

Vắc xin và công nghệ nền sản xuất vắc xin axit nucleic

PGS.TS Đinh Đoàn Long

Phó Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Một trong những thành tựu lớn nhất của y tế toàn cầu thế kỷ XX là đã đẩy lùi được nhiều dịch bệnh lây nhiễm (BLN) nguy hiểm nhờ sáng chế ra hai dòng dược phẩm chính là thuốc kháng sinh và vắc xin. Tuy vậy, thuốc kháng sinh chủ yếu hiệu quả cho điều trị BLN do vi khuẩn, còn với các BLN do virus thì giải pháp y học dự phòng từ dân cách xã hội, cách ly nguồn bệnh đến tiêm vắc xin tạo miễn dịch cộng đồng là giải pháp căn cơ, hệ thống nhất giúp ngăn ngừa dịch bệnh và bảo vệ sức khỏe mỗi người dân. Các nhà khoa học đã phát triển nhiều công nghệ sản xuất vắc xin khác nhau, nhưng công nghệ sản xuất vắc xin axit nucleic đang được hướng đến như một ưu tiên, đặc biệt trong bối cảnh đại dịch Covid-19 diễn biến phức tạp. Bài báo giúp giải đáp phần nào về công nghệ này.

Vắc xin và các loại công nghệ sản xuất vắc xin

Cơ thể người (giống nhiều động vật khác) có hệ miễn dịch giúp bảo vệ bản thân bằng cách nhận diện, ghi nhớ và phá hủy phần lớn các cấu trúc sinh học lạ xâm nhập vào cơ thể, trong đó có nhiều loại virus. Tuy vậy, thời gian để hoạt hóa hệ thống này ở người khỏe mạnh bình thường kéo dài khoảng 2-3 tuần kể từ khi bị lây nhiễm lần đầu (nguyên phát). Trong thời gian này, bệnh nhân thường biểu hiện các triệu chứng nhiễm bệnh (do phản ứng miễn dịch). Từ các lần tái nhiễm (thứ phát) trở đi, nhờ khả năng “ghi nhớ”, hệ miễn dịch sẽ được hoạt hóa nhanh và mạnh hơn nhiều để loại bỏ mầm bệnh, nhờ vậy triệu chứng bệnh thường không biểu hiện hoặc biểu hiện ở mức độ nhẹ hơn nhiều. Từ nguyên lý đó, tiêm chủng các vắc xin là quá trình giả lập lây nhiễm virus vào người bệnh trong lần lây nhiễm nguyên phát, nhưng thành phần vắc xin không có khả năng gây bệnh, qua đó hệ miễn dịch được hoạt hóa và trở nên có khả năng

nhận diện, ghi nhớ và đào thải virus ngay khi cơ thể bị tái nhiễm.

Trong phần lớn thế kỷ XX, việc điều chế vắc xin chủ yếu dựa trên 2 công nghệ chính là: 1) Vắc xin virus sống giảm độc lực và 2) Vắc xin virus bất hoạt. Cả 2 công nghệ này đều có bước nuôi và sản xuất virus trong điều kiện nghiêm ngặt, sau đó làm suy yếu hoặc gây chết chúng. Đến cuối thế kỷ XX, nhờ sự phát triển của công nghệ sinh học phân tử - tế bào, công nghệ vắc xin protein kháng nguyên bề mặt virus ra đời. Thành phần vắc xin lúc này chỉ mang một số phân đoạn protein bề mặt (lớp áo) của virus.

Mỗi khi được tiêm, những phân đoạn protein này sẽ “dạy” cơ thể cách nhận diện các virus nguyên vẹn giống như cách chúng ta dùng “dấu vân tay” trên chứng minh thư để nhận diện mỗi cá thể. Các công nghệ vắc xin trên đến nay được coi là truyền thống, có điểm chung là dùng thành phần protein bề mặt virus giả lập quá trình lây nhiễm tự nhiên.

Đầu thế kỷ XXI, công nghệ sản xuất vắc xin có bước ngoặt

rất lớn với sự ra đời của các vắc xin axit nucleic (mARN và ADN). Công nghệ vắc xin này có đặc trưng là bỏ qua bước tổng hợp và tinh sạch protein kháng nguyên bề mặt virus, mà thay vào đó lợi dụng chính các tế bào người được tiêm vắc xin làm “nhà máy” để tự sản sinh các protein kháng nguyên này (bắt chước cơ chế trình diện kháng nguyên tự nhiên của hệ miễn dịch), qua đó giúp đáp ứng miễn dịch diễn ra nhanh, hiệu quả cao.

Ưu điểm nổi trội của công nghệ vắc xin mARN và ADN là thời gian nghiên cứu và phát triển vắc xin được rút ngắn đáng kể, nhất là khi có sự phối hợp của công nghệ tin - miễn dịch (immunoinformatics) và công nghệ ADN tái tổ hợp (recombinant DNA technology) cho phép sàng lọc, dự đoán và sản xuất nhanh các trình tự mARN và ADN mã hóa kháng nguyên của các biến chủng mới. Nhờ vậy, với mỗi biến thể virus, có thể phát triển được vắc xin đặc hiệu sẵn sàng cho thử nghiệm dược lý chỉ trong vài tuần. Ngoài công nghệ tin - miễn dịch, sự thành công của các vắc

xin axit nucleic gần đây còn nhờ các công nghệ phụ trợ như công nghệ vật liệu nano giúp mang các phân tử mRNA và ADN vượt hàng rào miễn dịch đi vào các tế bào đích của cơ thể.

Các vắc xin phòng chống Covid-19 đã được cấp phép và sử dụng trên thế giới thời gian qua phản ánh đầy đủ các công nghệ sản xuất vắc xin hiện có, như vắc xin mRNA (của Moderna và Pfizer/Nbitech), vắc xin ADN (của AstraZeneca, Johnson & Johnson), vắc xin protein kháng nguyên bề mặt virus (Sputnik V của Nga) hay vắc xin virus bất hoạt (Sinovax của Trung Quốc).

Ưu thế và bất cập của từng công nghệ sản xuất vắc xin

Trong số 4 công nghệ sản xuất vắc xin (virus sống giảm độc lực, virus bất hoạt, vắc xin protein kháng nguyên virus, vắc xin axit nucleic), các vắc xin axit nucleic (mRNA và ADN) là thế hệ mới và các vắc xin Covid-19 của Pfizer hoặc Moderna (vắc xin mRNA) và AstraZeneca hoặc Johnson & Johnson (vắc xin ADN) lần đầu tiên được phê chuẩn cho tiêm chủng đại trà trên thế giới. Để phòng chống BLN có thể nói tất cả các vắc xin, dù được sản xuất theo công nghệ nào, đều có thể đáp ứng và hiệu quả miễn dịch cuối cùng tương tự nhau. Tuy vậy, về quá trình nghiên cứu phát triển và sản xuất thì mỗi công nghệ có ưu thế và mặt hạn chế riêng.

Các công nghệ vắc xin truyền thống đã được kiểm chứng lâu dài về tính an toàn, hiệu quả, có quy trình quản lý và sản xuất sẵn có, nhưng lại cần thời gian nghiên cứu và thử nghiệm dài mỗi khi xuất hiện virus mới hoặc biến chủng mới (những biến chủng có thể làm vô hiệu vắc xin đã được

phát triển trước đó).

Các vắc xin axit nucleic có ưu thế vượt trội (nhờ công nghệ tin - miễn dịch và công nghệ ADN tái tổ hợp) giúp rút ngắn thời gian nghiên cứu phát triển đáng kể, rất phù hợp để thích ứng với các biến chủng mới. Về lý thuyết thì các vắc xin axit nucleic cũng an toàn, hiệu quả không kém các vắc xin truyền thống, nhưng dù sao đây vẫn là những vắc xin mới, cần thêm thời gian nhiều năm để có thể tổng kết về hiệu quả, tính an toàn và đánh giá kinh tế y tế sau lần đầu tiên được sử dụng cho phòng chống đại dịch Covid-19 hiện nay. Giống như mọi công nghệ mới, việc đầu tư hệ thống sản xuất mới cũng là một hạn chế. Tuy nhiên, thành công của các vắc xin axit nucleic trong phòng tránh dịch bệnh Covid-19 đến nay phần nào cho thấy việc phát triển công nghệ vắc xin axit nucleic là một xu hướng tất yếu.

Việt Nam bước đầu làm chủ công nghệ sản xuất vắc xin axit nucleic

Để đẩy lùi các dịch bệnh virus nói chung và đại dịch Covid-19 nói riêng, giải pháp giãn cách xã hội và cách ly nguồn là giải pháp có tính hệ thống hơn cả, đồng thời là cách thức phòng tránh bệnh hiệu quả nhất khi chưa có vắc xin. Song, giải pháp này ít nhiều ảnh hưởng đến đời sống kinh tế - xã hội, đặc biệt trong bối cảnh nền kinh tế toàn cầu và tự do thương mại ngày càng gia tăng.

Để đời sống kinh tế - xã hội của mỗi quốc gia và thế giới trở lại bình thường, việc tiêm vắc xin cho phần lớn người dân là giải pháp căn cơ, lâu dài, phù hợp với các bài học nhân loại đã nhận được từ các đại dịch trước kia trên thế giới. Tuy vậy, Covid-19 vẫn là một đại dịch đặc biệt, ngoài

tốc độ lây lan rất nhanh, một số lượng lớn người mang mầm bệnh không biểu hiện triệu chứng, tốc độ biến chủng virus cao, dẫn đến nguy cơ kháng vắc xin (người đã tiêm vắc xin hoặc mắc bệnh vẫn có thể mắc lại do biến chủng mới) hiện hữu. Trong bối cảnh đó, công nghệ vắc xin axit nucleic cho phép phản ứng nhanh với các biến chủng là giải pháp vừa có tính căn cơ, vừa có tính lâu dài để đảm bảo phòng tránh các biến chủng mới có thể nguy hiểm hơn trong tương lai.

Đối với Việt Nam, có thể nói, trong lịch sử chưa bao giờ nước ta có sự chủ động cao trong phòng chống một dịch BLN bằng các giải pháp đồng bộ, hệ thống như với đại dịch Covid-19. Có được điều này là nhờ sự chỉ đạo sáng suốt, quyết liệt của Chính phủ, sự tuân thủ nghiêm túc và nhận thức cao của nhân dân. Ngoài ra, Bộ Y tế, Bộ Khoa học và Công nghệ đã chỉ đạo các tổ chức khoa học tích cực trong triển khai nghiên cứu sản xuất và thử nghiệm vắc xin “made by Vietnam” từ sớm.

Đến nay, đã có 4 loại vắc xin phòng chống Covid-19 “made by Vietnam” được các tổ chức khoa học trong nước báo cáo. Vắc xin Nanocovax (một vắc xin protein tái tổ hợp) do Công ty Cổ phần công nghệ sinh học dược Nanogen phát triển đã vượt qua các bước thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I; giai đoạn 2 đã tiêm thử nghiệm mũi một với 560 người, ngày 26/3/2021 bắt đầu tiêm mũi thứ 2. Kết quả bước đầu cho thấy, vaccine Nanocovax an toàn với người được tiêm, có khả năng sinh kháng thể cao và chống lại được virus SARS-CoV-2, kể cả biến chủng mới của Anh. Dự kiến đầu tháng 5/2021 sẽ bắt đầu tiêm thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3. Vắc xin Covivac (vắc xin virus bất



Tiêm thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I vắc xin Nanocovax cho tình nguyện viên.

hoạt và protein kháng nguyên bề mặt virus) của Viện Vắc xin và sinh phẩm y tế (IVAC) đang thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I. Vắc xin của Công ty Vabiotech (vắc xin virus bất hoạt và protein kháng nguyên bề mặt virus) cơ bản đã hoàn thành nghiên cứu tiền lâm sàng trên động vật, dự kiến giữa tháng 4 sẽ bắt đầu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I. Riêng Trung tâm Polyvac còn đang tiếp tục nghiên cứu tạo chủng để phục vụ sản xuất vaccine Covid-19, đây cũng là vắc xin virus bất hoạt và protein kháng nguyên bề mặt virus.

Theo tiến độ này, nếu các kết quả thử nghiệm lâm sàng tích cực, thì vào năm 2022, các vắc xin phòng chống Covid-19 “made by Vietnam” có thể được đưa vào tiêm chủng đại trà. Đây là một bước tiến lớn trong việc Việt Nam tự sản xuất và cung ứng vắc xin nội địa. Thời gian cả nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng vắc xin tính từ khi dịch bệnh xuất hiện cũng rất ngắn (khoảng 24 tháng), được xem là kỷ lục chưa từng có

về thời gian.

Mặc dù vậy, đến nay Việt Nam chưa có nghiên cứu phát triển vắc xin mRNA hay ADN nào được triển khai và báo cáo. Để phát triển vắc xin này cần có công nghệ nền tương ứng với 4 bước:

Một là, công nghệ tin - sinh (tin - miễn dịch) giúp sàng lọc và dự đoán nhanh các trình tự gen và/hoặc mRNA mã kháng nguyên đặc hiệu virus và các biến chủng của chúng.

Hai là, công nghệ ADN tái tổ hợp để tạo các cấu trúc vectơ làm khuôn tổng hợp nhanh các mRNA/ADN hiệu suất cao. Thực chất đây là một “cỗ máy phân tử” cho phép tổng hợp bất cứ phân tử mRNA/ADN ứng viên nào mỗi khi được công nghệ tin - miễn dịch tìm ra.

Ba là, công nghệ tổng hợp axit nucleic không dùng tế bào giúp dễ dàng mở rộng quy mô sản xuất và biến đổi hóa học axit nucleic vượt qua các hàng rào miễn dịch tự nhiên nhằm nâng cao hiệu quả của vắc xin.

Bốn là, công nghệ tinh sạch và bao gói axit nucleic làm vắc xin thành phẩm.

Trong 4 bước nêu trên thì bước 4 (bước cuối) là một quy trình được chuẩn hóa, về nguyên tắc, có thể áp dụng cho mọi sản phẩm mRNA. Ba bước đầu tiên là công nghệ nền giúp đáp ứng nhanh với các biến chủng.

Đến nay, nhóm nghiên cứu liên ngành của Đại học Quốc gia Hà Nội là sinh - y - dược của Trường Đại học Y Dược và nhóm tin - sinh của Trường Đại học Công nghệ đã hoàn thành việc thiết lập các công nghệ nền này, xuất phát từ “cỗ máy phân tử” có nguồn gốc từ adenovirus và alphavirus (nhưng đã được làm mất hoàn toàn hoạt động sống của virus); tình cờ đây cũng là hệ thống tương tự được các hãng Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Johnson&Johnson sử dụng cho phát triển và sản xuất các vắc xin axit nucleic của họ. Các nhóm nghiên cứu này sẽ tập trung ứng dụng 4 công nghệ nền theo các công đoạn của quá trình phát triển và thử nghiệm vắc xin mRNA gồm: tin - miễn dịch, công nghệ ADN tái tổ hợp, công nghệ tổng hợp và bọc hệ mang mRNA/ADN đối với một số biến thể Covid-19 được phân lập và báo cáo xuất hiện ở Việt Nam, thử nghiệm trên mô hình động vật thí nghiệm tuân thủ các yêu cầu về phát triển và thử nghiệm vắc xin của Tổ chức Y tế thế giới và của Bộ Y tế