

NHÓM KHÁNG SINH MỚI HOẠT ĐỘNG CHỐNG LẠI NHIỀU LOẠI VI KHUẨN

TS Nguyễn Thị Thanh Vân¹, Nguyễn Văn Long²

¹Đại học Uppsala, Thụy Điển

²Công ty Dược mỹ phẩm Thanh Trang, Hà Nội

Gần đây, các nhà khoa học thuộc Viện Wistar (Hoa Kỳ) đã phát hiện ra một nhóm hợp chất mới, là sự kết hợp độc đáo trong việc tiêu diệt trực tiếp các vi khuẩn kháng thuốc cùng với một phản ứng miễn dịch nhanh chóng để chống lại sự kháng thuốc (AMR). Phát hiện này đã được công bố trên Tạp chí *Nature* số 589 tháng 12/2020.

Mối nguy kháng kháng sinh

Thuốc kháng sinh đã tạo ra một cuộc cách mạng trong y học hiện đại và tạo điều kiện thuận lợi cho những tiến bộ trong cấy ghép, hóa trị và phẫu thuật, đồng thời giảm đáng kể tỷ lệ mắc và tử vong với các bệnh truyền nhiễm. Nhu cầu sử dụng kháng sinh trong chăm sóc sức khỏe ngày càng tăng thể hiện rõ qua mức tiêu thụ toàn cầu. Cụ thể, từ năm 2000 đến năm 2015, lượng tiêu thụ kháng sinh tính theo liều xác định hàng ngày (DDD) đã tăng 65% (từ 21,1 lên 34,8 tỷ DDD) và tỷ lệ tiêu thụ thuốc kháng sinh tăng 39% (từ 11,3 lên 15,7 DDD/1.000 dân mỗi ngày) [1]. Bên cạnh việc chăm sóc sức khỏe con người, kháng sinh còn được sử dụng để phòng ngừa và điều trị bệnh cho động vật, sản xuất thực phẩm trong ngành nông nghiệp và nuôi trồng thủy sản, cũng như để thúc đẩy tăng trưởng ở động vật khỏe mạnh. Bên cạnh các lợi ích, việc sử dụng rộng rãi kháng sinh đã làm gia tăng tình trạng kháng thuốc. Điều này dẫn đến sự xuất hiện của các mầm bệnh đa kháng thuốc trên diện rộng (XDR) như *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem (CRE), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* và *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA).

Nhiều nghiên cứu cho thấy, các mầm bệnh kháng thuốc đã được tìm thấy ở nhiều quốc gia trên thế giới. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các quốc gia về tỷ lệ AMR phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: mức độ tiêu thụ kháng sinh, khả năng tiếp cận nước sạch, điều kiện vệ sinh, bao phủ tiêm chủng, sự sẵn có và tiếp cận với các sản phẩm, dịch vụ y tế chất lượng cao... Mặt khác, việc gia tăng du lịch quốc tế cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc lây lan mầm bệnh kháng thuốc. Trên toàn cầu, bệnh viêm phổi do *Escherichia coli* và *Klebsiella* kháng cephalosporin thế hệ thứ 3 ước tính gây ra 3,7-6,4 triệu ca nhiễm trùng đường máu và 28,9-50,1 triệu ca nhiễm trùng nặng; các chủng kháng carbapenem gây ra 0,4 đến 0,5 triệu ca nhiễm trùng đường máu và 2,7 đến 3,1

triệu ca nhiễm trùng nghiêm trọng trong năm 2014 [2].

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã tuyên bố AMR là 1 trong 10 mối đe dọa sức khỏe toàn cầu chống lại loài người. Ước tính vào năm 2050, các bệnh nhiễm trùng kháng thuốc kháng sinh có thể cướp đi sinh mạng của 10 triệu người mỗi năm và tạo ra gánh nặng tích lũy khoảng 100.000 tỷ USD cho nền kinh tế toàn cầu. Tình trạng này đang tăng lên mức nguy hiểm ở tất cả các nơi trên thế giới. Các cơ chế kháng thuốc mới đang xuất hiện và lan rộng trên toàn cầu, đe dọa khả năng điều trị các bệnh truyền nhiễm thông thường. Danh sách các bệnh nhiễm trùng ngày càng tăng, như: viêm phổi, lao, nhiễm độc máu, bệnh lậu... và đôi khi gây khó khăn trong điều trị vì thuốc kháng sinh ngày càng kém hiệu quả [3, 4].

Sự ra đời của kháng sinh miễn dịch tác dụng kép

PGS Farokh Dotiwala đang làm việc tại Viện Wistar (Hoa Kỳ), chuyên ngành vaccine và miễn dịch cho biết, họ đã thực hiện một chiến lược kép để phát triển các phân tử mới có thể tiêu diệt các bệnh nhiễm trùng khó điều trị, đồng thời tăng cường phản ứng miễn dịch tự nhiên. Farokh Dotiwala và các cộng sự đã nghiên cứu và xác định một thế hệ kháng sinh mới được đặt tên là kháng sinh miễn dịch tác dụng kép (DAIA) [5].

Các loại thuốc kháng sinh hiện có hầu hết nhắm vào các chức năng cần thiết của vi khuẩn, bao gồm tổng hợp axit nucleic, protein, màng tế bào và các quá trình trao đổi chất. Tuy nhiên, vi khuẩn có thể kháng thuốc bằng cách làm biến đổi mục tiêu mà kháng sinh hướng tới, làm bất hoạt thuốc hoặc bơm tống thuốc ra ngoài [4].

Theo F. Dotiwala, phân tích việc kích hoạt hệ thống miễn dịch để tấn công đồng thời vi khuẩn trên hai mục tiêu khác nhau sẽ cho hiệu quả cao hơn và giảm thiểu sự kháng thuốc của vi khuẩn. Ông và các đồng nghiệp đã tập trung nghiên cứu quá trình trao đổi chất cần thiết ở các vi khuẩn, nhằm mục tiêu hướng tới sự phát triển của chất kháng kháng sinh. Đây là quá trình methyl-D-

erythritol phosphate (MEP), chịu trách nhiệm sinh tổng hợp isoprenoids - các phân tử cần thiết cho sự tồn tại của tế bào ở hầu hết các vi khuẩn gram âm và ký sinh trùng sốt rét [3, 5]. Mục tiêu thí nghiệm nhắm đến enzym IspH, một enzym thiết yếu trong sinh tổng hợp isoprenoid, để ngăn chặn quá trình sinh tổng hợp isoprenoid và có tác dụng tiêu diệt vi khuẩn. Với sự hiện diện rộng rãi của IspH trong thế giới vi khuẩn như vi khuẩn gram âm, vi khuẩn mycobacteria (nhóm bao gồm vi khuẩn gây bệnh lao) và một số động vật nguyên sinh nhất định, như Plasmodium falciparum (vi sinh vật gây bệnh sốt rét), cách tiếp cận này hướng mục tiêu đến nhiều loại vi khuẩn khác nhau [3, 4] (hình 1).

Hình 1 cho thấy, con đường đặc hiệu của vi khuẩn sử dụng enzyme IspH để phân hủy phân tử (E)-4-hydroxy-3-methyl-but-2-enyl pyrophosphate (HMBPP) thành isopentenyl diphosphate (IPP) và dimethylallyl diphosphate (DMAPP). Bước tiếp theo, các phân tử isoprenoid được tổng hợp, chúng có vai trò thiết yếu trong việc tổng hợp thành tế bào vi khuẩn và sinh năng lượng (hình 1A). Khi vào bên trong vi khuẩn (hình 1B), chất ức chế này tách ra khỏi nhóm TPP và nhắm mục tiêu vào IspH, ức chế IspH để ngăn chặn tổng hợp isoprenoid và dẫn giết chết vi khuẩn; đồng thời cũng kích hoạt hệ miễn dịch thông qua dimethylallyl diphosphate (HMBPP) trong tế bào. Khi nồng độ HMBPP trong tế bào người bị nhiễm vi khuẩn tăng lên, sẽ bị phát hiện bởi các thụ thể T Vγ9Vδ2 thông qua các thụ thể BTN3A1 và BTN2A1. Tế bào T được kích hoạt, tăng sinh và giải phóng các phân tử có khả năng giết chết tế bào bị nhiễm vi khuẩn. Các

phân tử tín hiệu này được gọi là cytokine [3].

Do các chất ức chế IspH có sẵn trước đây rất khó xâm nhập qua màng tế bào vi khuẩn, PGS Dotiwala đã hợp tác với nhà hóa học dược phẩm là GS.TS Joseph Salvino - Trung tâm Ung thư (Viện Wistar) để xác định và tổng hợp các chất ức chế IspH mới có thể xâm nhập vào bên trong vi khuẩn. Phương pháp này tạo ra thứ được gọi là tiền chất (trong trường hợp này là dẫn xuất este của chất ức chế) có thể được tế bào hấp thụ dễ dàng, sau đó chuyển hóa thành chất có hoạt tính. Nhóm nghiên cứu đã chứng minh rằng, các chất ức chế IspH có tác dụng kích thích hệ thống miễn dịch với hoạt tính tiêu diệt vi khuẩn mạnh hơn, đặc hiệu hơn so với các kháng sinh tốt nhất hiện nay khi thử nghiệm *in vitro* trên các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh được phân lập lâm sàng, bao gồm một loạt các vi khuẩn gram âm và gram dương. Trong các mô hình tiền lâm sàng về nhiễm vi khuẩn gram âm, tác dụng diệt khuẩn của các chất ức chế IspH vượt trội hơn so với các kháng sinh truyền thống. Tất cả các hợp chất thử nghiệm được chứng minh là không độc hại đối với tế bào của con người.

Nhóm tác giả tin rằng, chiến lược sáng tạo này của DAIA có thể tạo ra một bước ngoặt trong cuộc chiến chống lại sự kháng kháng sinh, tạo ra sức mạnh tổng hợp giữa việc kết hợp khả năng tiêu diệt trực tiếp của kháng sinh và sức mạnh tự nhiên của hệ thống miễn dịch

TÀI LIỆU THAM KHẢO

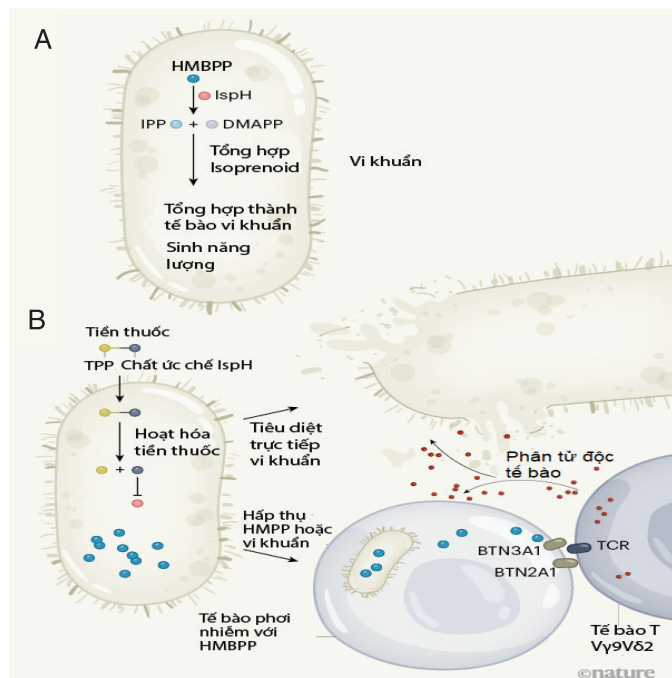
[1] E.Y. Klein, T.P. Van Boeckel, E.M. Martinez, S. Pant, S. Gandra, S.A. Levin, et al. (2018), "Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**(15), pp.3463-3470.

[2] E. Temkin, N. Fallach, J. Almagor, B.P. Gladstone, E. Tacconelli, Y. Carmeli (2018), "Estimating the number of infections caused by antibiotic-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in 2014: a modelling study", *Lancet Global Health*, **6**(9), pp.e969-e979.

[3] The Wistar Institute (2020), "New class of antibiotics active against a wide range of bacteria: Dual-acting immuno-antibiotics block an essential pathway in bacteria and activate the adaptive immune response", *ScienceDaily*, www.sciencedaily.com/releases/2020/12/201223125759.htm.

[4] <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03660-z>.

[5] Kumar Sachin Singh, Rishabh Sharma, Poli Adi Narayana Reddy, Prashanthi Vonteddu, Madeline Good, Anjana Sundarajan, Hyeree Choi, Kar Muthumani, Andrew Kossenkov, Aaron R. Goldman, Hsin-Yao Tang, Maxim Totrov, Joel Cassel, Maureen E. Murphy, Rajasekharan Somasundaram, Meenhard Herlyn, Joseph M. Salvino, Farokh Dotiwala (2021), "IspH inhibitors kill Gram-negative bacteria and mobilize immune clearance", *Nature*, **589**, pp.597-602.



Hình 1. Sự phát triển của kháng sinh miễn dịch.