

# Tiêu chuẩn đánh giá chất lượng trong nuôi cấy tế bào gốc và ngân hàng tế bào gốc

Phạm Xuân Đà<sup>1,2\*</sup>, Hoàng Thành Chí<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Hồng Hạnh<sup>4</sup>, Nguyễn Phước Vinh<sup>5</sup>, Bùi Thị Kim Lý<sup>5,6</sup>, Vũ Văn Kiên<sup>5,7</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, phường Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Bệnh viện Giao thông Vận tải, 169 Huỳnh Thúc Kháng, phường Láng, Hà Nội, Việt Nam

<sup>3</sup>Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, 217 Hồng Bàng, phường Chợ Lớn, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>4</sup>Viện Kiểm nghiệm thuốc TP. Hồ Chí Minh, 200 Cô Bắc, phường Cầu Ông Lãnh, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>5</sup>Công ty TNHH Thương mại Dịch vụ Kỹ thuật Minh Khang, 20 Hoàng Minh Giám, phường Đức Nhuận, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>6</sup>Trường Đại học Công nghệ Đồng Nai, 206 Nguyễn Khuyến, phường Trảng Dài, tỉnh Đồng Nai, Việt Nam

<sup>7</sup>Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, 2 Dương Quang Trung, phường Hòa Hưng, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài 1/10/2025; ngày chuyển phân biện 3/10/2025; ngày nhận phân biện 17/10/2025; ngày chấp nhận đăng 24/10/2025

## **Tóm tắt:**

Việc thiết lập các tiêu chuẩn kiểm soát chất lượng trong các phòng nuôi cấy tế bào gốc và ngân hàng lưu trữ tế bào gốc đóng vai trò then chốt để đảm bảo an toàn, hiệu quả và khả năng ứng dụng lâm sàng của liệu pháp điều trị sử dụng tế bào gốc. Hệ thống này yêu cầu các tiêu chí nghiêm ngặt về: nguồn gốc tế bào, đặc tính sinh học, độ tinh khiết, tỷ lệ sống, khả năng biệt hóa, sự ổn định bộ gen, đánh giá chất lượng định kỳ, hồ sơ đầy đủ để truy xuất nguồn gốc. Các cơ sở nuôi cấy và ngân hàng tế bào gốc cần tuân thủ quy trình thực hành sản xuất tốt (GMP) và Thực hành mô tốt (GTP) để kiểm soát tối đa nguy cơ nhiễm bẩn và duy trì điều kiện nuôi cấy tối ưu. Bên cạnh đó, các vấn đề về đạo đức y sinh, quy trình sàng lọc người hiến tặng và việc tuân thủ các tiêu chuẩn quốc tế (FDA, EMA) là những yếu tố không thể thiếu nhằm đảm bảo chất lượng sản phẩm tế bào gốc. Trong bài báo này, các tiêu chuẩn để đánh giá chất lượng trong nuôi cấy tế bào gốc và ngân hàng tế bào gốc được trình bày cụ thể. Đặc biệt, các tiêu chuẩn cơ bản về cơ sở vật chất, nhận diện tế bào, đếm tế bào và đánh giá tỷ lệ sống, đánh giá an toàn vi sinh được mô tả cụ thể.

**Từ khóa:** kiểm soát chất lượng, tế bào gốc, tế bào gốc tạo máu, tế bào gốc trung mô.

**Chỉ số phân loại:** 1.6, 3.5

## Quality control standards for stem cell culture and stem cell banking

Xuan Da Pham<sup>1,2\*</sup>, Thanh Chi Hoang<sup>3</sup>, Thi Hong Hanh Nguyen<sup>4</sup>, Phuoc Vinh Nguyen<sup>5</sup>, Thi Kim Ly Bui<sup>5,6</sup>, Van Kien Vu<sup>5,7</sup>

<sup>1</sup>University of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University, Hanoi, 144 Xuan Thuy Street, Cau Giay Ward, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>Transport Hospital, 169 Huynh Thuc Khang Street, Lang Ward, Hanoi, Vietnam

<sup>3</sup>University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, 217 Hong Bang Street, Cho Lon Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>4</sup>Institute of Drug Quality Control Ho Chi Minh City, 200 Co Bac Street, Cau Ong Lanh Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>5</sup>Minh Khang Technical Service & Trading Co., Ltd., 20 Hoang Minh Giam Street, Duc Nhuan Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>6</sup>Dong Nai Technology University, 206 Nguyen Khuyen Street, Trang Dai Ward, Dong Nai Province, Vietnam

<sup>7</sup>Pham Ngoc Thach University of Medicine, 2 Duong Quang Trung Street, Hoa Hung Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 1 October 2025; revised 17 October 2025; accepted 24 October 2025

## **Abstract:**

Establishing quality control standards in stem cell culture facilities and stem cell banks plays a pivotal role in ensuring the safety, efficacy, and clinical applicability of stem cell-based therapies. This regulatory framework requires strict criteria, including cell origin, biological characteristics, purity, viability, differentiation potential, genomic stability, periodic quality assessments, and complete documentation for traceability. Stem cell culture facilities and stem cell banks must comply with Good Manufacturing Practice (GMP) and Good Tissue Practice (GTP) to minimise contamination risks and maintain optimal culture conditions. Additionally, biomedical ethics, donor screening procedures, and compliance with international regulatory standards (FDA, EMA) are essential for guaranteeing the quality of stem cell products. This article presents detailed quality control standards for stem cell culture and banking. Particular emphasis is placed on basic standards concerning facilities, cell authentication, cell counting and viability assessment, and microbiological safety evaluation.

**Keywords:** hematopoietic stem cells, mesenchymal stem cells, quality control, stem cells.

**Classification numbers:** 1.6, 3.5

\*Tác giả liên hệ: Email: drdavn@gmail.com

## 1. Mở đầu

Cơ sở nuôi cấy và ngân hàng tế bào gốc đóng vai trò quan trọng trong nghiên cứu và ứng dụng lâm sàng trong y học tái tạo. Để đảm bảo chất lượng, an toàn và khả năng sống của tế bào gốc, cơ sở nuôi cấy và ngân hàng tế bào gốc cần tuân thủ nghiêm ngặt các biện pháp kiểm soát chất lượng (QC) ở mọi giai đoạn, từ thu nhận, xử lý tế bào đến lưu trữ và phân phối. Cơ sở phải tuân thủ các tiêu chuẩn quốc tế và quy định quốc gia để ngăn ngừa nhiễm bẩn, đảm bảo ổn định di truyền và duy trì tính toàn vẹn chức năng của tế bào gốc [1].

Ngân hàng tế bào gốc và cơ sở nuôi cấy đóng vai trò quan trọng trong sản xuất, bảo quản và phân phối tế bào gốc chất lượng cao cho nghiên cứu và ứng dụng lâm sàng. Việc áp dụng các quy trình QC mạnh mẽ là cần thiết [1, 2] để:

- Duy trì khả năng sống, khả năng biệt hóa và ổn định di truyền của tế bào.
- Ngăn ngừa nhiễm vi sinh và nhiễm chéo.
- Đảm bảo khả năng tái lập và tiêu chuẩn hóa sản phẩm tế bào gốc.
- Tuân thủ các yêu cầu quy định để chuyển giao lâm sàng.

Các cơ quan như Hiệp hội Nghiên cứu tế bào gốc quốc tế (ISSCR), Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA), Cơ quan Dược phẩm châu Âu (EMA), Tổ chức Chứng nhận liệu pháp tế bào (FACT), Hội đồng Dược điển Hoa Kỳ (USP) đã thiết lập một số hướng dẫn về nuôi cấy và ngân hàng tế bào gốc [1-4]. Các tiêu chuẩn này bao gồm quy trình an toàn sinh học, yêu cầu tài liệu truy nguyên nguồn gốc và các vấn đề đạo đức sinh học để đảm bảo sản phẩm tế bào gốc đạt chất lượng cao và có thể truy xuất nguồn gốc khi có sự cố. Tuân thủ hướng dẫn giúp giảm thiểu rủi ro như nhiễm vi sinh, biến đổi di truyền và suy giảm chức năng của tế bào được lưu trữ [5].

Tại Việt Nam, năm 2020, Bộ Y tế đã ban hành Hướng dẫn nghiên cứu ứng dụng tế bào và sản phẩm từ tế bào kèm theo Quyết định số 4259/QĐ-BYT ngày 12/10/2020. Hướng dẫn này đưa ra các quy tắc chung cho nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tế bào gốc và sản phẩm từ tế bào gốc [6].

Cụ thể, để duy trì tiêu chuẩn cao, các cơ sở nuôi cấy và ngân hàng tế bào gốc phải thực hiện các biện pháp kiểm soát chất lượng [7], cụ thể như sau:

- Thiết kế cơ sở và kiểm soát môi trường: đáp ứng tiêu chuẩn phòng sạch (ISO 14644-1:2015, ISO 14644-3:2019) [8, 9], giám sát định kỳ chất lượng không khí, nhiệt độ và

độ ẩm.

- Nhận diện tế bào (Cell identity): nhận diện tế bào thông qua hình thái và các dấu ấn bề mặt, ví dụ: CD34+ cho tế bào gốc tạo máu.

- Đánh giá khả năng sống và chức năng: đếm tỷ lệ sống, chết và kiểm tra khả năng biệt hóa, ví dụ: biệt hóa 3 dòng cho tế bào gốc trung mô (MSC).

- An toàn vi sinh: kiểm tra vô trùng (vi khuẩn, nấm, mycoplasma) [10, 11], sàng lọc nội độc tố (endotoxin) và nhiễm virus [2, 12].

- Ổn định di truyền: phân tích nhiễm sắc thể để phát hiện bất thường [1].

- Tài liệu và truy xuất nguồn gốc: hồ sơ lô hàng, văn bản đồng ý của người hiến và tài liệu tuân thủ thực hành sản xuất tốt (GMP)/thực hành mô tốt (GTP) [2, 7].

Trong khuôn khổ bài báo này, chúng tôi trình bày các tiêu chuẩn kiểm soát chất lượng cơ bản áp dụng cho các cơ sở nuôi cấy tế bào gốc và ngân hàng tế bào gốc, bao gồm: đếm tế bào và xác định tỷ lệ sống chết, nhận diện tế bào, xét nghiệm phát hiện kháng nguyên kháng bạch cầu người trong máu (HLA typing), phân tích độ sạch (nhiễm vi khuẩn, nấm, mycoplasma, nội độc tố và virus), kiểm tra tiềm năng biệt hóa và độ ổn định di truyền.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Bài báo lựa chọn những tổ chức uy tín cao về quy định, tiêu chuẩn cho nuôi cấy tế bào và ngân hàng tế bào gốc, và được áp dụng rộng rãi bởi nhiều nước trên thế giới như FDA, EMA, FACT, WHO, ISSCR. Các hướng dẫn cụ thể liên quan đến nuôi cấy tế bào, ngân hàng tế bào gốc, trị liệu gen và tế bào theo các hướng dẫn phù hợp từ ISO, GMP, USP được sử dụng. Ngoài ra, các tài liệu tham khảo là các ấn phẩm đăng trên các tạp san uy tín và có lượt trích dẫn cao, sách chuyên khảo liên quan tới chủ đề được sử dụng để cho cái nhìn toàn cảnh và xuyên suốt. Tài liệu tham khảo là các tài liệu cập nhật, phản ánh các thông tin và tiêu chuẩn hiện hành.

Cấu trúc nội dung bài báo được xây dựng trên cơ sở các mục thông tin có tính thống nhất, đã được đề cập trong ít nhất hai tổ chức hoặc bộ tiêu chuẩn uy tín. Nghiên cứu sử dụng phương pháp liệt kê và tổng hợp.

## 3. Kết quả và bàn luận

### 3.1. Cơ sở vật chất và kiểm soát môi trường phòng sạch

Việc đảm bảo cơ sở vật chất tối thiểu về thiết bị, phòng ốc và đảm bảo môi trường phòng sạch là điều kiện tiên

quyết cho các cơ sở nuôi cấy tế bào và ngân hàng lưu trữ tế bào gốc. Việc thiết kế phòng thí nghiệm chuẩn, có các thiết bị phù hợp và có sẵn các quy trình chuẩn (SOP) theo tiêu chuẩn quốc tế GMP và theo hướng dẫn của FDA, EMA là một trong những thành tố giúp việc nuôi cấy, lưu trữ tế bào gốc hiệu quả và đảm bảo an toàn (hình 1, theo R.L. Wesselschmidt và cs (2011) [13]).



**Hình 1. Bốn thành tố chính đảm bảo sự hoạt động hiệu quả của một trung tâm tế bào gốc: Thiết kế phòng thí nghiệm, nhân sự được đào tạo, thiết bị phù hợp và quy trình chuẩn (SOP) [13].**

Cơ sở nuôi cấy và lưu trữ cần được phân vùng nghiêm ngặt, bao gồm các phân khu riêng [1-3, 7, 8].

- Khu vực sạch (phòng nuôi cấy, khu xử lý): khu vực này cần đảm bảo đạt tiêu chuẩn phòng sạch cấp độ A, B hoặc ISO 5.

- Khu vực bán sạch (khu lưu trữ, kiểm soát chất lượng): khu vực này cần đảm bảo đạt tiêu chuẩn sạch cấp độ C, D hoặc ISO 7, 8.

- Khu vực hỗ trợ (trang thiết bị, phòng thay đồ, khu xử lý chất thải).

- Thiết kế hướng di chuyển một chiều để ngăn ngừa nhiễm chéo.

Đối với hệ thống điều hòa, thông gió (HVAC - Heating, Ventilation, and Air Conditioning) và kiểm soát môi trường: phòng sạch cần được lắp hệ thống lọc khí HEPA, đạt tiêu chuẩn ISO 5 cho tủ thao tác sạch hoặc phòng sạch cho các hệ thống thao tác hở, và đạt ISO 7/8 cho khu vực phòng thí nghiệm thông thường. Mẫu không khí, bề mặt cần được lấy định kỳ để đảm bảo độ sạch phòng nuôi cấy và thao tác [7, 8].

Yêu cầu về trang thiết bị (R.L. Wesselschmidt và cs (2011) [13]):

*Phòng nuôi cấy:*

1. Tủ an toàn sinh học cấp II (BSC level II).
2. Tủ nuôi CO<sub>2</sub>.
3. Pipet tự động.
4. Hệ bình chân không/hệ thống hút chân không.

5. Bể điều nhiệt (37°C).

6. Máy ly tâm tốc độ thấp (cấp lâm sàng, cho ly tâm tế bào).

7. Hệ thống lên men.

*Phòng lưu trữ:*

1. Kệ và tủ để trữ vật tư.
2. Tủ mát (4°C).
3. Tủ đông (-20°C, không xả đá tự động).
4. Tủ đông sâu (-70 đến -85°C).
5. Bình trữ mẫu nitrogen (lưu dưới -140°C).

*Phòng QC:*

1. PCR thời gian thực.
2. Máy đếm tế bào dòng chảy.
3. Kính hiển vi quang học đảo ngược.
4. Kính hiển vi phân pha (có thể trong khu thiết bị chung).
5. Kính hiển vi huỳnh quang (có thể trong khu thiết bị chung).
6. Máy đọc đĩa đa năng.
7. Máy đếm tỷ lệ tế bào sống, chết.
8. Máy phát hiện nhanh vi khuẩn, nấm (ví dụ: BACT/ALERT® 3D, bioMérieux).
9. Máy phát hiện nhanh mycoplasma (ví dụ: BIOFIRE® Mycoplasma, bioMérieux).

*Phòng nuôi cấy cách ly:*

Dùng cho các dòng tế bào mới hoặc tế bào/mô mới cô lập để tránh lây nhiễm cho cả quy trình. Thiết bị tương tự một phòng nuôi cấy nhưng không cần các bình lên men.

**3.2. Tiêu chuẩn đánh giá chất lượng tế bào gốc và ngân hàng tế bào gốc ở Việt Nam và trên thế giới**

Có nhiều cơ quan quản lý và tổ chức khác nhau ban hành các quy định hoặc hướng dẫn kiểm tra chất lượng tế bào gốc và ngân hàng tế bào gốc. Trong đó, các cơ quan quản lý (FDA, EMA) [3, 14-16] yêu cầu tiếp cận hồ sơ CMC (Hóa học - Sản xuất - Kiểm soát) để giảm thiểu rủi ro, tập trung vào nhận dạng tế bào, độ tinh khiết, hiệu lực, độ an toàn (vi sinh, tác nhân ngoại lai, khả năng sinh u) và kiểm soát sản xuất; trong khi các hiệp hội và tổ chức tiêu chuẩn (ISSCR, FACT, ISO) [1, 17, 18] tập trung vào thực hành tốt, năng lực phòng thí nghiệm/ngân hàng tế bào gốc và khung công nhận - hỗ trợ nhưng không thay thế quy định pháp lý. Bảng 1 so sánh quy định về đánh giá chất lượng tế

**Bảng 1. So sánh quy định về đánh giá chất lượng tế bào gốc ở một số cơ quan, tổ chức.**

Tên cơ quan quản lý/tổ chức	Trọng tâm/yêu cầu chính trong đánh giá chất lượng tế bào gốc và tế bào trị liệu
FDA (Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ)	Quy định pháp lý chặt chẽ cho HCT/P (sản phẩm tế bào, mô), yêu cầu rõ về định danh (identity) - độ sạch (purity) - hiệu lực (potency) - an toàn (safety) và tuân thủ GMP/cGTP.
EMA (Cơ quan Dược phẩm châu Âu)	Yêu cầu đầy đủ định danh - độ sạch - hiệu lực -an toàn, GMP cho sản phẩm trị liệu tiên tiến (ATMP), nhấn mạnh tính tương đương quy trình, kiểm soát nguyên liệu đầu vào, dữ liệu ổn định, phù hợp với sản phẩm quy mô nhỏ.
PMDA (Cơ quan Dược phẩm và Thiết bị Y tế, Nhật Bản)	Quy định sản phẩm y học tái tạo và trị liệu tế bào với GCTP (thực hành sản xuất tốt cho gen, tế bào và mô phiên bản Nhật), yêu cầu hiệu lực và an toàn virus rõ ràng.
NMPA (Cơ quan quản lý sản phẩm y tế quốc gia, Trung Quốc)/CDE (Trung tâm Thẩm định thuốc, Trung Quốc)	Hướng dẫn kỹ thuật hồ sơ CMC cho sản phẩm tế bào và tế bào gốc, yêu cầu kiểm tra chất lượng nguyên liệu, hiệu lực, an toàn, theo dõi dài hạn, chú trọng cải tiến quy định, yêu cầu dữ liệu rõ ràng về truy xuất và kiểm soát quá trình.
ISSCR (Hiệp hội Nghiên cứu Tế bào gốc Quốc tế)	Hướng dẫn khoa học và đạo đức, nhấn mạnh tính minh bạch trong phân tích và đánh giá nguy cơ.
ISO (Tổ chức Tiêu chuẩn hóa quốc tế) 20387 - Biobanking	Chuẩn đảm bảo năng lực ngân hàng tế bào gốc, tập trung vào tính toàn vẹn mẫu và truy xuất nguồn gốc, vận chuyển, truy xuất, phù hợp cho kiểm soát nguyên liệu đầu vào.
ISCT/FACT-JACIE (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy - Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT)	Chuẩn công nhận cơ sở trị liệu tế bào, tập trung vào kiểm soát chất lượng và quy trình cho tế bào gốc tạo máu.

bào gốc và ngân hàng tế bào gốc ở một số cơ quan/tổ chức trên thế giới. Trong đó, tiêu chuẩn ISO 20387 [17] là một ví dụ điển hình tập trung cho ngân hàng tế bào gốc, đóng vai trò quan trọng trong đánh giá nguyên liệu đầu vào, ISCT/FACT-JACIE tập trung vào các tiêu chuẩn cho tế bào gốc tạo máu [18], FDA và EMA tập trung vào các quy định cho quy trình QC trong nuôi cấy, sản xuất. Tuy các quy định có sự khác biệt, nhưng có những tiêu chí chung xuyên suốt các cơ quan/tổ chức trên bao gồm: nhận diện tế bào, đánh giá hiệu lực, đánh giá an toàn, kiểm soát quá trình sản xuất và tiêu chí xuất xưởng [1, 3, 14-18].

Để đảm bảo chất lượng tế bào gốc trong trị liệu, ngoài phân tích các chỉ tiêu cụ thể bằng thiết bị chuyên dụng, các quy định về mặt hồ sơ truy xuất nguồn gốc, kiểm soát điều kiện lưu trữ, theo dõi điều kiện vận chuyển và SOP cho quá trình thu thập, tiền xử lý, xử lý, lưu trữ và vận chuyển mẫu đóng vai trò quan trọng quyết định chất lượng sản phẩm tế bào gốc [3, 16-18] (hình 2).

Tại Việt Nam, năm 2020, Bộ Y tế đã ban hành hướng dẫn nghiên cứu ứng dụng tế bào và sản phẩm từ tế bào kèm theo Quyết định số 4259/QĐ-BYT [6]. Ngoài ra, một số văn bản chính thức khác liên quan đến nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng, sử dụng tế bào gốc như Luật Dược 2016, 2024 [19, 20] xem tế bào và sản phẩm từ tế bào là thuốc sinh học (sinh phẩm) và Luật Khám chữa bệnh xem tế bào và sản phẩm từ tế bào là kỹ thuật mới, phương pháp mới. Trong Chương V, Nghị định số 96/2023/NĐ-CP ngày 30/12/2023 của Chính phủ quy định cụ thể về “Áp dụng kỹ thuật mới, phương pháp mới và thử nghiệm lâm sàng trong khám bệnh, chữa bệnh” [21]. Ngày 31/12/2023, Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Thông tư số 32/2023/TT-BYT có quy định về “Thực hành tốt thử kỹ thuật mới, phương pháp mới hoặc thử thiết bị y



**Hình 2. Các giai đoạn trong thu thập, xử lý và bảo quản tế bào gốc.**

tế trên lâm sàng” [22]. Quy định về việc thành lập, tổ chức và hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cũng được làm rõ trong Thông tư số 43/2024/TT-BYT [23]. Tuy vậy, hiện nay vẫn chưa có văn bản hướng dẫn chi tiết các tiêu chí cho kiểm soát chất lượng tế bào gốc và sản phẩm từ tế bào cho Việt Nam. Vì vậy, ngày 6/10/2025, Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo, Bộ Y tế đã tổ chức Hội thảo “Xây dựng Tiêu chuẩn quốc gia đối với tế bào và sản phẩm từ tế bào sử dụng trong nghiên cứu” [24]. Sau Hội thảo, theo Thông báo số 1433/TB-BYT, các tài liệu ISO liên quan đã được các tổ chức quốc tế ban hành, sẽ được dịch và làm cơ sở xây dựng tiêu chuẩn quốc gia đối với tế bào và sản phẩm từ tế bào làm cơ sở triển khai nghiên cứu ứng dụng.

### 3.3. Nhận diện tế bào (Cell identity)

Nhiều xét nghiệm khác nhau được áp dụng để xác minh tế bào gốc trước khi lưu trữ, trong quá trình bảo quản và trước khi chuyển đến đơn vị lâm sàng. Nhận diện tế bào gốc giúp:

- Ngăn ngừa nhiễm chéo và nhận dạng sai dòng tế bào [25].

- Đảm bảo tính ổn định di truyền và độ nguyên vẹn cho ứng dụng lâm sàng và nghiên cứu [2].

Các phương pháp phổ biến để nhận diện tế bào gốc như sau:

#### Phân tích hình thái:

Khảo sát bằng kính hiển vi về hình dạng, kích thước và đặc tính bám dính của tế bào. Ví dụ, tế bào gốc trung mô (MSC) có dạng hình thoi trong khi tế bào gốc phôi (ESC) tạo thành cụm tế bào đặc [26].

*Định danh miễn dịch (Flow cytometry và Immunostaining)* [2, 7]:

- Flow cytometry: Sử dụng kháng thể huỳnh quang để phát hiện marker bề mặt đặc hiệu.

- Immunocytochemistry (ICC): Nhuộm tế bào bằng kháng thể đặc hiệu dòng.

Marker tiêu biểu: Tế bào gốc tạo máu (HSC): CD34+, CD45+; Tế bào gốc trung mô (MSC): CD73+, CD90+, CD105+ và âm tính với CD45, CD34, CD14, CD19, HLA-DR; Tế bào gốc vạn năng (iPSC/ESC): dương tính với OCT4, SSEA-4, TRA-1-60.

#### Phân tích STR (Short Tandem Repeat):

- Phương pháp lấy dấu vân tay di truyền để xác thực nguồn gốc tế bào gốc.

**Bảng 2. Những xét nghiệm bắt buộc cho ngân hàng tế bào gốc dây rốn.**

Xét nghiệm	Mẫu máu dây rốn		Mẫu từ người mẹ
	Tiền xử lý (kết thúc thu mẫu) Sau xử lý, trước trữ lạnh	Bắt cất khi nào trước khi trữ lạnh Áp dụng với mẫu phù hợp và ở thời điểm trước khi lên danh sách (listing) Mẫu rửa đông hoặc mẫu đại diện trước khi đưa tới đơn vị lâm sàng Áp dụng với mẫu phù hợp và ở thời điểm trước khi đưa tới đơn vị lâm sàng	
Đếm tế bào			
Đếm tế bào máu tổng số	X		
Đếm tổng tế bào có nhân	X		Nên thực hiện
Tổng CD34	X		
Tổng CD34 sống	X		Nên thực hiện
Đếm tế bào sống			
% tế bào có nhân sống	X		X
% CD34 sống			X
CFU hoặc xét nghiệm hiệu lực (validated potency assay)	Nên thực hiện		X
HLA typing			
Độ phân giải thấp: HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1		X	
Độ phân giải thấp: HLA-C		Nên thực hiện	
Độ phân giải cao: HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1			X
Độ phân giải cao: HLA-C			♦
Xét nghiệm định danh xác nhận		X	
Bệnh truyền nhiễm			
HIV 1		X	X
HIV 2		X	X
Viêm gan B		X	X
Viêm gan C		X	X
HTLV I		X	X
HTLV II		X	X
Bệnh giang mai		X	X
CMV		X	X
Những xét nghiệm khác			
Nuôi cấy vi sinh	X		
Nhóm máu ABO/Rh		X	
Bệnh lý huyết sắc tố (Hemoglobinopathy)			♦

X: áp dụng cho tất cả đơn vị máu; ♦: chỉ áp dụng cho những người không cùng huyết thống [5].

- Phát hiện tình trạng nhiễm chéo hoặc nhận dạng sai bằng cách so sánh với STR mẫu.

- Được khuyến cáo áp dụng cho tất cả dòng tế bào người trước khi lưu trữ và sau nuôi cấy dài hạn [25].

Những yêu cầu về xét nghiệm định danh tế bào và thông số kỹ thuật đạt yêu cầu cho một đơn vị máu lưu trữ được trình bày chi tiết trong bảng 2 và 3.

**Bảng 3. Thông số yêu cầu cho các đơn vị lưu trữ tế bào gốc dây rốn [5].**

Xét nghiệm	Thông số cho người không cùng huyết thống	Thông số cho người có cùng huyết thống
	<i>Sau xử lý, trước trữ lạnh</i>	<i>Mẫu rã đông hoặc mẫu đại diện trước khi chuyển cho đơn vị lâm sàng</i>
Đếm tổng số tế bào có nhân	$\geq 5,0 \times 10^8$	Ghi số liệu
Tổng số tế bào có nhân sau lưu đông	Nên $\geq 60\%$	Nên $\geq 60\%$
Tỷ lệ sống tế bào có nhân	$\geq 85\%$	$\geq 70\%$
Số tế bào CD34	$\geq 1,25 \times 10^6$	
Tỷ lệ sống tế bào CD34	$\geq 70\%$	
CFU (hay phương pháp xét nghiệm hiệu lực đã thẩm định)	Phát triển CFU hoặc dương tính cho kiểm tra potency	Phát triển CFU hoặc dương tính cho kiểm tra potency
Tầm soát vi sinh	Âm tính cho vi khuẩn hiếu khí, kỵ khí và nấm	Âm tính cho vi khuẩn hiếu khí, kỵ khí và nấm hoặc định danh và cho thấy nhạy cảm với kháng sinh
Tầm soát nguồn cho	Được chấp nhận theo luật sở tại và tiêu chuẩn NetCord-FACT	Được chấp nhận theo luật sở tại và tiêu chuẩn NetCord-FACT
Nhận dạng	Được nhận diện	Được nhận diện

Theo NetCord-FACT, 2019 [5].

### 3.4. Đếm tế bào, đánh giá khả năng sống, mức độ sạch và chức năng

Các cơ sở nuôi cấy và ngân hàng tế bào gốc phải thường xuyên đánh giá số lượng, khả năng sống và chức năng của tế bào để đảm bảo chất lượng, an toàn và hiệu quả của các mẻ tế bào được lưu trữ và xử lý. Những đánh giá này giúp xác định tình trạng sức khỏe tế bào, tiềm năng tăng sinh và khả năng biệt hóa trước khi ứng dụng trong điều trị hoặc nghiên cứu [5].

*Đếm tế bào:*

a. Đếm tế bào thủ công (Hemocytometer)

- Sử dụng buồng đếm Neubauer và kính hiển vi.

- Yêu cầu nhuộm Trypan Blue để phân biệt tế bào sống/ chết.

- Phù hợp cho đánh giá thường quy nhưng dễ sai số do con người [26, 27].

b. Đếm bằng máy

- Máy đếm tế bào tự động kiểu Coulter hoặc hệ thống dựa trên hình ảnh cho kết quả chính xác.

- Flow cytometry cho phép phân tích quy mô lớn [4], giúp giảm sai số và nâng cao độ chính xác trong ngân hàng tế bào gốc [26].

*Đánh giá khả năng sống của tế bào:*

a. Phương pháp loại trừ thuốc nhuộm [7]

- Trypan Blue: Tế bào chết bắt màu, tế bào sống không bắt màu.

- Propidium Iodide (PI): Dùng trong Flow cytometry để kiểm tra tính toàn vẹn màng tế bào.

b. Phân tích khả năng sống bằng Flow cytometry

- Sử dụng thuốc nhuộm huỳnh quang (Annexin V/PI, 7-AAD) để phân biệt tế bào sống, chết theo chương trình và hoại tử [2].

- Phương pháp này cung cấp đánh giá định lượng nhanh chóng [4, 28].

*Kiểm tra độ sạch tế bào và sản phẩm từ tế bào:*

Tùy thuộc vào loại tế bào gốc và ứng dụng, những giới hạn về độ sạch, bao gồm tỷ lệ tế bào không phải đích, tác nhân nhiễm trong quá trình nuôi cấy như huyết thanh, yếu tố tăng trưởng, kháng sinh, cytokine, tác nhân virus cần được kiểm soát chất lượng trước khi đưa sản phẩm vào sử dụng [29].

**Kiểm tra chức năng tế bào gốc:**

a. Đánh giá khả năng biệt hóa: ví dụ, tế bào gốc trung mô: biệt hóa thành tế bào mỡ, xương và sụn; tế bào gốc đa năng (iPSC/ESC): tạo ra tế bào thuộc cả ba lớp phôi [26].

b. Xét nghiệm CFU (tạo cụm tế bào):

- Đánh giá khả năng tự làm mới và tăng sinh.

- Áp dụng cho tế bào gốc tạo máu trong môi trường bán rắn [2, 7].

c. Thử nghiệm tạo u *in vivo* (Teratoma Formation Assay): giúp đánh giá tính đa năng bằng cách cấy tế bào vào chuột suy giảm miễn dịch. Đây là tiêu chuẩn vàng cho iPSC và ESC [2, 7].

Cho tế bào gốc từ dây rốn, các tiêu chí về tổng số tế bào tối thiểu, tỷ lệ sống và tỷ lệ tế bào dương tính CD34 cho tế bào gốc tạo máu được liệt kê cụ thể trong bảng 3.

**3.5. Kiểm tra tính an toàn**

Kiểm tra tính an toàn bao gồm vi khuẩn, nấm, nội độc tố, mycoplasma [29, 30]. Tiêu chí QC tế bào gốc và sản phẩm từ tế bào trong trị liệu có sự khác biệt về mức độ phụ thuộc vào mức độ can thiệp và nguồn gốc tế bào [31]. Nhìn chung, tế bào tự thân và can thiệp tối thiểu sẽ trải qua quy trình kiểm soát chất lượng đơn giản nhất, tiếp tới là tế bào dị thân và can thiệp tối thiểu (không nuôi tăng sinh) (bảng 3), sau đó là tế bào có trải qua nuôi tăng sinh *ex vitro* hoặc cảm ứng (bảng 4). Trong trường hợp thuốc RegeneCyte (StemCyte) [32], là liệu pháp ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài từ ngân hàng máu dây rốn thì các tiêu chí kiểm soát chất lượng sẽ tương tự như bảng 2, không bao gồm kiểm tra mycoplasma và nội độc tố. Đối với thuốc Omisirge (Gamida Cell) [33], là liệu pháp tế bào ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài có trải qua nuôi cấy tăng sinh thì cần kiểm tra thêm khả năng nhiễm mycoplasma và nội độc tố trước khi xuất xưởng. Tương tự, cho liệu pháp tế bào gốc trung mô Ryoncil [34], có trải qua nuôi cấy tăng sinh thì tiêu chí kiểm tra âm tính với mycoplasma và nội độc tố  $\leq 5$  EU/ml là bắt buộc trong quy trình được FDA chấp thuận (bảng 4).

**Phương pháp kiểm tra vô trùng:**

a. Phương pháp nuôi cấy trực tiếp [10]

- Mẫu được cấy vào hai loại môi trường dinh dưỡng:

+ Môi trường Fluid Thioglycollate (FTM) - Phát hiện vi khuẩn kỵ khí và một số vi khuẩn hiếu khí.

+ Môi trường Tryptic Soy Broth (TSB) hoặc Soybean-Casein Digest - Phát hiện nấm và vi khuẩn hiếu khí.

- Ủ ở 32-35°C cho vi khuẩn và 20-25°C cho nấm trong 14 ngày.

**Bảng 4. Tiêu chí xuất xưởng sản phẩm cuối cùng Ryoncil (MSC) theo quy định của FDA.**

Thuộc tính	Kiểm tra	Phương pháp	Tiêu chí chấp nhận
Hình thức	Hạt lơ lửng	Kiểm tra trực quan	Dung dịch trong đến hơi đục, không có hạt nhìn thấy bằng mắt thường
	Độ kín của bao bì	Thử nghiệm thẩm thấu nhuộm hoặc đo áp suất chân không	Không rò rỉ hoặc hư hỏng bao bì
Nhân diện tế bào	Biểu hiện CD166*	Flow cytometry	$\geq 95\%$ tế bào dương tính
	Biểu hiện CD105*	Flow cytometry	$\geq 95\%$ tế bào dương tính
	Biểu hiện CD45 <sup>-</sup>	Flow cytometry	$\leq 2\%$ tế bào dương tính
Hiệu lực	Thử nghiệm ức chế IL-2R $\alpha$ (CD25)	Phép thử đồng nuôi cấy (ức chế tế bào T)	$\geq 70\%$ ức chế biểu hiện IL-2R $\alpha$ so với đối chứng
	Thử nghiệm ức chế TNF- $\alpha$	ELISA định lượng cytokine	$\geq 50\%$ giảm tiết TNF- $\alpha$ so với đối chứng
Tỷ lệ sống	Độ sống của tế bào	Nhuộm Trypan blue hoặc Flow cytometry (7-AAD)	$\geq 85\%$ tế bào sống
Nồng độ tế bào	Tổng số tế bào sống	Máy đếm tế bào tự động	$\geq 6,68 \times 10^6$ tế bào/ml
Độ tinh khiết	Protein BSA còn lại	ELISA	$\leq 100$ ng/ml
	Trypsin còn lại	ELISA	$\leq 10$ ng/ml
An toàn	Vô khuẩn trong quá trình sản xuất	USP <71> Kiểm tra vô khuẩn hoặc tương đương	Âm tính
	Vô khuẩn thành phẩm	USP <71> Kiểm tra vô khuẩn hoặc tương đương	Âm tính
	Mycoplasma	Nuôi cấy hoặc phương pháp thay thế	Âm tính
	Nội độc tố	Thử nghiệm LAL	$\leq 5$ EU/ml

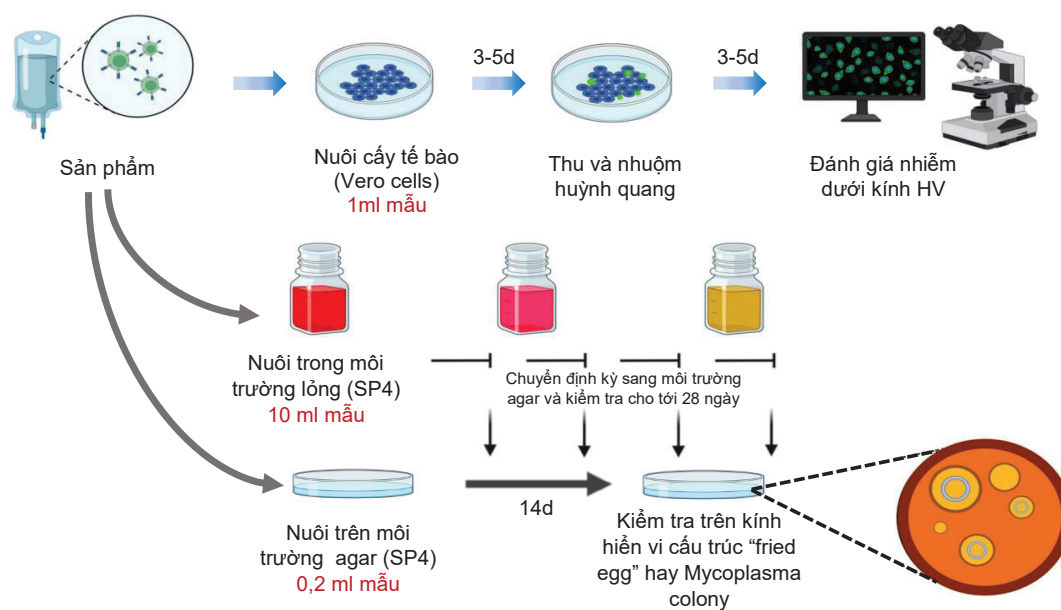
- Yêu cầu: không có sự phát triển của vi khuẩn, nấm.

b. Hệ thống phát hiện vi sinh tự động

Các phương pháp kiểm tra dựa trên nuôi cấy truyền thống yêu cầu 14 ngày và do đó chỉ phù hợp cho các sản phẩm liệu pháp tế bào có thời hạn sử dụng dài (ví dụ: tiếp sau bảo quản lạnh). Nhiều liệu pháp tế bào có thời hạn sử dụng ngắn và phải được chuyển đến bệnh nhân trước khi có kết quả kiểm tra 14 ngày. Do đó, các phương pháp thay thế đã được áp dụng để kiểm tra vô trùng bao gồm sử dụng hệ thống BacT/ALERT (bioMérieux) và Bactec (BD) để phát hiện sự phát triển của vi sinh vật thông qua những thay đổi về chuyển hóa [3, 7].

**Kiểm tra nội độc tố:**

Nội độc tố, chủ yếu là lipopolysaccharide từ vi khuẩn Gram âm, có thể kích hoạt phản ứng viêm ở bệnh nhân nhận liệu pháp tế bào gốc [4].



Hình 3. Phương pháp nuôi cấy kiểm tra nhiễm Mycoplasma [35].

Mức độ nhiễm nội độc tố phải  $\leq 0,5$  EU/ml đối với sản phẩm tiêm truyền hoặc  $\leq 5,0$  EU/ml đối với liệu pháp tế bào không dùng đường tĩnh mạch [3, 12]. Nếu mức độ nội độc tố vượt quá giới hạn, lô sản phẩm phải được kiểm tra lại hoặc loại bỏ.

#### Kiểm tra Mycoplasma:

Nhiễm mycoplasma là mối quan tâm lớn trong nuôi cấy tế bào vì nó có thể làm thay đổi biểu hiện gen, chuyển hóa và sự phát triển tế bào, đồng thời làm sai lệch phát hiện do mất thành tế bào và gây ảnh hưởng lớn đến kết quả lâm sàng cũng như nghiên cứu [2, 7, 26].

Để kiểm tra nhiễm mycoplasma, có thể dùng phương pháp nuôi cấy [11, 35] (hình 3). Phương pháp truyền thống này cần 28 ngày nuôi cấy. Vì vậy, phương pháp kiểm tra nhanh dựa trên PCR được sử dụng [11], như BIOFIRE® Mycoplasma (bioMérieux) [35].

Ngoài ra, kiểm tra virus cho các bệnh truyền nhiễm cho các đơn vị tế bào gốc máu trước khi lên danh sách và tầm soát nguồn cho từ người mẹ cần được thực hiện trong vòng 7 ngày trước hoặc sau khi thu tế bào gốc [5] (bảng 2).

#### 3.6. Đánh giá ổn định di truyền

Ổn định di truyền là một thuộc tính chất lượng quan trọng đối với các sản phẩm tế bào, đặc biệt là tế bào gốc trung mô được nuôi cấy mở rộng nhiều lần cấy truyền, tế bào gốc cảm ứng đa năng và tế bào gốc phôi. Trong quá trình nuôi cấy *in vitro*, các tế bào có nguy cơ phát sinh bất

thường nhiễm sắc thể, lệch bội, tái sắp xếp cấu trúc, biến đổi số lượng bản sao (CNV) và đột biến soma, ảnh hưởng đến độ đặc hiệu sinh học, an toàn và tính đồng nhất giữa các lô sản phẩm [1, 3, 7, 36-38]. Những biến đổi này cũng làm tăng nguy cơ tăng sinh bất thường hoặc sinh khối u, vì vậy đánh giá ổn định di truyền là một thành phần bắt buộc trong quản lý chất lượng của các sản phẩm thuốc tiên tiến (ATMP) [1-3, 36].

Sau đây là một số phương pháp thường dùng để đánh giá ổn định di truyền trong tế bào nuôi cấy:

#### Karyotyping:

Phân tích karyotype G-banding giúp phát hiện bất thường số lượng và cấu trúc nhiễm sắc thể, bao gồm lệch bội, chuyển đoạn, mất đoạn và lặp đoạn [1]. Cần thực hiện phân tích karyotyping sau mỗi 5-10 lần cấy truyền trong nuôi cấy tế bào gốc [26] hoặc sau khi bảo quản tế bào trong thời gian dài [4].

#### Array-CGH (Comparative Genomic Hybridisation)/ SNP Array:

Kỹ thuật độ phân giải cao này cho phép phát hiện các biến đổi bản sao/SNP mà karyotype cổ điển không thể thấy [36].

#### Giải trình tự toàn bộ gen:

Giải trình tự toàn bộ hoặc giải trình tự thế hệ mới (NGS) giúp phát hiện đột biến điểm, biến đổi cấu trúc, và tổng tải đột biến trong toàn bộ bộ gen [38].

#### Đo chiều dài telomere và marker lão hóa:

Theo dõi telomere và các marker liên quan đến lão hóa giúp phát hiện stress sao chép hoặc tăng sinh bất thường, bổ sung cho đánh giá di truyền [1].

#### Đánh giá khả năng sinh u và tăng sinh bất thường:

Các thử nghiệm chức năng để phát hiện tăng sinh không kiểm soát hoặc nguy cơ biến đổi thành khối u đặc biệt quan trọng với tế bào nuôi nhiều lần cấy truyền hoặc tế bào biến đổi gen [3].

Đánh giá ổn định di truyền thường được tiến hành ở các thời điểm quan trọng trong quá trình nuôi cấy: Master cell bank (Ngân hàng tế bào ban đầu - P0 hoặc các lần cấy truyền sớm); các lần cấy truyền trung gian; sản phẩm cuối cùng (trước khi truyền cho bệnh nhân). Các tiêu chí chấp nhận thường bao gồm: không có lệch bội hoặc bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể, không có sự tăng sinh bất thường trong quần thể tế bào, duy trì tính toàn vẹn của bộ gen qua các lần cấy truyền. Ngoài ra, so sánh giữa các lô sản xuất cũng được thực hiện để đảm bảo tính nhất quán của quy trình [36, 38].

#### 4. Kết luận

Kiểm soát chất lượng trong nuôi cấy và lưu trữ tế bào gốc là yếu tố quan trọng để đảm bảo tính an toàn, hiệu quả và độ tin cậy của các sản phẩm tế bào gốc phục vụ nghiên cứu và ứng dụng lâm sàng. Các biện pháp kiểm soát chất lượng nghiêm ngặt, bao gồm kiểm tra độ vô trùng, nội độc tố, mycoplasma, đánh giá tính ổn định di truyền và xác thực chức năng, giúp duy trì tính toàn vẹn của dòng tế bào gốc. Việc tuân thủ các tiêu chuẩn quy định quốc tế như FDA, EMA, ISO, WHO và ISCT, đảm bảo rằng các sản phẩm tế bào gốc đáp ứng các yêu cầu nghiêm ngặt về an toàn và hiệu quả điều trị.

Bằng cách thực hiện các quy trình kiểm soát chất lượng tiêu chuẩn, các cơ sở nuôi cấy có thể ngăn ngừa nhiễm bẩn, biến đổi di truyền và nhầm lẫn dòng tế bào, từ đó nâng cao tính tái lập và đảm bảo an toàn cho bệnh nhân. Khi các liệu pháp tế bào gốc ngày càng phát triển, việc chuẩn hóa các phương pháp kiểm soát chất lượng sẽ đóng vai trò quan trọng trong việc tối ưu hóa sản xuất và lưu trữ tế bào gốc, góp phần thúc đẩy phát triển các sản phẩm tế bào gốc đáp ứng yêu cầu ứng dụng lâm sàng.

#### LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả cảm ơn Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội và Công ty TNHH Thương mại Dịch vụ Kỹ thuật Minh Khang đã hỗ trợ kinh phí cho bài báo này.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] ISSCR (2021), *ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*, Version 1.0, 72pp.
- [2] FDA (2022), Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/PS), *Small Entity Compliance Guide* (Docket No. FDA-2022-D-0563), FDA/CBER, 20pp.
- [3] EMA (2017), *Guidelines on Good Manufacturing Practice Specific to Advanced Therapy Medicinal Products*, European Commission, 82pp.
- [4] WHO (2022), *WHO Approach Towards The Development of a Global Regulatory Framework for Cell and Gene Therapy Products*, 28pp.
- [5] Foundation for The Accreditation of Cellular Therapy (FACT) (2019), *NetCord-FACT International Standards for Cord Blood Collection, Banking, and Release for Administration*, 7<sup>th</sup> Edition, 10pp.
- [6] Ministry of Health of Vietnam (2020), *Decision No. 4259/QĐ-BYT On The Issuance of Guidelines for Research and Application of Cells and Cell-based Products in Vietnam* (in Vietnamese).
- [7] F.A. Khan (ed.) (2022), *Stem Cell Production: Processes, Practices and Regulations*, Springer, Singapore, 277pp.
- [8] ISO (2015), *ISO 14644-1:2015 Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 1: Classification of Air Cleanliness by Particle Concentration*, International Organisation for Standardisation, 44pp.
- [9] ISO (2019), *ISO 14644-3:2019 Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 3: Test Methods*, International Organisation for Standardisation, 72pp.
- [10] USP (2013), *United States Pharmacopeia <71> Sterility Tests*.
- [11] USP (2022), *United States Pharmacopeia <63> Mycoplasma Tests*.
- [12] USP (2018), *United States Pharmacopeia <85> Bacterial Endotoxin Test*.
- [13] R.L. Wesselschmidt, P.H. Schwartz (2011), "The stem cell laboratory: Design, equipment, and oversight", *Methods Mol. Biol.*, **767**, pp.3-13, DOI: 10.1007/978-1-61779-201-4\_1.
- [14] FDA (2020), *Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)*, Guidance for Industry, FDI/ CBER, 56pp.
- [15] FDA (2011a), *Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products*, Guidance for Industry, FDA/CBER, 19pp.
- [16] FDA (2011b), *Current Good Tissue Practice (CGTP) and Current Good Manufacturing Practice (cGMP) for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based Products (HCT/PS)*, FDA/ CBER, 21 CFR Part 1271.

- [17] ISO (2018a), *ISO 20387:2018 Biotechnology - Biobanking - General Requirements for Biobanking*, International Organisation for Standardisation, 36pp.
- [18] FACT-JACIE (2021), *International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration*, 8<sup>th</sup> Edition, ver 8.1, Foundation for The Accreditation of Cellular Therapy - Joint Accreditation Committee ISCT-EBMT, 168pp.
- [19] National Assembly of Vietnam (2016), *Law on Pharmacy (Pharmaceutical Law)*, No. 105/2016/QH13 (in Vietnamese).
- [20] National Assembly of Vietnam (2024), *Law Amending and Supplementing a Number of Articles of The Pharmacy Law*, No. 44/2024/QH15 (in Vietnamese).
- [21] Government of Vietnam (2023), *Decree No. 96/2023/ND-CP on The Application of New Techniques, New Methods, and Clinical Trials in Medical Examination and Treatment*, issued on 30 December 2023 (in Vietnamese).
- [22] Ministry of Health of Vietnam (2023), *Circular No. 32/2023/TT-BYT on Good Practice for Testing of New Techniques, New Methods, or Medical Devices in Clinical Settings*, issued on 31 December 2023 (in Vietnamese).
- [23] Ministry of Health of Vietnam (2024), *Circular No. 43/2024/TT-BYT on The Establishment, Organisation, and Operation of Ethics Committees in Biomedical Research*, issued on 12 December 2024 (in Vietnamese).
- [24] Department of Science, Technology and Training - Ministry of Health (2025), “Workshop on developing national standards for cells and cell-derived products used in research”, <https://asttmoh.vn/hoi-thao-xay-dung-tieu-chuan-quoc-gia-cho-te-bao-va-san-pham-tu-te-bao-su-dung-trong-nghien-cuu/>, accessed 20 October 2024 (in Vietnamese).
- [25] C.T. Korch, E.M. Hall, W.G. Dirks, et al. (2021), “Human cell line authentication. standardization of short tandem repeat (STR) profiling”, ASN-0002, by American National Standards Institute - American Type Culture Collection Standards Development Organisation, <https://webstore.ansi.org/Standards/ATCC/ansiatccasn00022021>, accessed 1 September 2025.
- [26] S. Viswanathan, R. Ciccocioppo, J. Galipeau, et al. (2021), “Consensus international Council for Commonality in Blood Banking Automation-International Society for Cell & Gene Therapy statement on standard nomenclature abbreviations for the tissue of origin of mesenchymal stromal cells”, *Cytotherapy*, **23**, pp.1060-1063, DOI: 10.1016/j.jcyt.2021.04.009.
- [27] ISO (2018b), *ISO 20391-1:2018 Biotechnology - Cell Counting - Part 1: General Guidance on Cell Counting Methods*, International Organisation for Standardisation, 11pp.
- [28] WHO (2016), *WHO Good Manufacturing Practices for Biological Products*, Annex 2, TRS No. 999 (Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series No. 822), <https://www.who.int/publications/m/item/annex-2-trs-no-999-who-gmp-for-biological-products>, accessed 1 September 2025.
- [29] USP (2024), *United States Pharmacopeia <1046> Cell-based Advanced Therapies and Tissue-based Products*.
- [30] ISO (2021), *ISO 23033:2021 Biotechnology - Analytical Methods - General Requirements and Considerations for The Testing and Characterization of Cellular Therapeutic Products*, International Organisation for Standardisation, 42pp.
- [31] [https://dgda.portal.gov.bd/sites/default/files/files/dgda.portal.gov.bd/policies/12294140\\_ab98\\_4f7a\\_b168\\_6b848fbef08c/2022-05-17-03-27-16de5ff104ca5aeb43529ff46f8b27f3.pdf](https://dgda.portal.gov.bd/sites/default/files/files/dgda.portal.gov.bd/policies/12294140_ab98_4f7a_b168_6b848fbef08c/2022-05-17-03-27-16de5ff104ca5aeb43529ff46f8b27f3.pdf), accessed 20 October 2025.
- [32] FDA (2024a), *Summary Basis for Regulatory Action - REGENECYTE*, issued November, 2024, FDA/CBER, 17pp.
- [33] FDA (2023), *Summary Basis for Regulatory Action - OMISIRGE*, issued on 17 April, 2023, FDA/CBER, 21pp.
- [34] FDA (2024b), *Summary Basis for Regulatory Action - RYONCIL*, Issued December 18, 2024, FDA/CBER, 23pp.
- [35] A.H. Totten, A.J. Adams, H.K. Halas, et al. (2023), “Comparison of Five Commercial Molecular Assays for Mycoplasma Testing of Cellular Therapy Products”, *J. Clin. Microbiol.*, **61**, DOI: 10.1128/jcm.01498-22.
- [36] G.E. Leonov, L.R. Grinchevskaya, O.V. Makhnach, et al. (2025), “Safety assessment of stem cell-based therapies: Current standards and advancing frameworks”, *Cells*, **14(21)**, 1660, DOI:10.3390/cells14211660.
- [37] PMDA (2019), *Guidelines for Cell and Gene Therapy Products*, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan.
- [38] FDA (2024c), *Safety Testing of Human Allogeneic Cells Expanded for Use in Cell-based Medical Products - Draft Guidance for Industry*, FDA/CBER, 14pp.