

## Vắc xin mRNA và tiềm năng phát triển

Vắc xin mRNA hiện đang được xem như phương thức chính để vượt qua Covid-19. Tuy nhiên ít ai biết rằng, công nghệ vắc xin mRNA ban đầu lại được phát triển cho các căn bệnh khác như ung thư. Tiềm năng của vắc xin mRNA là bản chất của sự đổi mới, nó không phải là một sáng chế mà là tìm ra tiềm năng ở nhiều thứ và kết hợp chúng lại với nhau.

### Lịch sử và đặc điểm cấu trúc của mRNA phù hợp với vắc xin

Trong năm 2021, vắc xin mRNA là vắc xin đầu tiên được phê duyệt và có hiệu quả cao nhất đối với đại dịch Covid-19. Mặc dù vậy, câu chuyện mRNA đã bắt đầu từ hơn 30 năm trước. Năm 1990, nhà khoa học, bác sĩ quá cố Jon A. Wolff và các đồng nghiệp của ông tại Đại học Wisconsin - Madison (Mỹ) đã tiêm mRNA vào chuột, khiến các tế bào ở chuột sản sinh các protein đã được mã hóa. Theo nhiều cách khác nhau, đó được coi như là bước đầu tiên để tạo ra vắc xin từ mRNA.

Vắc xin truyền thống sử dụng một dạng vi sinh vật yếu hoặc đã bị bất hoạt để kích hoạt hệ miễn dịch chống lại các tác nhân tấn công vào cơ thể. Sau khi được tiêm vắc xin mRNA, các tế bào của người được tiêm tạo ra một phần hoặc toàn bộ các protein có tham gia vào phản ứng miễn dịch, gồm cả việc sản xuất kháng thể. Mặc dù các ví dụ phổ biến nhất của vắc xin mRNA là vắc xin chống lại vi rút SARS-CoV-2 của BioNTech-Pfizer và Moderna, nhưng chúng cũng chỉ là một phần nhỏ của lĩnh vực nghiên cứu mRNA, và những

vắc xin đó cũng không phải là sản phẩm đầu tiên của những nỗ lực sử dụng mRNA.

Giám đốc y tế của Công ty Công nghệ sinh học BioNTech của Đức Özlem Türeci - bác sĩ, nhà miễn dịch học và là một doanh nhân cho rằng: “mRNA có một số tính chất thú vị có thể rất có ích với vắc xin”. Khả năng thích ứng chính là đặc điểm nổi bật nhất của mRNA trong ứng dụng này: mRNA có thể được thiết kế để không chỉ tạo ra kháng nguyên cho vắc xin mà còn có khả năng mã hóa các kháng thể, cytokine và các protein khác liên quan đến hệ thống miễn dịch. “Tính linh hoạt của mRNA có thể tạo ra không gian thiết kế sáng tạo vô cùng rộng lớn cho nhà nghiên cứu” - Özlem Türeci nhấn mạnh.

Một khi các nhà khoa học biết loại mRNA mà họ muốn tạo ra thì quá trình này là tương đối dễ dàng. Đối với vắc xin sử dụng mRNA sẽ nhanh hơn nhiều so với cách tiếp cận truyền thống, trong đó vi rút được nuôi trong tế bào hoặc trong trứng gà. Để tạo ra mRNA, ban đầu, nhà khoa học sử dụng máy tính để sắp xếp trình tự nucleotide mong muốn,

sau đó thực hiện phản ứng phiên mã trong ống nghiệm để tạo ra một khuôn mẫu ADN có thể tổng hợp được mRNA mong muốn. Do đó, quá trình này không yêu cầu phải nuôi cấy tế bào hay vật liệu động vật và quy trình sản xuất hầu như không thay đổi trình tự của mRNA.

### Nâng cấp phương pháp mRNA

Mặc dù hiệu quả của vắc xin mRNA rất cao và đang đem lại kết quả khả quan trong cuộc chiến chống lại Covid-19, nhưng cũng còn một số vấn đề cần được tính đến. Công trình của Wolff vào những năm 1990 đã đặt ra mối quan tâm đặc biệt đến việc sử dụng vắc xin mRNA, nhưng lại vấp phải một vấn đề cơ bản, đó là khả năng gây viêm cao của RNA. Năm 2005, GS Weissman và đồng nghiệp là GS Katalin Karikó (hiện đang làm việc tại Đại học Pennsylvania và BioNTech, Mỹ) đã tìm ra giải pháp, đó là sửa đổi các nucleoside để có thể giúp RNA gây viêm ít hơn. Công trình này đã khám phá ra cách sử dụng các nucleoside như 5-methylcytidine, pseudouridine và các nucleoside khác. GS Weissman cho biết, với những sửa đổi này, “chúng ta có



Vắc xin BioNTech-Pfizer phòng ngừa Covid-19 được phát triển bởi công nghệ mRNA (ảnh: scientificamerican.com).

thể tăng lượng protein mà mRNA có thể tạo ra gấp 10 đến 1.000 lần và tạo ra loại vắc xin tốt hơn nhiều”. Ngoài ra, các kỹ thuật sắc ký cũng có thể loại bỏ các tạp chất như mRNA sợi đôi, giúp làm giảm các phản ứng viêm.

Một thập kỷ sau, Nike Sanders (Phòng Thí nghiệm Liệu pháp gen của Đại học Ghent, Bỉ) và các đồng nghiệp của ông đã phát hiện phương pháp sửa đổi mRNA có hiệu quả. mRNA có đột biến N1-methylpseudouridine hoặc kết hợp với sửa đổi 5-methylcytidine tạo ra lượng sản phẩm dự kiến nhiều hơn 44 lần so với mRNA với các biến đổi trước đó, mà vẫn giữ được khả năng tấn công miễn dịch vào các phân tử. Sanders cho biết: “Đến hiện tại, đây vẫn là cách sửa đổi tốt nhất và nó

cũng được sử dụng trong vắc xin Covid-19 mRNA của BioNTech-Pfizer và Moderna”.

### **mRNA trong phát triển vắc xin chống cúm**

Trong số các loại vắc xin được sử dụng phổ biến nhất thì vắc xin phòng bệnh cúm có lẽ cần phải cải tiến nhiều nhất. Theo ước tính, vắc xin này có thể ngăn ngừa được hàng chục nghìn ca nhập viện mỗi năm. Tuy nhiên, dữ liệu từ Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh Mỹ về vắc xin chống cúm giai đoạn 2009-2020 cho thấy hiệu quả trung bình của nó khoảng 43%. Trong giai đoạn này, ngay cả loại vắc xin hiệu quả nhất cũng chỉ đạt hiệu quả đến 60%. Trong trường hợp xấu nhất, vắc xin chỉ đạt hiệu quả

19% và chỉ bảo vệ được khoảng 1/5 dân số.

Theo Philip Dormitzer, Phó Chủ tịch cấp cao và là người đứng đầu về nghiên cứu và phát triển vắc xin tại GlaxoSmithKline: “Vắc xin cúm là sản phẩm sinh học duy nhất được phân phối đại trà. Một thách thức lớn trong quá trình sản xuất chúng chính là phải chạy đua với khả năng biến đổi thích nghi của loại vi rút này”. Với các phương pháp sản xuất vắc xin truyền thống, các nhà nghiên cứu phải sửa đổi vi rút hoặc vắc xin được tạo ra. Việc sửa đổi này có thể đòi hỏi cả những thay đổi trong quy trình sản xuất. Ví dụ: vi rút đã được sửa đổi có thể phát triển khác so với dự kiến, yêu cầu những thay đổi trong công thức của vắc xin. Thêm vào đó, các nhà cung cấp thường bắt đầu sản xuất vắc xin cúm 6 tháng trước khi sử dụng, vì vậy vào thời điểm mọi người nhận được vắc xin, họ có thể sẽ không nhận được sự bảo vệ chống lại những chủng cúm mới.

Với cách tiếp cận dựa trên mRNA, việc hoán đổi gen này cho gen khác bằng mRNA ảnh hưởng rất ít đến quá trình sản xuất, điều này dễ dàng hơn nhiều so với việc thay đổi hẳn một chủng vi rút nuôi cấy. Bên cạnh đó, việc sản xuất dựa trên mRNA cũng nhanh hơn nhiều. Thay vì lựa chọn chủng vi rút để nuôi cấy, càng tiến gần đến cốt lõi của bệnh cúm mùa, thì vắc xin càng đạt được độ chính xác cao. Vì tốc độ tạo ra vắc xin

## Khoa học và Công nghệ Nước ngoài

mRNA nhanh hơn nên các nhà sản xuất có thể chọn chủng vi rút cúm để nhắm mục tiêu linh động hơn so với phương pháp truyền thống. Điều này sẽ giúp làm tăng hiệu quả của việc điều trị.

### mRNA và nghiên cứu vắc xin chống ung thư

Trước đại dịch Covid-19, Türeci và các đồng nghiệp của bà tại BioNTech đang nghiên cứu vắc xin chống ung thư dựa trên mRNA. mRNA có thể được sử dụng để vận chuyển hai loại kháng nguyên ung thư. Cách tiếp cận đầu tiên là để hệ miễn dịch tiếp xúc với kháng nguyên của một người có các tế bào biểu hiện bệnh ung thư. Ở đây, một loại vắc xin chống ung thư sẽ kích hoạt một loạt tấn công vào các tế bào mang kháng nguyên đó. Đối với mỗi một dấu hiệu của ung thư, nghiên cứu sẽ sử dụng các thuật toán để xác định các kháng nguyên này ở càng nhiều bệnh nhân càng tốt. Ví dụ, đối với khối u ác tính, có 4 kháng nguyên bao phủ hơn 90% bệnh nhân. BioNTech đã tạo ra một loại vắc xin dựa trên mRNA đa hóa trị nhằm mục tiêu tiêu diệt cả 4 loại kháng nguyên trên và nó đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng.

Ngoài ra, vắc xin dựa trên mRNA có thể nhắm mục tiêu vào các đột biến trong bệnh ung thư. Tuy nhiên, các đột biến ở từng bệnh nhân là độc nhất và đòi hỏi các cách tiếp cận cá nhân hóa. Bà Türeci chia sẻ: “Đây là sân

chơi hoàn hảo của mRNA. Chúng tôi bắt đầu từ bệnh nhân, tạo ra một loại vắc xin đa hóa trị, đa lượng độc nhất cho bệnh nhân này trong 4 tuần và sử dụng nó để điều trị cho họ”.

Trong một số thử nghiệm lâm sàng do BioNTech và Genentech/Roche điều hành, phương pháp này sử dụng cách tiếp cận tương tự như khi sản xuất vắc xin BioNTech-Pfizer chống Covid-19. Türeci mô tả chiến lược này giống như phân tích “thông tin di truyền để điều chỉnh công thức vắc xin và đẩy nhanh sản xuất. Chúng tôi đã làm điều đó hàng trăm lần cho các bệnh nhân ung thư”, điều này giải thích tại sao họ có thể sản xuất ra vắc xin Covid-19 nhanh đến như vậy và tại sao Türeci và đồng nghiệp của bà cảm thấy họ đã sẵn sàng để thích ứng với các biến thể của vi rút.

Đối với các khối u rắn, chỉ một cuộc tấn công từ hệ thống miễn dịch là không đủ. Môi trường vi mô của khối u chống lại phản ứng miễn dịch theo nhiều cách khác nhau, bao gồm cả cách ngăn chặn hoạt động của tế bào T\*. Đối với khối u ác tính, nhà vật lý - sinh học Leaf Huang của Đại học Bắc Carolina tại Chapel Hill (Mỹ) cho biết: “Môi trường vi mô của khối u chính là rào cản thực sự cho các phương pháp điều trị bằng vắc xin này”. Một loại vắc xin cần

được kết hợp với một phương pháp điều trị khác để điều chỉnh môi trường đó, từ đó cho phép các tế bào lympho T có thể kích hoạt nhờ vắc xin xâm nhập vào mô của khối u. Huang và các đồng nghiệp đã kết hợp vắc xin với sunitinib (một loại thuốc chống ung thư) và phát hiện ra sự kết hợp này đã giúp các tế bào miễn dịch tiếp cận khối u và nhờ đó, làm tăng hiệu quả của vắc xin. Tuy nhiên, việc phát triển các tác nhân có thể sử dụng một cách an toàn và hiệu quả để sửa đổi được vi môi trường của khối u vẫn còn một chặng đường dài phía trước.

\* \* \*

Vắc xin mRNA chỉ mới bắt đầu phát triển. Lợi thế lớn của vắc xin này là chúng ta có thể thử nghiệm các giả thuyết mới một cách nhanh chóng. Đối với vắc xin mới, cần tìm ra thứ tạo ra phản ứng miễn dịch tốt và điều đó đòi hỏi phải có khoa học cơ bản. Lĩnh vực này sẽ thúc đẩy khoa học cơ bản phát triển hơn cùng với nhiều kỹ thuật khác. Tại BioNTech, Türeci gọi các nhà khoa học nghiên cứu vắc xin là những “kỹ sư miễn dịch” và hình dung ra nhiều tiến bộ phía trước. Có thể nói, tiềm năng của vắc-xin mRNA là bản chất của sự đổi mới, nó không phải là một sáng chế mà là tìm ra tiềm năng ở nhiều thứ và kết hợp chúng lại với nhau ✍

**Đào Thị Hải Yên**

(theo: [scientificamerican.com](https://www.scientificamerican.com))

\*Tế bào lympho T (hay tế bào T) là một loại bạch cầu thuộc dòng tế bào lympho, đóng vai trò quan trọng trong hệ thống miễn dịch đáp ứng của cơ thể.