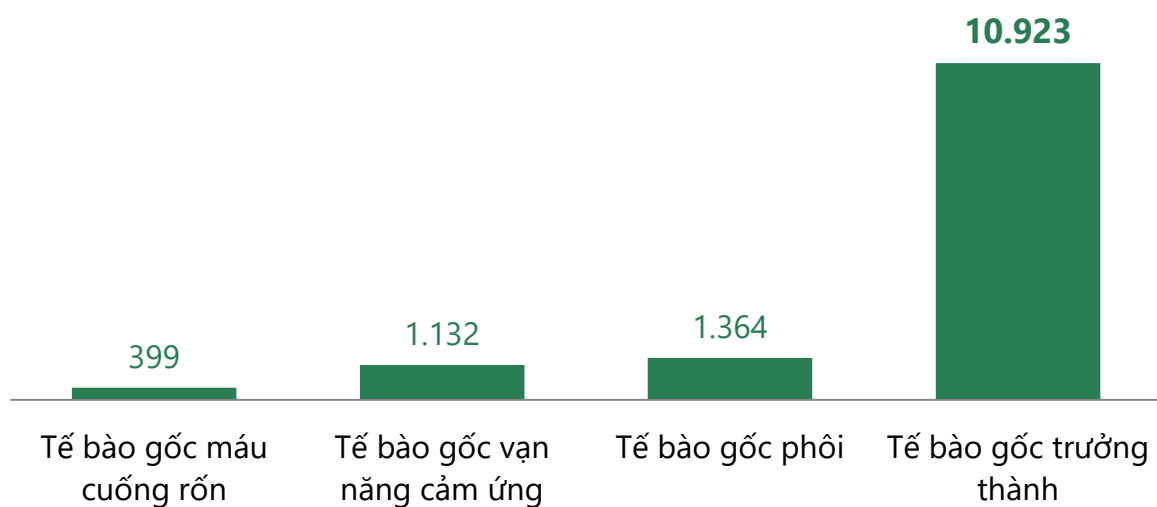
Hình 1.5. Tế bào gốc từ động vật

Một số sáng chế sử dụng tế bào gốc động vật như: Sáng chế "Tế bào gốc thần kinh đa năng của động vật có vú" (mã số US6033906A) được Viện Công nghệ California (Mỹ) đăng ký bảo hộ ngày 7/6/1995, đề cập đến phương pháp phân lập và nhân

dòng các tế bào gốc thần kinh đa năng của động vật có vú, nhằm phát hiện kháng thể chống lại các chất đánh dấu bề mặt tế bào thần kinh; Sáng chế "*Tế bào gốc tạo máu được hình thành từ tế bào gốc phôi*" (mã số JP2006-141356A) được Viện Nghiên cứu Vật lý và Hoá học (Nhật Bản) đăng ký bảo hộ ngày 24/11/2004, đề cập đến việc cung cấp nguồn tế bào gốc tạo máu có thể chuyên biệt hóa cho tế bào lympho được phân lập từ tế bào gốc phôi chuột; Sáng chế "*Xây dựng phương pháp biệt hóa tế bào gốc dòng phôi lợn thành tinh trùng in vitro*" (mã số CN105624101A) được Trường Đại học Nông nghiệp Nam Trung Quốc đăng ký bảo hộ ngày 16/2/2016, đề cập đến phương pháp biệt hóa tế bào gốc dòng phôi lợn thành tinh trùng trong ống nghiệm, có giá trị tham khảo cao trong nghiên cứu biệt hóa in vitro tinh trùng của các loài khác và hỗ trợ sinh sản ở người.

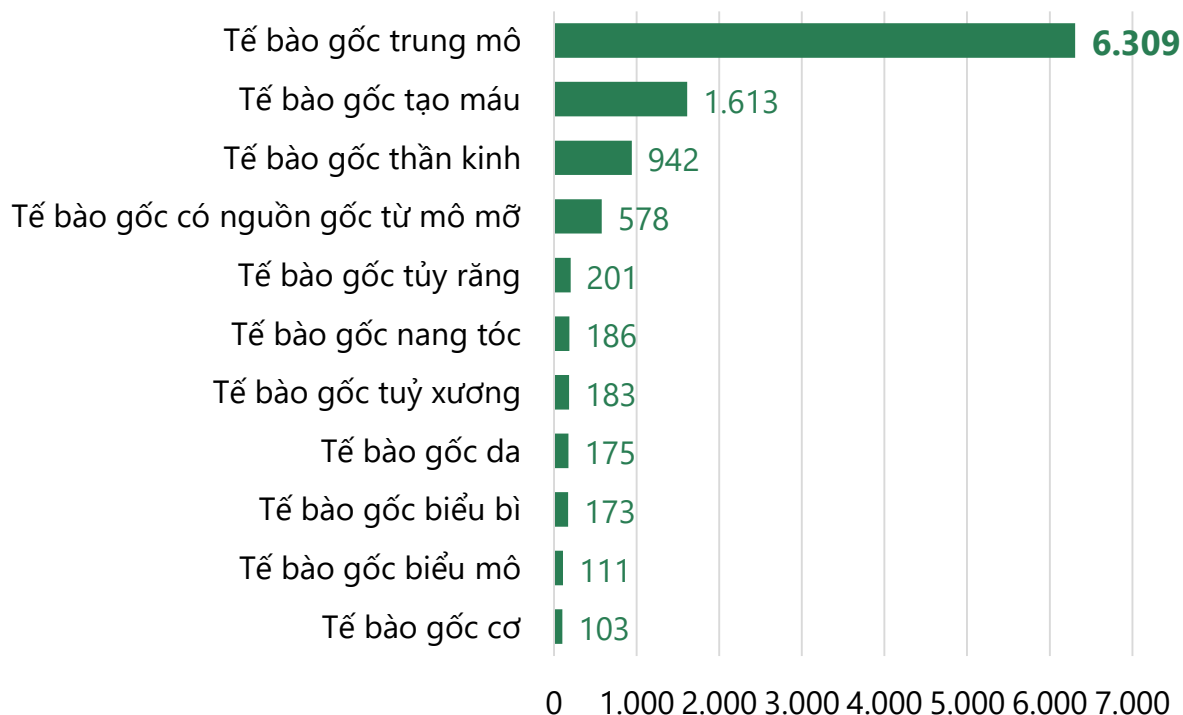
Tế bào gốc từ thực vật, bao gồm tế bào gốc từ các loài hoa (hoa hồng, hoa trà,...), các loại lá, quả (táo, nho, chuối, đu đủ,...), củ (nhân sâm),.... Khác với tế bào gốc từ con người hay các loài động vật có vú được nghiên cứu từ sớm, các nghiên cứu sử dụng tế bào gốc thực vật mới bắt đầu xuất hiện từ năm 2007. Một số sáng chế sử dụng tế bào gốc thực vật như: Sáng chế "*Thành phần mỹ phẩm chống lão hóa cho da*" (mã số KR10-1480693B1) được Công ty Cổ phần Amorepacific (Hàn Quốc) đăng ký bảo hộ ngày 14/4/2008, đề cập đến mỹ phẩm từ tế bào gốc táo và các thành phần thực vật khác, giúp kéo dài tuổi thọ của tế bào da và phục hồi tình trạng thô ráp của da; Sáng chế "*Kem dưỡng da có chứa chiết xuất tảo xoắn và tế bào gốc tảo xoắn*" (mã số CN108078908A) được Công ty Khoa học và Công nghệ Tế bào gốc Quảng Châu Saliai (Trung Quốc) đăng ký bảo hộ ngày 12/1/2018, đề cập đến phương pháp bào chế kem dưỡng da có chứa tế bào gốc tảo xoắn, nhằm giữ ẩm cho da, chữa lành vết thương, phục hồi lớp biểu bì và tái tạo làn da; Sáng chế "*Thành phần thúc đẩy tóc hoặc ngăn ngừa rụng tóc chứa exosomes chiết xuất từ tế bào gốc hoa hồng*" (mã số KR10-2023-0171388A) được Công ty ExoCoBio (Hàn Quốc) đăng ký bảo hộ ngày 7/6/2023, đề cập đến chế phẩm có chứa exosome có nguồn gốc từ tế bào gốc hoa hồng, có tác dụng thúc đẩy sự phát triển của tóc hoặc ngăn ngừa rụng tóc.

Đối với các tế bào gốc của người và động vật, có thể được chia cụ thể hơn theo vị trí cư trú của chúng, có khoảng 13.000 sáng chế đề cập đến tế bào gốc theo vị trí cư trú. Trong đó, có 83,2% sáng chế đề cập đến tế bào gốc trưởng thành, 10,4% sáng chế đề cập đến tế bào gốc phôi, 8,6% sáng chế đề cập đến tế bào gốc đa năng cảm ứng và 3% sáng chế đề cập đến tế bào gốc máu cuống rốn (Hình 1.6).



Hình 1.6. Tế bào gốc của người và động vật chia theo vị trí cư trú

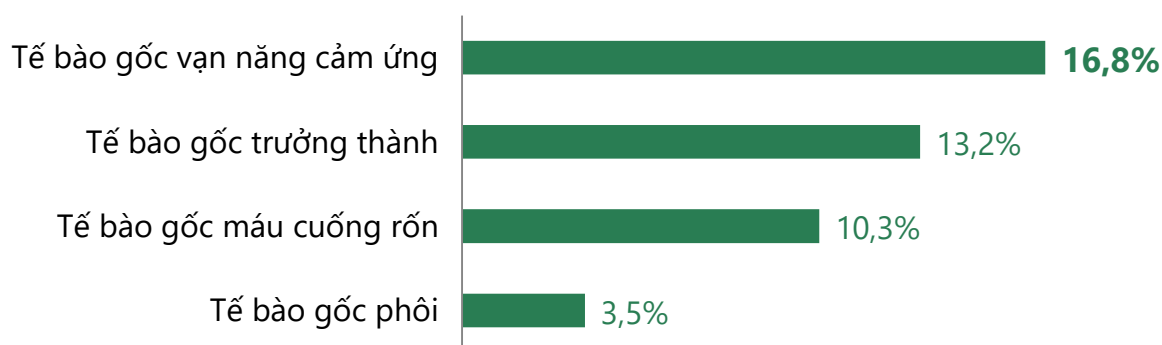
Trong các tế bào gốc trưởng thành, tế bào gốc trung mô được nhiều nghiên cứu sử dụng nhất, với tần suất được đề cập trong sáng chế lên đến 57,8%, đứng thứ 2 là tế bào gốc tạo máu (14,8%), đứng thứ 3 là tế bào gốc thần kinh (8,6%), đứng thứ 4 là tế bào gốc có nguồn gốc từ mô mỡ (5,3%), đứng thứ 5 là tế bào gốc tủy răng (1,8%). (Hình 1.7). Ngoài ra, còn rất nhiều các loại tế bào gốc trưởng thành khác được đề cập trong các sáng chế, như: tế bào gốc ruột, tế bào gốc tinh nguyên bào, tế bào gốc gan, tế bào gốc tim, tế bào gốc tuyến tiền liệt, tế bào gốc tuyến tụy,...



Hình 1.7. Tế bào gốc trưởng thành

Một số sáng chế sử dụng tế bào gốc trung mô như: Sáng chế “*Chế phẩm để điều trị bệnh do tổn thương tế bào thần kinh bao gồm tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ máu cuống rốn của con người làm thành phần hoạt chất*” (mã số KR10-2008-0049562A) được Quỹ Hợp tác Học thuật Công nghiệp Đại học Công giáo (Hàn Quốc) đăng ký bảo hộ ngày 31/05/2007; Sáng chế “*Ứng dụng exosome tế bào gốc trung mô dây rốn chứa miR-4465 để bào chế thuốc phòng ngừa và điều trị bệnh xơ gan*” (mã số CN116077464A) được Bệnh viện Nhân dân Thường Châu Wujin (Trung Quốc) đăng ký bảo hộ ngày 17/03/2023.

Về tốc độ phát triển của các sáng chế sử dụng tế bào gốc theo vị trí cư trú từ năm 2013 đến năm 2023, tế bào gốc vạn năng cảm ứng đang có tốc độ tăng trưởng cao nhất (16,8%), tế bào gốc trưởng thành có tốc độ tăng trưởng cao thứ hai (13,2%), tốc độ tăng trưởng của các sáng chế sử dụng tế bào gốc máu cuống rốn cao thứ ba (10,3%) (Hình 1.8).



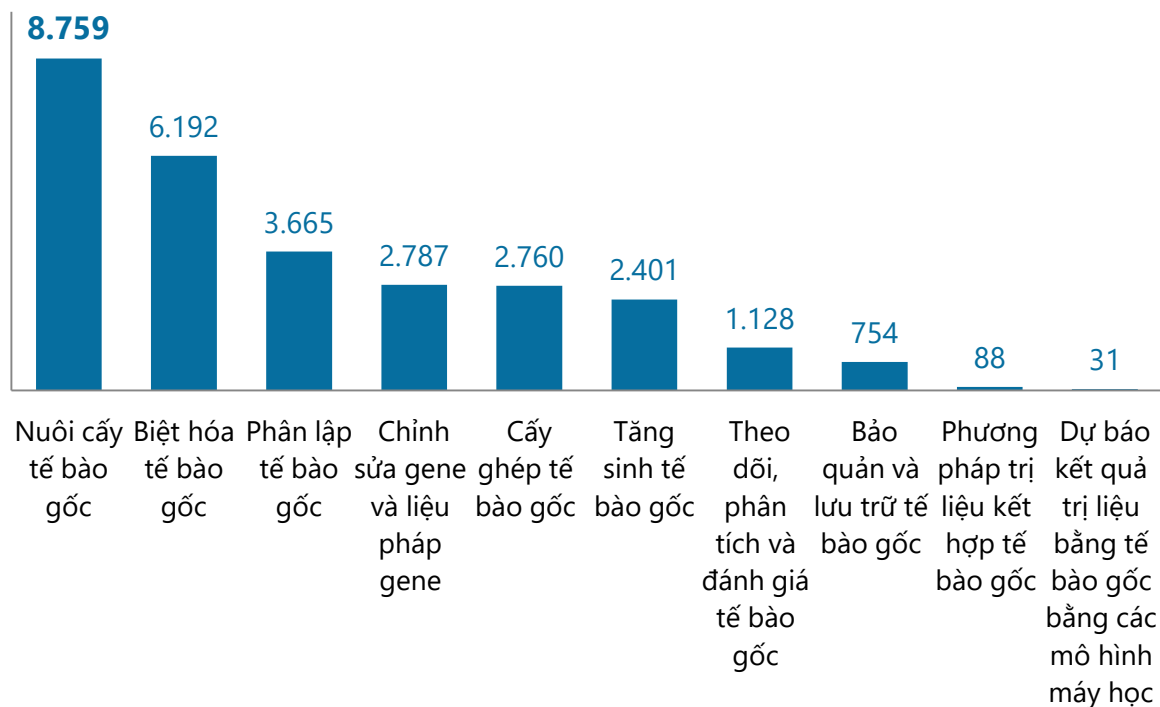
Hình 1.8. Tốc độ tăng trưởng sáng chế sử dụng tế bào gốc theo vị trí cư trú giai đoạn 2013-2023

Tế bào gốc vạn năng cảm ứng (iPSC) lần đầu tiên được tạo ra bởi hai nhà khoa học Nhật Bản (Shinya Yamanaka và Kazutoshi Takahashi) qua nghiên cứu vào năm 2006, chứng minh rằng sự ra đời của bốn gen cụ thể (Oct-3/4, Sox2, Klf4, và c-Myc) có thể chuyển đổi tế bào soma thành tế bào gốc vạn năng. iPSC có thể được lấy trực tiếp từ các mô trưởng thành nên chúng không chỉ không cần đến phôi mà còn có thể được tạo ra theo cách phù hợp với bệnh nhân, có nghĩa là mỗi người có thể có dòng tế bào gốc vạn năng của riêng mình. Các sáng chế iPSC bắt đầu xuất hiện từ năm 2008: Sáng chế “*Phương pháp sản xuất tế bào gốc đa năng cảm ứng có nguồn gốc từ tế bào soma*” (mã số KR10-1481164B1) được Công ty Công nghệ sinh học Mirae (Hàn Quốc) đăng ký bảo hộ ngày 30/1/2008, sử dụng tế bào soma của chuột; Sáng chế “*Các phương pháp sản xuất tế bào tim như người trưởng thành từ tế bào gốc đa năng cảm ứng để khám phá thuốc*” (mã số US2020-0362314A1) được Hội đồng quản trị của Đại học Colorado (Hoa Kỳ) đăng ký bảo hộ ngày 15/5/2020, đề cập đến phương pháp

nuôi cấy tế bào trong môi trường dựa trên axit béo và trên sự tăng trưởng theo khuôn mẫu để tạo ra hiPSC-CM bắt chước tế bào cơ tim trưởng thành và thể hiện phản ứng phì đại tương tự như được quan sát thấy trong bệnh tim mạch.

1.3.2 Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu tế bào gốc

Có khoảng 18.000 sáng chế đề cập đến việc sử dụng các kỹ thuật (bao gồm các phương pháp, thiết bị) trong nghiên cứu về tế bào gốc. Trong đó, có tần suất cao nhất là các sáng chế đề cập đến phương pháp, thiết bị nuôi cấy tế bào gốc; tần suất cao thứ 2 là các phương pháp sử dụng để biệt hoá tế bào gốc, thứ 3 là các kỹ thuật phân lập tế bào gốc (bao gồm cả các sáng chế về thiết bị sử dụng để thu thập tế bào gốc), thứ 4 là các kỹ thuật chỉnh sửa gene và các liệu pháp gene liên quan đến tế bào gốc, thứ 5 là các phương pháp, thiết bị sử dụng để cấy ghép tế bào gốc (bao gồm cả các vật liệu sinh học có chứa tế bào gốc để cấy ghép vào cơ thể), thứ 6 là các phương pháp, chế phẩm thúc đẩy tăng sinh tế bào gốc, thứ 7 là các phương pháp theo dõi và phân tích việc cấy ghép tế bào gốc, thứ 8 là các chế phẩm, vật tư y tế hoặc các hệ thống sử dụng để bảo quản tế bào gốc, thứ 9 là các phương pháp trị liệu kết hợp với tế bào gốc (như xạ trị, điện trị liệu và từ trường trị liệu) và thứ 10 là các kỹ thuật dự báo sử dụng mô hình máy học hoặc AI nhằm hỗ trợ phân tích tế bào gốc và dự báo kết quả sử dụng tế bào gốc trong trị liệu (Hình 1.9).



Hình 1.9. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu tế bào gốc

Một số sáng chế sử dụng các kỹ thuật trong nghiên cứu tế bào gốc có thể kể đến:

Về *kỹ thuật nuôi cấy tế bào gốc*, là một trong những kỹ thuật được đề cập sử dụng nhiều nhất trong các nghiên. Sáng chế đề cập đến kỹ thuật này, chẳng hạn như “*Hệ thống nuôi tế bào và phương pháp sử dụng hệ thống nuôi tế bào*” (mã số US62/254943), đăng ký bảo hộ tại Mỹ ngày 28/2/2020 của Trường Đại học Johns Hopkin (Mỹ), đề cập đến một hệ thống mới để nuôi cấy tế bào gốc hiệu suất cao hơn (ví dụ, tế bào gốc đa năng do con người tạo ra (iPSC) hoặc tế bào gốc phôi (ESC)). Hệ thống này có thể được sử dụng rộng rãi như một nền tảng tiêu chuẩn nhằm tạo ra các cơ quan có nguồn gốc từ tế bào gốc cho bất kỳ mô nào của con người, cũng như để sàng lọc thuốc hiệu suất cao, kiểm tra độc tính, mô hình hóa các bệnh và sự phát triển cơ quan bình thường của con người.

Về *kỹ thuật biệt hoá tế bào gốc*, cũng có số lượng lớn nghiên cứu đề cập, chẳng hạn như sáng chế có mã số US2024-0084262A1 đăng ký bảo hộ tại Mỹ ngày 29/10/2021 của Trung tâm y tế Cedars-Sinai (Mỹ) về “*Phương pháp biệt hoá tế bào gốc đa năng cảm ứng thành tế bào tiền thân tuyến tụy*”. Theo đó, sáng chế đề xuất phương pháp biệt hoá tế bào gốc đa năng cảm ứng thành tế bào tiền thân tuyến tụy, tế bào ống tụy, tế bào nội tiết tuyến tụy, tế bào tuyến tụy và các cơ quan tuyến tụy, cũng như cung cấp các mô hình bệnh và phương pháp sàng lọc thuốc.

Về *kỹ thuật phân lập tế bào gốc*, cũng có khá nhiều nghiên cứu, ví dụ như sáng chế có mã số KR10-2016-0002248A đăng ký bảo hộ tại Hàn Quốc ngày 30/06/2014 của Công ty MiraeCellBio (Hàn Quốc) về “*Phương pháp phân lập tế bào gốc mào thần kinh từ tế bào gốc phôi người bằng hệ thống cấy tế bào có màng xốp*”. Sáng chế này đề cập đến phương pháp mới nhằm tách và nuôi cấy tế bào gốc mào thần kinh có nguồn gốc từ tế bào gốc phôi, giúp làm giảm chi phí, có khả năng loại bỏ những hạn chế của nguồn cung tế bào và nuôi cấy tế bào bằng cách sử dụng phương pháp cấy tế bào cơ thể có màng xốp, đồng thời cải thiện đáng kể hiệu quả phân tách và khả năng phân tách hơn so với phương pháp hiện có.

Về *kỹ thuật chỉnh sửa gene và các liệu pháp gene*, đặc biệt là ứng dụng các kỹ thuật chỉnh sửa gene tiên tiến như công nghệ CRISPR-Cas9 trong nghiên cứu cứu tế bào gốc, ví dụ như sáng chế “*Phương pháp thực hiện loại bỏ gen CKIP-1 trên tế bào gốc trung mô bằng hệ thống CRISPR-Cas9*” (mã số CN111733160A) đăng ký bảo hộ tại Trung Quốc ngày 30/6/2020 của Công ty Khoa học cuộc sống Wanlei (Trung Quốc). Sáng chế đề xuất khả năng chỉnh sửa gene CKIP-1 của tế bào gốc trung mô thông qua hệ thống CRISPR-Cas9,

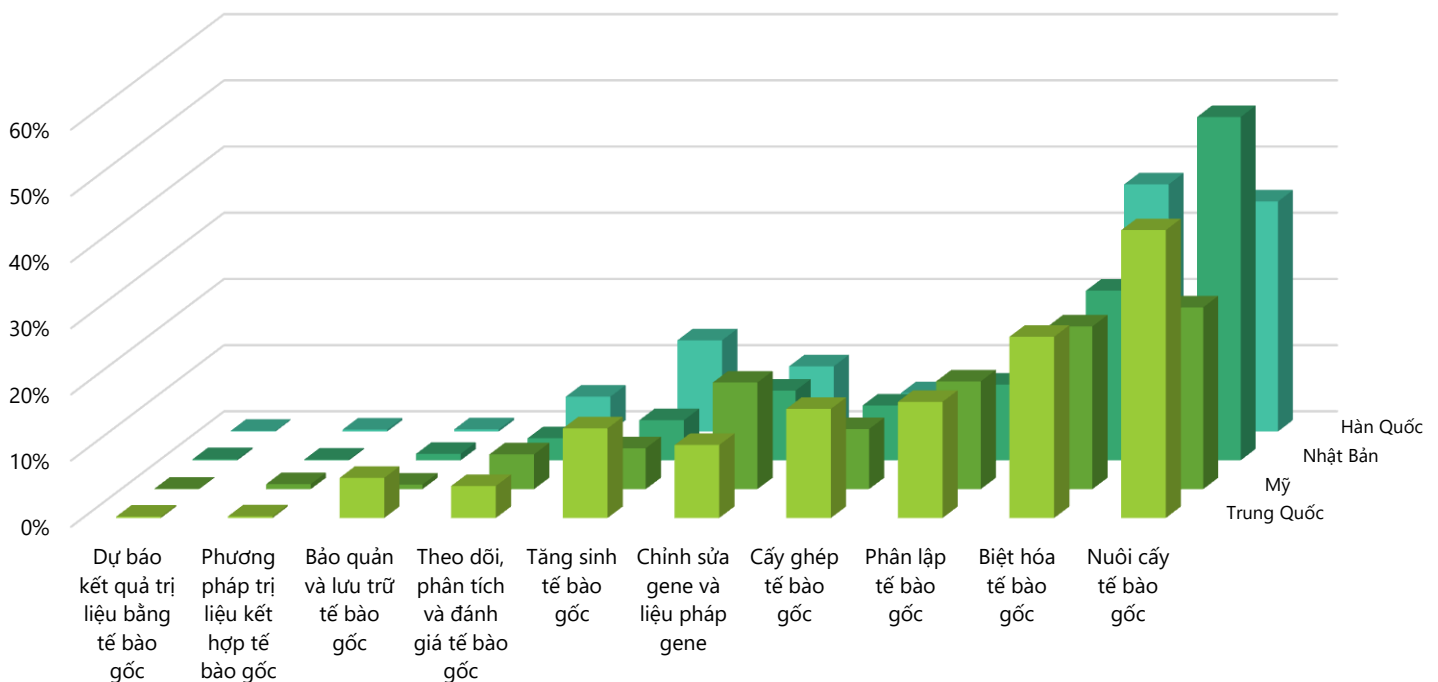
đặc biệt liên quan đến việc tạo ra dòng tế bào gốc trung mô tủy xương người trong đó gen CKIP-1 bị loại bỏ, dòng tế bào gốc được sử dụng cho các nghiên cứu tiếp theo về chức năng sinh lý của mô xương và sửa chữa, tái tạo vết thương.

Về phương pháp theo dõi và phân tích việc cấy ghép tế bào gốc chỉ có khoảng 1.100 sáng chế đề cập, như “*Ứng dụng MagR (Magnetoreceptor) làm chất đánh dấu MRI (chụp cộng hưởng từ) trong theo dõi tế bào gốc*” (mã số CN110283848B) đăng ký bảo hộ tại Trung Quốc ngày 27/5/2019 của Đại học Đông Nam (Trung Quốc). Sáng chế đề cập đến MagR được sử dụng làm chất đánh dấu MRI để nhập vào tế bào gốc, đồng thời quan sát thấy tình trạng biểu hiện quá mức và hiệu ứng MRI của MagR trong các tế bào chuyển nhiễm và tình trạng phát triển của quá trình theo dõi hình ảnh in-vivo.

Về các chế phẩm, vật tư y tế hoặc các hệ thống bảo quản tế bào gốc chỉ có khoảng 750 sáng chế đề cập, như sáng chế có mã số CN113025654A đăng ký bảo hộ tại Trung Quốc ngày 13/1/2021 của Đại học Y Hà Bắc và Công ty Công nghệ sinh học tế bào gốc đa năng Hà Bắc (Trung Quốc) về “*Phương pháp xây dựng ngân hàng tế bào gốc đa năng do con người tạo ra*”. Sáng chế này đề cập đến phương pháp xây dựng ngân hàng tế bào gốc đa năng cảm ứng do con người tạo ra (iPSC), bao gồm các bước: thiết lập các tế bào gốc đa năng cảm ứng bằng cách lập trình lại các nguyên bào sợi trên da, tiến hành chuyển và bảo quản lạnh trên các tế bào gốc đa năng cảm ứng; xây dựng cơ sở dữ liệu về tế bào gốc đa năng cảm ứng.

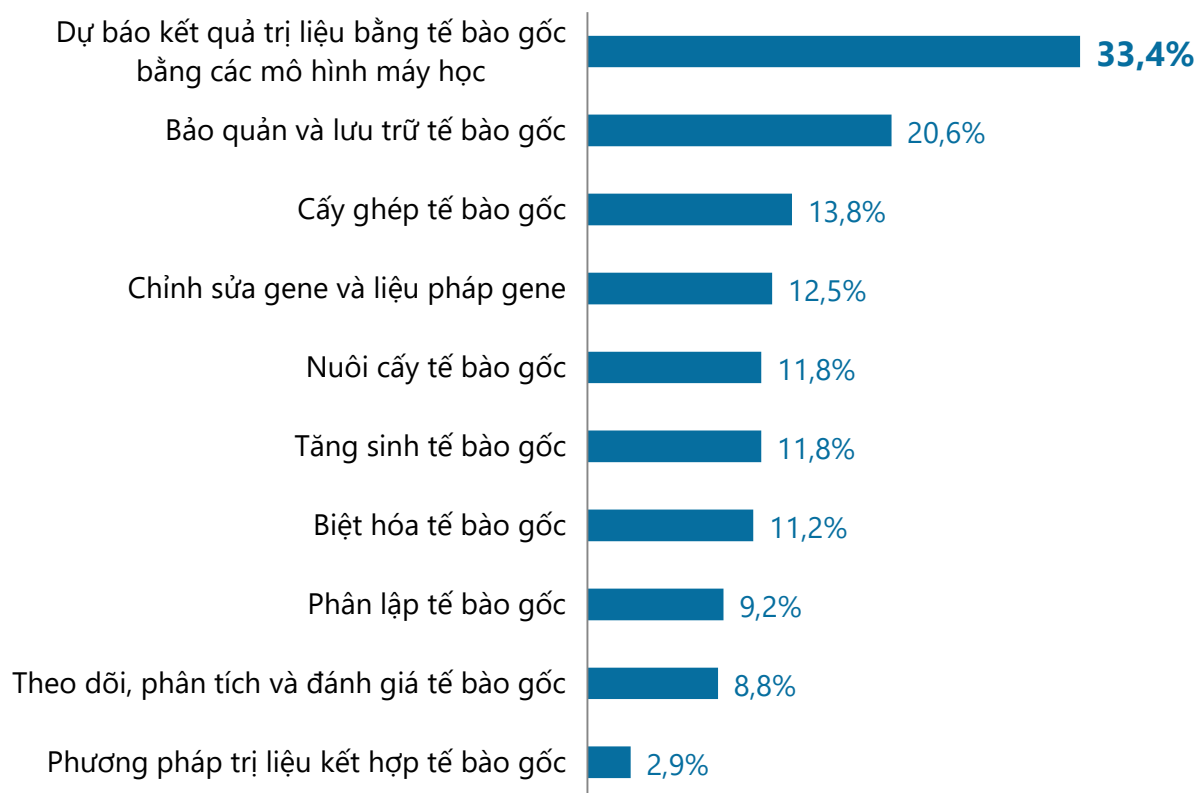
Mặc dù chỉ có khoảng 30 sáng chế, nhưng các nghiên cứu thuộc nhóm *Kỹ thuật dự báo kết quả trị liệu bằng tế bào gốc bằng các mô hình máy học* đang là hướng nghiên cứu mới, bắt đầu xuất hiện các sáng chế từ năm 2017, chẳng hạn như sáng chế “*Phương pháp thông suất cao để dự đoán chính xác tổn thương gan do hợp chất*” (mã số SG11201807576QA) đăng ký bảo hộ tại Singapore ngày 11/4/2017 của Cơ quan Khoa học, Công nghệ và Nghiên cứu (trực thuộc Bộ Thương mại và Công nghiệp Singapore). Sáng chế này đề xuất phương pháp và hệ thống dự đoán tổn thương gan in vivo, bao gồm việc thu thập và phân đoạn hình ảnh của các tế bào được nhuộm huỳnh quang thu được từ việc nuôi cấy tế bào tế bào gan hoặc tế bào giống tế bào gan được tạo ra từ tế bào gốc đa năng. Sau đó, thực hiện trích xuất và phân tích một hoặc nhiều đặc điểm kiểu hình từ các hình ảnh được phân đoạn. Cuối cùng, chuẩn hóa các kết quả từ các mẫu được xử lý đến các mẫu đối chứng và dự đoán khả năng tổn thương gan do hợp chất thử nghiệm gây ra đối với các đặc điểm kiểu hình được chọn lọc và trích xuất bằng phương pháp học máy.

So sánh tần suất giữa các quốc gia theo kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu (Hình 1.10): kỹ thuật nuôi cấy tế bào gốc có tần suất nghiên cứu cao nhất ở Nhật Bản; kỹ thuật biệt hóa tế bào gốc có tần suất nghiên cứu cao nhất ở Hàn Quốc; kỹ thuật phân lập tế bào gốc có tần suất nghiên cứu cao nhất ở Trung Quốc; kỹ thuật cấy ghép tế bào gốc có tần suất nghiên cứu cao nhất ở Trung Quốc; kỹ thuật chỉnh sửa gene và liệu pháp gene có tần suất nghiên cứu cao nhất ở Mỹ; kỹ thuật tăng sinh tế bào gốc có tần suất nghiên cứu cao nhất ở Hàn Quốc; kỹ thuật theo dõi, phân tích và đánh giá tế bào gốc có tần suất nghiên cứu cao nhất ở Mỹ và Hàn Quốc; kỹ thuật bảo quản và lưu trữ tế bào gốc có tần suất nghiên cứu cao nhất ở Trung Quốc; kỹ thuật dự báo kết quả trị liệu bằng tế bào gốc có tần suất nghiên cứu cao nhất ở Trung Quốc.



Hình 1.10. Tỷ lệ bảo hộ sáng chế công nghệ tế bào gốc theo kỹ thuật tại một số quốc gia

Về tốc độ phát triển của các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu tế bào gốc từ năm 2013 đến năm 2023, các kỹ thuật dự báo sử dụng mô hình máy học, nhằm dự báo kết quả sử dụng tế bào gốc trong trị liệu đang có xu hướng tăng trưởng cao nhất (33,4%), đứng thứ hai là các phương pháp, thiết bị sử dụng để bảo quản tế bào gốc (20,6%), đứng thứ ba là các kỹ thuật, phương pháp, vật liệu sử dụng trong cấy ghép tế bào gốc (13,8%).

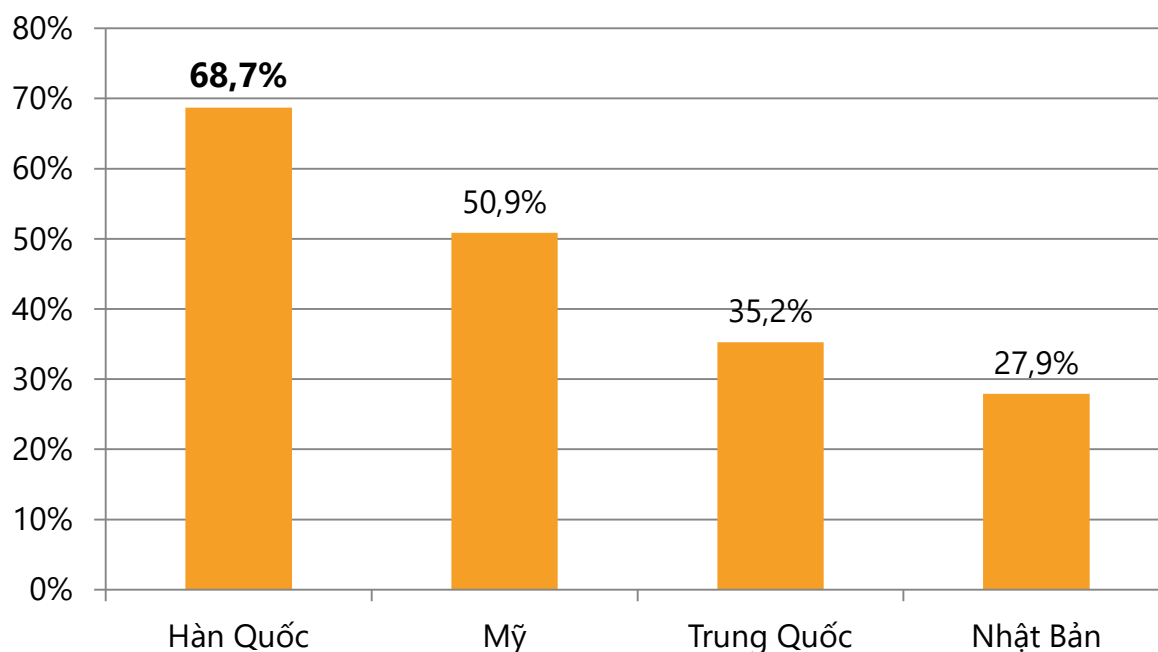


Hình 1.11. Tốc độ tăng trưởng các kỹ thuật sử dụng nghiên cứu tế bào gốc giai đoạn 2013-2023

1.3.3 Thuốc, dược phẩm, chế phẩm trong nghiên cứu tế bào gốc

Có khoảng 10.600 sáng chế (chiếm tỷ lệ 42,4% trên tổng số sáng chế về tế bào gốc) đề cập đến ứng dụng phát triển thuốc, dược phẩm, chế phẩm hoặc các hợp chất, thành phần từ tế bào gốc nhằm mục đích trị liệu, hoặc đề xuất các chế phẩm, dược phẩm có tác động/ảnh hưởng đến tế bào gốc (chẳng hạn như chế phẩm có khả năng ức chế tế bào gốc ung thư hoặc dược phẩm làm tăng hiệu quả cấy ghép tế bào gốc). Mặc dù Trung Quốc là quốc gia dẫn đầu về số lượng đăng ký bảo hộ sáng chế phát triển thuốc, dược phẩm, chế phẩm, nhưng xét về tần suất trong tổng số lượng sáng chế ở từng quốc gia, nhưng Hàn Quốc là quốc gia có tần suất nghiên cứu cao nhất ở lĩnh vực này (68,7%), đứng thứ hai là Mỹ (50,9%) (Biểu đồ 12). Về tốc độ tăng trưởng của các sáng chế ở lĩnh vực này trong giai đoạn 2013 đến 2023 đạt 12,7%.

Một số sáng chế sử dụng chế phẩm ức chế tế bào gốc ung thư như "*Dược phẩm ức chế sự phát triển của tế bào ung thư đại trực tràng và tế bào gốc ung thư bao gồm phenoxy artemisinin*" (mã số KR10-2022-0036113A) được Công ty Biopharma (Hàn Quốc) đăng ký bảo hộ ngày 15/9/2020 tại Hàn Quốc.



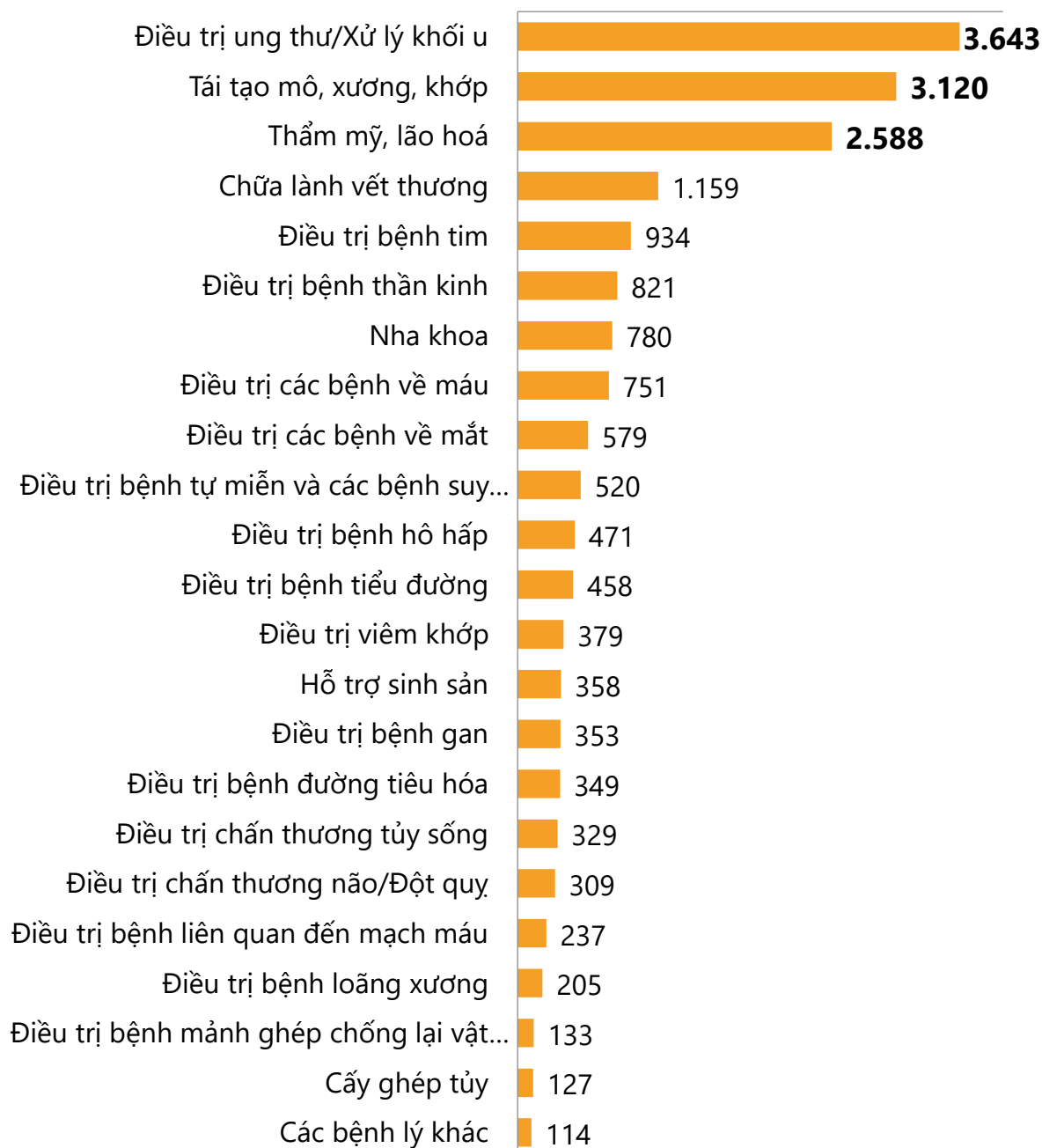
Hình 1.12. Tần suất sáng chế phát triển thuốc, dược phẩm, chế phẩm từ tế bào gốc theo quốc gia

Một số sáng chế sử dụng tế bào gốc để phát triển thuốc, dược phẩm có thể kể đến như “Dịch chiết và bột đông khô tế bào gốc trung mô mỡ của người và các ứng dụng của chúng” (mã số CN103784474B) được Công ty Công nghệ sinh học Quảng Châu Saliai (Trung Quốc) đăng ký bảo hộ ngày 26/1/2014, đề cập đến chiết xuất tế bào gốc trung mô mỡ của con người và bột đông khô của nó có nhiều hoạt tính sinh học, có thể được sử dụng để điều chế thuốc chữa lành vết thương hoặc thuốc sửa chữa tế bào và các sản phẩm dược phẩm sinh học khác, đồng thời cũng có thể được sử dụng để điều chế các sản phẩm làm trắng hoặc các sản phẩm chống nhăn da.

1.3.4 Ứng dụng tế bào gốc trong trị liệu

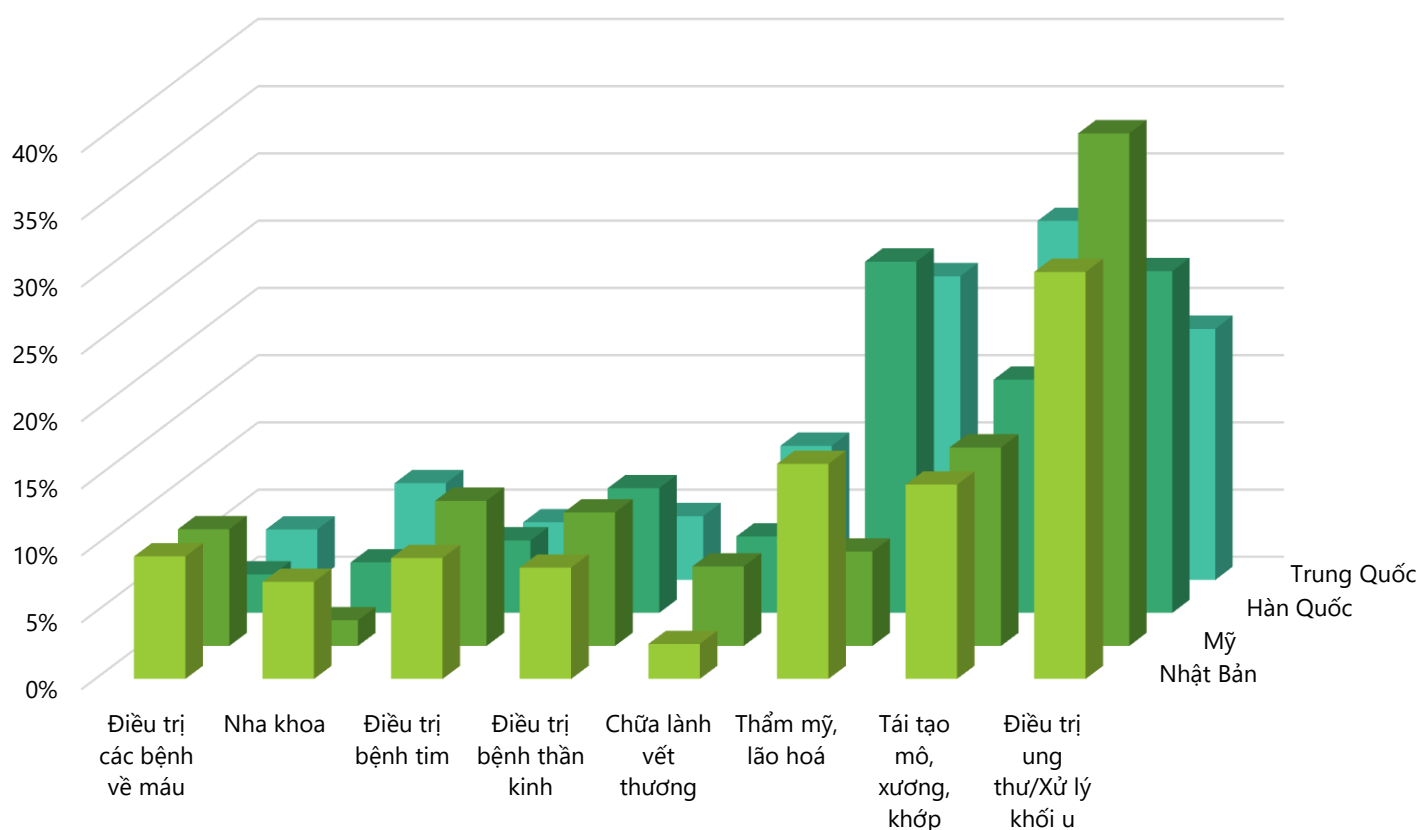
Có khoảng 14.000 sáng chế đề cập đến việc ứng dụng tế bào gốc trong trị liệu. Trong đó, được đề cập nhiều nhất là ứng dụng tế bào gốc trong điều trị ung thư hoặc xử lý các khối u (25,6%), đứng thứ hai là các sáng chế đề cập đến việc sử dụng tế bào gốc để tái tạo mô, xương hoặc khớp, trong đó có khoảng 37% sáng chế trong số này liên quan đến tái tạo, sửa chữa, phục hồi khiếm khuyết xương, đứng thứ ba là các sáng chế đề cập đến ứng dụng tế bào gốc trong thẩm mỹ, chống lão hoá (bao gồm các vấn đề liên quan đến mỹ phẩm, hỗ trợ phục hồi hư tổn ở da, phục hồi tóc,...). Những ứng dụng khác của tế bào gốc trong điều trị bệnh có thể kể đến: chữa lành vết thương, điều trị bệnh tim, điều trị bệnh thần kinh, các vấn đề về nha khoa, điều trị các

bệnh về máu, điều trị bệnh mắt, điều trị bệnh tự miễn và suy giảm hệ thống miễn dịch, điều trị bệnh hô hấp, điều trị bệnh tiểu đường, điều trị viêm khớp, hỗ trợ sinh sản, điều trị bệnh gan, điều trị bệnh đường tiêu hóa, điều trị chấn thương tủy sống, điều trị chấn thương não, đột quy, điều trị các bệnh về hệ mạch máu, bệnh loãng xương, điều trị bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, cấy ghép tủy, các bệnh lý khác (như bệnh thận, béo phì, v.v...).



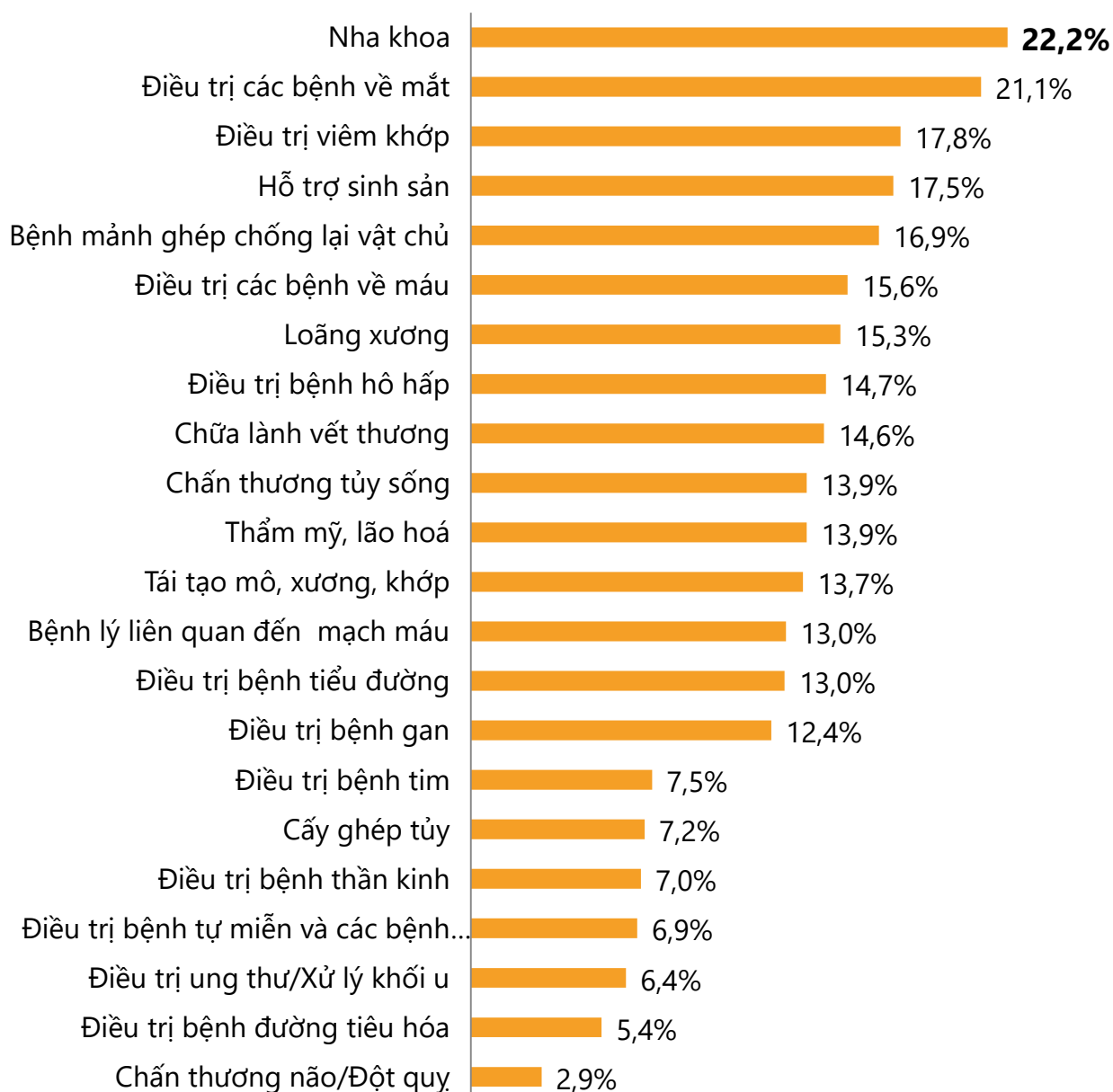
Hình 1.13. Ứng dụng tế bào gốc trong trị liệu

Về tần suất đăng ký bảo hộ theo ứng dụng trị liệu của tế bào gốc tại các quốc gia, có thể thấy: Trung Quốc có tỷ lệ bảo hộ cao nhất với các sáng chế về (1) Tái tạo mô xương khớp; (2) Thẩm mỹ, lão hoá; (3) Điều trị ung thư/Xử lý khối u; Mỹ có tỷ lệ bảo hộ cao nhất đối với các sáng chế về (1) Điều trị ung thư/Xử lý khối u; (2) Tái tạo mô xương khớp; (3) Điều trị bệnh tim; Hàn Quốc có tỷ lệ bảo hộ cao nhất đối với các sáng chế về (1) Thẩm mỹ, lão hoá; (2) Điều trị ung thư/Xử lý khối u; (3) Tái tạo mô xương khớp; Nhật Bản có tỷ lệ bảo hộ cao nhất đối với các sáng chế về (1) Điều trị ung thư/Xử lý khối u; (2) Thẩm mỹ, lão hoá; (3) Tái tạo mô xương khớp.



Hình 1.14. Tình hình bảo hộ sáng chế về ứng dụng của tế bào gốc trong y tế tại một số quốc gia

Xem xét về xu hướng ứng dụng trị liệu của tế bào gốc trong trong giai đoạn 2013-2023, điều trị các bệnh về nha khoa đang có tốc độ tăng trưởng cao nhất (22,2%), đứng thứ hai là điều trị các bệnh về mắt với tốc độ tăng trưởng là 21,1%, đứng thứ ba là điều trị viêm khớp với tốc độ tăng trưởng 17,8% (Hình 1.15).



Hình 1.15. Tốc độ tăng trưởng các ứng dụng trị liệu của tế bào gốc giai đoạn 2013-2023

Các nghiên cứu trong nha khoa chủ yếu liên quan đến việc sử dụng các tế bào gốc tủy răng, tế bào gốc nha chu,... nhằm tái tạo mô nha chu hoặc điều trị bệnh. Cụ thể như năm 2021 có sáng chế về "Ứng dụng ghép ty thể trong điều trị viêm nha chu" (mã số CN113633662B) của Công ty con Oral thuộc Bệnh viện Đại học Sun Yat-Sen (Trung Quốc) đăng ký bảo hộ tại Trung Quốc vào ngày 2/7/2021, đề cập đến ứng dụng của việc cấy ghép ty thể, được chiết xuất từ tế bào gốc dây chằng nha chu của người khỏe mạnh thông qua bộ dụng cụ và phương pháp ly tâm vi phân, nhằm giảm tổn thương mô nha chu do viêm và thúc đẩy quá trình tạo xương mô nha chu.

Trong nghiên cứu điều trị các bệnh về mắt, sáng chế chủ yếu đề cập đến sử dụng tế bào gốc trong điều trị các bệnh về thoái hóa võng mạc. Cụ thể như sáng chế *"Thành phần dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thoái hóa võng mạc, chứa các tế bào gốc cuốn mũi dưới có nguồn gốc từ mào thần kinh của con người làm thành phần hoạt chất"* (mã số KR10-2525093B1) được đăng ký bảo hộ tại Hàn Quốc vào ngày 15/4/2022, của Trường Đại học Catholic của Quỹ Hợp tác Công nghiệp - Học thuật Hàn Quốc và Công ty Diospharma hợp tác nghiên cứu.

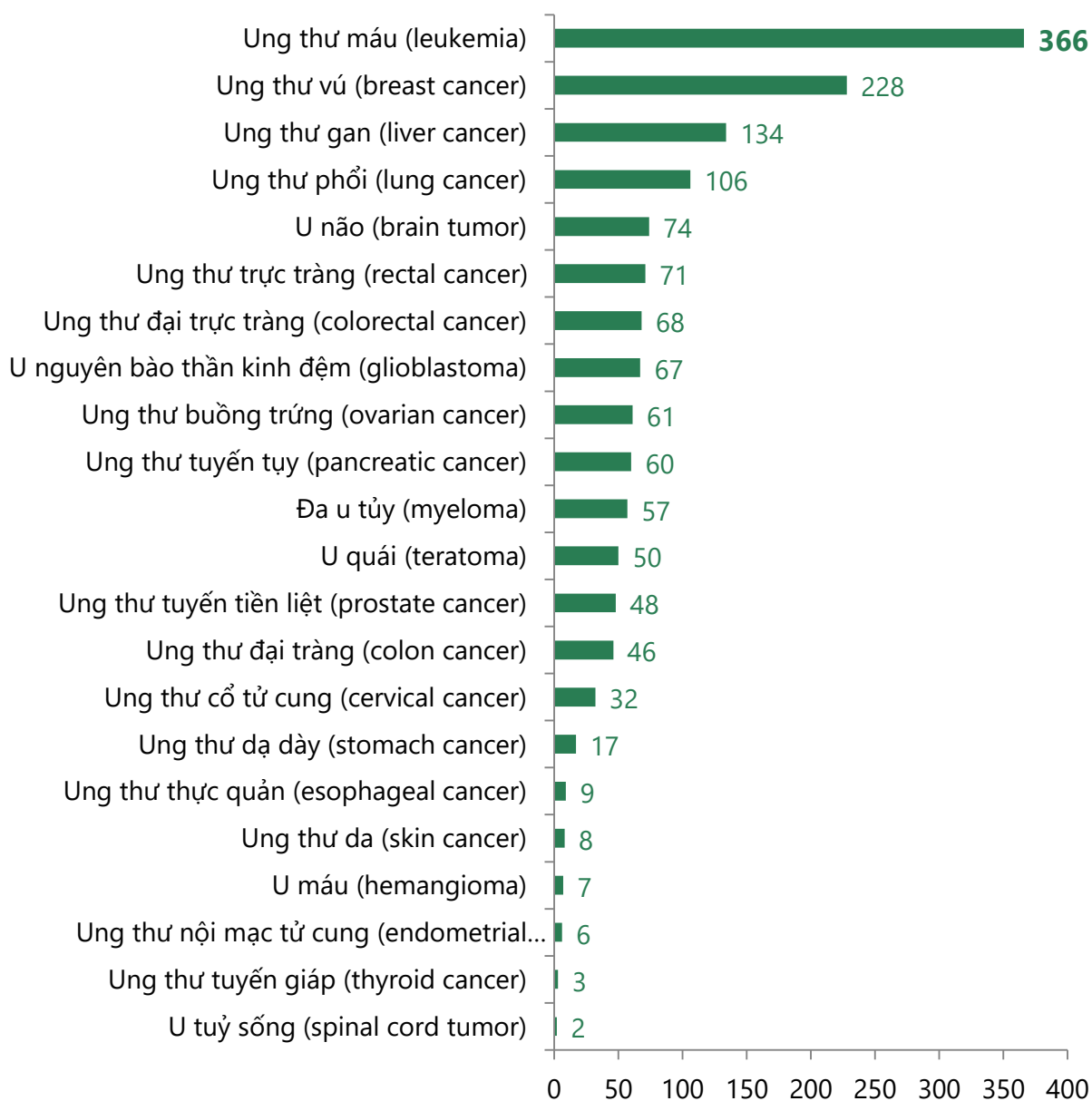
Trong điều trị viêm khớp, các sáng chế sử dụng tế bào gốc như *"Phương pháp phòng ngừa viêm xương khớp sau chấn thương"* (mã số US2022-0233598A1) được Quỹ Nghiên cứu Đại học Iowa đăng ký bảo hộ tại Mỹ vào ngày 26/1/2022, đề cập đến việc sử dụng dược phẩm có nguồn gốc từ tế bào gốc trung mô, exosome hoặc microRNA ngoại bào có nguồn gốc từ tế bào gốc trung mô cho đối tượng cần điều trị viêm xương khớp sau chấn thương, ngăn ngừa sự thoái hóa sụn xơ tiến triển.

Trong hỗ trợ sinh sản, các sáng chế sử dụng tế bào gốc như *"Phương pháp chuyển biệt hóa trực tiếp tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ nguyên bào vào tinh trùng bằng cách sử dụng yếu tố phiên mã ID4"* (mã số CN114015695A) được Bệnh viện nhi đồng Thẩm Quyến đăng ký bảo hộ tại Trung Quốc vào ngày 29/10/2021, đề cập đến việc nuôi cấy tế bào gốc trung mô để thu được tế bào mầm đơn bội tự thân nam (tinh trùng) bằng cách sử dụng yếu tố phiên mã ID4, thu được các tế bào mầm có mã di truyền nam và khả năng thụ tinh, cũng như thu được một phương án hiệu quả để điều trị vô sinh nam do rối loạn sinh tinh.

Việc cấy ghép tế bào gốc thường gặp phải tình trạng tế bào được cấy ghép tấn công tế bào của người được cấp ghép do nhầm lẫn chúng với vật thể lạ xâm nhập (chẳng hạn như mầm bệnh). Đây là biến chứng phổ biến nhất trong quá trình ghép tế bào gốc được gọi là bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ (Graft-versus-host disease - GvHD). Một số sáng chế đề cập đến vấn đề này như sáng chế *"Phương pháp trị liệu tế bào gốc cho bệnh ghép so với vật chủ"* (mã số CN118453657B) được Công ty Công nghệ sinh học Guowei Bắc Kinh đăng ký bảo hộ tại Trung Quốc vào ngày 12/7/2024, đề cập đến dược phẩm mới để điều trị bệnh ghép chống lại vật chủ, bao gồm hợp chất GWF-23 và tế bào gốc trung mô tủy xương. GWF-23 có đặc điểm cấu trúc của chuỗi bên formyl, hydroxy và hexyl, giúp điều chỉnh khả năng biệt hóa và điều hòa miễn dịch bằng cách tương tác với tế bào gốc, từ đó làm giảm nguy cơ mắc bệnh GvHD.

1.3.4.1 Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị ung thư và xử lý các khối u

Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị ung thư và xử lý các khối u có số lượng lớn sáng chế đề cập nhất và xuất hiện sớm nhất. Trong đó, ung thư máu (leukemia) là loại ung thư được đề cập cụ thể nhiều nhất, đứng thứ hai là ung thư vú, đứng thứ ba là ung thư gan và thứ 4 là ung thư phổi (Hình 1.16).



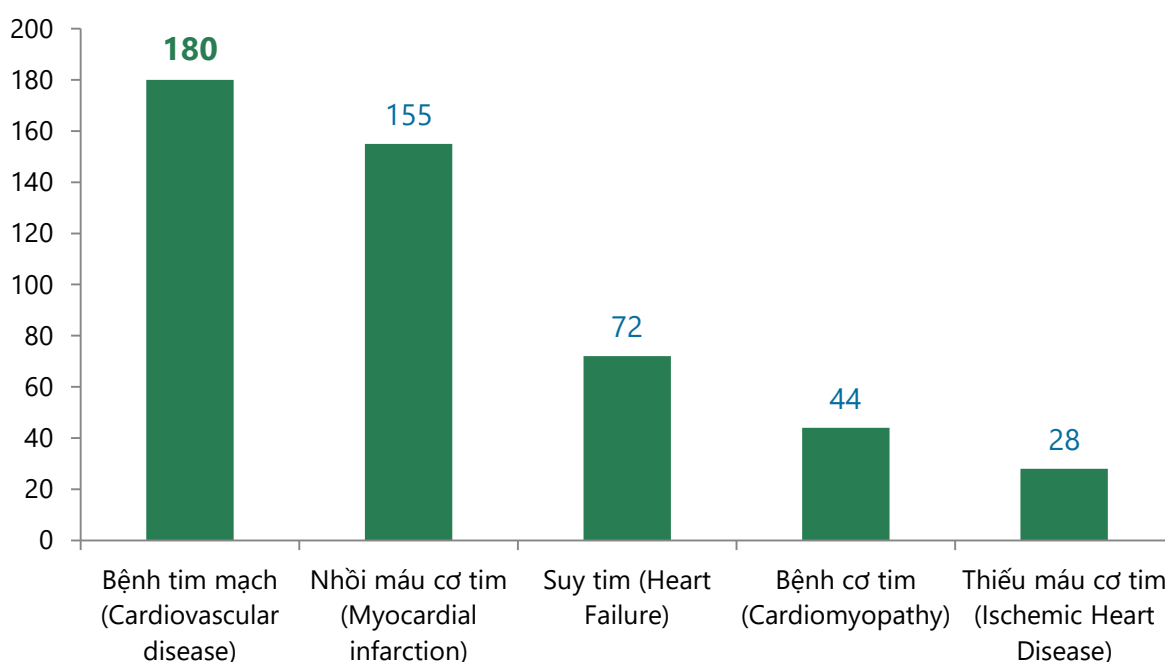
Hình 1.16. Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị ung thư và xử lý các khối u

Một số sáng chế đề cập cụ thể về ung thư máu chẳng hạn như, sáng chế "Tế bào gốc tạo máu được thiết kế để điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính" (mã số US2021-0252072A1) được Đại học Loma Linda (Mỹ) đăng ký bảo hộ tại Mỹ vào ngày

13/6/2019. Về ung thư vú, có thể kể đến sáng chế “*Dấu ấn sinh học để phát hiện tế bào gốc ung thư vú*” (mã số KR10-2027248B1) được Nhóm Hợp Tác Công Nghiệp Trường Đại Học Konyang (Hàn Quốc) đăng ký bảo hộ tại Hàn Quốc ngày 14/12/2018, đề cập đến việc phát triển liệu pháp miễn dịch tế bào bằng cách sử dụng tế bào gốc ung thư và hệ thống phân phối thuốc để chữa khỏi hoàn toàn bệnh ung thư vú. Về ung thư gan, có sáng chế “*Exosome chứa thuốc để điều trị bệnh ung thư gan cũng như phương pháp bào chế nhanh và ứng dụng nó*” (mã số CN115350282A) được Công ty Công nghệ sinh học Vickers (Vũ Hán, Trung Quốc) đăng ký bảo hộ tại Trung Quốc ngày 29/7/2022, đề cập đến việc điều chế exosome có nguồn gốc từ tế bào gốc trung mô dây rốn, có chứa thuốc adriamycin, có thể nhắm mục tiêu hiệu quả vào các tế bào ung thư gan và hiệu quả điều trị đối với ung thư biểu mô tế bào gan.

1.3.4.2 Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh tim

Trong điều trị bệnh tim, có khoảng 900 sáng chế, phần lớn đề cập đến điều trị bệnh tim mạch (cardiovascular) và nhồi máu cơ tim (myocardial infarction), các vấn đề khác trong bệnh tim như suy tim, bệnh cơ tim cũng khá phổ biến (Hình 1.17).



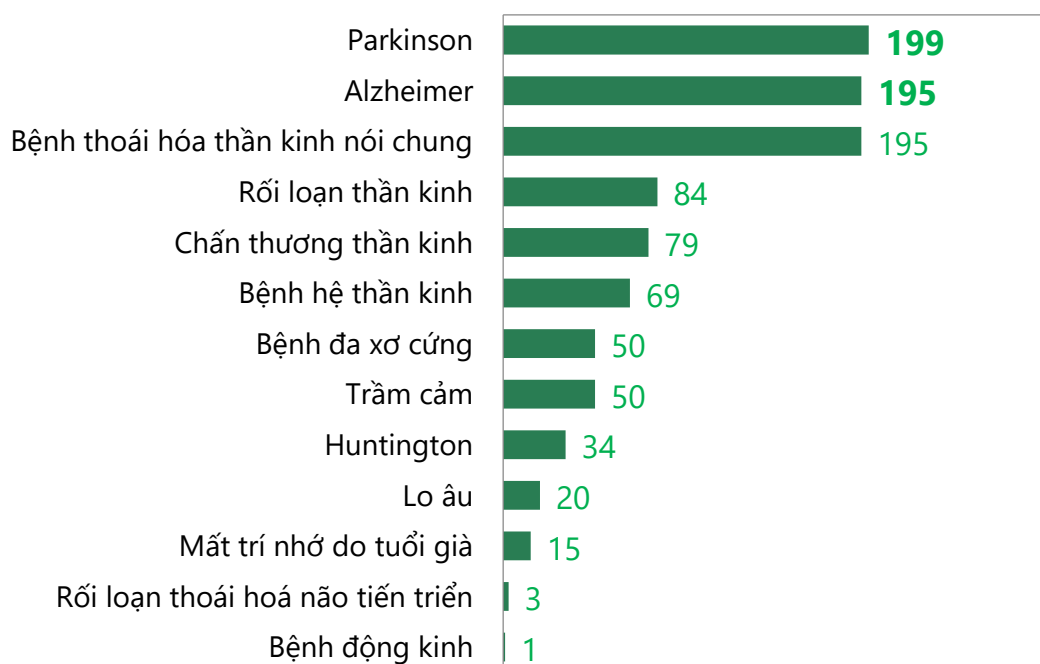
Hình 1.17. Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh tim

Một số sáng chế đề cập đến ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh tim như: sáng chế “*Các phương pháp và chế phẩm chứa Hyaluronan để tăng cường liệu pháp tế bào tủy xương*” (mã số US10159741B2) được Đại học Quốc gia Cheng Kung (Đài Loan) đăng ký bảo hộ tại Mỹ vào ngày 29/10/2018, đề cập đến các phương pháp và chế

phẩm để điều trị bệnh tim mạch và mô tim bị tổn thương sử dụng ít nhất một hợp chất hyaluronan (HA) và một hoặc nhiều tế bào được chọn từ nhóm bao gồm tế bào gốc, tế bào tiền thân, tế bào tiền thân, tế bào đã biệt hóa, tế bào soma trưởng thành. và các tế bào tái tổ hợp; sáng chế "*Phương pháp chế tạo exosome tế bào gốc trung mô của con người để điều trị nhồi máu cơ tim*" (mã số CN111944749A) được Bệnh viện Đại học Y Liên minh, Đại học Y Phúc Kiến (Trung Quốc) đăng ký bảo hộ tại Trung Quốc vào ngày 14/8/2020.

1.3.4.3 Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh thần kinh

Với ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh thần kinh, tế bào gốc được sử dụng nhiều cho các nghiên cứu điều trị bệnh Parkinson và Alzheimer (Hình 1.18). Ngoài ra, ghi nhận còn có các loại rối loạn thần kinh, chấn thương thần kinh và bệnh thần kinh khác như: bệnh hệ thần kinh, thoái hóa thần kinh, bệnh đa xơ cứng, trầm cảm, Huntington, mất trí nhớ do tuổi già, rối loạn thoái hóa não tiến triển, động kinh.



Hình 1.18. Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh thần kinh

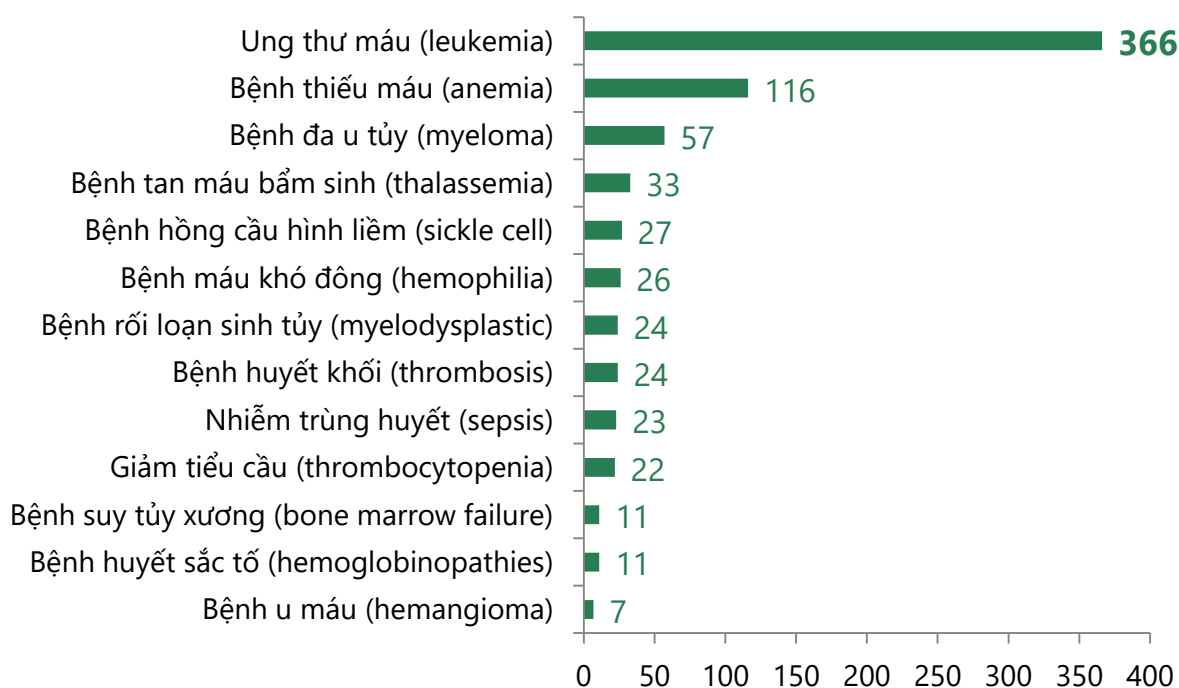
Một số nghiên cứu tế bào gốc điều trị bệnh Parkinson và Alzheimer như "*Chế phẩm để điều trị bệnh do tổn thương tế bào thần kinh bao gồm tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ máu cuống rốn của con người làm thành phần hoạt chất*" (mã số KR10-2008-0049562A) đăng ký bảo hộ tại Hàn Quốc ngày 31/5/2007, thực hiện bởi Quỹ Hợp tác Học thuật Công nghiệp Đại học Công giáo (Hàn Quốc), đề cập đến chế phẩm từ tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ máu cuống rốn của con người, được

sử dụng hiệu quả trong liệu pháp thay thế tế bào và liệu pháp gene để điều trị các bệnh do tổn thương thần kinh bao gồm đột quy, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Pick, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh chấn thương hệ thần kinh trung ương và chấn thương tủy sống.

Trong điều trị các bệnh thần kinh khác chẳng hạn như u não, công nghệ tế bào gốc được ứng dụng điều chế các chế phẩm trị liệu như sáng chế "*Biến đổi hạt nano của tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ mỡ của con người để điều trị ung thư não và các bệnh thần kinh khác*" (mã số US2023-0105186A1) thuộc sở hữu của Trường Đại học Johns Hopkin (Mỹ) đăng ký bảo hộ tại Mỹ ngày 6/12/2022, đề cập đến việc sử dụng tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ mỡ được chuyển nhiễm các phân tử axit nucleic cho bệnh nhân, trong đó các phân tử axit nucleic mã hóa một hoặc nhiều phân tử có hoạt tính sinh học hoạt động trong điều trị bệnh thần kinh, đặc biệt trong trường hợp bệnh thần kinh đó là u não.

1.3.4.4 Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị các bệnh về máu

Với ứng dụng tế bào gốc trong điều trị các bệnh về máu, ung thư máu (leukemia) được đề cập nhiều nhất, đứng thứ hai là điều trị bệnh thiếu máu (anemia), thứ ba là đa u tủy (myeloma) (Hình 1.19). Một số bệnh khác ứng dụng tế bào gốc điều trị như: bệnh tan máu bẩm sinh, bệnh hồng cầu hình liềm, bệnh máu khó đông, bệnh rối loạn sinh tủy, bệnh huyết khối, nhiễm trùng huyết, giảm tiểu cầu, suy tủy xương, huyết sắc tố, u máu.



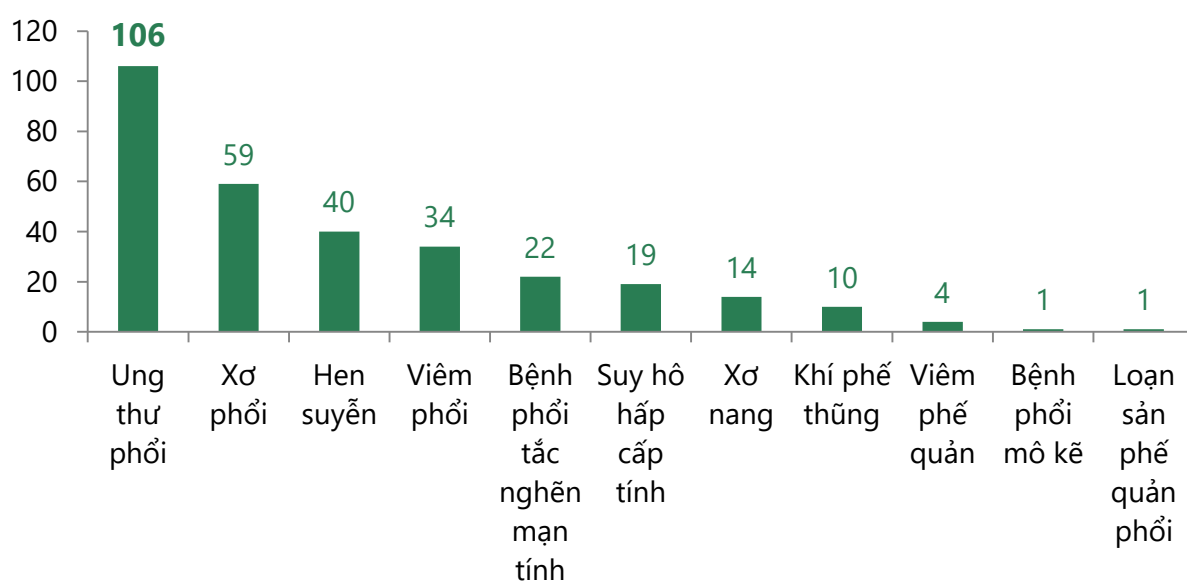
Hình 1.19. Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị các bệnh về máu

Ứng dụng trong điều trị bệnh thiếu máu, một số sáng chế ứng dụng công nghệ chỉnh sửa gene trên tế bào gốc như “*Phương pháp sửa chữa hiệu quả đột biến gene của bệnh thiếu máu nguyên bào sắt dạng vòng*” (mã số CN112442516A) thuộc sở hữu của Công ty Công nghệ Y tế Quảng Châu Ji Yin và Bệnh viện Huyết học Học viện Khoa học Y học Trung Quốc đăng ký bảo hộ tại Trung Quốc ngày 28/8/2020, đề cập đến việc sử dụng công nghệ chỉnh sửa gene để thực hiện chỉnh sửa gen đột biến điểm đặc hiệu của gene ALAS-2 của tế bào gốc tạo máu của người bệnh một cách hiệu quả, an toàn và phục hồi biểu hiện của gen ALAS-2, tổng hợp ferroheme và quá trình lão hóa hồng cầu có thể phục hồi về mức bình thường và đạt được mục đích điều trị bệnh.

Trong điều trị bệnh đa u tủy, một số sáng chế như “*Phương pháp điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính và đa u tủy bằng tế bào tiêu diệt tự nhiên*” (mã số US11180731B2) thuộc sở hữu của Công ty Celularity (Mỹ) đăng ký bảo hộ tại Mỹ ngày 13/12/2022, đề cập đến việc sử dụng quần thể các tế bào diệt tự nhiên (từ tế bào gốc tạo máu hoặc tế bào tiền thân từ các tế bào của nhau thai), nhằm ngăn chặn sự tăng sinh của các tế bào ung thư bạch cầu dòng tủy cấp tính.

1.3.4.5 Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh hô hấp

Trong điều trị các bệnh hô hấp, tế bào gốc được ứng dụng nhiều nhất trong điều trị bệnh ung thư phổi (Hình 1.20). Một số bệnh liên quan đến hô hấp có nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc điều trị như: xơ phổi, hen suyễn, viêm phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, suy hô hấp cấp tính, xơ nang, khí phế thũng, viêm phế quản, bệnh phổi mô kẽ, loạn sản phế quản phổi.



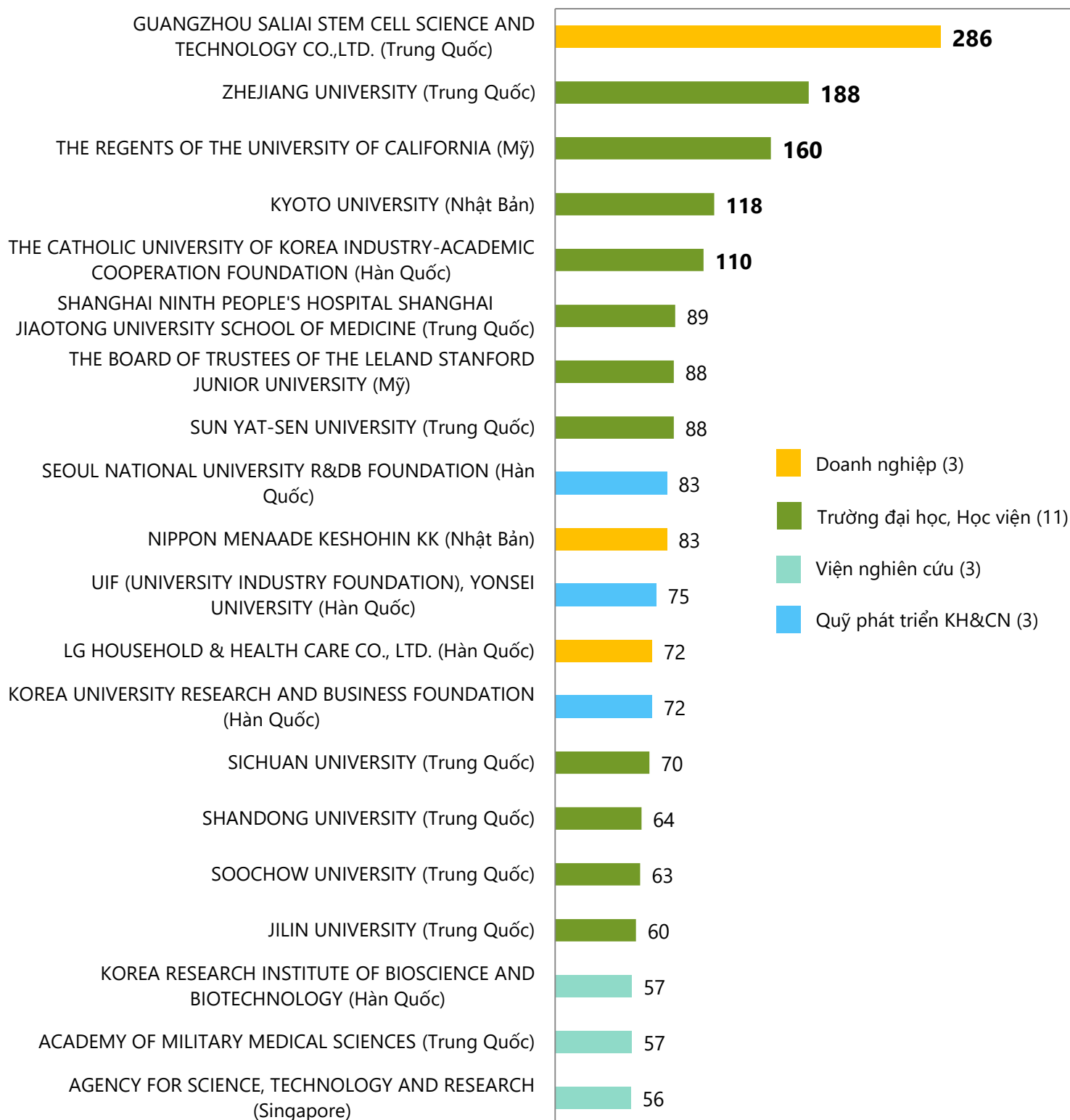
Hình 1.20. Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh hô hấp

Ứng dụng trong điều trị bệnh phổi, một số sáng chế đề cập như *"Phương pháp trị liệu tế bào đối với bệnh phổi mãn tính"* (mã số AU2008255634B2) thuộc sở hữu của Đại học Monash (Úc) đăng ký bảo hộ tại Úc ngày 28/5/2008, đề cập đến việc sử dụng tế bào gốc biểu mô đa năng có nguồn gốc từ mô màng ối, để điều trị các bệnh về phổi và các tình trạng như bệnh phổi mãn tính bao gồm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), tình trạng phổi cấp tính như hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) và tổn thương phổi liên quan đến máy thở (VALI). Sáng chế ứng dụng tế bào gốc trong điều trị xơ phổi *"Sử dụng phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh xơ hóa phổi của đại thực bào người (eMAC) có nguồn gốc từ tế bào gốc đa năng"* (mã số KR10-2020-0031953A) thuộc sở hữu của Cơ quan Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh Hàn Quốc đăng ký bảo hộ tại Hàn Quốc ngày 17/9/2018. Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị ung thư phổi, sáng chế *"Exosome có nguồn gốc từ tế bào gốc trung mô cũng như phương pháp điều chế và ứng dụng của nó"* (mã số CN115181724A) thuộc sở hữu của Đại học Công nghệ Chiết Giang (Trung Quốc) đăng ký bảo hộ tại Trung Quốc ngày 10/6/2022, đề cập đến ứng dụng của exosome nguồn tế bào gốc trung mô dây rốn người được chuyển nhiễm đoạn miR-143-3p để bào chế thuốc điều trị bệnh ung thư phổi.

1.4 Các tổ chức sở hữu nhiều sáng chế ứng dụng công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế trên thế giới

1.4.1 Top 20 tổ chức sở hữu trên 50 sáng chế ứng dụng công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế trên thế giới

Công ty Khoa học và Công nghệ Tế bào gốc Quảng Châu Saliai (Trung Quốc) là đơn vị đứng đầu sở hữu các sáng chế về công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế với 286 sáng chế (không bao gồm các sáng chế đồng chủ đơn với các tổ chức khác), đứng thứ 2 là Đại học Chiết Giang (Trung Quốc) với 188 sáng chế, đứng thứ 3 là Hội đồng quản trị của Đại học California (Mỹ) với 160 sáng chế, đứng thứ 4 là Đại học Kyoto (Nhật Bản) với 118 sáng chế, đứng thứ 5 là Trường Đại học Catholic của Quỹ Hợp tác Công nghiệp - Học thuật Hàn Quốc với 110 sáng chế. Các tổ chức phần lớn của Trung Quốc (9), Hàn Quốc (6), Mỹ (2), Nhật Bản (2), Singapore (1). Loại hình tổ chức trong 20 đơn vị dẫn đầu sở hữu sáng chế khá đa dạng, chủ yếu là các trường đại học, học viện (11 tổ chức), 3 quỹ phát triển KH&CN của các trường đại học (đều của Hàn Quốc), 3 viện nghiên cứu và 3 doanh nghiệp.



Hình 1.21. Top 20 đơn vị sở hữu trên 50 sáng chế ứng dụng công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế trên thế giới

1.4.2 Hướng nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong trị liệu của các đơn vị sở hữu nhiều sáng chế trên thế giới

Trong nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc điều trị ung thư, số lượng sáng chế cao chủ yếu ở các trường đại học và quỹ phát triển KH&CN của Mỹ (Hội đồng quản trị của Đại học California – 38 sáng chế; Hội đồng quản trị Trường Đại học cơ sở Leland Stanford – 23 sáng chế) và Hàn Quốc (Quỹ Đại học Công nghiệp, Đại học Yonsei – 25 sáng chế; Quỹ Nghiên cứu Và Kinh doanh Đại học Hàn Quốc – 21 sáng chế; Trường Đại học Catholic của Quỹ Hợp tác Công nghiệp - Học thuật Hàn Quốc – 20 sáng chế). Trong nghiên cứu tế bào gốc phục vụ tái tạo mô, xương, khớp, chủ yếu là các trường đại học của Trung Quốc (Đại học Chiết Giang – 69 sáng chế; Đại học Tứ Xuyên – 45 sáng chế; Bệnh viện Nhân dân Thượng Hải, Trường Đại Học Y Học Thượng Hải Jiaotong – 43 sáng chế). Trong lĩnh vực thẩm mỹ và chống lão hóa, ghi nhận 3 doanh nghiệp sở hữu nhiều sáng chế từ Trung Quốc (Công ty Khoa học và Công nghệ Tế bào gốc Quảng Châu Saliai – 179 sáng chế), Hàn Quốc (Công ty Chăm sóc Gia đình & Sức khỏe LG – 71 sáng chế) và Nhật Bản (Công ty NIPPON MENARA KESHOUHIN KK – 40 sáng chế). Trong điều trị bệnh tim, ghi nhận nhiều nghiên cứu của Đại học Chiết Giang (Trung Quốc) và Đại học Kyoto (Nhật Bản).

Bảng 1.1 Hướng nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong trị liệu của các đơn vị sở hữu nhiều sáng chế trên thế giới

	Số lượng sáng chế	Loại tổ chức	Điều trị ung thư/Xử lý khối u	Tái tạo mô, xương, khớp	Thẩm mỹ, lão hoá	Chữa lành vết thương	Điều trị bệnh tim	Nha khoa	Điều trị các bệnh về máu
GUANGZHOU SALIAI STEM CELL SCIENCE AND TECHNOLOGY (Trung Quốc)	286	Doanh nghiệp	2	13	179	21	3	17	3
ZHEJIANG UNIVERSITY (Trung Quốc)	188	Trường ĐH	19	69	10	8	15	5	6
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (Mỹ)	160	Trường ĐH	38	11	6	4	5	1	17
KYOTO UNIVERSITY (Nhật Bản)	118	Trường ĐH	9	4			11	2	6
THE CATHOLIC UNIVERSITY OF KOREA INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION (Hàn Quốc)	110	Trường ĐH	20	20	2		2	3	4
SHANGHAI NINTH PEOPLE'S HOSPITAL SHANGHAI JIAOTONG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE (Trung Quốc)	89	Trường ĐH	1	43	2	10	1	10	
THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY (Mỹ)	88	Trường ĐH	23	8	2	1	4		8
SUN YAT-SEN UNIVERSITY (Trung Quốc)	88	Trường ĐH	12	21	4	5	1		1

SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION (Hàn Quốc)	83	Tổ chức khác	10	13	7		5	7	1
NIPPON MENA ADE KESHOHIN KK (Nhật Bản)	83	Doanh nghiệp	2		40	2	2		
UIF (UNIVERSITY INDUSTRY FOUNDATION), YONSEI UNIVERSITY (Hàn Quốc)	75	Tổ chức khác	25	4	9		2	2	1
LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE CO., LTD. (Hàn Quốc)	72	Doanh nghiệp			71				
KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION (Hàn Quốc)	72	Tổ chức khác	21		6	1	11	1	1
SICHUAN UNIVERSITY (Trung Quốc)	70	Trường ĐH	7	45	3	4		7	
SHANDONG UNIVERSITY (Trung Quốc)	64	Trường ĐH	8	15	7	5	2	6	1
SOOCHOW UNIVERSITY (Trung Quốc)	63	Trường ĐH	8	12	2	3	15		4
JILIN UNIVERSITY (Trung Quốc)	60	Trường ĐH	7	14	3	2		6	4
KOREA RESEARCH INSTITUTE OF BIOSCIENCE AND BIOTECHNOLOGY (Hàn Quốc)	57	Viện NC	16	2	2		3	1	2
ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES (Trung Quốc)	57	Viện NC	3	8		3	1	3	1
AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH (Singapore)	56	Tổ chức khác	9	5	1	2	1		

PHẦN 2 - CÁC GIẢI PHÁP ỨNG DỤNG CÔNG NGHỆ TẾ BÀO GỐC PHỤC VỤ LĨNH VỰC Y TẾ TẠI VIỆT NAM

2.1 Các sáng chế được bảo hộ tại Việt Nam

Từ nguồn cơ sở dữ liệu của Cục Sở hữu Trí tuệ, tính đến tháng 10/2024, có 87 sáng chế/giải pháp hữu ích đề cập đến nghiên cứu công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế đã được công bố, bảo hộ tại Việt Nam. Trong đó, 19 tài liệu sáng chế có chủ đơn là các viện nghiên cứu, trường đại học và doanh nghiệp công nghệ Việt Nam, còn lại là các chủ đơn đến từ Nhật Bản (18), Mỹ (17), Hàn Quốc (10), Singapore (6), Đài Loan (4), Thụy Sĩ (3), Hầu hết các tài liệu sáng chế này đề cập đến sử dụng tế bào gốc trung mô trong nghiên cứu (39 sáng chế/ giải pháp hữu ích). Trong các kỹ thuật sử dụng nghiên cứu tế bào gốc, các sáng chế đề cập nhiều nhất đến các kỹ thuật nuôi cấy tế bào gốc. Trong ứng dụng trị liệu, nhiều nghiên cứu đề cập đến các phương pháp phát triển thuốc, dược phẩm, chế phẩm. Tái tạo mô, xương, khớp, điều trị bệnh ung thư và các ứng dụng liên quan đến thẩm mỹ và chống lão hóa là các ứng dụng trị liệu phổ biến của tế bào gốc trong sáng chế đăng ký bảo hộ tại Việt Nam. Một số đơn sáng chế có tác giả/chủ đơn là người Việt có thể điểm qua như sau:

2.1.1 Các kỹ thuật trong nghiên cứu tế bào gốc

- Quy trình nuôi cấy tăng sinh tế bào gốc trung mô từ mô cuống rốn của người sử dụng axit kynurenic

Số đơn: VN 2-2023-00109

Ngày công bố đơn: 25/9/2024

Chủ đơn: Viện Công nghệ Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Tác giả: Nguyễn Trung Nam, Trần Trung Kiên, Phạm Đăng An, Trần Trung Thành

Tóm tắt: Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình phân lập và nuôi cấy tăng sinh tế bào gốc trung mô cuống rốn của người trong môi trường chứa axit kynurenic với nồng độ axit kynurenic sử dụng là 1 mM.

- **Phương pháp phân lập quần thể tế bào gốc trung mô từ màng ối cuống rốn, môi trường nuôi cấy tế bào để phân lập tế bào gốc trung mô và phương pháp sản xuất môi trường nuôi cấy này**

Số sáng chế: VN 1-2023-06804

Ngày công bố đơn: 25/4/2024

Chủ đơn: Cellresearch Corporation PTE. Ltd. (Singapore)

Tác giả: Phan Toàn Thắng.

Tóm tắt: Sáng chế đề cập đến phương pháp phân lập quần thể tế bào gốc trung mô từ màng ối cuống rốn, phương pháp này có bước nuôi mô cuống rốn trong môi trường nuôi cấy chứa DMEM (Dulbecco's modified eagle medium), F12 (Ham's F12 Medium), M171 (Medium 171) và FBS (Fetal Bovine Serum). Sáng chế còn đề cập đến quần thể tế bào gốc trung mô phân lập từ màng ối cuống rốn, trong đó có ít nhất khoảng 90% tế bào hoặc nhiều hơn thuộc quần thể tế bào gốc này có biểu hiện mỗi gen trong số gen đánh dấu sau: CD73, CD90 và CD 105 và không có biểu hiện các gen đánh dấu sau: CD34, CD45 và HLA-DR. Sáng chế còn đề cập đến môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô và phương pháp sản xuất môi trường nuôi cấy này.

- **Quy trình phân lập và nuôi cấy tế bào gốc trung mô từ nang tóc người**

Số đơn: VN 2-2023-00297

Ngày công bố đơn: 25/7/2023

Chủ đơn: Sở Khoa học và Công nghệ TP.HCM

Tác giả: Đặng Thị Tùng Loan, Phan Lữ Chính Nhân, Văn Đức Huy, Lê Thành Long, Đào Thị Thanh Thủy

Tóm tắt: Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình phân lập và nuôi cấy tế bào gốc trung mô từ nang tóc người bao gồm các bước sau: i) thu nhận và phân lập tế bào từ vỏ nang tóc người; ii) nuôi cấy sơ cấp tế bào gốc trung mô từ vỏ nang tóc người trong môi trường nuôi cấy sơ cấp không mang yếu tố dị loài và bổ sung thêm yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi và yếu tố tăng trưởng tế bào gốc; và ở điều kiện nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ trong thời gian từ 21 ngày đến 28 ngày; iii) tiến hành cấy chuyền và nuôi cấy thứ cấp tăng sinh tế bào gốc trung mô từ vỏ nang tóc người trong môi trường nuôi cấy thứ cấp không mang yếu tố dị loài, và bổ sung thêm yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi, yếu tố tăng trưởng tế bào gốc, và chất chống oxy hóa; và ở điều kiện nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ trong thời gian một lần cấy chuyền từ 2 ngày đến 4

ngày; iv) thu nhận và bảo quản tế bào gốc trung mô từ vỏ nang tóc người sau khi nuôi cấy thứ cấp ở dạng huyền phù trong môi trường bảo quản trong bình nitơ lỏng.

- **Dạng bào chế bảo quản và vận chuyển tế bào gốc trung mô và phương pháp điều chế dạng bào chế này**

Số đơn: VN 1-2022-02824

Ngày công bố đơn: 25/10/2022

Chủ đơn: The Regents Of The University Of Colorado, A Body Corporate Cellresearch Corporation Pte. Ltd. (Singapore)

Tác giả: FREED, Brian M., Phan Toàn Thắng.

Tóm tắt: Sáng chế đề cập đến dạng bào chế bảo quản hoặc vận chuyển tế bào gốc trung mô và phương pháp điều chế dạng bào chế bảo quản hoặc vận chuyển tế bào gốc trung mô. Sáng chế còn đề xuất dạng liều đơn vị của các tế bào gốc trung mô.

- **Phương pháp tạo ra sản phẩm tế bào gốc trung mô từ mô mỡ chứa các dòng tế bào gốc trung mô từ phân đoạn mạch nền**

Số bằng: VN2-0003200-000

Ngày cấp bằng: 05/6/2023

Chủ bằng: Viện Nghiên cứu Tế bào gốc và Công nghệ gen Vinmec

Tác giả: Nguyễn Thanh Liêm, Hoàng Minh Đức

Tóm tắt: Giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp tạo ra sản phẩm tế bào gốc trung mô từ mô mỡ bao gồm quy trình phân lập và tách chiết, nuôi cấy, và lưu trữ sản phẩm tế bào gốc trung mô từ mô mỡ. Phương pháp theo Giải pháp hữu ích có thể được thực hiện bán tự động bằng cách phối hợp phương pháp cơ học sử dụng máy xử lý mô tự động gentleMACS Octo Dissociator (MACS Miltenyi Biotec). Phương pháp theo Giải pháp hữu ích sử dụng enzym để thu thập toàn bộ các tế bào có bên trong mô mỡ và nuôi cấy tế bào và bảo quản sản phẩm tế bào gốc trung mô này trong môi trường không chứa các chất có nguồn gốc từ huyết thanh (serum-free) và không có nguồn gốc từ động vật (xeno-free) hướng đến việc sử dụng các dòng tế bào gốc trung mô từ mô mỡ trong ứng dụng lâm sàng. Kỹ thuật này làm tăng tỉ lệ thành công lên đến 99% đối với mô mỡ có trọng lượng nhỏ dưới 5 gram được thu thập từ trẻ em (dưới <18 tuổi), người khỏe mạnh, người bệnh, và người lớn tuổi (>65 tuổi). Ngoài ra, kỹ thuật này làm giảm thời gian xử lý mô xuống dưới 3 giờ nhưng vẫn đảm bảo tính chất của khối tế bào gốc trung mô theo định nghĩa của tổ chức ISCT ban hành vào năm 2013.

- **Quy trình phân lập và nuôi cấy tế bào gốc trung mô từ dây rốn**

Số bằng: VN2-0002776-000

Ngày cấp bằng: 02/12/2021

Chủ bằng: Viện Nghiên cứu Tế bào gốc và Công nghệ gen Vinmec

Tác giả: Bùi Việt Anh, Nguyễn Thanh Liêm, Hoàng Minh Đức

Tóm tắt: Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình phân lập và nuôi cấy tế bào gốc trung mô từ dây rốn, trong đó bằng cách xử lý dây rốn bằng hỗn hợp enzym kết hợp với cơ học cho phép phá vỡ mô liên kết từ dây rốn, rút ngắn thời gian phân lập tế bào xuống còn từ 2,5 đến 4 giờ mà không ảnh hưởng đến chất lượng tế bào gốc thu được. Quy trình theo giải pháp hữu ích cho phép xử lý trực tiếp dây rốn mà không phải qua khâu tách lớp màng dây rốn. Tế bào gốc trung mô từ dây rốn thu được cho thấy nhanh chóng phục hồi và phát triển trong môi trường nuôi cấy. Quy trình theo giải pháp hữu ích có thể thu nhận, nuôi cấy tế bào gốc trung mô tự thân mà không ảnh hưởng đến cơ thể, cho phép lưu giữ tế bào gốc tự thân, mở ra các ứng dụng tiềm năng trong y học lâm sàng.

- **Quy trình sản xuất tế bào gốc trung mô kháng stress do enzym từ dây rốn hoặc mô mỡ**

Số bằng: VN2-0002129-000

Ngày cấp bằng: 26/8/2019

Chủ bằng: Đại học quốc gia TP.HCM

Tác giả: Phạm Văn Phúc

Tóm tắt: Sáng chế đề xuất quy trình sản xuất tế bào gốc trung mô kháng stress do enzym từ dây rốn và mô mỡ gồm 3 giai đoạn như sau: giai đoạn 1: xử lý các mô với hỗn hợp enzym (trypsin, collagenase, dispase, DNase) để tạo môi trường stress do enzym; giai đoạn 2: các tế bào còn sống sau xử lý với enzym được nuôi cấy chọn lọc tế bào gốc trung mô; giai đoạn 03: nuôi cấy tăng sinh tế bào gốc trung mô kháng stress do enzym.

- **Quy trình nuôi cấy mô tủy răng người để thu nhận tế bào gốc**

Số bằng: VN2-0001376-000

Ngày cấp bằng: 19/4/2016

Chủ bằng: Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh

Tác giả: Trần Lê Bảo Hà

Tóm tắt: Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình nuôi cấy mô tủy răng người để thu nhận tế bào gốc bao gồm các bước: (i) xử lý sơ bộ mẫu răng; (ii) thu nhận mô tủy răng và (iii) nuôi cấy sơ cấp mô tủy răng.

- **Phương pháp phân lập tế bào gốc sinh tinh từ ống sinh tinh của tinh hoàn**

Số bằng: VN1-0012568-000

Ngày cấp bằng: 24/3/2014

Chủ bằng: Trung tâm Đào tạo nghiên cứu Công nghệ phôi - Học viện Quân y

Tác giả: Nguyễn Đình Tảo, Trịnh Thế Sơn, Quản Hoàng Lâm

Tóm tắt: Sáng chế đề cập đến phương pháp phân lập tế bào dòng tinh từ ống sinh tinh của tinh hoàn, trong đó phương pháp này bao gồm các bước: (a) tách ống sinh tinh ra khỏi mẫu mô tinh hoàn; (b) tách tế bào biểu mô ống sinh tinh; (c) nuôi cấy tế bào biểu mô ống sinh tinh; và (d) phân lập tế bào gốc sinh tinh. Phương pháp theo sáng chế có sử dụng enzym và màng laminin để phân lập tế bào dòng tinh. Tế bào dòng tinh được phân lập từ phương pháp theo sáng chế được dùng trong các phương pháp hỗ trợ điều trị sinh sản ở các bệnh nhân không có tinh trùng trong tinh dịch.

2.1.2 Ứng dụng tế bào gốc trong thẩm mỹ, chống lão hóa

- **Chế phẩm serum từ dịch chiết tế bào gốc nhung hươu có hiệu quả chống lão hóa da và quy trình sản xuất chế phẩm serum này**

Số đơn: VN 1-2022-08703

Ngày công bố đơn: 25/7/2024

Chủ đơn: Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM

Tác giả: Dương Hoa Xô, Lâm Vỹ Nguyên, Phạm Lê Bửu Trúc, Nguyễn Đăng Quân, Nguyễn Trọng Bình.

Tóm tắt: Sáng chế đề cập đến chế phẩm serum từ dịch chiết tế bào gốc nhung hươu có hiệu quả chống lão hóa da, chế phẩm này bao gồm các thành phần (tỷ lệ theo khối lượng): dịch chiết tế bào gốc nhung hươu: 1 - 2,5%; dầu dừa: 85 - 90%; hỗn hợp chất nhũ hóa: 5 - 10%. Ngoài ra sáng chế còn đề xuất quy trình sản xuất serum gồm 3 bước sau: (i) chuẩn bị dịch chiết tế bào gốc nhung hươu và serum nền từ dầu dừa; (ii) phối trộn dịch chiết tế bào gốc nhung hươu và serum nền từ dầu dừa; (iii) kiểm tra sản phẩm, đóng gói và bảo quản.

- **Quy trình phân lập và nuôi cấy tế bào gốc nang tóc và tế bào gốc nang tóc thu được từ quy trình này**

Số đơn: VN 1-2023-00778

Ngày công bố đơn: 26/6/2023

Chủ đơn: Tập đoàn Vingroup - Công ty CP

Tác giả: Nguyễn Thùy Dương, Đào Huy Hoàng, Nguyễn Xuân Hưng, Nguyễn Đắc Tú, Phạm Hồng Thái, Thân Thị Trang Uyên

Tóm tắt: Sáng chế đề cập đến quy trình phân lập và nuôi cấy tế bào gốc nang tóc, trong đó sáng chế cho phép nuôi cấy tế bào gốc nang tóc từ tế bào nhú gốc nang trong môi trường nuôi cấy để thu được tế bào gốc nang tóc. Quy trình phân lập và nuôi cấy tế bào gốc nang tóc cho phép thu được tế bào gốc nang tóc có khả năng tăng sinh trong môi trường nuôi cấy mà vẫn duy trì được đặc tính biệt hóa của tế bào gốc. Tế bào gốc nang tóc thu được có khả năng tăng sinh trong điều kiện môi trường DMEM/F12 + 10% FBS hoặc môi trường nuôi cấy tế bào gốc (StemMACS) có đặc điểm của tế bào gốc trung mô là tạo cụm và biệt hoá thành các tế bào xương, tế bào sụn và tế bào mỡ. Sáng chế cũng đề cập đến tế bào gốc nang tóc thu được từ quy trình theo sáng chế biểu hiện dấu sinh học của dòng tế bào gốc trung mô CD73, CD90 và CD 105 trên 98% và có kháng nguyên phôi đặc hiệu theo giai đoạn 3 SSEA3 từ 0,1 đến 0,5 % thích hợp để phát triển chế phẩm kích thích mọc tóc.

- **Quy trình phân lập thể tiết ngoại bào đồng thời chứa vi thể và túi ngoại bào từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô và sản phẩm thu được từ quy trình này ứng dụng để điều chế sản phẩm dưỡng da**

Số đơn: VN 1-2020-02923

Ngày công bố đơn: 25/8/2020

Chủ đơn: Tập đoàn Vingroup - Công ty CP

Tác giả: Hoàng Hương Diễm, Nguyễn Thanh Liêm, Thân Thị Trang Uyên

Tóm tắt: Sáng chế đề cập đến quy trình phân lập thể tiết đồng thời chứa vi thể và túi ngoại bào (exosome) từ dịch nuôi cấy tế bào gốc trung mô theo tiêu chuẩn GMP, trong đó quy trình này bao gồm các bước: a) thu dịch nuôi cấy tế bào chứa vi thể và exosome; b) loại bỏ tạp tế bào chết và mảnh vỡ tế bào; c) loại bỏ thể tiết loại lớn là sản phẩm của tế bào chết theo chương trình; d) thu cặn giàu vi thể và exosome; và e) tinh sạch vi thể và exosome. Quy trình theo sáng chế sử dụng kỹ thuật ly tâm với các

bước ly tâm, lực ly tâm và thời gian ly tâm được tối ưu cho phép loại bỏ hiệu quả rác tế bào và các sản phẩm tế bào chết theo chương trình để đồng thời thu được hỗn hợp vi thể và exosome có kích thước từ 40 – 1000 nm tinh sạch với thời gian được rút ngắn và tăng hiệu suất thu hồi thể tiết. Sáng chế còn đề xuất sản phẩm thể tiết đồng thời chứa vi thể và exosome thu được có tác động kích thích tăng sinh số lượng tế bào và di cư của tế bào nguyên bào sợi của biểu bì da.

2.1.3 Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh

- **Hợp chất axit hydroxamic trên cơ sở N-hydroxyheptanamit và coumarin có hoạt tính chống ung thư và quy trình tổng hợp hợp chất này**

Số đơn: VN 1-2024-03787

Ngày công bố đơn: 25/7/2024

Chủ đơn: Đại học Bách Khoa Hà Nội

Tác giả: Trần Duy Thành, Trần Khắc Vũ

Tóm tắt: Sáng chế đề cập đến các hợp chất là các axit hydroxamic có công thức chung (I) và (II): trong đó: R là phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm: 2-OCH₃; 3-OCH₃; 4-OCH₃; 2-F; 3-F; 4-F; 2-Cl; 3-Cl; 4-Cl; 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃; R' là phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm: C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉. Hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính chống ung thư tốt trên in vitro với dòng tế bào gốc ung thư ở người và các dòng tế bào ung thư ở người bao gồm ung thư phổi, ung thư đại tràng và ung thư gan và ung thư phổi tế bào gốc.

- **Tắm tế bào sụn hoặc xương có tính sinh miễn dịch thấp**

Số đơn: VN 1-2022-06603

Ngày công bố đơn: 25/4/2024

Chủ đơn: Đại học Quốc gia TP.HCM

Tác giả: Vũ Bích Ngọc, Phạm Văn Phúc.

Tóm tắt: Sáng chế đề cập đến tắm tế bào sụn hoặc xương có tính sinh miễn dịch thấp bao gồm tắm tế bào gốc trung mô biểu hiện dương tính với kháng thể PDL-1 (hay gọi là tế bào gốc trung mô PDL-1+) được biệt hóa trong môi trường biệt hóa tế bào sụn hoặc môi trường biệt hóa tế bào xương trong điều kiện môi trường có độ ẩm tuyệt đối, 5% CO₂, và trong nhiệt độ và thời gian xác định trước.

- **Phương pháp đánh giá khả năng làm lành vết thương của quần thể tế bào gốc trung mô và các phương pháp liên quan để chọn lọc tế bào gốc trung mô và nhận diện mô làm vật liệu ban đầu để sản xuất quần thể tế bào gốc trung mô**

Số đơn: VN 1-2022-02863

Ngày công bố đơn: 25/11/2022

Chủ đơn: Cellresearch Corporation PTE. Ltd. (Singapore)

Tác giả: Phan Toàn Thắng.

Tóm tắt: Sáng chế đề cập đến phương pháp đánh giá khả năng làm lành vết thương của quần thể tế bào gốc trung mô. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp chọn lọc quần thể tế bào gốc trung mô để sản xuất quần thể tế bào gốc theo các điều kiện cGMP và phương pháp chọn lọc quần thể tế bào gốc trung mô để sản xuất quần thể tế bào gốc để sử dụng trong dược phẩm tiếp theo. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp chọn lọc quần thể tế bào gốc trung mô để tạo ra ngân hàng tế bào đầu dòng và phương pháp nhận diện mô phù hợp làm vật liệu ban đầu để sản xuất quần thể tế bào gốc trung mô để sử dụng trong dược phẩm.

- **Phương pháp kích ứng hoặc nâng cao đặc tính làm lành vết thương của tế bào gốc trung mô**

Số đơn: VN 1-2020-06531

Ngày công bố đơn: 25/11/2021

Chủ đơn: Cellresearch Corporation PTE. Ltd. (Singapore)

Tác giả: Phan Toàn Thắng, TAN Gavin.

Tóm tắt: Sáng chế đề cập đến phương pháp kích ứng hoặc nâng cao đặc tính làm lành vết thương của quần thể tế bào gốc trung mô, phương pháp này có bước nuôi quần thể tế bào gốc trung mô trong môi trường nuôi cấy chứa DMEM (Dulbecco's modified eagle medium), F12 (Ham's F12 Medium), M171 (Medium 171) và FBS (Fetal Bovine Serum). Sáng chế cũng đề cập đến quần thể tế bào gốc trung mô, trong đó có ít nhất khoảng 90% tế bào quần thể tế bào gốc này hoặc hơn có biểu hiện từng gen trong số các gen đánh dấu sau: CD73, CD90 và CD 105 và không có biểu hiện các gen đánh dấu sau: CD34, CD45 và HLA-DR. Sáng chế cũng đề cập đến hợp phần dược chất chứa quần thể tế bào gốc trung mô này.

- **Phương pháp tạo ra sản phẩm tế bào gốc trung mô từ mô mỡ và sản phẩm tế bào gốc trung mô từ mô mỡ ứng dụng điều trị bệnh trên người**

Số đơn: VN 1-2022-02863

Ngày công bố đơn: 25/11/2022

Chủ đơn: Viện nghiên cứu tế bào gốc và công nghệ gen Vinmec

Tác giả: Nguyễn Thanh Liêm, Hoàng Minh Đức

Tóm tắt: Sáng chế đề cập đến phương pháp tạo ra sản phẩm tế bào gốc trung mô từ mô mỡ bao gồm quy trình phân lập và tách chiết, nuôi cấy, và lưu trữ sản phẩm tế bào gốc trung mô từ mô mỡ bằng phương pháp bán tự động. Phương pháp bán tự động theo sáng chế là việc phối hợp phương pháp cơ học sử dụng máy xử lý mô tự động gentleMACS Octo Dissociator (MACS Miltenyi Biotec) và phương pháp enzym để thu thập toàn bộ các tế bào có bên trong mô mỡ và nuôi cấy tế bào và bảo quản sản phẩm tế bào gốc trung mô này trong môi trường không chứa các chất có nguồn gốc từ huyết thanh (serum-free) và không có nguồn gốc từ động vật (xeno-free) hướng đến việc sử dụng các dòng tế bào gốc trong mô từ mô mỡ trong ứng dụng lâm sàng. Phương pháp này làm tăng tỉ lệ thành công lên đến 99% đối với mô mỡ có trọng lượng nhỏ dưới 5 gam được thu thập từ trẻ em (dưới <18 tuổi), người khỏe mạnh, người bệnh, và người cao tuổi (>65 tuổi). Ngoài ra, phương pháp này làm giảm thời gian xử lý mô xuống dưới 3 giờ nhưng vẫn đảm bảo tính chất của khối tế bào gốc trung mô theo định nghĩa của hiệp hội quốc tế về liệu pháp tế bào (International Society for Cellular Therapy - ISCT) ban hành vào năm 2006 và 2013.

- **Quy trình biệt hóa tế bào gốc trung mô thành tế bào gan**

Số bằng: VN2-0002293-000

Ngày công bố đơn: 27/2/2020

Chủ đơn: Đại học Quốc gia TP.HCM

Tác giả: Trương Hải Nhung, Phạm Văn Phúc, Nguyễn Hải Nam

Tóm tắt: Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình biệt hóa tế bào gốc trung mô thành tế bào gan, trong đó quy trình này bao gồm các bước a) chuẩn bị dịch chiết tế bào gan; b) chuẩn bị tế bào gốc trung mô; và c) biệt hóa tế bào gốc trung mô thành tế bào gan. Quy trình theo giải pháp hữu ích khác biệt ở chỗ quá trình tạo dịch chiết tế bào gan được thực hiện trong môi trường PBS bổ sung chất ức chế protease và việc phá vỡ mô gan được thực hiện bằng nitơ lỏng trong 30 giây và tan đông nhanh ở 37°C, đồng nhất mẫu bằng siêu âm 10 giây nghỉ 20 giây để thu dịch chiết tế bào gan dùng để cảm ứng biệt hóa tế bào gốc trung mô, và tế bào gốc trung mô được nuôi cấy biệt hóa trên nền fibronectin với môi trường DMEM/F12 bổ sung 10% FBS, 1X chất kháng sinh/kháng nấm và từ 30-60 µg/ml dịch chiết tế bào gan.

2.2 Một số kết quả nghiên cứu công nghệ tế bào gốc trong nước sẵn sàng hợp tác chuyển giao

2.2.1 Nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trung mô đồng loài trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Tác giả: GS.TS. Đồng Khắc Hưng - Phó Giám đốc Bệnh viện Đa khoa Phương Đông

Nguồn gốc công nghệ: là kết quả nghiên cứu từ nhiệm vụ KH&CN cấp Quốc gia được nghiệm thu vào năm 2021, "*Nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trung mô đồng loài trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*" do GS.TS. Đồng Khắc Hưng làm chủ nhiệm nhiệm vụ, nhóm nghiên cứu tại Học viện Quân y cùng tham gia thực hiện.

Nội dung:

Trong giai đoạn 2006 - 2015, đã có 21 thử nghiệm tiền lâm sàng được công bố trên thế giới về ứng dụng tế bào gốc trung mô (MSCs) để điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Kết quả nghiên cứu đầu tiên công bố vào năm 2006 của GS. Shigemura (Nhật Bản) sử dụng MSCs từ nguồn tế bào gốc trưởng thành của chuột. Theo đó, nguồn tế bào gốc chủ yếu là sử dụng MSCs từ tủy xương đồng loài (chuột cống, chuột nhà, chuột lang, thỏ), bên cạnh đó còn dùng MSCs từ mô mỡ, nước ối hoặc phối hợp MSCs từ tủy xương, mô mỡ và mô phổi đồng loài. Ngoài ra, có bốn thí nghiệm sử dụng MSCs khác loài từ người (1. MSCs mô mỡ; 2. iPSC; 3. MSCs từ máu cuống rốn; 4; MSCs từ vòi trứng). Đường đưa MSCs vào động vật thực nghiệm chủ yếu là tiêm tĩnh mạch, bơm vào khí quản, bơm vào màng bụng, hoặc phối hợp các đường kể trên. Về liều tế bào gốc hiệu quả thường được sử dụng để xử lý các mô tổn thương là liều 1 đến 6×10^6 hoặc $1 - 6 \times 10^5$ tế bào. Về hiệu quả điều trị của MSCs đối với sửa chữa tổn thương phổi ở mô hình MSCs động vật, được đánh giá bằng hai phương pháp MLI (thời gian giảm tuyến tính trung bình của số lượng các tế bào phổi) và TUNEL (được sử dụng rộng rãi để xác định và định lượng các tế bào chết hoặc để phát hiện sự phá vỡ DNA quá mức trong từng tế bào). Ngoài hiệu quả khắc phục tổn thương COPD, các kết quả nghiên cứu trên mô hình động vật cũng đã chứng minh rằng tiêm MSCs vào tĩnh mạch hoặc tiêm vào khí quản là an toàn.

Từ các cơ sở khoa học, nhóm nghiên cứu tại Học viện Quân y đã tiến hành thử nghiệm lâm sàng ghép tế bào gốc trung mô từ dây rốn người cho 96 bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), đang điều trị tại Trung tâm Nội hô hấp, Bệnh viện Quân y 103 (Học viện Quân y); Bệnh viện phổi Trung ương, Bệnh viện Đa khoa

Vạn Hạnh TP.HCM và chia thành 3 nhóm: Nhóm 1 gồm 33 bệnh nhân COPD được ghép MSCs đồng loài từ mô dây rốn và điều trị nội khoa cơ bản duy trì. Nhóm 2 gồm 30 bệnh nhân BPTNMT được ghép MSCs đồng loài từ mô dây rốn được hoạt hóa bằng huyết tương giàu tiểu cầu (HTGTC) tự thân và điều trị nội khoa cơ bản duy trì. Nhóm 3 (đối chứng) gồm 33 bệnh nhân COPD được điều trị nội khoa thường qui không sử dụng thêm tế bào gốc (nhóm chứng).



Hình 2.1 Nghiên cứu MSCs từ dây rốn người trong điều trị COPD tại Học viện Quân y

Kết quả sau cấy ghép cho thấy, liệu pháp ghép MSCs đồng loài an toàn, không có sốc phản vệ, tử vong ngay sau ghép, 24 giờ, 1 tuần và 1 tháng sau ghép. Có hiệu quả điều trị qua 6 và 12 tháng theo dõi điều trị. Về tính an toàn, từ kết quả điều trị COPD bằng ghép MSCs đồng loài từ mô rây rốn, có thể thấy MSCs đồng loài từ mô rây rốn là an toàn, không ảnh hưởng đến các cơ quan, chức năng sinh lý của người bệnh. Cũng theo nhóm nghiên cứu, kết quả sau ghép tế bào gốc giúp giảm nồng độ CRP trong máu, giảm điểm số khó thở theo thang đo mMRC và CAT, tăng khả năng đi bộ 6 phút và giảm số đợt cấp trong 6 và 12 tháng. Các chỉ số về lâm sàng, cận lâm sàng sau 1, 3, 7 và 12 tháng ghép tế bào gốc của cả hai nhóm ở một vài thời điểm kết quả có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, nhưng vẫn nằm trong giới hạn bình thường.

Từ kết quả đó, nhóm nghiên cứu đã xây dựng quy trình ứng dụng MSCs đồng loài trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Ngoài công bố bài báo khoa học trên các tạp chí trong nước và quốc tế, nhóm nghiên cứu cũng đã thực hiện 1 sách chuyên khảo – “*Điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính bằng tế bào gốc trung mô đồng loài từ mô dây rốn*” (Hình 2.2), nhằm cung cấp thông tin chỉ dẫn về phương pháp điều trị mới cho bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nói riêng và các bệnh khác nói chung bằng MSCs đồng loài từ mô dây rốn.

ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH BẰNG TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ ĐỒNG LOẠI TỪ MÔ DÂY RỖN



**TS. ĐỖ MINH TRUNG
GS.TS. ĐỒNG KHẮC HÙNG
PGS. TS. NGUYỄN VIỆT NHUNG**

ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH BẰNG TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ ĐỒNG LOẠI TỪ MÔ DÂY RỖN



Hình 2.2 Sách chuyên khảo - Điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính bằng tế bào gốc trung mô đồng loại từ mô dây rốn

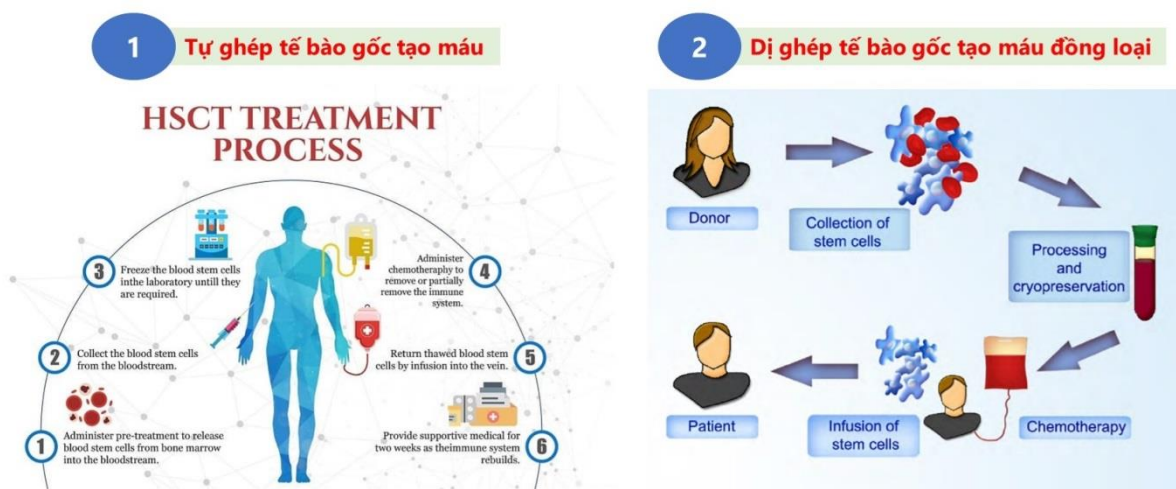
2.2.2 Những đột phá lớn trong cấy ghép tế bào gốc tạo máu và những thách thức trong tương lai khi triển khai lâm sàng

Tác giả: PGS.TS.BS. Huỳnh Nghĩa - Trưởng khoa Huyết học Trẻ em 2, Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM.

Nguồn gốc công nghệ: là kết quả nghiên cứu từ nhiệm vụ KH&CN cấp Tỉnh/Thành phố được nghiệm thu vào năm 2016, "Nghiên cứu ứng dụng ghép tế bào giữ đông lạnh trong nitor lồng điều trị bệnh máu ác tính" do PGS.TS. Nguyễn Tấn Bình và PGS.TS. Huỳnh Nghĩa đồng chủ nhiệm nhiệm vụ, nhóm nghiên cứu tại Bệnh viện Truyền máu huyết học cùng tham gia thực hiện.

Nội dung: Những thành tựu chính và những thách thức còn lại đối với việc chuẩn bị ghép, truyền tế bào gốc và sửa chữa mô, đạt được cân bằng miễn dịch và bảo vệ chống lại bệnh lý miễn dịch sau ghép tế bào gốc tạo máu.

Nguồn tế bào gốc ghép tế bào gốc tạo máu có thể được mô tả theo 2 cách: (1) Theo mối quan hệ giữa bệnh nhân và người hiến tặng: ghép đồng loại, ghép tự thân, ghép dị loại; (2) Theo nguồn gốc giải phẫu của tế bào gốc: ghép tủy xương, ghép tế bào gốc máu ngoại vi, ghép máu dây rốn.



Hình 2.3 Quy trình ghép tế bào gốc tạo máu

Với tự ghép tế bào gốc, nhóm nghiên cứu đã thực hiện phương pháp huy động tế bào gốc từ máu ngoại vi của chính bệnh nhân, lưu trữ và tiến hành cấy ghép, điều trị cho các bệnh nhân có tình trạng bệnh lý đa u tủy xương. Để sử dụng và huy động tế bào gốc đạt được hiệu quả cao, các chế độ điều kiện hóa trong tự ghép tế bào gốc được sử dụng như BEAM, BCNU/thiotepa (phác đồ dựa trên trong u lympho CNS) hoặc Melphalan liều cao (trong bệnh đa u tủy).

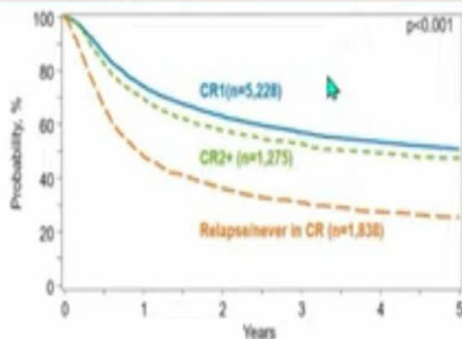
Với dị ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại, tức là lấy tế bào gốc khỏe mạnh từ người hiến tặng. Người hiến tặng có thể có quan hệ họ hàng hoặc không có quan hệ họ hàng và đặc điểm của họ rất quan trọng. Việc lựa chọn người cho tế bào gốc tạo máu, nhiều đặc điểm của người hiến tặng đã được chứng minh là có liên quan đến kết quả sau khi cấy ghép, tuy nhiên sự phù hợp của HLA là quan trọng nhất. Bên cạnh đó, các khía cạnh quan trọng khác không phải HLA bao gồm: tuổi của người hiến tặng (càng trẻ càng tốt); giới tính (bệnh nhân nam nhận được người hiến tặng là nam giới); tình trạng nhiễm trùng đặc biệt là CMV; nhóm máu ABO và khả năng tương thích; tiền sử bệnh ác tính; sức khỏe tổng thể. Có hai phản ứng có thể xảy ra sau khi cấy ghép đồng loại: (1) *mảnh ghép mới mọc lên và chống lại các tế bào ung thư còn sót lại* (ghép chống lại bệnh bạch cầu/u lympho -> hiệu ứng GvL -> kết quả tốt), (2) *mảnh ghép kích thích phản ứng miễn dịch đối với các tế bào không phải ung thư của người nhận* (ghép chống lại bệnh của vật chủ -> GvHD -> kết quả xấu).

Ghép tế bào gốc tạo máu được cho là hình thức ghép tạng có tính năng động miễn dịch nhất. Các công cụ để sửa đổi động lực của hệ thống bao gồm: *Chế độ điều kiện hóa (lựa chọn thuốc, cường độ); Tế bào hiến tặng (phù hợp HLA, liều lượng, bao nhiêu được chọn/gen được chỉnh sửa); Ức chế miễn dịch (phòng ngừa/quản lý GVHD cấp tính*

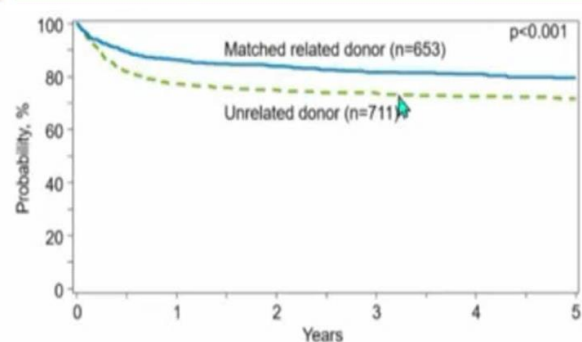
và *mãn tính*). Trong quá trình này, nhiều bằng chứng khoa học đã được đưa ra, cho thấy GvL là phản ứng của tế bào T của người cho chống lại tế bào ung thư, ngược lại, GvHD chống lại các tế bào của người trưởng thành. Do đó, đây được xem là thách thức của ngành y tế trong việc kiểm soát các phản ứng này để ra được kết quả tốt sau khi cấy ghép tế bào gốc.

Về hiệu quả dị ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại trên thế giới, thống kê cho thấy tỷ lệ sống sót trên 5 năm sau khi ghép tế bào gốc cho bệnh bạch cầu tủy cấp tính đạt 60-70%; còn đối với bệnh thiếu máu bất sản đạt trên mức 80%.

Tỷ lệ sống sót sau ghép HSCT đồng loại cho bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML), > 18 tuổi, tại Hoa Kỳ, 2008-2018



Tỷ lệ sống sót sau ghép HSCT đồng loại cho bệnh thiếu máu bất sản nặng (SAA), tuổi ≥ 18 , tại Hoa Kỳ, 2008-2018



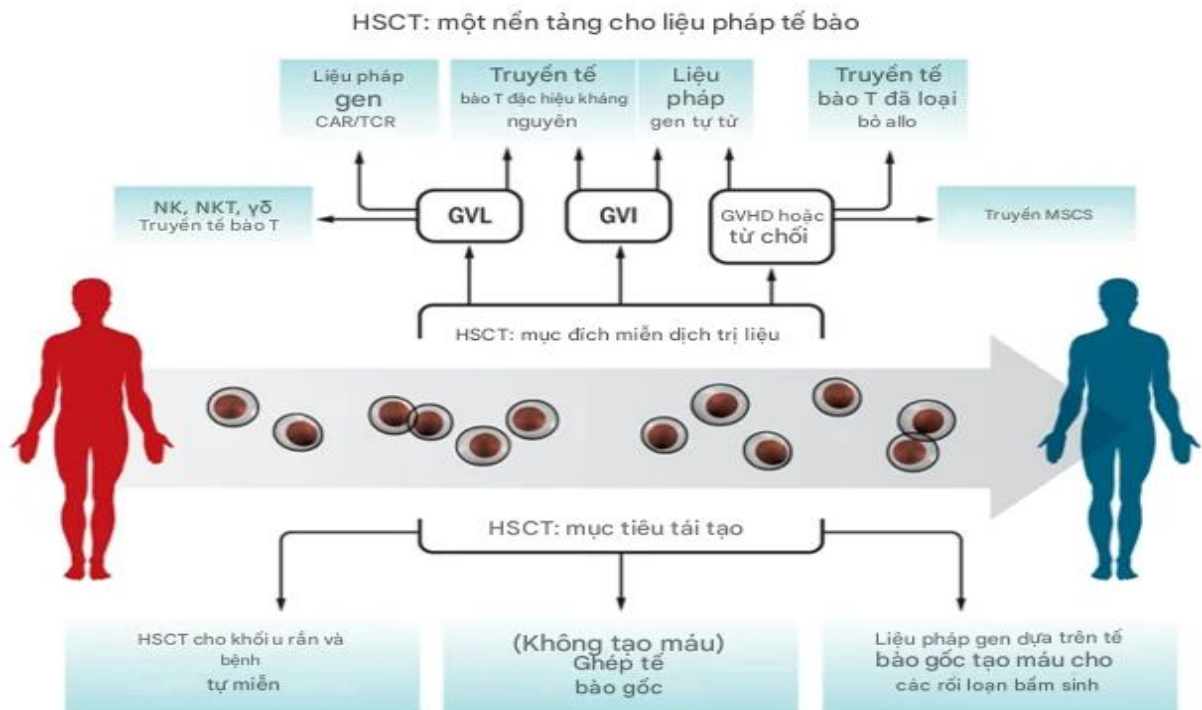
Hình 2.4 Tỷ lệ sống sót sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại trên thế giới

Để dị ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại thành công, cần có những yêu cầu sau: chỉ định bệnh phù hợp; có sẵn người hiến tặng phù hợp; bệnh tật và vật chủ ở trạng thái "tối ưu" để cấy ghép; chế độ điều trị thích hợp cho từng loại bệnh và từng bệnh nhân; phòng ngừa GvHD thích hợp (bệnh đi kèm của bệnh nhân, sự không phù hợp HLA và MAC có liên quan đến nguy cơ mắc GVHD cao hơn); chăm sóc hỗ trợ tích cực trong giai đoạn cấp tính (ít nhất 100 ngày đầu, bao gồm: truyền máu để tối ưu hóa chức năng của cơ quan, hỗ trợ dinh dưỡng, quản lý độc tính, đặc biệt chú trọng kiểm soát nhiễm trùng); theo dõi bệnh nhân lâu dài và chăm sóc thích hợp cho bệnh nhân sau khi ghép (bao gồm: theo dõi phản ứng của bệnh và thực hiện đánh giá lại ở các khoảng thời gian thích hợp; theo dõi chức năng ghép; theo dõi độc tính GVHD, nhiễm trùng, độc tính thuốc; tiêm chủng và duy trì sức khỏe khác, nếu không tái phát sau 1 năm và chắc chắn là sau 2 năm (đặc biệt là ở bệnh AML) thì có khả năng sống sót lâu dài cao nhưng vẫn có thể tái phát muộn).

Một trong những rào cản lớn còn tồn tại trong ghép tế bào gốc tạo máu là việc phát triển các phác đồ điều kiện hóa quá mạnh có thể gây tử vong cho bệnh nhất sau khi điều trị. Do đó, các nghiên cứu trên thế giới đang hướng đến một phác đồ không độc tính trong cấy ghép tế bào gốc tạo máu, một số nghiên cứu đã được thực hiện như

DiPersio và cộng sự đã mô tả các liên hợp thuốc kháng thể (ADC) chống lại CD45 và CD117 có khả năng loại bỏ hiệu quả TX và cho phép ghép dị loại qua các rào cản MHC, khi ADC + chất ức chế JAK1/2 và hủy TX, kết quả mọc mảnh ghép tốt, GvHD được cải thiện, GvL được duy trì và chức năng tuyến ức được bảo tồn.

Trong tương lai, nghiên cứu về tế bào gốc tạo máu cần tiếp tục giải quyết các thách thức trong quá trình đưa tế bào gốc từ người cho đến người nhận (Hình 2.5), nhằm đạt được 2 mục tiêu: (1) *Mục tiêu miễn dịch trị liệu, phản ứng GvL và khống chế phản ứng GvHD bằng các biện pháp, trong đó có truyền tế bào gốc trung mô (đây là hướng đi mới mà nhóm đang nghiên cứu);* (2) *Mục tiêu tái tạo (đang còn nghiên cứu trong phòng thí nghiệm, chưa đến bước thử nghiệm lâm sàng).*



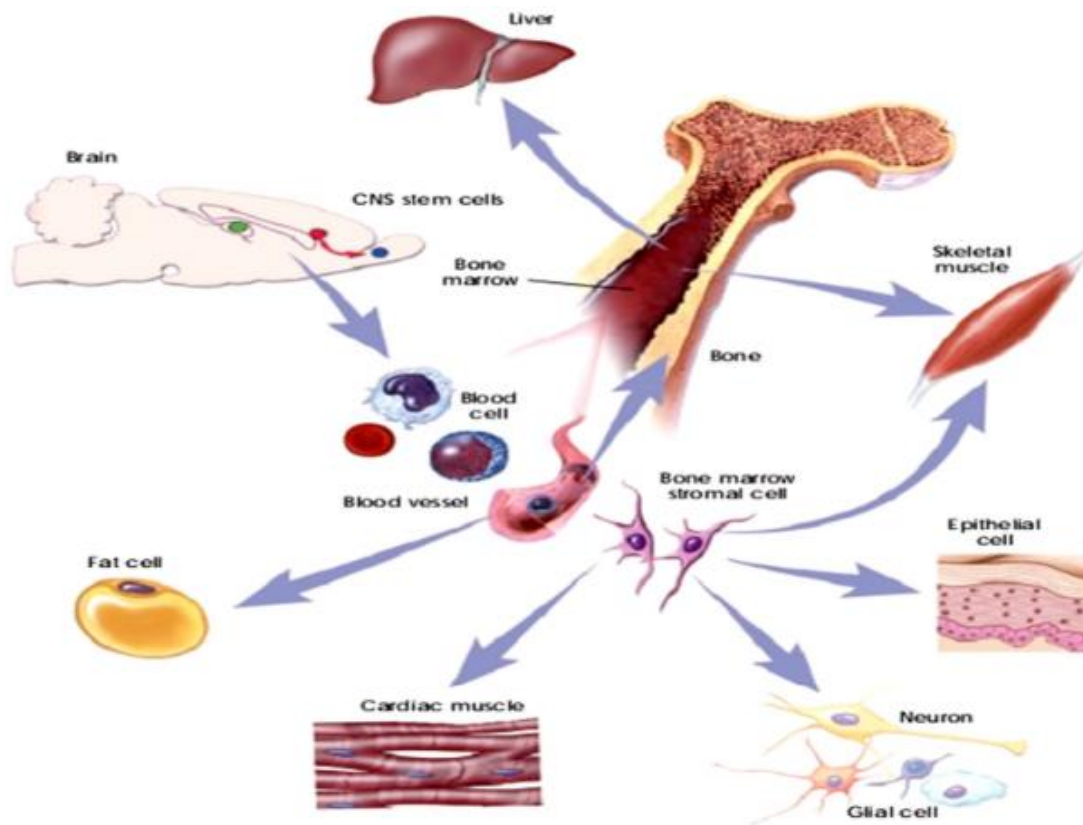
Hình 2.5 Mục tiêu nghiên cứu tế bào gốc tạo máu nhằm giải quyết cách thách thức hiện tại

2.2.3 Nghiên cứu, ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh lý xương - khớp

Tác giả: PGS.TS. Trần Công Toại - Chủ tịch Hội Tế bào gốc TP.HCM

Nguồn gốc công nghệ: là kết quả nghiên cứu từ nhiệm vụ KH&CN cấp Tỉnh/Thành phố được nghiệm thu vào năm 2019, "Nghiên cứu quy trình phân lập, nuôi cấy, biệt hóa tế bào gốc tủy xương, hướng đến ghép điều trị bệnh lý tổn thương xương" do PGS.TS.BS. Trần Công Toại làm chủ nhiệm nhiệm vụ, nhóm nghiên cứu tại Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch cùng tham gia thực hiện.

Nội dung: Cùng với sự phát triển của khoa học và công nghệ thế kỷ 21, các liệu pháp mới trong y học tái tạo đã được cải thiện và hiệu quả hơn trong một số bệnh lý so với y học truyền thống. Liệu pháp tế bào và kỹ nghệ mô sẽ trở thành một phần thiết yếu của y học tái tạo để tạo ra các phương pháp an toàn hơn, hiệu quả hơn và cá nhân hóa hơn trong điều trị cho bệnh nhân, đặc biệt là đối với các tổn thương hoặc bệnh lý dẫn đến mất xương và tổn thương mô sụn.

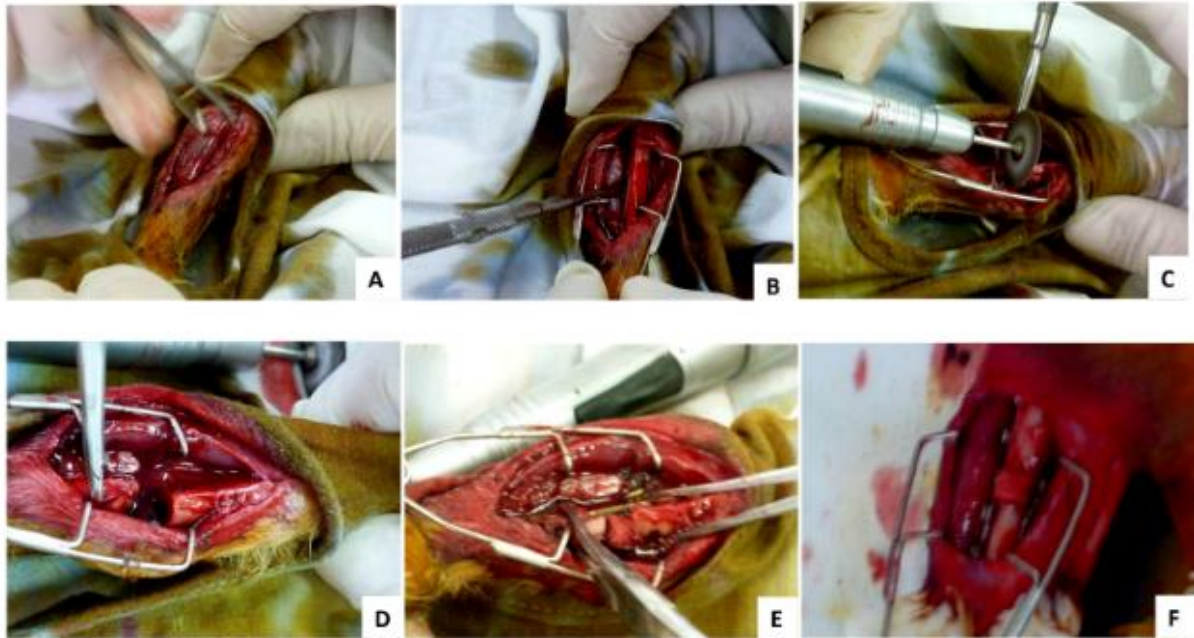


Hình 2.6. Tính chất của tế bào gốc đa năng

Cho đến nay, hầu hết các loại tế bào gốc này đã cho thấy tính an toàn cao trong các thử nghiệm lâm sàng trên người. Tuy nhiên, hiện vẫn đang tiến hành các thử nghiệm lâm sàng trên một số bệnh lý khác nhau. Trong đó, MSCs ngày càng cho thấy tiềm năng lớn và một tương lai hứa hẹn cho các liệu pháp mới trong y học tái tạo, đặc biệt là trong các bệnh lý liên quan đến khuyết xương và tổn thương sụn.

Nhóm nghiên cứu đã tiến hành lấy tủy xương người nuôi cấy tăng sinh, biệt hóa tạo thành nguyên bào xương. Sau đó, chuyển các nguyên bào xương này vào giá thể san hô. Xác định tính chất của tế bào sau nuôi cấy bằng phương pháp nhuộm mô học thông thường, nhuộm hóa mô miễn dịch huỳnh quang và RT-PCR để định danh tế bào gốc từ tủy xương và nguyên bào xương sau quá trình biệt hóa. Lập lại quy trình

tương tự trên tế bào người để đánh giá trên tế bào thỏ. Phân lập, nuôi cấy tế bào từ tủy xương thỏ trên giá thể san hô, đánh giá tế bào theo quy trình.



Hình 2.7. Ứng dụng cấy ghép tế bào gốc trên mô hình thỏ

Tiếp theo, nhóm nghiên cứu xây dựng mô hình thỏ ghép tự thân nguyên bào xương trên giá thể san hô, xác định tính chất lành xương bằng hình ảnh X-quang học và mô học. Tiến hành ghép tế bào tự thân trên mảnh san hô để điều trị một số trường hợp bệnh lý về xương trên bệnh nhân tình nguyện và tiến hành theo dõi trong khoảng thời gian từ 6 tháng đến 1 năm. Đánh giá, theo dõi và ghi nhận kết quả nghiên cứu trên lâm sàng và bằng hình ảnh học cho mỗi trường hợp ghép.



Hình 2.8. Phẫu thuật ghép mảnh ghép san hô có mang MSCs tự thân

Nghiên cứu cũng thực hiện một số ca ghép trên các bệnh nhân tình nguyện có các tổn thương khuyết xương hoặc các bệnh lý dẫn đến tổn thương xương (hoại tử vô trùng chỏm xương đùi) có các chỉ định được ghép xương. Kết quả ghép mảnh ghép cho thấy, mảnh ghép dung nạp tốt vào cơ thể, không có các trường hợp mảnh ghép chống vật chủ xảy ra cũng như không gây ra các phản ứng bất thường trên cơ thể người bệnh. Kết quả của đề tài góp phần tạo ra các mảnh ghép thay xương hiệu quả hơn các loại vật liệu ghép xương truyền thống, phục vụ nhu cầu ghép xương ngày càng gia tăng của người bệnh.

2.2.4 Nghiên cứu, ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh tim

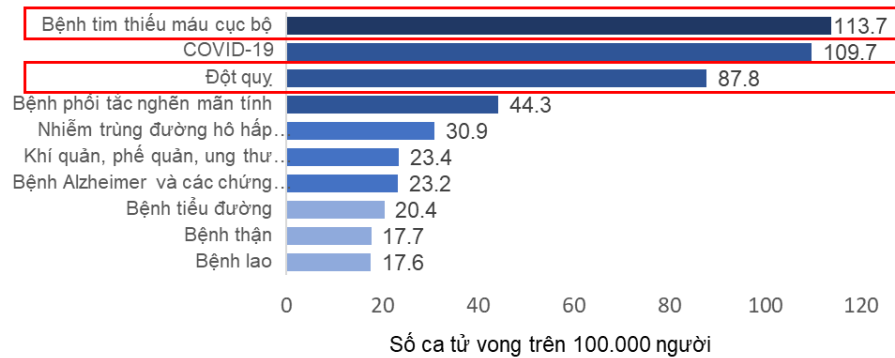
Tác giả: TS. Phạm Lê Bửu Trúc - Phó Trưởng phòng Công nghệ Sinh học Động vật, Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM.

Nguồn gốc công nghệ: là kết quả nghiên cứu từ nhiệm vụ KH&CN cấp Tỉnh/Thành phố được nghiệm thu vào năm 2020 "*Nghiên cứu tạo tấm tế bào gốc trung mô mô cuống rốn người hướng đến ứng dụng điều trị bệnh tim*", và nhiệm vụ KH&CN cấp Tỉnh/Thành phố được nghiệm thu vào năm 2023 "*Nghiên cứu tạo và ghép tấm tế bào từ tế bào gốc trung mô mô cuống rốn người và giá thể Lunagel trên mô hình chuột sau nhồi máu cơ tim*" do TS. Phạm Lê Bửu Trúc làm chủ nhiệm nhiệm vụ, nhóm nghiên cứu tại Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM cùng tham gia thực hiện.

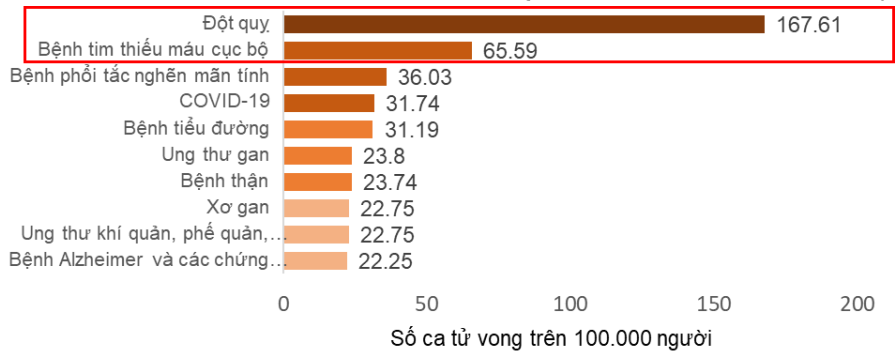
Nội dung: Hiện nay, với áp lực cuộc sống và nhiều nguyên nhân ảnh hưởng khác, bệnh tim mạch đang thật sự được xem là một trong những nguyên nhân gây tử vong cao và đang có xu hướng mắc phải ở giới trẻ ngày càng tăng. Vì vậy, việc tìm thêm các liệu pháp hữu hiệu trong điều trị bệnh tim mạch là rất cần thiết, trong đó có liệu pháp tế bào gốc. Tuy nhiên, cho đến nay, các nghiên cứu lâm sàng ứng dụng liệu pháp tế bào gốc trong điều trị bệnh tim trên thế giới còn hạn chế, và rất hạn chế ở Việt Nam do độ phức tạp của mặt bệnh này.

Bệnh tim mạch có xu hướng tăng ở các nước đang phát triển và trẻ hóa trên thế giới. Trong đó, bệnh tim thiếu máu cục bộ là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới và thứ 2 ở Việt Nam, năm 2021. Số ca tử vong do bệnh tim mạch ở Việt Nam năm 2021 chiếm hơn 37% tổng số ca tử vong. Gần 276 ngàn ca tử vong do các bệnh lý tim mạch, trong đó thiếu máu tim cục bộ là nguyên nhân gây tử vong thứ hai với hơn 68 ngàn ca. Gánh nặng bệnh tật do các bệnh tim mạch đứng thứ hai khu vực Đông Nam Á.

NGUYÊN NHÂN TỬ VONG HÀNG ĐẦU TRÊN THẾ GIỚI NĂM 2021, THEO WHO (2024)

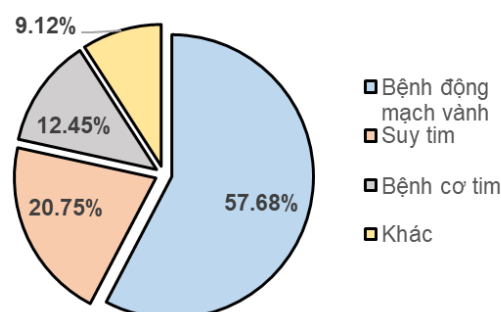


NGUYÊN NHÂN TỬ VONG HÀNG ĐẦU Ở VIỆT NAM NĂM 2021, THEO WHO (2024)



Hình 2.9. Nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới và tại Việt Nam

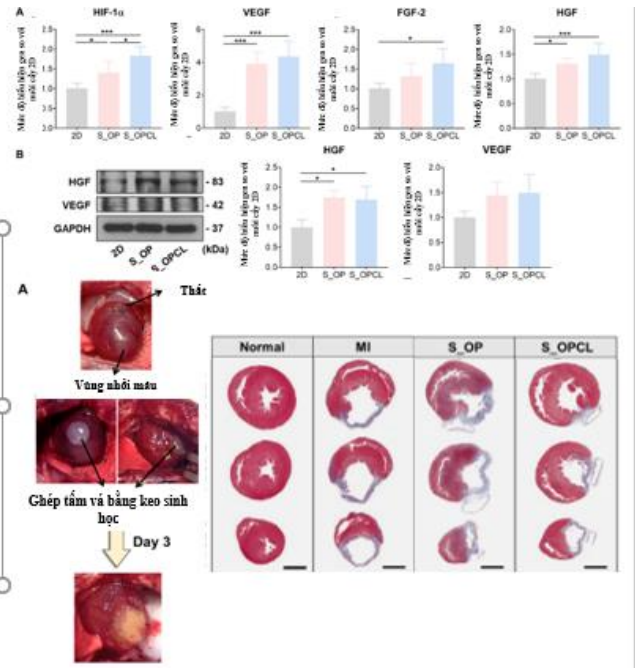
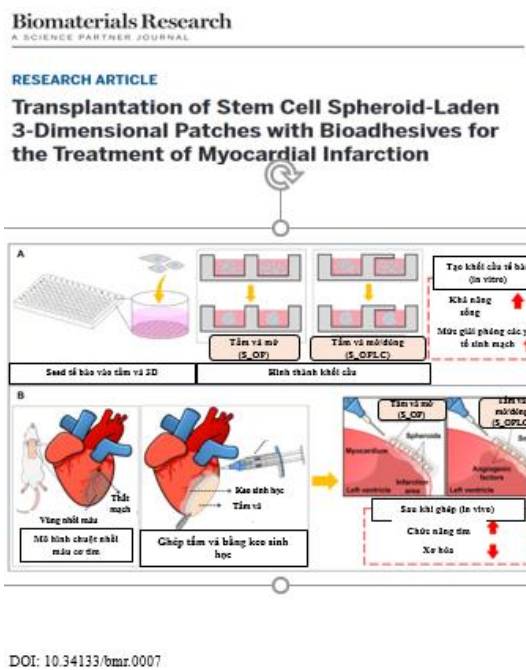
Từ năm 2001 đến 01/10/2020, theo thống kê của Yang và cộng sự, công bố trên ClinicalTrials.gov năm 2021, có 241 nghiên cứu lâm sàng, 109 công bố từ 73 nghiên cứu đã chứng minh điều trị bệnh tim bằng tế bào gốc an toàn và có hiệu quả. Từ 01/10/2020 – nay, theo ClinicalTrials.gov, có hơn 30 nghiên cứu lâm sàng ứng dụng liệu pháp tế bào gốc trong điều trị bệnh tim mạch trên thế giới. Nhìn chung, các nghiên cứu lâm sàng hiện tại chủ yếu tập trung đánh giá hiệu quả và an toàn của liệu pháp tế bào gốc cho bệnh tim. Các nghiên cứu này tập trung vào bệnh động mạch vành (Nhồi máu cơ tim) với quy mô nhỏ, ít cỡ mẫu trên 100 người và thời gian thực hiện trong vòng từ 1 – 3 năm.



Hình 2.10 Tỷ lệ các bệnh tim được nghiên cứu điều trị bằng tế bào gốc từ năm 2001 đến 2020

Một số nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc điều trị bệnh tim trên thế giới thời gian gần đây có thể kể đến như:

- Năm 2023, Hao và cộng sự sử dụng tế bào gốc trung mô (MSC) được biến đổi gene để xúc tác tiền chất oxit nitric (NO) nhằm giải phóng NO nội bào. Việc cung cấp NO nội bào làm tăng hiệu quả điều trị của tế bào gốc trung mô được biến đổi gen trong mô hình nhồi máu cơ tim (MI) ở chuột cống và chuột nhắt.
- Cùng năm, Zhang và cộng sự nuôi cấy tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ mô mỡ của người (hADSC) trên khung sợi poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) để tạo thành tấm mô. Việc ghép mô cho thấy khả năng phục hồi chức năng tim được cải thiện, ít tái cấu trúc tâm thất hơn, giảm xơ hóa và tăng cường quá trình hình thành mạch máu mới.
- Năm 2024, Jeon và cộng sự, đã phát triển các miếng vá 3D chứa các khối cầu tế bào gốc với mô-đun kép, chẳng hạn như các túi mở để đưa trực tiếp các hình cầu với các tác dụng cận tiết của chúng và các túi đóng để cải thiện tỷ lệ ghép bằng cách bảo vệ hình cầu khỏi các vi môi trường khắc nghiệt. Các khối cầu tế bào gốc hình thành cho thấy khả năng sống và biểu hiện các yếu tố sinh mạch cao hơn so với các tế bào nuôi cấy 2 chiều. Các miếng vá hình chứa các khối cầu tế bào gốc được áp dụng lên mô hình nhồi máu cơ tim ở chuột có thể được thực hiện mà không cần khâu bằng cách sử dụng chất keo dán sinh học. Kết quả cho thấy chức năng tim được cải thiện và giảm xơ hóa tim.



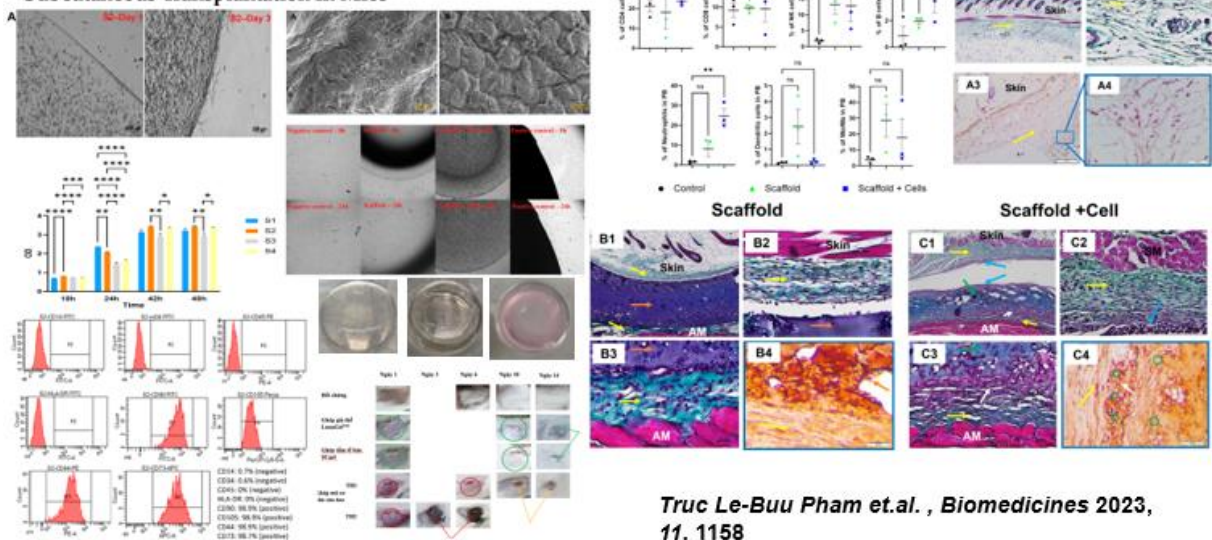
Hình 2.11 Nghiên cứu miếng vá tế bào 3D của Jeon và cộng sự

DOI: 10.34133/bmr.0007

Các nghiên cứu thực nghiệm dựa trên nền tảng tế bào nhằm hướng đến điều trị bệnh tim trên thế giới đang tập trung trong việc tìm cách tạo ra các tấm tế bào khác nhau nhằm vá mô tim bị tổn thương. Năm bắt và hoà cùng xu hướng nghiên cứu trên thế giới, nhóm nghiên cứu cũng đã tiến hành và đạt được một số các kết quả khả quan như: biệt hoá được tế bào gốc thành tế bào cơ tim; xây dựng được mô hình chuột tắc nghẽn mạch vành; thử nghiệm tiêm trực tiếp tế bào vào thành tim vùng thiếu máu; tạo được tấm tế bào SCS; tạo được tấm tế bào dựa trên liên kết quang; thử nghiệm ghép tấm tế bào SCGel trên chuột suy tim.

*** Tạo tấm tế bào dựa trên liên kết quang**

Encapsulation of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in LunaGel Photocrosslinkable Extracellular Matrix and Subcutaneous Transplantation in Mice



Truc Le-Buu Pham et.al. , *Biomedicines* 2023, 11, 1158

Hình 2.12 Nghiên cứu tạo tấm tế bào gốc

Nhóm nghiên cứu cũng đề xuất 3 hướng đi tiếp theo trong tương lai cho lĩnh vực ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh tim: (1) Có thể ứng dụng tấm Col-T trong điều kiện mổ hở, tuy nhiên, đề xuất nghiên cứu thiết kế hệ thống Catheter để có thể mổ nội soi bằng cách đưa tấm SCS vào đến nơi mô tim tổn thương, sau đó bung tấm SCS phủ lên vùng tổn thương nhằm giảm thiểu sự xâm lấn cho bệnh nhân; (2) Có thể ứng dụng tấm SCGel trong điều kiện mổ hở, tuy nhiên, đề xuất nghiên cứu thiết kế hệ thống Catheter để có thể mổ nội soi bằng cách vừa bơm gel chứa tế bào phủ lên vùng mô tim tổn thương, vừa chiếu sáng để liên kết gel tạo thành tấm tại chỗ phủ lên vùng mô tim bị tổn thương nhằm giảm thiểu sự xâm lấn cho bệnh nhân; (3) Có thể ứng dụng tấm SCS và SCGel cho những mục đích khác như: ứng dụng trong làm lành vết thương, nuôi trứng 3D, nuôi tế bào 3D, tạo các vật liệu sinh học kết hợp khác,...

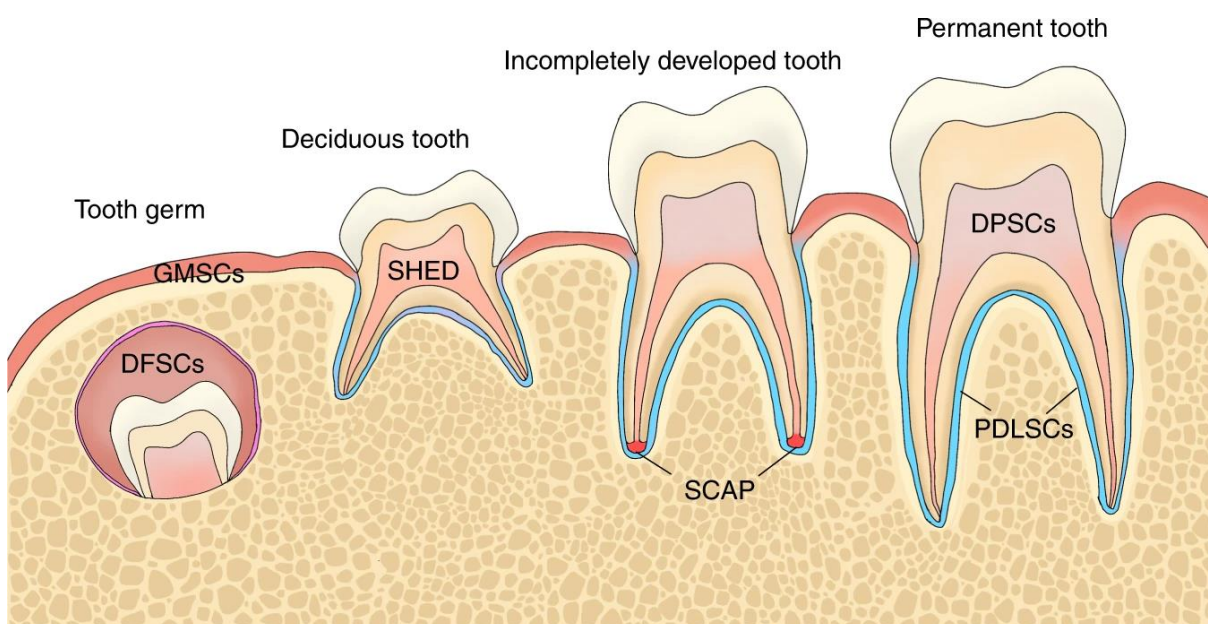
2.2.5 Nghiên cứu và ứng dụng tế bào gốc từ răng người

Tác giả: PGS.TS. Trần Lê Bảo Hà - Trưởng Phòng thí nghiệm Kỹ nghệ mô và Vật liệu Y sinh, Trường Đại học Khoa học tự nhiên - Đại học Quốc gia TP.HCM.

Nguồn gốc công nghệ: là kết quả nghiên cứu từ nhiệm vụ KH&CN cấp Quốc gia được nghiệm thu vào năm 2015, "Nghiên cứu phân lập tế bào gốc từ răng người và ứng dụng tế bào gốc tủy răng sữa tự thân để điều trị răng vĩnh viễn bị tổn thương" do PGS.TS. Trần Lê Bảo Hà làm chủ nhiệm nhiệm vụ, nhóm nghiên cứu tại Phòng thí nghiệm Kỹ nghệ mô và Vật liệu Y sinh, Trường Đại học Khoa học tự nhiên - Đại học Quốc gia TP.HCM cùng tham gia thực hiện.

Nội dung:

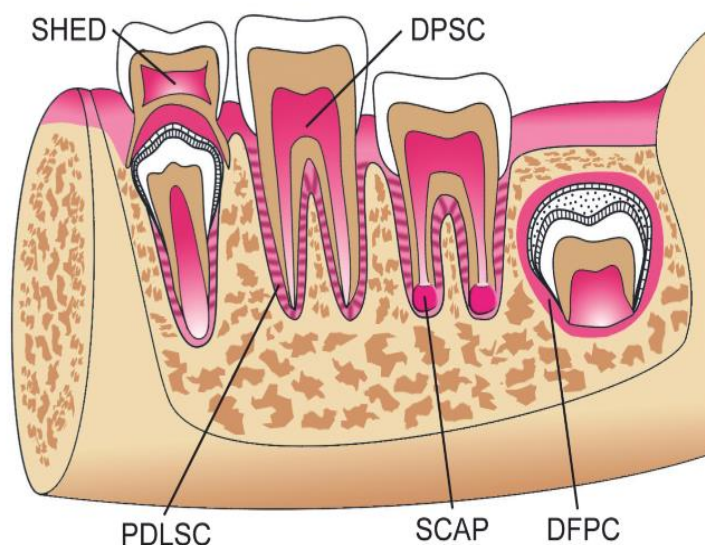
Tế bào gốc răng là một loại tế bào gốc trung mô, có ưu điểm dễ thu thập và có thể thu thập từ răng sữa đã nhổ hoặc răng khôn. So với các loại tế bào gốc khác, tế bào gốc răng được phát hiện khá muộn. Năm 2000, tế bào gốc răng được phát hiện trong tủy răng vĩnh viễn (*Dental Pulp Stem Cells – DPSCs*), sau đó vào năm 2003, tế bào gốc răng tiếp tục được phát hiện trong tủy răng sữa đã rụng (*Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth - SHED*); năm 2004, từ dây chằng nha chu (*Periodontal Ligament Stem Cells - PDLSCs*); năm 2005, từ nang răng (*Dental Follicle Stem Cells - DFSCs*); năm 2006, từ nhú chóp của răng (*Apical Papilla Stem Cells - SCAP*); gần đây nhất là năm 2009 từ nướu răng (*Gingival Mesenchymal Stem Cells - GMSCs*).



Hình 2.13 Nguồn thu thập tế bào gốc răng

Theo một nghiên cứu của S. Ivanovski và cộng sự vào năm 2024, các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến tế bào gốc từ răng chỉ mới được triển khai từ năm 2020. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng sử dụng tế bào gốc từ răng tự thân để điều trị mất xương, cho kết quả tế bào gốc từ răng có khả năng tái tạo xương. Khi sử dụng tế bào gốc từ tủy răng sữa đồng loại và tế bào gốc từ nướu răng để điều trị nha chu, kết quả cho thấy cải thiện tốt độ sâu túi thăm khám và độ mất bám dính lâm sàng. Về tái tạo nội nha, các nghiên cứu lâm sàng sử dụng tế bào gốc từ răng tự thân để điều trị hoại tử tủy.

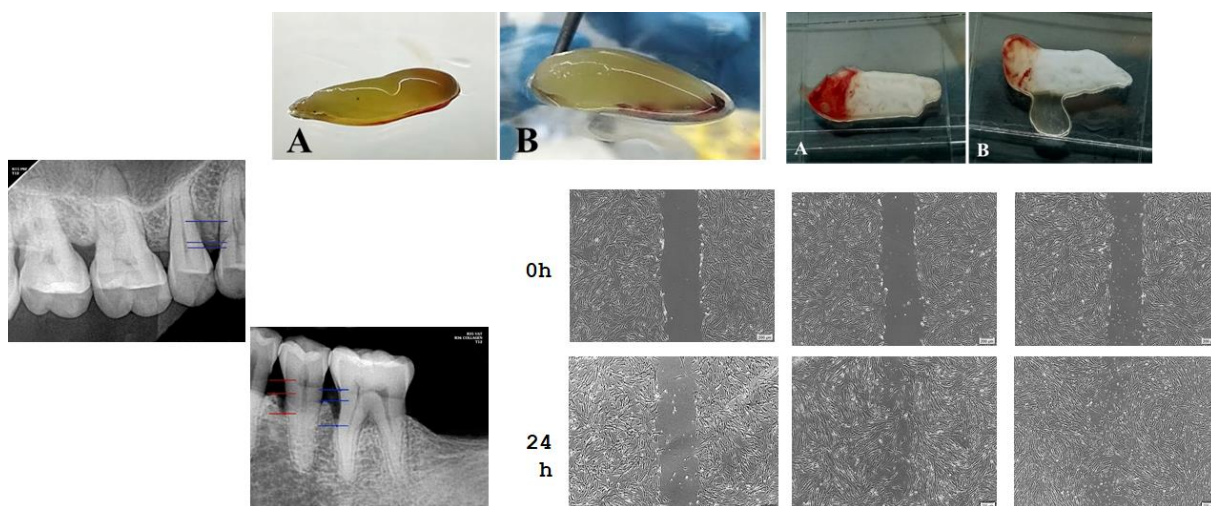
Tại Việt Nam, các nhà khoa học của Trường Đại học Khoa học Tự nhiên (Đại học Quốc gia TP.HCM) đã triển khai nghiên cứu về tế bào gốc từ răng từ những năm 2010 với 3 đề tài nghiên cứu: (1) Đề tài KH&CN trọng điểm ĐHQG-HCM “Nghiên cứu nuôi cấy tế bào gốc tủy răng và tạo khung nâng đỡ chứa tế bào gốc tủy răng người” thực hiện từ năm 2010-2012; (2) Đề tài KH&CN trọng điểm ĐHQG-HCM “Sử dụng ngà răng người đã xử lý làm giá thể cho tế bào gốc tủy răng tạo mô dạng ngà” thực hiện từ năm 2012-2015; (3) Đề tài KH&CN cấp Quốc gia “Nghiên cứu phân lập tế bào gốc từ răng người và ứng dụng tế bào gốc tủy răng sữa tự thân để điều trị răng vĩnh viễn bị tổn thương” thực hiện từ năm 2012-2015. Qua đó, kết quả đến nay đã phân lập và nuôi cấy tăng sinh thành công các loại tế bào gốc từ tủy răng trưởng thành (DPSC), tủy răng sữa đã rụng (SHED), dây chằng nha chu (PDLSC) và từ nhú chóp răng (SCAP).



Hình 2.14 Các loại tế bào gốc răng nhóm nghiên cứu đã phân lập và nuôi cấy tăng sinh thành công

Trong nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tủy răng và gel fibrin trong tái tạo mô dạng ngà-tủy *in vitro* và *in vivo* (trên động vật), nhóm nghiên cứu đã có thể tái tạo được mô dạng ngà-tủy sau 2 tuần, giúp răng có thể sống được. Kể từ năm 2015, nhóm nghiên cứu đã

sử dụng tế bào gốc từ răng để đánh giá các vật liệu trám răng, vật liệu tái tạo nha chu (BiodentineTM, BioRootTM RCS, Acid boric, Chlorhexidine, PRP, PRF...). Từ đó, nhóm nghiên cứu đã tạo ra được các sản phẩm và được thương mại hóa.



Hình 2.15 Sử dụng tế bào gốc răng để đánh giá các vật liệu trám răng và tái tạo nha chu

Gần đây nhất, từ hạn chế nguồn tế bào gốc từ răng thường, nhóm nghiên cứu đã tiến hành nuôi cấy tế bào gốc từ mô tủy răng viêm không hồi phục từ chính bệnh nhân bị viêm răng, sau đó ghép lại cho bệnh nhân. Thử nghiệm lâm sàng của phương pháp điều trị này lần đầu tiên được thực hiện vào ngày 10/6/2024 trên 9 bệnh nhân bị viêm tủy răng không hồi phục. Kết quả sau 1 tháng điều trị, lưu lượng máu tủy răng đạt khoảng 50-60% so với răng bình thường.

Tế bào gốc răng với các ưu điểm: dễ thu thập, có thể thu thập từ răng sữa đã nhổ hoặc răng khôn và có khả năng biệt hóa thành các mô của răng, xương, sụn, cơ, mô thần kinh,... Do đó, nó không chỉ được nghiên cứu để điều trị tổn thương răng (xương ổ răng, dây chằng nha chu, ngà răng), mà còn được nghiên cứu để điều trị nhiều bệnh khác như tiểu đường, chấn thương cột sống, đau tim, Parkinson, Huntington, rối loạn cương dương,...

PHẦN 3 - KẾT LUẬN

3.1 Về xu hướng phát triển công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế trên thế giới

Sáng chế đầu tiên đề cập đến công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế là “*Xét nghiệm sinh học sơ cấp tế bào gốc khối u ở người*” (nộp đơn đăng ký ngày vào 15/4/1981 và được cấp bằng bảo hộ vào ngày 25/10/1983). Trong giai đoạn từ 1981 đến 2000, số sáng chế được bảo hộ trên thế giới tăng dần, nhưng không quá 100 sáng chế/năm. Từ năm 2001, số lượng đăng ký sáng chế đã bắt đầu tăng mạnh từ 100 lên mức gần 1.000 sáng chế/năm. Từ năm 2015, với sự phát triển của công nghệ, số lượng sáng chế trên thế giới tăng liên tục lên đến vài nghìn sáng chế/năm và đạt mức 2.368 sáng chế được công bố trong năm 2022. Sáng chế được công bố ngày càng nhiều cho thấy tiềm năng trong nghiên cứu và ứng dụng đa dạng của tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế đang ngày càng thu hút sự quan tâm của các nhà nghiên cứu trên thế giới.

Xét theo quốc gia bảo hộ, sáng chế về công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế được đăng ký bảo hộ tại 49 quốc gia, vùng lãnh thổ và 2 tổ chức quốc tế. Trong đó, Trung Quốc là quốc gia có nhiều sáng chế đăng ký bảo hộ nhất, chiếm đến 47,3% tổng số sáng chế trên thế giới. Kế đến là Mỹ, Hàn Quốc, Nhật Bản,... Theo thống kê số lượng đăng ký bảo hộ sáng chế, đơn đăng ký sáng chế về công nghệ tế bào gốc trong giai đoạn 1981-1999 chủ yếu ở Mỹ và Nhật Bản. Trong vòng 30 năm, từ 1981 đến 2011, Mỹ là quốc gia dẫn đầu thế giới về công bố sáng chế, nhưng từ năm 2012 trở đi, số lượng sáng chế được bảo hộ tại Trung Quốc đã tăng vọt và dẫn đầu thế giới.

Theo hướng nghiên cứu về *Nguồn tế bào gốc được sử dụng*, các sáng chế phần lớn đều lấy từ nguồn tế bào gốc của con người, gồm cả việc sử dụng tế bào gốc con người cấy ghép vào động vật để nghiên cứu thử nghiệm các biểu hiện, tình trạng bệnh lý. Đối với các tế bào gốc của người và động vật, tế bào gốc trung mô được nhiều nghiên cứu sử dụng nhất, kể đến là tế bào gốc tạo máu. Xu hướng nghiên cứu trong vòng 10 năm gần đây ghi nhận sự tăng trưởng cao nhất ở tế bào gốc vạn năng cảm ứng.

Theo hướng nghiên cứu về các *Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu tế bào gốc*, các sáng chế về *Kỹ thuật nuôi cấy tế bào gốc* và *Kỹ thuật biệt hoá tế bào gốc* và *Kỹ thuật phân lập tế bào gốc* chiếm đa số. Đây cũng là những kỹ thuật căn bản nhất để thu thập, nuôi

cấy, biệt hoá tế bào gốc thành các tế bào của cơ thể, nhằm phục vụ phát triển dược phẩm, chế phẩm cho các mục đích trị liệu. Bên cạnh đó, cũng ghi nhận các sáng chế ứng dụng công nghệ chỉnh sửa gene tiên tiến như CRISPR-Cas9 trong nghiên cứu cứu tế bào gốc, và công nghệ trí tuệ nhân tạo trong nhận dạng tế bào, dự báo kết quả trị liệu.

Theo hướng nghiên cứu về *Ứng dụng tế bào gốc trong trị liệu*, được đề cập nhiều nhất là các sáng chế ứng dụng tế bào gốc trong *Điều trị ung thư hoặc xử lý các khối u; Tái tạo mô, xương, khớp; Thẩm mỹ, chống lão hoá*. Ngoài ra, tế bào gốc còn được ứng dụng trong điều trị nhiều loại bệnh lý khác như: chữa lành vết thương, điều trị bệnh tim, điều trị bệnh thần kinh, các vấn đề về nha khoa, điều trị các bệnh về máu, điều trị bệnh mắt, điều trị bệnh tự miễn và suy giảm hệ thống miễn dịch, điều trị bệnh hô hấp, điều trị bệnh tiểu đường, điều trị viêm khớp, hỗ trợ sinh sản, điều trị bệnh gian, điều trị bệnh đường tiêu hóa, điều trị chấn thương tủy sống, điều trị chấn thương não, đột quy, điều trị các bệnh về hệ mạch máu, bệnh loãng xương, điều trị bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, cấy ghép tủy, bệnh thận, béo phì,... Trong đó, các nghiên cứu tế bào gốc đang có xu hướng tăng trưởng nhanh ở lĩnh vực nha khoa và điều trị các bệnh về mắt.

Sở hữu nhiều sáng chế về công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế trên thế giới chủ yếu là các tổ chức nghiên cứu hàng đầu về tế bào gốc như: Công ty Khoa học và Công nghệ Tế bào gốc Quảng Châu Saliat (Trung Quốc); Đại học Chiết Giang (Trung Quốc); Hội đồng Đại học California (Mỹ); Đại học Kyoto (Nhật Bản), Trường Đại học Catholic của Quỹ Hợp tác Công nghiệp - Học thuật Hàn Quốc. Trong Top 20 đơn vị sở hữu nhiều sáng chế, phần lớn là tổ chức của Trung Quốc (9), kế tiếp là Hàn Quốc (6), Mỹ (2), Nhật Bản (2), Singapore (1). Loại hình tổ chức cũng khá đa dạng, chủ yếu là các trường đại học, học viện (11 tổ chức), 3 quỹ phát triển KH&CN của các trường đại học (đều của Hàn Quốc), 3 viện nghiên cứu và 3 doanh nghiệp.

3.2 Tình hình nghiên cứu, ứng dụng công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế tại Việt Nam

Theo cơ sở dữ liệu WIPO Publish của Cục Sở hữu Trí tuệ, tính đến tháng 10/2024, có 87 sáng chế/giải pháp hữu ích đề cập đến nghiên cứu công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế đã được đăng ký bảo hộ tại Việt Nam từ năm 1999 đến nay. Trong đó, có 19 chủ đơn là các tổ chức nghiên cứu (Viện Công nghệ sinh học – Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam; Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM; Viện Nghiên cứu tế bào gốc và Công nghệ gen Vinmec; Trung tâm Đào tạo nghiên cứu Công nghệ phôi - Học

viện Quân y), trường đại học (Đại học Bách Khoa Hà Nội; Đại học Quốc gia TP.HCM;), cơ quan quản lý nhà nước (Sở KH&CN TP.HCM) và doanh nghiệp Việt (Công ty CP Tập đoàn Vingroup), còn lại là các chủ đơn đến từ Nhật Bản, Mỹ, Hàn Quốc, Singapore, Đài Loan, Thụy Sĩ,... Về loại tế bào gốc sử dụng, hầu hết các tài liệu sáng chế này đề cập đến sử dụng tế bào gốc trung mô trong nghiên cứu. Về các kỹ thuật sử dụng nghiên cứu tế bào gốc, các sáng chế đề cập nhiều nhất đến các kỹ thuật nuôi cấy tế bào gốc. Về ứng dụng trị liệu, nhiều nghiên cứu đề cập đến các phương pháp phát triển thuốc, dược phẩm, chế phẩm, cũng như ứng dụng tế bào gốc trong tái tạo mô, xương, khớp, điều trị bệnh ung thư và thẩm mỹ, chống lão hóa

Công nghệ tế bào gốc đang trong giai đoạn phát triển mạnh, ngày càng hoàn thiện hơn và dần cho thấy hiệu quả qua các thử nghiệm lâm sàng. Bên cạnh các sáng chế, đóng góp cho các nghiên cứu và ứng dụng công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế còn có khá nhiều công trình khoa học của các viện nghiên cứu, trường đại học và các doanh nghiệp hoạt động trong lĩnh vực y tế. Từ những nghiên cứu ban đầu đặt nền móng cho việc phát triển công nghệ tế bào gốc tại Việt Nam, đến nay hoạt động nghiên cứu và ứng dụng tế bào gốc ở Việt Nam đang dần được hoàn thiện theo ba lĩnh vực chính: (1) *Phân lập và lưu giữ các loại tế bào gốc*; (2) *Biệt hóa tế bào gốc thành các tế bào mang tính chuyên biệt hơn* và (3) *Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị một số bệnh cho người (như: tái tạo xương, điều trị bệnh xơ gan, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, ung thư máu, chấn thương sọ não, đột quỵ não, viêm tuỷ răng, tiểu đường, bệnh lý tim, bệnh tự miễn, và cả trong lĩnh vực thẩm mỹ, chống lão hóa)*. Với mức độ quan tâm của cộng đồng ngày càng tăng, ứng dụng công nghệ tế bào gốc đóng góp trong ngành y tế được dự báo sẽ tiếp tục phát triển theo chiều hướng tích cực.

Tại Hội thảo "*Xu hướng nghiên cứu công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế*", được Trung tâm Thông tin và Thống kê KH&CN TP.HCM tổ chức vào ngày 21/11/2024, một số nội dung liên quan đến việc nghiên cứu, ứng dụng công nghệ tế bào gốc trong lĩnh vực y tế đã được giới thiệu: Bệnh viện Đa khoa Phương Đông với "*Nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trung mô đồng loài trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*", đã tiến hành thử nghiệm lâm sàng ghép tế bào gốc trung mô từ dây rốn người cho 96 bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, cho kết quả an toàn, không có sốc phản vệ, tử vong ngay sau ghép, 24 giờ, 1 tuần và 1 tháng sau ghép, cũng như cho hiệu quả điều trị qua 6 và 12 tháng theo dõi; Bệnh viện Truyền máu Huyết học

TP.HCM với nghiên cứu *"Những đột phá lớn trong cấy ghép tế bào gốc tạo máu và những thách thức trong tương lai khi triển khai lâm sàng"*, đã trình bày những thành tựu chính và những thách thức còn lại đối với việc chuẩn bị ghép, truyền tế bào gốc và sửa chữa mô, đạt được cân bằng miễn dịch và bảo vệ chống lại bệnh lý miễn dịch sau ghép tế bào gốc tạo máu; Hội Tế bào gốc TP.HCM với *"Nghiên cứu, ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh lý xương - khớp"*, đã thử nghiệm một số ca ghép trên các bệnh nhân tình nguyện có các tổn thương khuyết xương hoặc các bệnh lý dẫn đến tổn thương xương, kết quả cho thấy mảnh ghép dung nạp tốt vào cơ thể, không có các trường hợp mảnh ghép chống vật chủ xảy ra cũng như không gây ra các phản ứng bất thường trên cơ thể người bệnh; Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM với *"Nghiên cứu, ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh tim"*, đã giới thiệu một số nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu thực nghiệm trong việc ứng dụng liệu pháp tế bào gốc trong điều trị bệnh tim trên thế giới, giới thiệu các kết quả nghiên cứu lâm sàng tại Việt Nam cũng như một số kết quả nghiên cứu thực nghiệm trong cùng hướng nghiên cứu tại Việt Nam; Phòng thí nghiệm Kỹ nghệ mô và Vật liệu Y sinh, Trường Đại học Khoa học tự nhiên (Đại học Quốc gia TP.HCM) với *"Nghiên cứu và ứng dụng tế bào gốc từ răng người"*, đã phân lập và nuôi cấy tăng sinh thành công các loại tế bào gốc từ tủy răng trưởng thành, tủy răng sữa đã rụng, dây chằng nha chu và từ nhú chóp răng, cũng như sử dụng tế bào gốc từ răng để đánh giá các vật liệu trám răng, vật liệu tái tạo nha chu và đưa sản phẩm thương mại hoá ra thị trường, ngoài ra còn thực hiện thử nghiệm lâm sàng điều trị cho người bị viêm tủy răng không hồi phục, sử dụng chính tế bào gốc từ mô tủy răng viêm của bệnh nhân.

3.3 Một số nhận xét, khuyến nghị

Theo các chuyên gia, để có thể nghiên cứu, ứng dụng công nghệ tế bào gốc phục vụ lĩnh vực y tế một cách hiệu quả, một số điểm cần lưu ý như sau:

- Việc sử dụng tế bào gốc trung mô đồng loài từ mô rây rốn cho thấy tính an toàn, không ảnh hưởng đến các cơ quan, chức năng sinh lý của người bệnh, đã được minh chứng qua nghiên cứu điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Do đó, với ưu điểm dồi dào về nguồn chiết tách và dễ dàng biệt hóa thành nhiều dòng tế bào của cơ thể, tế bào gốc trung mô từ dây rốn có nhiều tiềm năng trong nghiên cứu, ứng dụng điều trị nhiều bệnh lý có cơ chế viêm giống bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

- Trong tương lai, nghiên cứu về tế bào gốc tạo máu cần tiếp tục giải quyết các thách thức trong quá trình đưa tế bào gốc từ người cho đến người nhận, nhằm đạt được mục tiêu miễn dịch trị liệu và mục tiêu tái tạo, thúc đẩy phản ứng GvL và khống chế phản ứng GvHD, nhằm đạt được hiệu quả xử lý khối u, các rối loạn bẩm sinh và các bệnh tự miễn.

- Tế bào gốc trung mô ngày càng cho thấy tiềm năng lớn và một tương lai hứa hẹn cho các liệu pháp mới trong y học tái tạo, đặc biệt là trong các bệnh lý liên quan đến khuyết xương và tổn thương sụn.

- Các nghiên cứu lâm sàng ứng dụng liệu pháp tế bào gốc trong điều trị bệnh tim trên thế giới còn hạn chế, và rất hạn chế ở Việt Nam do độ phức tạp của mặt bệnh này. Do đó, việc nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong điều trị bệnh tim đang là một hướng đi với nhiều tiềm năng và thách thức.

- Mặc dù mới được nghiên cứu trong thời gian gần đây, nhưng tế bào gốc răng đã cho thấy nhiều tiềm năng lớn để điều trị tổn thương răng và các bệnh liên quan đến hệ thần kinh như Parkinson, Huntington,...

- Do công nghệ tế bào gốc vẫn trong giai đoạn phát triển, nên cần nhiều hơn nữa các nghiên cứu để đảm bảo các yếu tố về xã hội, pháp luật, đạo đức, tính hiệu quả và an toàn. Ngoài ra, việc sử dụng các sản phẩm từ tế bào gốc hoặc ứng dụng trong điều trị bệnh cần phải thận trọng và theo chỉ định từ người có chuyên môn để tránh các biến chứng và đảm bảo hiệu quả điều trị.

- Cần có một chiến lược tổng thể dài hạn và tiếp tục xây dựng các chính sách, chương trình thúc đẩy nghiên cứu nhằm tạo thêm động lực cho các nhà khoa học trong nghiên cứu tế bào gốc phục vụ cho lĩnh vực y tế.

PHẦN PHỤ LỤC

Phụ lục 1

**MỘT SỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CÔNG NGHỆ TẾ BÀO GỐC PHỤC VỤ
LĨNH VỰC Y TẾ TẠI VIỆT NAM**

STT	Tên đề tài
1	Nghiên cứu sự ức chế tế bào gốc ung thư dạ dày của các hợp chất triterpenoid saponin từ cây Lá khô Ardisia gigantifolia thông qua sự điều hòa con đường tín hiệu Notch. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: BS. TS. Nguyễn Phú Hùng – Trường Đại học Khoa học Thái Nguyên (2023).
2	Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị bệnh nhược cơ và lupus ban đỏ hệ thống. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Mai Văn Viện – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (2023).
3	Nghiên cứu ứng dụng công nghệ cô đặc tiểu cầu lên sự tái tạo nội mạc tử cung. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: PGS.TS.BS. Hoàng Thị Diễm Tuyết – Bệnh viện Hùng Vương (2023).
4	Xây dựng quy trình phân lập, nuôi cấy tế bào gốc nang tóc người và đánh giá khả năng tăng sinh của chúng dưới tác động của Phycocyanin. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: TS. Đặng Thị Tùng Loan – Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia TP.HCM (2023).
5	Nghiên cứu tạo và ghép tấm tế bào từ tế bào gốc trung mô mô cuống rốn người và giá thể Lunagel trên mô hình chuột sau nhồi máu cơ tim. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: TS. Phạm Lê Bửu Trúc – Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM (2023).
6	Sàng lọc peptide RHAU từ người bầm chuyên biệt cấu trúc G-quadruplex song song và nghiên cứu tương tác giữa G-quadruplex và các ligand RHAU-peptide. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: TS. Đặng Thanh Dũng – Trung tâm Khoa học và Công nghệ Sinh học (2022).
7	Nghiên cứu tạo và đánh giá hiệu quả chống lão hoá da của chế phẩm có nguồn gốc từ tế bào gốc nhung hươu. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: TS. Phạm Lê Bửu Trúc – Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM (2021).
8	Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị xơ gan mất bù. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Nguyễn Tiến Thịnh – Viện Nghiên cứu Khoa học y dược lâm sàng 108 (2021).

9	Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc máu dây rốn cộng đồng trong điều trị một số bệnh máu và cơ quan tạo máu. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: TS. Bạch Quốc Khánh – Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (2021).
10	Nghiên cứu ứng dụng liệu pháp tế bào CAR-T trong điều trị bạch cầu nguyên bào lympho cấp. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Cấn Văn Mão – Học viện Quân y (2021).
11	Nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trung mô đồng loài trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: GS.TS. Đồng Khắc Hưng – Học viện Quân y (2021).
12	Nghiên cứu sử dụng tế bào miễn dịch tự thân gamma delta T ($\gamma\delta$T) và diệt tự nhiên (NK) trong điều trị ung thư phổi. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Trần Huy Thịnh – Trường Đại học Y Hà Nội (2021).
13	Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân từ mô mỡ và tuỷ xương trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: GS.TS. Ngô Quý Châu – Bệnh viện Bạch Mai (2021).
14	Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị đột quỵ não. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Nguyễn Hoàng Ngọc – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (2021).
15	Nghiên cứu tạo tẩm tế bào gốc trung mô mô cứng rốn người hướng đến ứng dụng điều trị bệnh tim. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: TS. Phạm Lê Bửu Trúc – Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM (2020).
16	Nghiên cứu tạo dòng tế bào gốc trung mô bệnh lí để thử nghiệm thuốc điều trị bệnh tiểu đường tuýp 2. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: TS. Trịnh Như Thùy – Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM (2020).
17	Nghiên cứu chế tạo vật liệu hydrogel từ gelatin/carboxymetyl-chitin và gelatin/carboxymetyl-chitosan bằng phương pháp chiếu xạ ứng dụng làm giá thể nuôi cấy tế bào gốc (mô mỡ). Nhiệm vụ cấp Bộ. CNĐT: ThS. Đặng Văn Phú – Trung tâm Nghiên cứu và triển khai công nghệ Bức xạ (2020).
18	Nghiên cứu ứng dụng qui trình phân lập, nuôi cấy tế bào gốc ngoại bì thần kinh từ bào thai động vật và người để điều trị bệnh Parkinson thực nghiệm. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: TS. Nguyễn Mạnh Hà – Trường Đại học Y Hà Nội (2019).

19	Nghiên cứu quy trình phân lập, nuôi cấy, biệt hóa tế bào gốc tủy xương, hướng đến ghép điều trị bệnh lý tổn thương xương. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: PGS.TS. Trần Công Toại – Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch (2019).
20	Mô tả đặc tính chín thông số của tế bào/mô ung thư gan sử dụng phương pháp ma trận Mueller và phân cực Stokes. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: TS. Phạm Thị Thu Hiền – Trường Đại học Quốc tế - ĐH Quốc gia TP.HCM (2019)
21	Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị bại não ở trẻ em. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm – Viện Nghiên cứu Tế bào gốc và Công nghệ gen Vinmec (2018).
22	Nghiên cứu hiệu quả điều trị bệnh xơ gan trên chuột của tế bào gốc trung mô từ mô mỡ (hAD-MSC) được nuôi trong môi trường có huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) và yếu tố tăng trưởng tế bào gan (HGF). Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: ThS. Nguyễn Hải Nam – Trung tâm Phát triển Khoa học và Công nghệ Trẻ (2018).
23	Nghiên cứu điều trị vết loét lâu liền bằng huyết tương giàu tiểu cầu phối hợp với ghép tế bào gốc trung mô từ mô mỡ tự thân. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP. Hà Nội). CNĐT: PGS.TS. Nguyễn Ngọc Tuấn – Viện Bỏng Lê Hữu Trác (2018).
24	Nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị bệnh thoái hóa khớp. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS.BS. Trần Viết Tiến – Học viện Quân y (2016).
25	Nghiên cứu xây dựng ngân hàng tế bào gốc tạo máu từ người hiến tặng sử dụng trong điều trị. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Trần Minh Điển – Bệnh viện Nhi Trung ương (2016).
26	Nghiên cứu xây dựng ngân hàng tế bào gốc tạo máu từ người hiến tặng sử dụng trong điều trị. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Trần Minh Điển – Học viện Quân y (2016).
27	Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị ung thư vú và ung thư buồng trứng. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Nguyễn Duy Thăng – Bệnh viện Trung ương Huế (2016).
28	Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị chấn thương cột sống tổn thương tủy hoàn toàn. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: TS. Nguyễn Lê Bảo Tiến – Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức (2016).

29	Ứng dụng kỹ thuật multiplex PCR STR xác định chimerism nhằm theo dõi tiến triển của việc mọc mảnh ghép trên bệnh nhân dị ghép tế bào gốc tạo máu. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: CN. Nguyễn Thị Minh Yên, ThS. Nguyễn Trần Nam An – Trung tâm Phát triển KH&CN trẻ (2016)
30	Nghiên cứu tạo mảnh ghép mô mềm từ tế bào gốc mô mỡ và khung nâng đỡ sinh học. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: ThS. Huỳnh Duy Thảo, PGS.TS. Trần Lê Bảo Hà – Trường ĐH Y khoa Phạm Ngọc Thạch (2016)
31	Nghiên cứu chế tạo và đánh giá hiệu quả mỹ phẩm từ tế bào gốc dây rốn. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: PGS.TS. Lê Văn Đông – Công ty CP Hóa dược phẩm Mekophar (2016)
32	Hoàn thiện quy trình tổng hợp hydrogel composite sinh học trên cơ sở biphasic calcium phosphate-oxidized alginate, gelatin ứng dụng làm vật liệu thay thế tạm thời và hỗ trợ quá trình tái tạo xương. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: TS. Nguyễn Thị Phương – Viện Khoa học Vật liệu ứng dụng (2016)
33	Ứng dụng tế bào gốc tủy xương tự thân điều trị chậm liền xương, khớp giả và khuyết hổng xương. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (Huế). CNĐT: BSCKII. Phạm Đăng Nhật – Bệnh viện Trung ương Huế (2016)
34	Nghiên cứu ứng dụng ghép tế bào giữ đông lạnh trong nitơ lỏng điều trị bệnh máu ác tính. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: PGS.TS. Nguyễn Tấn Bình, PGS.TS. Huỳnh Nghĩa – Bệnh viện Truyền máu huyết học (2016)
35	Nghiên cứu phân lập và sử dụng tế bào miễn dịch (tế bào tua) để tiêu diệt tế bào ung thư. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Phạm Văn Phúc – Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia TP.HCM (2015)
36	Nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc tạo máu từ người hiến tặng để điều trị một số bệnh cơ quan tạo máu. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: GS.TS. Nguyễn Anh Trí – Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (2015)
37	Nghiên cứu phân lập tế bào gốc từ răng người và ứng dụng tế bào gốc tủy răng sữa tự thân để điều trị răng vĩnh viễn bị tổn thương. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Trần Lê Bảo Hà – Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia TP.HCM (2015)
38	Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: GS.TS. Nguyễn Lâm Việt – Bệnh viện Bạch Mai (2014)

39	Nghiên cứu quy trình sử dụng tế bào gốc để điều trị một số bệnh của bề mặt nhãn cầu. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Nguyễn Thị Bình – Trường Đại học Y Hà Nội (2013)
40	Nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc tạo máu trong điều trị một số bệnh ở trẻ em. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Khu Thị Khánh Dung – Bệnh viện Nhi Trung ương (2013)
41	Nghiên cứu quy trình biệt hóa tế bào gốc màng dây rốn thành tế bào da và chế tạo vật liệu tương đương da. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Nguyễn Gia Tiến – Viện Bỏng Lê Hữu Trác (2013)
42	Nghiên cứu ứng dụng ghép tế bào gốc đồng loại điều trị bệnh suy tủy xương không rõ nguyên nhân. Nhiệm vụ cấp Bộ. CNĐT: GS.TS. Nguyễn Anh Trí – Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương (2012)
43	Nghiên cứu quy trình nuôi cấy, biệt hoá tế bào gốc sinh tinh để điều trị vô sinh nam giới. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Nguyễn Đình Tảo – Học viện Quân y (2011)
44	Nghiên cứu xây dựng quy trình sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân để điều trị các tổn thương cơ, xương khớp khó liền. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Hà – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (2011)
45	Nghiên cứu ứng dụng tế bào vùng rìa giác mạc và bước đầu biệt hoá tế bào gốc máu cuống rốn người. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: PGS.TS. Trần Công Toại – Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch (2011)
46	Nghiên cứu phân lập, nuôi cấy và biệt hóa in vitro quần thể tế bào gốc nhung hươu sao Việt Nam (<i>Cervus nippon Pseudaxis</i>). Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: ThS. Nguyễn Tiến Bằng – Trung tâm Phát triển Khoa học Công nghệ Trẻ (2011)
47	Nghiên cứu phát triển và ứng dụng công nghệ tế bào gốc để điều trị một số bệnh về tim mạch, cơ quan tạo máu và thị giác ở người. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: PGS.TS. Đỗ Doãn Lợi – Trường ĐHY Hà Nội (2010)
48	Nghiên cứu xây dựng ngân hàng tế bào gốc dây rốn khu vực miền Nam và ứng dụng điều trị bệnh ở người. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: DS. Đặng Thị Kim Lan – Công ty CP Hóa dược phẩm Mekophar (2010)

49	Nghiên cứu ghép tế bào gan phôi thai người để điều trị một số bệnh gan chuyên hóa di truyền ở trẻ em. Nhiệm vụ cấp Quốc gia. CNĐT: GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm – Bệnh viện Nhi Trung ương (2009)
50	Nghiên cứu hoàn thiện kỹ thuật chiết tách tế bào gốc tạo máu từ máu cuống rốn để điều trị bệnh lý về máu. Nhiệm vụ cấp Tỉnh/Thành phố (TP.HCM). CNĐT: PGS.BS. Trần Văn Bé – Bệnh viện Truyền máu Huyết học (2004)
51	Nghiên cứu kỹ thuật tự ghép tế bào gốc máu ngoại vi để điều trị một số bệnh lý ác tính về máu. Nhiệm vụ cấp Bộ. CNĐT: PGS.BS. Trần Văn Bé – Trường ĐH Y Dược TP.HCM (1998)

Phụ lục 2

**MỘT SỐ SÁNG CHẾ VỀ CÔNG NGHỆ TẾ BÀO GỐC PHỤC VỤ LĨNH VỰC
Y TẾ ĐÃ ĐĂNG KÝ BẢO HỘ TẠI VIỆT NAM**

STT	Tên sáng chế/giải pháp hữu ích	Số đơn/Số bằng	Tác giả
1	Quy trình nuôi cấy tăng sinh tế bào gốc trung mô từ mô cuống rốn của người sử dụng axit kynurenic	2-2023-00109	Nguyễn Trung Nam, Trần Trung Kiên, Phạm Đăng An, Trần Trung Thành
2	Quy trình nuôi cấy tăng sinh tế bào gốc trung mô từ mô mỡ của người sử dụng phối tử FICZ	2-2023-00108	Nguyễn Trung Nam, Trần Trung Kiên, Phạm Đăng An, Trần Trung Thành
3	Chế phẩm serum từ dịch chiết tế bào gốc nhung hươu có hiệu quả chống lão hóa da và quy trình sản xuất chế phẩm serum này	1-2022-08703	Dương Hoa Xô, Lâm Vỹ Nguyên, Phạm Lê Bửu Trúc, Nguyễn Đăng Quân, Nguyễn Trọng Bình
4	Hợp chất axit hydroxamic trên cơ sở N-hydroxyheptanamit và coumarin có hoạt tính chống ung thư và quy trình tổng hợp hợp chất này	1-2024-03787	Trần Duy Thành, Trần Khắc Vũ
5	Hợp chất axit hydroxamic trên cơ sở coumarin có hoạt tính chống ung thư và quy trình tổng hợp hợp chất này	1-2024-03786	Hồ Đức Cường, Trần Duy Thành, Trần Khắc Vũ
6	Phương pháp điều chế tế bào gốc cải biến, tế bào gốc cải biến và chế phẩm tế bào chứa tế bào gốc cải biến này	1-2023-06949	LIN, Po-Cheng, CHUANG, Ming-Hsi, TSAI, Yu-Chen, LEE, Chia-Hsin, LIANG, Ruei-Yue, ZHANG, Kai-Ling, Peggy Leh Jiunn WONG
7	Tấm tế bào sụn hoặc xương có tính sinh miễn dịch thấp	1-2022-06603	Vũ Bích Ngọc, Phạm Văn Phúc
8	Phương pháp phân lập quần thể tế bào gốc trung mô từ màng ối cuống rốn, môi trường nuôi cấy tế bào để phân lập tế bào gốc trung mô và phương pháp sản xuất môi trường nuôi cấy này	1-2023-06804	PHAN, Toan Thang
9	Tế bào dùng để cấy ghép được tối ưu hóa và phương pháp điều chế chúng	1-2023-00196	LIN, Po-Cheng, CHUANG, Ming-Hsi, LEE, Chia-Hsin, LIANG, Ruei-Yue, ZHANG, Kai-Ling, Peggy Leh Jiunn WONG

10	Chất phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh đái tháo đường và kit để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh đái tháo đường chứa chất này	1-2023-05999	NISHIDA Hiroyuki, HORITANI Emi, MAEDA Norikazu, SHIMOMURA Iichiro, KITA Shunbun
11	Quần thể tế bào gốc có nguồn gốc từ nhau thai và phương pháp in vitro để phục hồi bộ máy tái tạo, sửa chữa các sai sót của hệ gen và kéo dài tuổi thọ	1-2023-01453	Robert J. HARIRI
12	Dược phẩm và kit	1-2023-03047	EATMON, Christy, AGYEMANG, Isaac, SUN, Zhaoli, BREWER, Richard, SUN, John, GRIFFIN, Jared LIU, Zhimin, WILLIAMS, Mitchell, LABELL, Rachel
13	Tế bào gốc trung mô, tác nhân chống viêm và tác nhân điều trị bệnh thần kinh	1-2023-05092	CHOI Ka Ming, ARYA Smriti, KUROGI Hikari
14	Dược phẩm để điều trị bệnh Alzheimer và phương pháp nuôi cấy tế bào gốc trung mô kiểu hình cao	1-2023-00429	LIN, Po-Cheng, CHUANG, Ming-Hsi, TSAI, Yu-Chen, HUANG, Chi-Ying
15	Quy trình phân lập và nuôi cấy tế bào gốc trung mô từ nang tóc người	2-2023-00297	Đặng Thị Tùng Loan, Phan Lữ Chính Nhân, Văn Đức Huy, Lê Thành Long, Đào Thị Thanh Thủy
16	Phương pháp sản xuất sản phẩm tế bào, dịch nổi nuôi cấy của các tế bào gốc và phương pháp sản xuất dịch nổi nuôi cấy này	1-2023-00388	MINAMI, Itsunari, YANAGITA, Yasutomo, RINOIE, Chugo, ISHIDAO, Takefumi
17	Chế phẩm môi trường để nuôi cấy tế bào gốc và phương pháp nuôi cấy ex vivo các tế bào gốc này	1-2023-02307	YIM, Chaok, GU, TaeWoo
18	Phần chiết hệ chất tiết được khử độc được tạo ra từ dịch nổi nuôi cấy tế bào gốc trung mô hoặc tế bào tiền thân có nguồn gốc từ tế bào gốc trung mô và phương pháp tạo ra phần chiết này	1-2023-02097	Kotaro YOSHIMURA, Yunyan WU, Natsumi SAITO, Takako SHIRADO
19	Quy trình phân lập và nuôi cấy tế bào gốc nang tóc và tế bào gốc nang tóc thu được từ quy trình này	1-2023-00778	Nguyễn Thùy Dương, Đào Huy Hoàng, Nguyễn Xuân Hưng, Nguyễn Đắc Tú, Phạm Hồng Thái, Thân Thị Trang Uyên
20	Quần thể tế bào giống như tế bào gốc gan, dược phẩm và kit dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh rối loạn gan bạo phát	1-2022-06587	FOURRIER, Angélique, RISPAL, Raphaël, DELBOS, Frédéric, NGUYEN, Tuan Huy

21	Phương pháp kích hoạt sự biểu hiện gen γ -globin, chế phẩm chỉnh sửa gen, kit kích hoạt gen γ -globin và tế bào gốc tạo máu	1-2022-08430	XU, Hui, LIANG, Junbin, GU, Bo
22	Phương pháp phân lập và tinh sạch tế bào gốc trung mô từ túi thoát vị	1-2022-05422	Dian-Yu Lin
23	Tác nhân gia tăng các tế bào T điều hòa dương tính-CD25 trong thận	1-2022-07383	FURUHASHI Kazuhiro, MARUYAMA Shoichi, TAKAO Yukinari, TANAKA Akihito, KARASAWA Munetoshi
24	Phương pháp sản xuất các tế bào tăng sinh, quần thể tế bào gốc trung mô, phương pháp sản xuất quần thể tế bào gốc trung mô này và chất trị liệu	1-2022-06944	MINAMI, Itsunari, YANAGITA, Yasutomo, RINOIE, Chugo ISHIDAO, Takefumi
25	Tế bào gốc trung mô và môi trường cho tế bào gốc trung mô	1-2022-06943	ABE Masamichi, ISHIKAWA Noriyasu, NONAKA Hidenori
26	Phương pháp sản xuất tế bào biểu mô sắc tố võng mạc	1-2022-03296	TAKAGI, Yasuhiro, SHI, Meng-jiao, CHANG, Mi, Sook KLIMANSKAYA, Irina
27	Phương pháp đánh giá khả năng làm lành vết thương của quần thể tế bào gốc trung mô và các phương pháp liên quan để chọn lọc tế bào gốc trung mô và nhận diện mô làm vật liệu ban đầu để sản xuất quần thể tế bào gốc trung mô	1-2022-02863	PHAN, Toan Thang
28	Dạng bào chế bảo quản và vận chuyển tế bào gốc trung mô và phương pháp điều chế dạng bào chế này	1-2022-02824	FREED, Brian M., PHAN, Toan Thang
29	Kháng thể kháng yếu tố tế bào gốc và phương pháp sử dụng chúng	1-2022-02355	PHILLIPS, Martin
30	Phương pháp kích ứng hoặc nâng cao đặc tính làm lành vết thương của tế bào gốc trung mô	1-2020-06531	Phan Toan Thang, TAN Gavin
31	Hợp phần môi trường biệt hóa tế bào, tế bào sản xuất insulin có khả năng tiết cao và phương pháp điều chế chúng	1-2021-02396	LIN, Po-Cheng, CHUANG, Ming-Hsi, CHEN, Chun-Hung, LIANG, Ruei-Yue, ZHANG, Kai-Ling, CHAO, Pei-Syuan
32	Tế bào mắt và chế phẩm chứa chúng	1-2021-02602	LIU, Jun, LIU, Yahu, YAN, Shanshan, HAO, Xueshi, PAN, Jianfeng, XIE, Yun Feng, JIN, Qihui, O'CONNELL, Daniel Joseph, MURRAY, Bradley Andrew, HEYDER, Jessica LACOSTE, Arnaud HOFFMAN,

33	Túi ngoại bào (EV) được tải nạp nhóm ARN nhỏ hoặc được tải nạp axit nucleic mã hóa nhóm ARN nhỏ, và kit nhiều phần bao gồm các phương tiện để xác định mức biểu hiện của nhóm ARN nhỏ	1-2021-01084	PROKOPI, Marianna
34	Tế bào gốc đa năng có nguồn gốc từ tủy răng, phương pháp sản xuất tế bào gốc đa năng có nguồn gốc từ tủy răng, chế phẩm và dược phẩm chứa tế bào này	1-2021-00785	IMAGAWA, Kiwamu, MAEDA, Kenichi, MINAMI, Kotaro, SATO, Kazutoshi, WATANABE, Shunsuke, ISHIWARI, Ayumi, HIGASHIGUCHI, Yasuna, HOSODA, Yuki, KUSHIDA, Takashi
35	Cơ chất xốp bao gồm cơ chất thạch Wharton được khử tế bào và phương pháp tạo ra cơ chất được xử lý bằng công nghệ sinh học	1-2020-05708	AWAD, Hani, BECKER, Michael, ALJITAWI, Omar
36	Hỗn hợp của phân đoạn huyết tương và tế bào gốc	1-2019-06604	BRAITHWAITE, Steven P., GALLAGER, Ian, CZIRR, Eva, MINAMI, S. Sakura, HUBER, Nina
37	Quy trình phân lập thể tiết ngoại bào đồng thời chứa vi thể và túi ngoại bào từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô và sản phẩm thu được từ quy trình này ứng dụng để điều chế sản phẩm dưỡng da	1-2020-02923	Hoàng Hương Diễm, Nguyễn Thanh Liêm, Thân Thị Trang Uyên
38	Hợp chất, dược phẩm và tổ hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa tổn thương khớp do chấn thương khớp và bệnh thấp khớp	VN1-0037430-000	CHOI, Ha-Soon, WANG, Zhicheng, NGUYEN, Bao, PETRASSI, Hank Michael James, LAJINESS, James Paul; JIANG, Jiqing
39	Môi trường nuôi cấy tế bào tiền thân của tế bào da thu được từ tế bào gốc và phương pháp chuẩn bị môi trường này	1-2020-00518	YU, Ji Min, KIM, Ae Ri
40	Phương pháp thực hiện ngoài cơ thể sống để kiểm soát sự phiên mã trình tự di truyền trong tế bào, tế bào được tạo ra bằng phương pháp này và phương pháp thực hiện ngoài cơ thể sống để sản xuất tế bào cơ hoặc tế bào thần kinh đệm ít nhánh	VN1-0036066-000	PAWLOWSKI, Matthias, VALLIER, Ludovic, ORTMANN, Daniel, BERTERO, Alessandro, KOTTER, Mark
41	Phương pháp tạo ra các tế bào biểu mô giác mạc	1-2019-04772	HAYASHI, Ryuhei, SEKIGUCHI, Kiyotoshi, NISHIDA, Kohji, SHIBATA, Shun
42	Tế bào gốc trung mô và dược phẩm chứa tế bào này	1-2019-05395	UENO Yui, NONAKA Hidenori
43	Tế bào gốc trung mô và chất điều trị bệnh gan	1-2019-05394	UENO Yui, NONAKA Hidenori

44	Phương pháp điều chế tế bào gốc tủy răng từ các tế bào có nguồn gốc từ mô tủy răng	1-2019-04693	YAMAZA Takayoshi, HAMAZONO Toshiro, SONODA Soichiro
45	Chất điều trị bệnh xơ hóa phổi và kit điều trị bệnh xơ hóa phổi	1-2019-05024	SAWADA Makiko, FURUNO Tetsuo, YOSHIKAWA Masanori, ITO Toshihiro, KIMURA Hiroshi
46	Phương pháp tạo ra sản phẩm tế bào gốc trung mô từ mô mỡ và sản phẩm tế bào gốc trung mô từ mô mỡ ứng dụng điều trị bệnh trên người	1-2019-03102	Nguyễn Thanh Liêm, Hoàng Minh Đức
47	Phương pháp tạo ra sản phẩm tế bào gốc trung mô từ mô mỡ chứa các dòng tế bào gốc trung mô từ phân đoạn mạch nền	VN2-0003200-000	Nguyễn Thanh Liêm, Hoàng Minh Đức
48	Vật phẩm đàn hồi có đặc tính chăm sóc da và phương pháp sản xuất nó	VN1-0039242-000	FOO, Khon Pu, LIM, Chin Keong
49	Protein trap phổi tử ActRIIB lai, dược phẩm chứa protein này và phương pháp tạo ra protein này	1-2019-02577	HAN, Hq ZHOU, Xiaolan
50	Quy trình phân lập và tăng sinh tế bào gốc trung mô từ máu cuống rốn người	1-2019-03033	Bùi Việt Anh, Nguyễn Thanh Liêm, Trần Trung Nghĩa, Hoàng Mỹ Nhung
51	Kit để điều chế chất điều trị bệnh, chất điều trị bệnh và phương pháp điều chế chất điều trị bệnh	1-2019-02568	TAMADA Kotoe, KAJITA Daisuke, MIYAGAWA Shigeru, SAWA Yoshiki
52	Quần thể tế bào gốc trung mô đã phân lập từ màng ối cuống rốn và dược phẩm chứa quần thể tế bào gốc trung mô này	VN1-0039922-000	Phan Toan Thang
53	Phương pháp in vitro ức chế sự tăng sinh tế bào đa u tủy	VN1-0037003-000	Vanessa VOSKINARIAN-BERSE, Uri HERZBERG, Keith WILSON, Andrea NORDBERG, Xiaokui ZHANG, Mohamed, HUSSEIN, Steven Alan, FISCHKOFF, Han MYINT, Lin KANG, Brian MURPHY
54	Phương pháp nuôi cấy phân đoạn thứ cấp tế bào gốc	VN1-0033654-000	HAM, Dong Sik, SONG, Sun Uk, CHO, Yun Kyoung, KIM, Si Na
55	Phương pháp tạo ra sản phẩm tế bào gốc trung mô từ dây rốn và sản phẩm tế bào gốc trung mô từ dây rốn	1-2019-01403	Bùi Việt Anh, Nguyễn Thanh Liêm, Hoàng Minh Đức
56	Quy trình phân lập và nuôi cấy tế bào gốc trung mô từ dây rốn	VN2-0002776-000	Bùi Việt Anh, Nguyễn Thanh Liêm, Hoàng Minh Đức

57	Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh qua trung gian tế bào T điều hòa và phương pháp cảm ứng sự biệt hóa và tăng sinh của tế bào T CD4+ thành tế bào T điều hòa	1-2018-03231	LEE, Hyun Joo, SONG, Sun Uk, YI, Tae Ghee
58	Phương pháp sản xuất sản phẩm nuôi cấy ở dạng lỏng	VN1-0031647-000	GLADKOV Alexei
59	Phương pháp tạo ra quần thể tế bào bao gồm tế bào tiêu diệt tự nhiên và tế bào hạch bạch huyết bẩm sinh (ILC3)	1-2018-01936	Vanessa VOSKINARIAN-BERSE, Ivana DJURETIC, Robert J. HARIRI, Xiaokui ZHANG, Wolfgang HOFGARTNER, James EDINGER, Vladimir JANKOVIC, Lin KANG, Eric LAW, Bhavani STOUT
60	Kit chứa chế phẩm chứa tế bào gốc nhau thai dùng để điều trị bệnh thần kinh ngoại biên đái tháo đường	1-2018-01511	Denesh CHITKARA, Steven A. FISCHKOFF
61	Phương pháp nuôi cấy tế bào gốc	VN1-0031899-000	GLADKOV Alexei
62	Tế bào dính bám có nguồn gốc từ nhau thai được phân lập, dược phẩm chứa tế bào và phương pháp sản xuất tế bào này	1-2017-05024	Robert J. HARIRI, Kristen LABAZZO, Wolfgang HOFGARTNER, Jennifer PAREDES, Kathy E. KARASIEWICZ-MENDEZ, Eric LAW, Jeffrey TURNER, Aleksandar FRANCKI, Hemlata RANA
63	Phương pháp tạo ra khuẩn lạc gồm các vùng đồng tâm của các dòng tế bào ngoại bì khác nhau và khuẩn lạc gồm các vùng đồng tâm của các dòng tế bào ngoại bì khác nhau được tạo ra bằng phương pháp này	VN1-0032261-000	ISHIKAWA, Yuki, HAYASHI, Ryuhei, NISHIDA, Kohji
64	Hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này để gây cảm ứng quá trình tạo sụn	VN1-0026159-000	LAJINESS, James Paul, CHOI, Ha-Soon, WANG, Zhicheng, NGUYEN, Bao, NATALA, Srinivasa Reddy, PETRASSI, Hank Michael James
65	Quy trình sản xuất tế bào gốc trung mô kháng stress do enzym từ dây rốn hoặc mô mỡ	VN2-0002129-000	Phạm Văn Phúc
66	Mỹ phẩm làm trắng và dược phẩm chứa tế bào gốc cỡ nhỏ và phương pháp điều chế môi trường nuôi cấy tế bào gốc cỡ nhỏ này	1-2016-04831	JEON, Hong Bae, LIM, Hoon, YANG, Yoon Sun, OH, Won Il, JIN, Hye Jin
67	Chế phẩm chứa metalloproteinaza gian bào và phương pháp phân lập tế bào gốc	1-2015-04260	FIELDS, Gregg B., ZYLBERBERG, Claudia

68	Polypeptit phân lập được, dược phẩm chứa polypeptit này dùng để điều trị bệnh viêm khớp	VN1-0026345-000	SHI, Jian, JOHNSON, Kristen
69	Quy trình biệt hóa tế bào gốc trung mô thành tế bào gan	VN2-0002293-000	Trương Hải Nhung, Phạm Văn Phúc, Nguyễn Hải Nam
70	Tế bào gốc được làm bất tử và phương pháp tạo ra tế bào gốc này	VN1-0030137-000	UEDA, Minoru
71	Hệ thống và phương pháp để tăng sinh tế bào gốc	VN1-0022406-000	VLADILA, Bogdan Constantin
72	Phương pháp làm trẻ hóa tế bào gốc trung mô từ người già	VN1-0026226-000	KANG, Sung Keun, PARK, Hyeong Geun, LEE, Hang Young, RA, Jeong Chan
73	Quy trình đánh giá chức năng tế bào tua trong ống nghiệm	VN2-0001777-000	Phạm Văn Phúc
74	Tế bào thần kinh có thể nhân rộng được phân lập ở người, dược phẩm chứa tế bào này và phương pháp in vitro để nuôi cấy tế bào này	VN1-0028863-000	KIDO, Tsuneo
75	Quy trình sản xuất các tế bào gốc trung mô từ các tế bào gốc vạn năng của người	VN1-0022913-000	PARK, Young Bae, KANG, Hyun Jae, LEE, Eun Ju, KIM, Hyo Soo
76	Chế phẩm ngân hàng tế bào đầu dòng, chế phẩm ngân hàng tế bào làm việc, chế phẩm chứa tế bào gốc trung mô, phương pháp bảo chế các chế phẩm này và kit chứa các chế phẩm này	VN2-0001691-000	MAJUMDAR, Anish, Sen, GOLITHADKA, Umesh, Baikunje, KEMBURU, Prasanna, Kumar, TOTEY, Satish, PAL, Rakhi, PRASANNA, Jyothi. SEETHARAM, Raviraja, Neelavar, GUPTA, Pawan, Kumar
77	Quy trình nuôi cấy mô tủy răng người để thu nhận tế bào gốc	VN2-0001376-000	Trần Lê Bảo Hà
78	Phương pháp phân lập tế bào gốc sinh tinh từ ống sinh tinh của tinh hoàn	VN1-0012568-000	Nguyễn Đình Tảo, Trịnh Thế Sơn, Quán Hoàng Lâm
79	Phương pháp phân lập tế bào gốc có nguồn gốc từ máu dây rốn, tế bào gốc có nguồn gốc từ máu dây rốn, chất trị liệu và môi trường nuôi cấy tế bào gốc này	VN1-0020125-000	ROH, Kyoung Hwan, KANG, Kyung Sun
80	Hỗn hợp sinh học thích hợp để điều trị bệnh hư xương khớp, tổn thương dây chằng và để điều trị rối loạn khớp, và dược phẩm chứa hỗn hợp sinh học này	VN1-0021248-000	ZANELATO, Anna Maria CALLEGARO, Lanfranco
81	Phương pháp nhân tế bào gốc từ phôi người	VN1-0015958-000	SHROFF, Geeta

82	Epitop CD43, kháng thể gắn kết đặc hiệu với epitop CD43 này và dược phẩm chứa kháng thể này	VN1-0013739-000	PARK, Seong-Hoe, PARK, Seong-Pyo, JUNG, Kyeong-Cheon, CHOI, Eun-Young
83	Phương pháp tạo ra và biệt hóa tế bào gốc trưởng thành	VN1-0010567-000	PARK, Jung Ran, KANG, Kyung Sun, RA, Jeong Chan
84	Phương pháp nuôi cấy tế bào gốc thần kinh của người để điều trị bệnh thoái hoá thần kinh	VN1-0010524-000	JOHE, Karl K., VELARDO, Margaret J., REIER, Paul J., KAKINOHAMA, Osamu, HAZEL, Thomas G., YAN, Jun, MARSALA, Martin, KOLIATSOS, Vassilis
85	Phương pháp phân lập tế bào gốc từ màng ối dây rốn	VN1-0007538-000	Phan Toan Thang, LIM Ivor Jiun
86	Dược phẩm và phương pháp làm tăng khả năng sao chép của các tế bào in vitro	VN1-0012324-000	WONG, Yung-hou, AKAMA, Tsutomu, MILLER-MARTINI, David, M., IP, Nancy Yuk-yu, HARLEY, Calvin, B., CHIN, Allison, C.
87	Sử dụng tế bào tuỷ xương hoặc tế bào gốc máu ngoại biên để sản xuất thuốc làm tăng tế bào tạo huyết	VN1-0003313-000	Fibbe, Willem, E. Grossmann, Angelika