

CẦN HIỆN ĐẠI HÓA CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT VẮC XIN Ở VIỆT NAM

TS NGUYỄN ĐỨC THÁI

Phòng thí nghiệm Tế bào gốc
Trường Đại học Khoa học Tự nhiên
Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh

Theo thống kê, trong 2 năm qua đã có gần 20 trẻ nhỏ thiệt mạng vì tiêm chủng vắc xin ở Việt Nam. Tuy nhiên, chưa có những lý giải thỏa đáng cho những tai nạn và mất mát này. Cộng đồng khoa học trong nước đang đứng trước một trách nhiệm tinh thần và trách nhiệm xã hội cấp thiết để thực hiện việc hiện đại hoá công nghệ sản xuất vắc xin, nhằm mang lại những sản phẩm an toàn và phương thức giải quyết hiệu quả các sự cố, giảm tối đa những tai nạn tiêm chủng.

Trên bình diện khoa học, Việt Nam đang có những tiềm năng và cơ hội giải quyết các sự cố của vắc xin hiện nay. Những tiến bộ nhanh chóng của ngành miễn dịch học trong thập niên qua đã đặt những nền tảng quan trọng cho việc sản xuất vắc xin thế hệ mới an toàn, hữu hiệu và nhiều ứng dụng, không chỉ phòng ngừa (preventive vaccine) mà đang tiến đến trị liệu những bệnh hiểm nghèo như ung thư (cancer vaccine). Chúng ta cần nhanh chóng triển khai công nghệ sinh học mũi nhọn này để tạo ra sản phẩm vắc xin an toàn, và quan trọng hơn nữa là đáp ứng việc phòng chống nhiều dịch bệnh dự đoán có thể xuất hiện trong tương lai do biến đổi khí hậu và môi trường.

Tiêu biểu cho vắc xin thế hệ mới là công nghệ tạo vỏ virus (thường được gọi là virus like particle - VLP) của những tác nhân gây bệnh dùng làm kháng nguyên (antigen) để tạo vắc xin bằng phương pháp cloning. Trên nền tảng này, vắc xin VLP sẽ rất an toàn vì không còn khả năng lây nhiễm do nhân không mang yếu tố di truyền DNA hay RNA như vắc xin cổ điển. Cũng như virus, VLP gồm các nhân tố kháng

nguyên (epitope) có khả năng kích thích hệ miễn dịch tạo các kháng thể đặc hiệu ngăn ngừa và loại trừ virus khi cơ thể bị lây nhiễm. Tuy nhiên, khác với virus, VLP có cấu trúc kháng nguyên đơn giản và đặc hiệu hơn, nên giảm thiểu những kích hoạt miễn dịch không cần thiết có thể dẫn đến nguy cơ cho người được tiêm chủng.

Những ưu điểm của phương pháp tạo vắc xin thế hệ mới VLP so với các vắc xin hiện hành là:

- Độ an toàn cao: vì kháng nguyên VLP không còn DNA/RNA của nhân như nêu trên. Ngoài ra, phương pháp sản xuất protein tái tổ hợp (recombinant protein) của VLP an toàn hơn phương pháp dùng trứng hoặc các môi trường nuôi cấy dùng tạng phủ động vật trong sản xuất vắc xin cổ điển vì có thể bị nhiễm khuẩn và tạp chất gây sốc phản vệ. Về tổ chức, việc tạo VLP rất an toàn và có thể thực hiện trong điều kiện thông thường của phòng thí nghiệm, không tốn kém.

- Khả năng tạo kháng thể mạnh và chuyên biệt: các kết quả nghiên cứu và thử nghiệm đã cho thấy, VLP có khả năng kích hoạt hệ miễn dịch tạo kháng thể rất mạnh

và thường không cần dùng tá dược (adjuvant) như vắc xin cổ điển. Lý do vì một phần VLP sẽ bị phân giải, điều này sẽ giúp hệ miễn dịch tạo kháng thể đối với toàn diện kháng nguyên virus (gồm linear và tertiary epitopes). Tránh dùng tá dược cũng sẽ giúp giảm thiểu các phản ứng viêm có thể dẫn đến tổn thương và nhiễm trùng.

- Có thể sản xuất trong thời gian ngắn (2 tháng): dùng phương pháp cloning và một số tế bào dòng (cell lines), việc tạo VLP có thể được thực hiện trong 2 tháng hoặc ngắn hơn, thay vì 6 tháng hoặc một năm như các vắc xin cổ điển hiện nay. Ưu điểm này rất cần để đáp ứng kịp thời trường hợp dịch bệnh đột phát, và sự biến đổi gen (mutation) rất nhanh của các siêu vi trùng. Các dịch bệnh gần đây đã xảy ra quanh năm, thay vì chỉ trong mùa đông như trước kia, và còn được tiên liệu sẽ tiếp tục với tần suất cao do biến đổi khí hậu. Phương pháp VLP cũng cho phép chúng ta trực tiếp sử dụng tác nhân gây bệnh tại các địa phương ở Việt Nam, thay vì dùng vắc xin nhập ngoại (ít hiệu năng vì tính sai biệt của kháng nguyên, chi phí cao hơn).



- Giá thành sản xuất thấp: các định giá về thiết lập phòng thí nghiệm và cơ sở sản xuất VLP cho thấy phương pháp VLP có giá thành thấp hơn nhiều lần so với hệ thống bào chế cổ điển; dùng cloning cũng sẽ có hiệu năng tạo kháng nguyên rất cao, gấp hơn 10 lần so với dùng trứng. Vì đặc tính kinh tế ít tốn kém và nhanh chóng này, công nghệ VLP được coi là công nghệ vắc xin tương lai cho những nước đang phát triển và thường bị các dịch bệnh đe dọa.

Dựa trên những thành quả có tính ứng dụng quan trọng này, phương pháp tạo VLP cho các chủng loại virus gần đây đã được nghiên cứu và triển khai bởi nhiều trung tâm và các trường đại học trên thế giới. VLP đã được tạo thành công cho nhiều virus gây bệnh ở người từ thông thường đến rất nguy hiểm, gồm H1N1, H5N1, Adenovirus, HIV, Hepatitis C, Respiratory Syncytial (RSV), Varicella Zoster (VZV), Ebola, Chikungunya; ở gia súc như EV71, Picornavirus và sẽ còn nhiều hơn nữa trong tương lai. Trước đây, phần lớn các hãng dược ít đầu tư vào sản xuất vắc xin vì họ rất lo ngại những rủi ro có thể xảy ra, nhưng với độ an toàn cao của các vắc xin thế hệ mới, nhiều công ty dược lớn đã sản xuất vắc xin VLP như Merck, GlaxoSmithKline (đã thương mại hoá vắc xin ngừa ung thư tử cung dưới tên Gardasil/Cervirax). Hiện đang nổi lên nhiều hãng nghiên cứu và sản xuất vắc xin VLP như: Novavax Inc., Medicago, LigoCyte, Compass

Biotechnologies, VLP Co., TechnoVax, Oxford Expression Technologies, AgilVax, VBI/Epixis... Nhiều thử nghiệm trên sinh vật và lâm sàng ở người của những hãng này đã cho kết quả tốt đẹp, an toàn và có khả năng cao cho việc thương mại hóa trong tương lai gần.

Việc tạo sản phẩm sinh dược như vắc xin VLP đương nhiên đòi hỏi nhiều quy trình thực hiện rất chuyên nghiệp. Sau sản xuất kháng nguyên VLP, chúng ta cần những phương tiện dược khoa để biến thành dược phẩm (drug formulation) và tổ chức thử nghiệm lâm sàng để đánh giá ứng dụng cho tập thể. Trên thực tế, có nhiều công nghệ vắc xin mới và các công nghệ này đều có tương quan mà chúng ta cần kết hợp để tối ưu như: phương pháp di truyền ngược (reverse genetics), hệ thống tế bào (cell expression base), DNA vắc xin, peptide tổng hợp (synthetic peptide), tế bào tua (DC based vaccines), vắc xin đường ruột (mucosal vaccine), tổng hợp từ thực vật (plant vaccine) và tá dược chuyên biệt dùng LPS, CpG, RNA... Chúng ta cần có kế hoạch tiêu chuẩn và quy mô toàn diện, việc làm tự phát và đơn lẻ không thể mang lại kết quả cao, an toàn cho sử dụng, mà còn tạo những cạnh tranh không cần thiết. Trên thực tế, Việt Nam đã có truyền thống về nghiên cứu và sản xuất vắc xin với sự đóng góp của danh nhân thế giới như Alexandre Yersin và mạng lưới gồm các viện Pasteur, viện vắc xin và sinh phẩm... Do đó,

một kế hoạch liên kết những chương trình nghiên cứu ở các trường đại học với những cơ sở này rất là cần thiết để đi đến việc sản xuất vắc xin thế hệ mới trong tương lai.

Là một công nghệ cao, phần thiết yếu nhất của vắc xin thế hệ mới không chỉ là kỹ thuật và sản xuất, Việt Nam cần định hướng và đào tạo một đội ngũ cán bộ khoa học có kiến thức chuyên sâu và kinh nghiệm về các nghiên cứu miễn dịch học hiện đại. Để tạo được vắc xin an toàn và hữu hiệu, chúng ta cần có khả năng đánh giá những kiểu hình kháng nguyên (epitopes), thực nghiệm những cơ chế phản ứng của vắc xin, từ đó tiên liệu được hiệu năng cũng như tác dụng phụ có thể nguy hiểm của vắc xin. Sự cố vừa qua gây thiệt mạng cho 3 em nhỏ tiêm chủng vắc xin viêm gan B ở Quảng Trị cần được giải thích thông suốt dựa trên những dữ kiện và cơ sở khoa học: các kháng nguyên, do bị biến đổi, đã gây sốc phản vệ từ hiệu ứng kháng thể IgE trên tế bào gây dị ứng mast cells, basophile hay các kháng nguyên này đã kích hoạt mạnh mẽ tế bào T gây rối loạn và gia tốc sự tăng tổng hợp các kích thích tố miễn dịch cytokine (thường được gọi là cơn bão cytokine) dẫn đến phản ứng viêm cấp tính, hoặc viêm cấp tính xảy ra do phản ứng phức hợp từ kết tủa của kháng nguyên và kháng thể?... Trên thực tế, sự cố vẫn có thể xảy ra cho vắc xin thế hệ mới, như đã xảy ra với Gardasil, tuy nhiên độ nguy hại sẽ thấp hơn và với các tiêu chuẩn mới chúng ta có thể kiểm soát được hoạt tính của vắc xin. Tóm lại, chúng ta cần ưu tiên xây dựng một ngành khoa học hiện đại cho vắc xin, trước khi tạo sản phẩm, bởi chỉ khi nào giải thích được cơ chế của sự cố, thì chúng ta mới giải quyết được sự cố đó ■