

In 3D sinh học MỞ RA HY VỌNG VỀ MỘT KỶ NGUYÊN Y HỌC TÁI TẠO

AN BÌNH





Từ một ý tưởng xuất phát từ bài toán khan hiếm mô và tạng ghép trong y học, nhóm nghiên cứu của Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN đã từng bước phát triển thành công Hệ máy in 3D sinh học sử dụng mực in tế bào gốc - một trong những công nghệ tiên tiến thuộc lĩnh vực y sinh và công nghệ sinh học hiện đại.

Sản phẩm được phát triển trong khuôn khổ dự án VINIF mã số 2020.DA07 do PGS.TS Hoàng Thị Mỹ Nhung (Khoa Sinh học) chủ trì và PGS.TS Nguyễn Ngọc Đình (Khoa Vật lý) đồng chủ trì. Công nghệ này được đánh giá có tiềm năng ứng dụng đột phá trong tái tạo mô, in mô sinh học và hướng tới tương lai thay thế các cơ quan tổn thương bằng chính tế bào của người bệnh.

PGS.TS. Nguyễn Ngọc Đình đã chia sẻ về hành trình nghiên cứu, những thách thức công nghệ cũng như kỳ vọng đối với tương lai của ngành y học tái tạo tại Việt Nam.

Từ bài toán khan hiếm mô ghép đến ý tưởng phát triển hệ in 3D sinh học “made in HUS”

- Thưa PGS, ý tưởng phát triển Hệ máy in 3D sinh học sử dụng mực in

tế bào gốc bắt đầu từ đâu?

Ý tưởng xuất phát từ thực tiễn giải quyết bài toán khan hiếm mô và tạng ghép trong y học. Đây là vấn đề được gợi mở từ những trao đổi với PGS.TS.BS Đỗ Xuân Hai - Chủ nhiệm Bộ môn Phẫu thuật Thực hành, Thực nghiệm của Học viện Quân y, một trong những đơn vị tiên phong về nghiên cứu ghép tạng tại Việt Nam từ những năm 1990.

Trong y học hiện nay, nhu cầu ghép mô như mạch máu, da, sụn, xương hay nội tạng là rất lớn, nhưng nguồn hiến tặng lại vô cùng hạn chế. Từ đó, nhóm nghiên cứu đặt ra câu hỏi: Làm thế nào để tạo ra các cấu trúc sinh học có khả năng tương thích cao với cơ thể bệnh nhân?

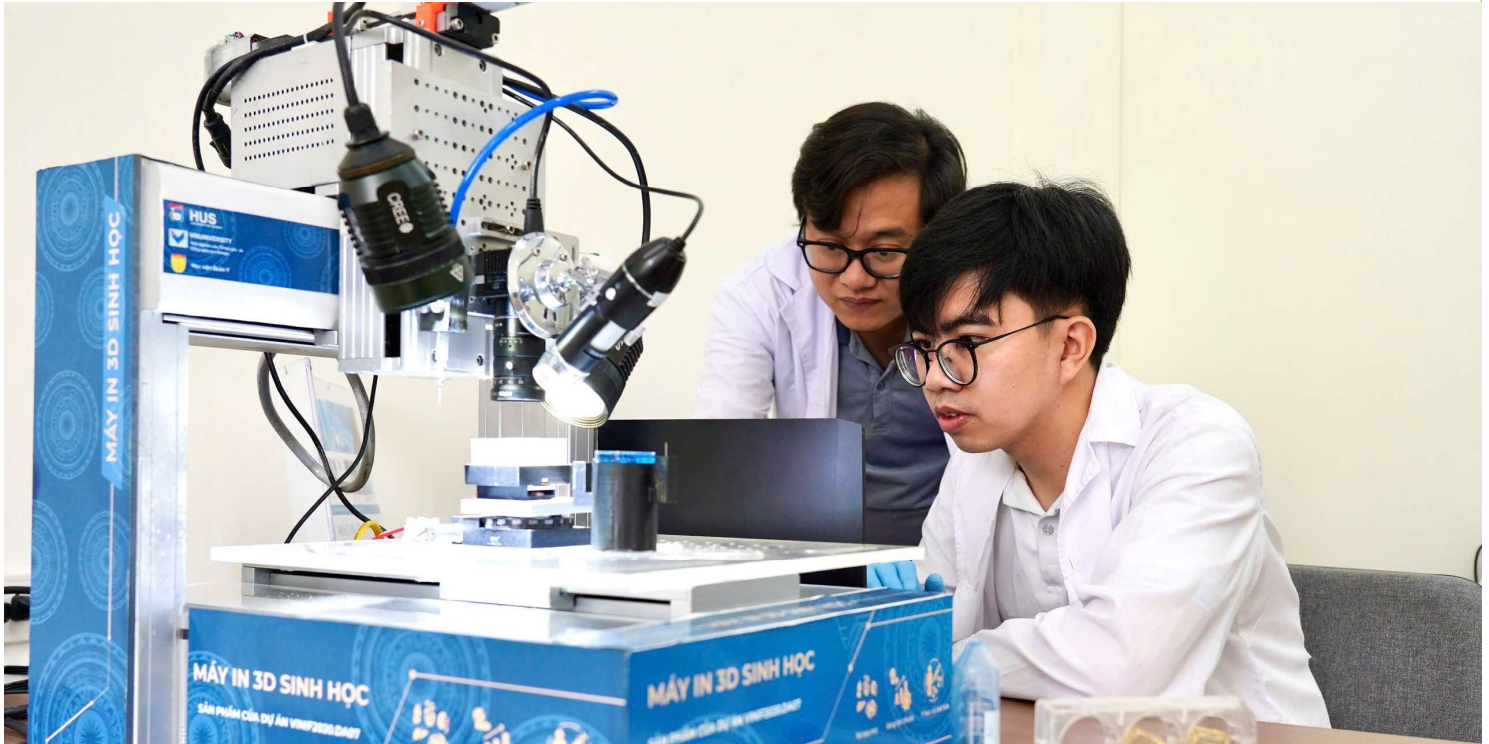
Công nghệ in 3D sinh học xuất hiện như một hướng giải quyết tiềm năng.

Công nghệ này cho phép “chế tạo” các cấu trúc mô có hình dáng và chức năng tương tự mô tự nhiên từ chính tế bào gốc của người bệnh hoặc người hiến tặng. Đồng thời, nhóm cũng hướng tới mục tiêu tối ưu hóa cá thể hóa điều trị cho từng bệnh nhân.

- Đây là thách thức lớn nhất mà nhóm nghiên cứu phải vượt qua để biến một công nghệ rất mới thành sản phẩm thực tế?

“In 3D sinh học mở ra hy vọng về một kỷ nguyên y học tái tạo”

Từ một ý tưởng xuất phát từ bài toán khan hiếm mô và tạng ghép trong y học, nhóm nghiên cứu tại Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN đã từng bước phát triển thành công Hệ máy in 3D sinh học sử dụng mực in tế bào gốc - một trong những công nghệ tiên tiến thuộc lĩnh vực y sinh



và công nghệ sinh học hiện đại.

Sản phẩm được phát triển trong khuôn khổ dự án VINIF mã số 2020.DA07 do PGS.TS. Hoàng Thị Mỹ Nhung (Khoa Sinh học) chủ trì và PGS.TS. Nguyễn Ngọc Đình (Khoa Vật lý) đồng chủ trì. Công nghệ này được đánh giá có tiềm năng ứng dụng đột phá trong tái tạo mô, in mô sinh học và hướng tới tương lai thay thế các cơ quan tổn thương bằng chính tế bào của người bệnh.

Trong cuộc trao đổi với phóng viên, PGS.TS. Nguyễn Ngọc Đình đã chia sẻ về hành trình nghiên cứu, những thách thức công nghệ cũng như kỳ vọng đối với tương lai của ngành y học tái tạo tại Việt Nam.

TỪ BÀI TOÁN KHAN HIẾM MÔ GHEP ĐẾN Ý TƯỞNG PHÁT TRIỂN HỆ IN 3D SINH HỌC “MADE IN HUS”

Thưa PGS, ý tưởng phát triển Hệ máy in 3D sinh học sử dụng mực in tế bào gốc bắt đầu từ đâu?

Ý tưởng xuất phát từ thực tiễn giải quyết bài toán khan hiếm mô và tạng

ghép trong y học. Đây là vấn đề được gợi mở từ những trao đổi với PGS.TS.BS Đỗ Xuân Hai - Chủ nhiệm Bộ môn Phẫu thuật Thực hành, Thực nghiệm của Học viện Quân y, một trong những đơn vị tiên phong về nghiên cứu ghép tạng tại Việt Nam từ những năm 1990.

Trong y học hiện nay, nhu cầu ghép mô như mạch máu, da, sụn, xương hay nội tạng là rất lớn, nhưng nguồn hiến tặng lại vô cùng hạn chế. Từ đó, nhóm nghiên cứu đặt ra câu hỏi: Làm thế nào để tạo ra các cấu trúc sinh học có khả năng tương thích cao với cơ thể bệnh nhân?

Công nghệ in 3D sinh học xuất hiện như một hướng giải quyết tiềm năng. Công nghệ này cho phép “chế tạo” các cấu trúc mô có hình dáng và chức năng tương tự mô tự nhiên từ chính tế bào gốc của người bệnh hoặc người hiến tặng. Đồng thời, nhóm cũng hướng tới mục tiêu tối ưu hóa cá thể hóa điều trị cho từng bệnh nhân.

Đâu là thách thức lớn nhất mà nhóm nghiên cứu phải vượt qua để biến

một công nghệ rất mới thành sản phẩm thực tế?

Thách thức lớn nhất là duy trì sức sống của tế bào trong và sau quá trình in.

Khác với in 3D công nghiệp sử dụng nhiệt độ cao hoặc tia UV mạnh, máy in 3D sinh học phải hoạt động trong điều kiện vô trùng tuyệt đối và áp suất được kiểm soát cực kỳ nghiêm ngặt để không làm tổn thương tế bào. Việc thiết kế đầu in sao cho vừa đạt độ phân giải cao, vừa bảo toàn sự sống của tế bào là một bài toán cơ học - sinh học rất phức tạp.

Song song với đó là bài toán phát triển công thức mực in sinh học. Nhóm phải tự nghiên cứu và phối trộn các vật liệu sinh học sao cho đạt tỷ lệ tối ưu: đủ lỏng để đi qua đầu kim siêu nhỏ nhưng vẫn bảo đảm môi trường thích hợp để tế bào bám dính, tăng sinh và biệt hóa.

Một khó khăn khác là sự thiếu hụt linh kiện và hạ tầng kỹ thuật đồng bộ trong nước. Nhiều linh kiện cơ khí chính xác siêu nhỏ hay cảm biến độ nhạy cao gần như không có sẵn trên thị trường,

nhóm phải tự chế tạo hoặc tùy chỉnh từ nhiều nguồn khác nhau để tích hợp thành hệ thống hoàn chỉnh.

Để biến một thiết bị nghiên cứu thành sản phẩm thực tế còn đòi hỏi tính ổn định và khả năng lặp lại rất cao. Trong điều kiện khí hậu nóng ẩm tại Việt Nam, việc kiểm soát nhiệt độ, độ ẩm, nồng độ CO₂ và toàn bộ quy trình in ổn định là nỗ lực rất lớn của nhóm nghiên cứu.

“XÂY NGÔI NHÀ BẰNG GẠCH SỐNG”: CÔNG NGHỆ IN 3D SINH HỌC MỞ RA HY VỌNG CHO Y HỌC TÁI TẠO

Nhiều người vẫn còn khá xa lạ với khái niệm “in 3D sinh học”. PGS có thể giải thích công nghệ này hoạt động như thế nào?

Có thể hình dung in 3D sinh học giống như xây dựng một ngôi nhà bằng “gạch sống”.

Nếu in 3D thông thường sử dụng nhựa hoặc kim loại, thì in 3D sinh học sử dụng tế bào sống kết hợp với vật liệu sinh học. Một quy trình in sinh học thường gồm ba bước chính.

Bước đầu tiên là thiết kế mô hình 3D dựa trên dữ liệu chụp CT hoặc MRI của bệnh nhân để tạo bản thiết kế chính xác của mô hoặc cơ quan cần in.

Bước thứ hai là chế tạo “mực in sinh học”, tức sự kết hợp giữa tế bào sống - thường là tế bào gốc - với vật liệu sinh học đóng vai trò như giàn giáo nâng đỡ và bảo vệ tế bào.

Bước cuối cùng là quá trình in. Máy in sẽ phun mực sinh học thành từng lớp cực mỏng theo đúng thiết kế. Sau khi in, tế bào sẽ tiếp tục tăng sinh và biệt hóa để hình thành mô sinh học thực sự.

Trong dự án VINIF 2020.DA07, nhóm sử dụng phương pháp in trên bàn kim Kenzan - một kỹ thuật rất đặc biệt

trong lĩnh vực in sinh học.

Thay vì dùng hydrogel làm khuôn, phương pháp này sử dụng một bàn kim siêu nhỏ như giá đỡ vật lý. Các tế bào gốc được nuôi cấy thành các khối cầu nhỏ chứa hàng vạn tế bào, sau đó robot sẽ “găm” từng khối cầu lên bàn kim theo cấu trúc 3D định sẵn.

Theo thời gian, các khối tế bào sẽ tự liên kết với nhau thành mô hoàn chỉnh. Khi mô đã đủ ổn định, cấu trúc sẽ được rút khỏi bàn kim và các lỗ nhỏ sẽ tự khép lại nhờ quá trình di cư của tế bào.

Ưu điểm lớn nhất của kỹ thuật này là tạo ra cấu trúc có mật độ tế bào và chất nền ngoại bào tương đương với mô tự nhiên, không lẫn vật liệu lạ, giúp tăng khả năng tương thích sinh học sau ghép.

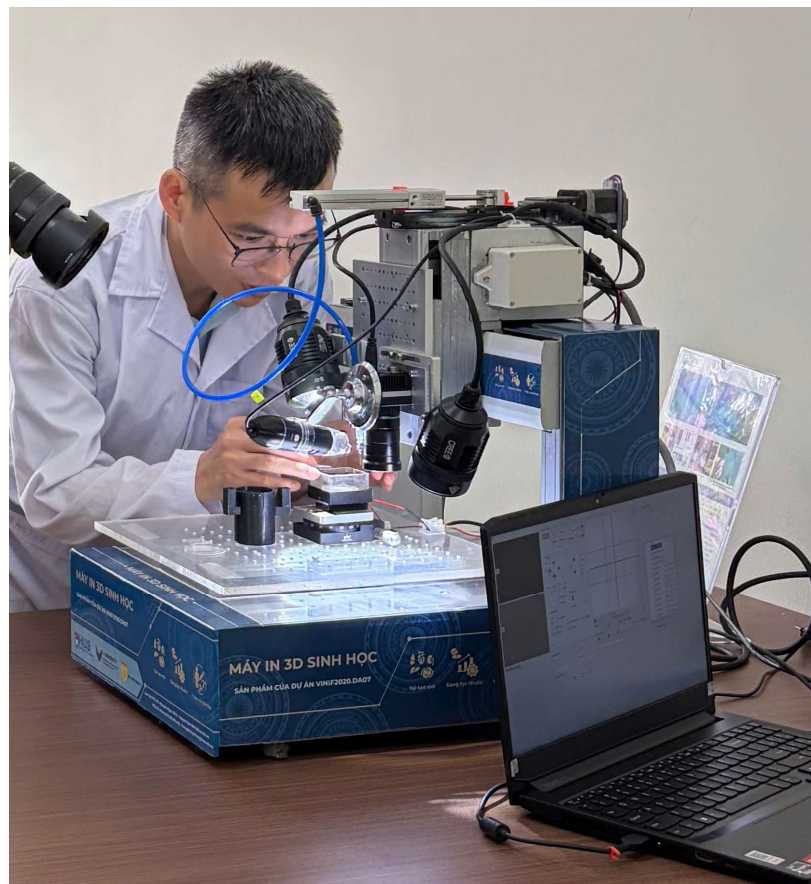
- Vì sao công nghệ này được xem là hướng đi quan trọng của y học tương lai?

Công nghệ in 3D sinh học được xem là chìa khóa của y học tái tạo vì ba lý do lớn.

Thứ nhất là giải quyết tình trạng thiếu hụt nguồn tạng hiến. Thay vì chờ người hiến tạng, trong tương lai y học có thể chủ động tạo ra các mảnh ghép mô như mạch máu, da, sụn, xương hoặc xa hơn là các cơ quan nội tạng.

Thứ hai là hạn chế phản ứng thải ghép. Do sử dụng tế bào của chính bệnh nhân hoặc tế bào gốc phù hợp, cơ thể có thể tiếp nhận mô mới tự nhiên hơn và giảm phụ thuộc vào thuốc ức chế miễn dịch.

Thứ ba là cá thể hóa điều trị. Mỗi cấu trúc mô được in ra có thể phù hợp



hoàn hảo với vị trí tổn thương của từng bệnh nhân cụ thể.

Nói cách khác, in 3D sinh học mở ra hy vọng về một kỷ nguyên y học tái tạo, nơi các mô và cơ quan tổn thương có thể được thay thế hoặc sửa chữa bằng chính tế bào của người bệnh.

Điều khiến nhóm nghiên cứu tự hào là hệ máy in 3D sinh học “made in HUS” đã bước đầu được sử dụng như tài liệu đào tạo và tham khảo thực tế tại một số đơn vị y sinh lớn như Trung tâm Công nghệ cao Vinmec, Trung tâm Tế bào gốc - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Viện Nghiên cứu và Phát triển vật liệu y sinh.

Đó là minh chứng cho tính thực tiễn và độ tin cậy khoa học của dự án. Tuy nhiên, mục tiêu cuối cùng của nhóm không chỉ dừng ở nghiên cứu hay đào tạo mà là tối ưu hóa hoàn toàn công nghệ để có thể ứng dụng thực tế trong điều trị lâm sàng.

Khoa học phải bắt đầu từ nhu cầu của cộng đồng và những bài toán thực tế

Nhóm nghiên cứu kỳ vọng công nghệ này sẽ tạo ra thay đổi như thế nào cho ngành y học Việt Nam trong tương lai, thưa PGS.?

Chúng tôi kỳ vọng công nghệ in 3D sinh học sẽ trở thành “cánh tay nối dài” cho y học Việt Nam.

Công nghệ này có thể hiện thực hóa y học cá thể hóa trong ghép mô và từng bước giúp Việt Nam tự chủ nguồn mô ghép. Khi công nghệ được nội địa hóa, chi phí điều trị sẽ giảm đáng kể so với nhập khẩu vật liệu y sinh hoặc đưa bệnh nhân ra nước ngoài chữa trị.

Điều đó sẽ giúp nhiều người dân có cơ hội tiếp cận các phương pháp điều trị tiên tiến hơn.

Dù việc in các cơ quan phức tạp như tim, gan hay thận vẫn còn là hành trình dài của nhân loại, nhưng những thành công ban đầu trong in mạch máu hay mô sụn chính là nền tảng rất quan trọng cho tương lai.

Thông qua công trình này, PGS muốn gửi gắm điều gì tới các bạn

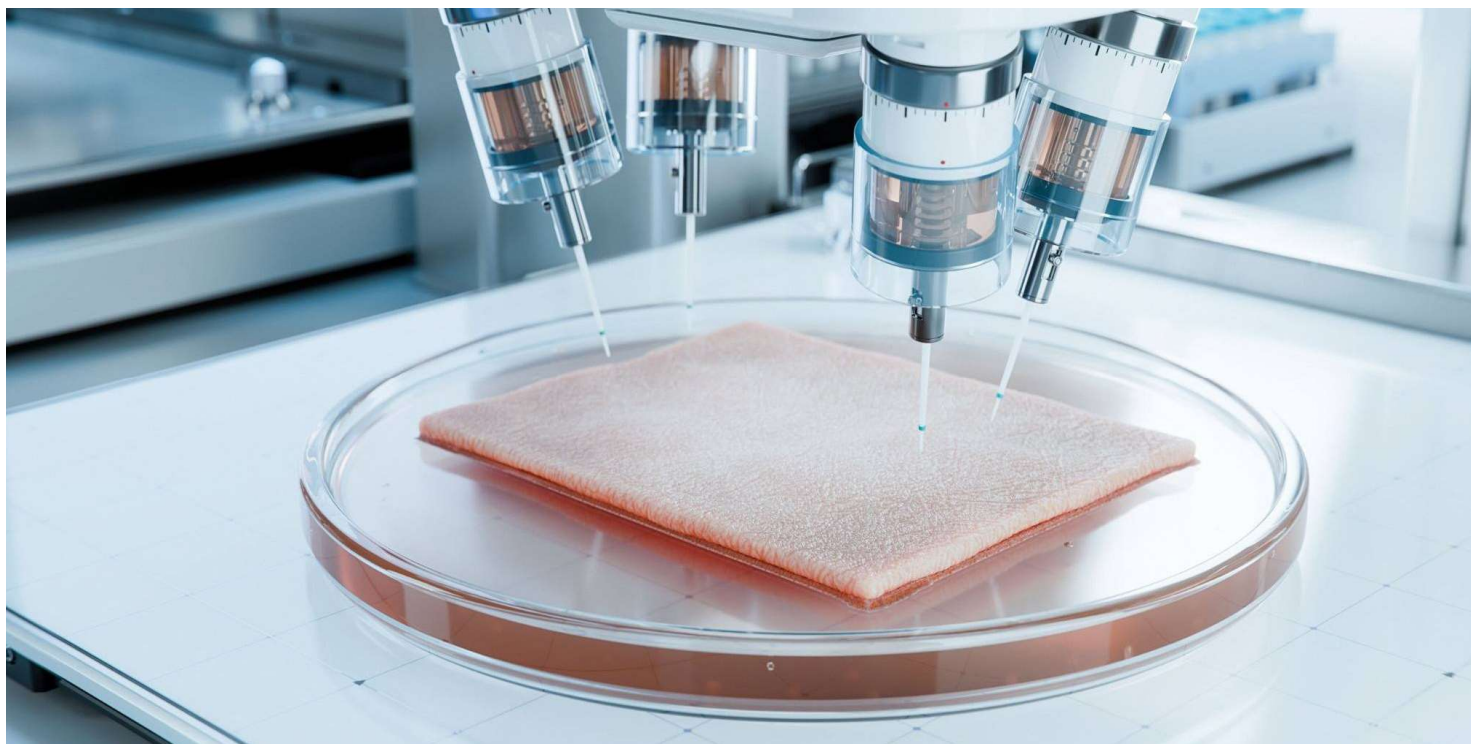
trẻ theo đuổi khoa học?

Điều đầu tiên tôi muốn nhấn mạnh là khoa học hiện đại là sự giao thoa liên ngành.

Một sản phẩm như hệ máy in 3D sinh học là kết quả của sự kết hợp giữa sinh học tế bào, AI, kỹ thuật cơ khí, vi phẫu và khoa học vật liệu. Vì vậy, các bạn trẻ đừng giới hạn bản thân trong một chuyên môn hẹp mà hãy chủ động mở rộng tri thức, học hỏi các lĩnh vực bổ trợ để tìm ra những giải pháp đột phá.

Điều thứ hai là hãy kiên trì với tư duy giải quyết bài toán thực tế. Nghiên cứu khoa học không chỉ để công bố quốc tế mà cần bắt nguồn từ những nhu cầu thật của cộng đồng - như nỗi đau của bệnh nhân chờ ghép tạng hay sự khan hiếm vật liệu y sinh.

Khi mục tiêu của nghiên cứu là mang lại giá trị cho xã hội, các bạn sẽ có thêm nghị lực để vượt qua những giai đoạn khó khăn, thiếu thốn nguồn lực hay những thất bại trong phòng thí nghiệm.





Và cuối cùng, hãy trân trọng những bước đi đầu tiên. Không cần tạo ra sản phẩm hoàn hảo ngay lập tức. Mỗi bước tiến nhỏ nhưng nghiêm túc đều góp phần xây dựng hệ sinh thái khoa học nước nhà.

“Khoa học là một hành trình marathon đầy thử thách. Chúng tôi hy vọng các bạn trẻ luôn giữ được tinh thần tò mò, sự can đảm để biến những ý tưởng táo bạo thành những sản phẩm hữu hình, góp phần nâng tầm vị thế khoa học Việt Nam trên bản đồ thế giới”, PGS. TS. Nguyễn Ngọc Đình chia sẻ.

Thách thức lớn nhất là duy trì sức sống của tế bào trong và sau quá trình in.

Khác với in 3D công nghiệp sử dụng nhiệt độ cao hoặc tia UV mạnh, máy in 3D sinh học phải hoạt động trong điều kiện vô trùng tuyệt đối và áp suất được kiểm soát cực kỳ nghiêm ngặt để không làm tổn thương tế bào. Việc thiết kế đầu in sao cho vừa đạt độ phân giải cao, vừa bảo toàn sự sống của tế bào là một bài toán cơ học -

sinh học rất phức tạp.

Song song với đó là bài toán phát triển công thức mực in sinh học. Nhóm phải tự nghiên cứu và phối trộn các vật liệu sinh học sao cho đạt tỷ lệ tối ưu: đủ lỏng để đi qua đầu kim siêu nhỏ nhưng vẫn bảo đảm môi trường thích hợp để tế bào bám dính, tăng sinh và biệt hóa.

Một khó khăn khác là sự thiếu hụt linh kiện và hạ tầng kỹ thuật đồng bộ trong nước. Nhiều linh kiện cơ khí chính xác siêu nhỏ hay cảm biến độ nhạy cao gần như không có sẵn trên thị trường, nhóm phải tự chế tạo hoặc tùy chỉnh từ nhiều nguồn khác nhau để tích hợp thành hệ thống hoàn chỉnh.

Để biến một thiết bị nghiên cứu thành sản phẩm thực tế còn đòi hỏi tính ổn định và khả năng lặp lại rất cao. Trong điều kiện khí hậu nóng ẩm tại Việt Nam, việc kiểm soát nhiệt độ, độ ẩm, nồng độ CO₂ và toàn bộ quy trình in ổn định là nỗ lực rất lớn của nhóm nghiên cứu.

“XÂY NGÔI NHÀ BẰNG GẠCH SỐNG”: CÔNG NGHỆ IN 3D SINH HỌC MỞ RA HY VỌNG CHO Y HỌC TÁI TẠO

Nhiều người vẫn còn khá xa lạ với khái niệm “in 3D sinh học”. PGS có thể giải thích công nghệ này hoạt động như thế nào?

Có thể hình dung in 3D sinh học giống như xây dựng một ngôi nhà bằng “gạch sống”.

Nếu in 3D thông thường sử dụng nhựa hoặc kim loại, thì in 3D sinh học sử dụng tế bào sống kết hợp với vật liệu sinh học. Một quy trình in sinh học thường gồm ba bước chính.

Bước đầu tiên là thiết kế mô hình 3D dựa trên dữ liệu chụp CT hoặc MRI của bệnh nhân để tạo bản thiết kế chính xác của mô hoặc cơ quan cần in.

Bước thứ hai là chế tạo “mực in sinh học”, tức sự kết hợp giữa tế bào sống - thường là tế bào gốc - với vật liệu sinh học đóng vai trò như giàn giáo nâng đỡ và bảo vệ tế bào.



Bước cuối cùng là quá trình in. Máy in sẽ phun mực sinh học thành từng lớp cực mỏng theo đúng thiết kế. Sau khi in, tế bào sẽ tiếp tục tăng sinh và biệt hóa để hình thành mô sinh học thực sự.

Trong dự án VINIF 2020.DA07, nhóm sử dụng phương pháp in trên bàn kim Kenzan – một kỹ thuật rất đặc biệt trong lĩnh vực in sinh học.

Thay vì dùng hydrogel làm khuôn, phương pháp này sử dụng một bàn kim siêu nhỏ như giá đỡ vật lý. Các tế bào gốc được nuôi cấy thành các khối cầu nhỏ chứa hàng vạn tế bào, sau đó robot sẽ “găm” từng khối cầu lên bàn kim theo cấu trúc 3D định sẵn.

Theo thời gian, các khối tế bào sẽ tự liên kết với nhau thành mô hoàn chỉnh. Khi mô đã đủ ổn định, cấu trúc sẽ được rút khỏi bàn kim và các lỗ nhỏ sẽ tự khép lại nhờ quá trình di cư của tế bào.

Ưu điểm lớn nhất của kỹ thuật này là

tạo ra cấu trúc có mật độ tế bào và chất nền ngoại bào tương đương với mô tự nhiên, không lẫn vật liệu lạ, giúp tăng khả năng tương thích sinh học sau ghép.

- Vì sao công nghệ này được xem là hướng đi quan trọng của y học tương lai?

Công nghệ in 3D sinh học được xem là chìa khóa của y học tái tạo vì ba lý do lớn.

Thứ nhất là giải quyết tình trạng thiếu hụt nguồn tạng hiến. Thay vì chờ người hiến tạng, trong tương lai y học có thể chủ động tạo ra các mảnh ghép mô như mạch máu, da, sụn, xương hoặc xa hơn là các cơ quan nội tạng.

Thứ hai là hạn chế phản ứng thải ghép. Do sử dụng tế bào của chính bệnh nhân hoặc tế bào gốc phù hợp, cơ thể có thể tiếp nhận mô mới tự nhiên hơn và giảm phụ thuộc vào thuốc ức chế miễn dịch.

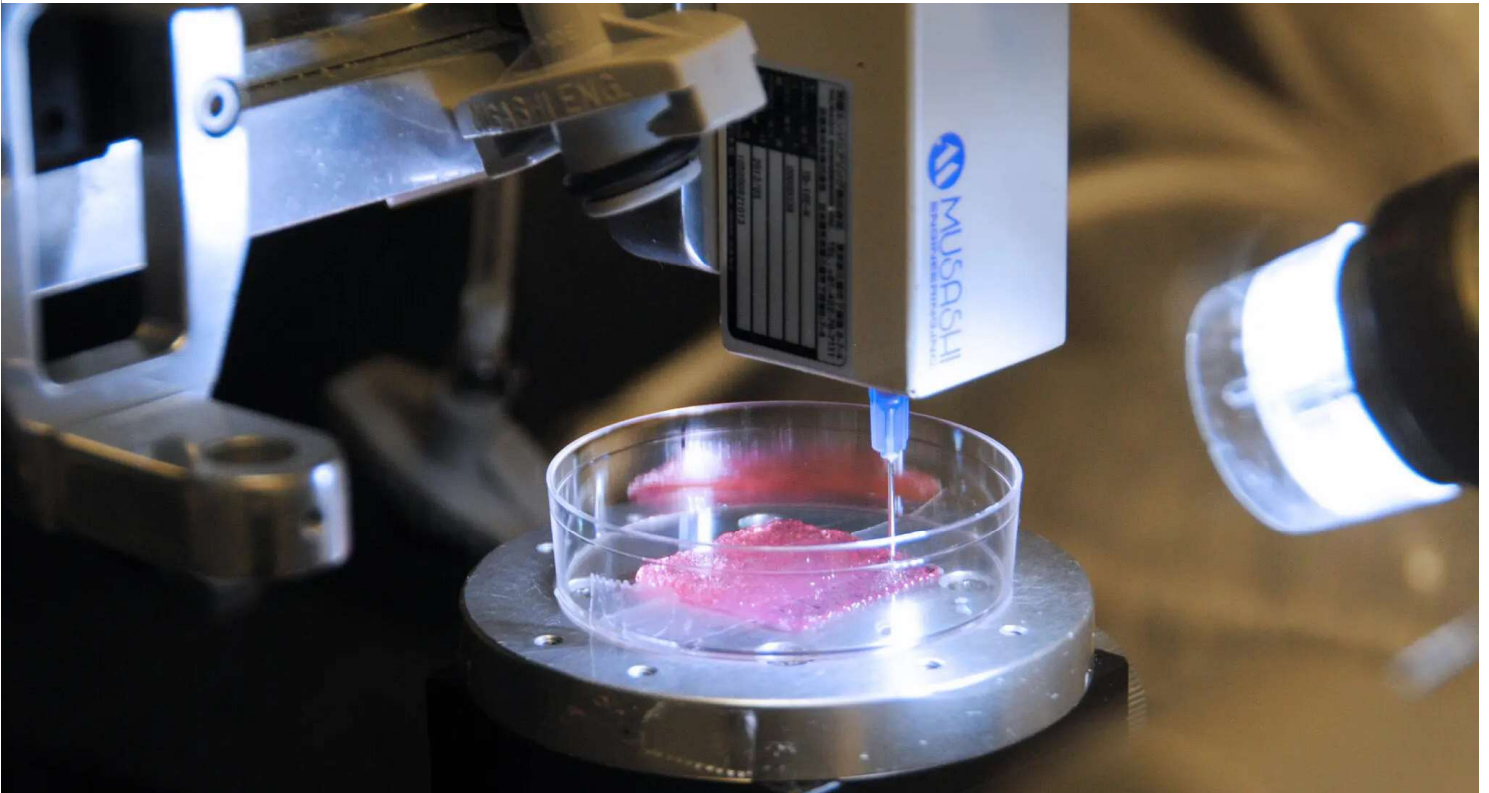
Thứ ba là cá thể hóa điều trị. Mỗi cấu

trúc mô được in ra có thể phù hợp hoàn hảo với vị trí tổn thương của từng bệnh nhân cụ thể.

Nói cách khác, in 3D sinh học mở ra hy vọng về một kỷ nguyên y học tái tạo, nơi các mô và cơ quan tổn thương có thể được thay thế hoặc sửa chữa bằng chính tế bào của người bệnh.

Điều khiến nhóm nghiên cứu tự hào là hệ máy in 3D sinh học “made in HUS” đã bước đầu được sử dụng như tài liệu đào tạo và tham khảo thực tế tại một số đơn vị y sinh lớn như Trung tâm Công nghệ cao Vinmec, Trung tâm Tế bào gốc – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Viện Nghiên cứu và Phát triển vật liệu y sinh.

Đó là minh chứng cho tính thực tiễn và độ tin cậy khoa học của dự án. Tuy nhiên, mục tiêu cuối cùng của nhóm không chỉ dừng ở nghiên cứu hay đào tạo mà là tối ưu hóa hoàn toàn công nghệ để có thể ứng dụng thực tế trong điều trị lâm sàng.



KHOA HỌC PHẢI BẮT ĐẦU TỪ NHU CẦU CỦA CỘNG ĐỒNG VÀ NHỮNG BÀI TOÁN THỰC TẾ

-PGS kỳ vọng công nghệ này sẽ tạo ra thay đổi như thế nào cho ngành y học Việt Nam trong tương lai?

Chúng tôi kỳ vọng công nghệ in 3D sinh học sẽ trở thành “cánh tay nối dài” cho y học Việt Nam.

Công nghệ này có thể hiện thực hóa y học cá thể hóa trong ghép mô và từng bước giúp Việt Nam tự chủ nguồn mô ghép. Khi công nghệ được nội địa hóa, chi phí điều trị sẽ giảm đáng kể so với nhập khẩu vật liệu y sinh hoặc đưa bệnh nhân ra nước ngoài chữa trị.

Điều đó sẽ giúp nhiều người dân có cơ hội tiếp cận các phương pháp điều trị tiên tiến hơn.

Dù việc in các cơ quan phức tạp như tim, gan hay thận vẫn còn là hành trình dài của nhân loại, nhưng những thành công ban đầu trong in mạch máu hay mô sụn chính là nền tảng rất quan trọng cho tương lai.

Thông qua công trình này, PGS muốn gửi gắm điều gì tới các bạn trẻ theo đuổi khoa học?

Điều đầu tiên tôi muốn nhấn mạnh là khoa học hiện đại là sự giao thoa liên ngành.

Một sản phẩm như hệ máy in 3D sinh học là kết quả của sự kết hợp giữa sinh học tế bào, AI, kỹ thuật cơ khí, vi phẫu và khoa học vật liệu. Vì vậy, các bạn trẻ đừng giới hạn bản thân trong một chuyên môn hẹp mà hãy chủ động mở rộng tri thức, học hỏi các lĩnh vực bổ trợ để tìm ra những giải pháp đột phá.

Điều thứ hai là hãy kiên trì với tư duy giải quyết bài toán thực tế. Nghiên cứu khoa học không chỉ để công bố quốc tế mà cần bắt nguồn từ những nhu cầu thật của cộng đồng - như nỗi đau của bệnh nhân chờ ghép tạng hay sự khan hiếm vật liệu y sinh.

Khi mục tiêu của nghiên cứu là mang lại giá trị cho xã hội, các bạn sẽ có thêm nghị lực để vượt qua

những giai đoạn khó khăn, thiếu thốn nguồn lực hay những thất bại trong phòng thí nghiệm.

Và cuối cùng, hãy trân trọng những bước đi đầu tiên. Không cần tạo ra sản phẩm hoàn hảo ngay lập tức. Mỗi bước tiến nhỏ nhưng nghiêm túc đều góp phần xây dựng hệ sinh thái khoa học nước nhà.

“Khoa học là một hành trình marathon đầy thử thách. Chúng tôi hy vọng các bạn trẻ luôn giữ được tinh thần tò mò, sự can đảm để biến những ý tưởng táo bạo thành những sản phẩm hữu hình, góp phần nâng tầm vị thế khoa học Việt Nam trên bản đồ thế giới”, PGS.TS Nguyễn Ngọc Đình chia sẻ.