

ĐỘI NGŨ KHOA HỌC CỦA ĐHQGHN SẴN SÀNG CHUYỂN GIAO CÔNG NGHỆ NỀN SẢN XUẤT VACCINE mRNA PHẢN ỨNG NHANH VỚI CÁC BIẾN THỂ COVID-19

↳ KIỀU TRANG

TRONG NHỮNG NGÀY GẦN ĐÂY, VIỆT NAM ĐÃ TIẾN HÀNH TIÊM VẮC XIN CHO MỘT SỐ LỰC LƯỢNG CÁN BỘ THAM GIA PHÒNG CHỐNG DỊCH COVID-19. ĐÂY LÀ NGUỒN VACCINE NHẬP KHẨU TỪ NƯỚC NGOÀI. CÙNG VỚI ĐÓ, MỘT SỐ CHUYÊN GIA CÙNG CÁC DOANH NGHIỆP ĐANG TIẾN HÀNH THỬ NGHIỆM ĐỂ LÀM CHỦ CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT VACCINE NỘI ĐỊA. ĐỂ CÓ THÊM NHỮNG THÔNG TIN VỀ NỘI DUNG NÀY, CHÚNG TÔI ĐÃ CÓ CUỘC TRAO ĐỔI VỚI PGS.TS. ĐÌNH ĐOÀN LONG - PHÓ HIỆU TRƯỞNG TRƯỜNG ĐH Y DƯỢC, ĐHQGHN:

CÁC CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT VACCINE

- Thưa PGS Đình Đoàn Long, có những giải pháp nào cho phòng chống bệnh lây nhiễm (viết tắt là BLN) do virus gây ra?

Một trong những thành tựu lớn nhất của y tế toàn cầu thế kỷ XX là đã đẩy lùi được nhiều dịch BLN nguy hiểm với sự phát minh và sáng chế ra hai dòng dược phẩm chính là thuốc kháng sinh và vaccine.

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 giãn cách xã hội, cách ly nguồn bệnh đến tiêm vaccine 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. Bên cạnh đó, một số giải pháp ít phổ biến hơn như sử dụng các thuốc ức chế virus cũng góp phần phòng chống và điều trị BLN do virus như viêm gan B, herpes, cúm H5N1, v.v.

- Cơ chế để việc tiêm chủng hạn chế sự lây lan của virus là gì thưa ông?

Cơ thể người (giống nhiều động vật khác) có hệ miễn dịch giúp bảo vệ cơ thể bằng cách nhận diện, ghi nhớ và phá hủy phần lớn các cấu trúc sinh học lạ xâm nhập 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 vaccine là quá trình giả lập lây nhiễm virus vào người bệnh trong lần lây nhiễm nguyên phát, nhưng thành phần vaccine 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.

- Có các loại công nghệ sản xuất vaccine nào thưa ông?

Trong phần lớn thế kỷ XX, việc điều chế vaccine chủ yếu dựa trên 2 công nghệ chính là Vaccine virus sống giảm độc lực và Vaccine virus bất hoạt. Cả hai 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 Vaccine 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 vaccine 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.

Ưu điểm của các công nghệ này đến nay là ở nhiều quốc gia trên thế giới đã sẵn có các dây chuyền sản xuất, đã quen các quy trình quản lý, vận hành theo tiêu chuẩn ngành dược (GPP, GMP). Nhưng nhược điểm của các công nghệ truyền thống là quá trình phát triển vaccine mới thường kéo dài. Đối với mỗi biến chủng cần ít nhất nhiều tháng thậm chí nhiều năm để phát triển được vaccine đặc hiệu. Trong quy trình sản xuất vaccine có bước sản xuất và tinh sạch protein vi khuẩn /virus được coi là nghiêm ngặt, phức tạp, cần thời gian dài mỗi khi cần mở rộng sản xuất để nâng cao sản lượng.

Đầu thế kỷ XXI, công nghệ sản xuất vaccine có bước ngoặt rất lớn với sự ra đời của các Vaccine axit nucleic (mARN và ADN). Công nghệ vaccine axit nucleic 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 vaccine 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.

- Với sự phát triển của công nghệ sản xuất vaccine thì hẳn Vaccine axit nucleic (mARN và ADN) có những ưu điểm gì?

Ưu điểm nổi trội của công nghệ vaccine mARN và ADN này là thời gian nghiên cứu và phát triển vaccine được rút ngắn đáng kể, nhất là khi có sự phối hợp của công nghệ tin - miễn dịch (immunofomatics) 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 vaccine đặc hiệu sẵn sàng cho thử nghiệm được lý chỉ trong vài tuần. Như vậy sẽ rút ngắn được thời gian nghiên cứu phát triển vaccine mới nhiều lần về thời gian. Ngoài công nghệ tin - miễn dịch, sự thành công của các vaccine axit nucleic gần đây còn nhờ các công nghệ phụ trợ như công nghệ vật liệu nano giúp mang các phân tử mARN và ADN vượt hàng rào miễn dịch đi vào các tế bào đích của cơ thể.

Các vaccine 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 vaccine hiện có, như vaccine mARN (của Moderna và Pfizer/Nbitech), vắc xin ADN (của AstraZeneca, Johnson & Johnson), vaccine protein kháng nguyên bề mặt virus (Sputnik V của Nga) hay vaccine virus bất hoạt (Sinovax của Trung Quốc).

- PGS có thể chia sẻ rõ hơn về những ưu thế và bất cập của từng công nghệ sản xuất vaccine?

Như đã nêu theo mô hình phân loại ở trên, trong số 4 công nghệ vaccine (virus sống giảm độc lực, virus bất hoạt, vaccine protein kháng nguyên virus, vaccine axit nucleic), các vaccine axit nucleic (mARN và ADN) là thế hệ mới và các vaccine Covid-19 vừa rồi của Pfizer hoặc Moderna (vaccine mARN) và AstraZeneca hoặc Johnson & Johnson (vaccine 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 vaccine, dù được sản xuất theo công nghệ nào, đều có thể gây 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 vaccine 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 vaccine đã được phát triển trước đó).

Các vaccine axit nucleic có ưu thế vượt trội (nhờ công nghệ tin - sinh 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 vaccine axit nucleic cũng an toàn, hiệu quả không kém các vaccine truyền thống, nhưng dù sao đây vẫn là những vaccine 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 vaccine axit nucleic trong phòng tránh dịch bệnh Covid-19 đến nay phần nào cho thấy việc phát triển công nghệ vaccine axit nucleic là một xu hướng tất yếu.

Việt Nam chúng ta nên chủ động tiếp cận công nghệ này vì những ưu thế riêng biệt của nó. Ngoài ra, để chủ động chuẩn bị cho các biến thể Covid-19 và cả các dịch bệnh có thể có trong tương lai, việc phối hợp các công nghệ bổ sung cho nhau là giải pháp có tính toàn diện hơn cả.

CÔNG NGHỆ VACCINE AXIT NUCLEIC CHO PHÉP PHẢN ỨNG NHANH VỚI CÁC BIẾN CHỨNG

- Trong bối cảnh thế giới đang phải chống lại đại dịch covid-19 thì vaccine có ý nghĩa thế nào thưa PGS?

Như đề cập ở trên, 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 bệnh (mở rộng sáng tạo thành giải pháp "5 K" hiện nay ở nước ta) là giải pháp có tính hệ thống hơn cả, đồng thời là cách thức phòng tránh bệnh hiệu quả nhất khi chưa có vaccine. 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 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 vaccine (người đã tiêm vaccine hoặc mắc bệnh vẫn có thể mắc lại do biến chủng mới) hiện hữu.

Trong bối cảnh đó, công nghệ vaccine 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.

- Ở Việt Nam, bên cạnh việc nhập khẩu nguồn vaccine từ nước ngoài thì xuất hiện một số đơn vị tiến hành sản xuất vaccine "made by Việt Nam". Theo các quy trình của việc sản xuất hiện nay thì dự kiến bao lâu nữa Việt Nam sẽ có vaccine nội địa?

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 lần này. 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 Công nghệ đã chỉ đạo các tổ chức khoa học tích cực trong triển khai nghiên cứu sản xuất và thử nghiệm vaccine "made by Việt Nam" từ sớm.

Đến nay, đã có 4 loại vaccine "made by Việt Nam" được các tổ chức khoa học trong nước báo cáo. Trong số đó, Vaccine Nanocovax (một vaccine protein tái tổ hợp) do Cty Sinh học dược Nanogen phát triển đã đánh giá giữa Kỳ giai đoạn III, đang chờ Bộ Y tế cấp phép sử dụng khẩn cấp. Các vaccine còn lại của các công ty Vabiotech, IVAC và Polyvac (các vaccine virus bất hoạt và protein kháng nguyên bề mặt virus) đang được tiếp tục nghiên cứu, phát triển, bước đầu đã có kết quả..

Theo tiến độ này, nếu các kết quả thử nghiệm lâm sàng tích cực, thì vào năm 2022, các vắc xin "made by Việt Nam" 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 vaccine 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 kỳ lục chưa từng có về thời gian.

Mặc dù vậy, đến nay Việt Nam chúng ta chưa có nghiên cứu phát triển vaccine mARN hay ADN nào được triển khai và báo cáo.

ĐHQGHN LÀM CHỦ ĐƯỢC 3 BƯỚC CỦA CÔNG NGHỆ NỀN ĐỂ SẢN XUẤT VACCINE mARN

- Được biết PGS đã có những nghiên cứu và quan tâm từ lâu liên quan đến vaccine mARN. Ông có thể chia sẻ rõ hơn về điều này?

ĐHQGHN là một tổ chức đại học đa ngành với nhiều cán bộ nghiên cứu trẻ được đào tạo bài bản thời gian dài ở nhiều nước phát triển hàng đầu thế giới trong 30 năm qua.

Lĩnh vực công nghệ liên ngành sinh - y - dược được quan tâm phát triển từ rất sớm ở các trường thành viên, như công nghệ tin-sinh, vật liệu mới tại Trường Đại học Công nghệ, công nghệ gen, tế bào, công nghệ nano sinh học tại Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, công nghệ vi sinh tại Viện Vi sinh vật và Công nghệ Sinh học.

Vậy nên, Trường Đại học Y Dược, ĐHQGHN với đơn vị tiền thân trước đây được thành lập và bắt đầu đi vào hoạt động từ năm 2012, như một lẽ tự nhiên ưu tiên các hướng nghiên cứu phù hợp nền tảng sẵn có. Từ năm 2014, một nhóm nghiên cứu tại Trường Đại học Y Dược đã quan tâm phát triển các công nghệ nền phục vụ sản xuất vaccine axit nucleic nói chung và vaccine mARN nói riêng.

- Phát triển vaccine axit nucleic cần có điều kiện gì, thưa ông?

Để phát triển vaccine axit nucleic cần có công nghệ nền tương ứng với 4 bước của quá trình sản xuất:

1) Công nghệ tin-sinh (tin - miễn dịch) giúp sàng lọc và dự đoán nhanh các trình tự gen và/hoặc mARN mã kháng nguyên đặc hiệu virut và các biến chủng của chúng.

2) Công nghệ ADN tái tổ hợp để tạo các cấu trúc vectơ làm khuôn tổng hợp nhanh các mARN/ADN hiệu suất cao. Đây bản chất là một "cỗ máy phân tử" cho phép tổng hợp bất cứ phân tử mARN/ADN ứng viên nào mỗi khi được công nghệ tin-miễn dịch tìm ra.

3) Công nghệ tổng hợp axit nucleic không dùng tế bào giúp dễ dàng mở rộng qui 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 vaccine.

4) Công nghệ tinh sạch và bao gói axit nucleic làm vaccine thành phẩm.

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

Đến nay, tại ĐHQGHN nhóm nghiên cứu liên ngành sinh-y-dược tại Trường Đại học Y Dược và nhóm tin-sinh tại 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 adenovirut và alphavirut (nhưng đã được làm mất hoàn toàn hoạt động sống của virut); 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 vaccine axit nucleic của họ theo các báo cáo chúng tôi thu thập được.

Tuy vậy, cũng phải nói rằng mối quan tâm trước đây (giai đoạn 2015 - 2016) của chúng tôi không phải các BLN mà dành cho một số dòng tế bào ung thư. Hướng nghiên cứu này gặp nhiều khó khăn không nhỏ là chi phí nghiên cứu lớn, những dòng tế bào ung thư theo mô hình phòng thí nghiệm thường là những biến thể rất khác về sức sống, đặc tính so với các dòng tế bào ung thư trên bệnh nhân, thế nên thực sự các công nghệ nền chúng tôi đã phát triển đã bị "quên lãng" một thời gian do phải tập trung hoàn thành các dự án nghiên cứu khác phù hợp với ưu tiên của các quỹ tài trợ nghiên cứu. Các công nghệ nền này giờ hoàn toàn có thể sẵn sàng chuyển giao cho mục đích phát triển và sản xuất vắc xin mARN cho Covid-19 nói riêng và các BLN khác ở Việt Nam trong tương lai.

- Nhóm nghiên cứu của PGS có định hướng gì để góp phần vào công cuộc phòng chống Covid-19 của Việt Nam?

Chúng tôi sẽ tập trung ứng dụng 4 công nghệ nền theo các công đoạn của quá trình phát triển và thử nghiệm vaccine mARN gồm: tin - miễn dịch, công nghệ ADN tái tổ hợp, công nghệ tổng hợp và bọc hệ mang mARN / ADN đối với một số biến thể Covid-19 được phân lập và báo cáo xuất hiện ở Việt Nam và thử nghiệm trên mô hình động vật thí nghiệm tuân thủ các yêu cầu về phát triển và thử nghiệm vaccine của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và của Bộ Y tế Việt Nam.

Nhóm nghiên cứu tại ĐHQGHN không đầu tư cho bước sản xuất thử nghiệm mà sẽ chuyển giao cho các doanh nghiệp có kinh nghiệm sản xuất trong lĩnh vực này để quá trình nghiên cứu, phát triển vaccine của cả hệ thống trong nước được rút ngắn, tiết kiệm và hiệu quả.

Trân trọng cảm ơn PGS!

