

VABIOTECH: GÓP PHẦN THÚC ĐẨY NGHIÊN CỨU, SẢN XUẤT VẮC XIN PHÒNG BỆNH UNG THƯ CỔ TỬ CUNG DO HPV

GS.TSKH Nguyễn Thu Vân

Công ty TNHH MTV vắc xin và sinh phẩm số 1

Mới đây, đề tài độc lập cấp nhà nước “Nghiên cứu công nghệ tạo chủng giống gốc để sản xuất vắc xin phòng bệnh ung thư cổ tử cung do HPV (Human Papilloma virus)” (Công ty TNHH MTV vắc xin và sinh phẩm số 1 - Vabiotech chủ trì) đã được nghiệm thu. Sau 4 năm thực hiện, đề tài đã thiết lập được quy trình công nghệ và tạo ra được 10 dòng tế bào nấm men tái tổ hợp *Hansenula polymorpha* biểu hiện protein L1 và L2 của các chủng HPV 6, 11, 16, 18, 58 đạt các yêu cầu của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) quy định cho các chủng HPV dùng trong sản xuất vắc xin phòng bệnh ung thư cổ tử cung. Thành công của đề tài là tiền đề quan trọng cho việc phát triển vắc xin phòng bệnh ung thư cổ tử cung do HPV trong tương lai tại Việt Nam.

HPV là tác nhân gây bệnh biểu mô, là căn nguyên liên quan đến mụn lành tính và các khối u ác tính. Theo số liệu của WHO, có 630 triệu trường hợp bệnh lây truyền qua đường tình dục liên quan đến virus này trên toàn cầu. Tính riêng ở Mỹ, tỷ lệ HPV lây nhiễm qua đường tình dục hàng năm là gần 5,5 triệu trường hợp. Khoảng 75% số người hoạt động tình dục đôi khi bị phơi nhiễm với HPV trong cuộc đời của họ. Trong số khoảng 120 loại HPV đã được xác định cho đến nay, thì có tới hơn 40 loại lây nhiễm lớp đáy biểu mô đường sinh dục và các vùng niêm mạc khác của cơ thể. Những loại này có thể được phân loại thành các tác nhân có nguy cơ gây ung thư thấp hoặc cao, tùy theo khả năng thúc đẩy biến đổi thành ác tính như thế nào. Các HPV nguy cơ cao gặp trong hơn 99% khối u cổ tử cung và chủng HPV 16 được tìm thấy trong khoảng 50% các trường hợp. Ung thư cổ tử cung vẫn là loại

ung thư phổ biến thứ hai ở phụ nữ trên toàn thế giới, mặc dù đây là một bệnh về mặt lý thuyết là có thể ngăn chặn được.

Tại Việt Nam, tỷ lệ ung thư cổ tử cung là 17,3/100.000 phụ nữ, gần 6.000 ca mắc mới và 2.500 ca tử vong mỗi năm. Theo thống kê, tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ tại Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh lần lượt là 6,13 và 8,27%. Tỷ lệ nhiễm HPV ở các lứa tuổi khác nhau có sự khác biệt giữa hai thành phố. Tại thành phố Hồ Chí Minh, tỷ lệ nhiễm HPV ở nhóm các phụ nữ lớn tuổi (trên 50 tuổi) cao gấp đôi so với Hà Nội. Tuy nhiên, ở nhóm phụ nữ dưới 30 tuổi thì tỷ lệ này lại gần tương đương nhau (6,5 và 7,6%).

Nghiên cứu các tuýp HPV lưu hành tại Việt Nam cho thấy, HPV 16 và 18 là các tuýp phổ biến nhất. Tại thành phố Hồ Chí Minh, phân bố các tuýp HPV lây nhiễm rộng hơn so với Hà Nội và tỷ lệ mẫu có HPV tuýp 11 là khá cao (25%). Cũng cần phải lưu ý rằng,

tỷ lệ nhiễm HPV tuýp 58 có nguy cơ cao chiếm từ 11 đến 19% các trường hợp HPV dương tính tại Việt Nam. Các nghiên cứu khác tại các nước châu Á như Trung Quốc, Thái Lan, Philippines cũng cho thấy, HPV 58 là tuýp được tìm thấy phổ biến trong các mẫu bệnh phẩm ung thư cổ tử cung. Tuýp HPV này hiện chưa có trong thành phần của các vắc xin thương mại đang lưu hành, do vậy đây là nguy cơ gây ung thư cổ tử cung tiềm tàng chưa dự phòng được tại Việt Nam. Hiện cũng đã có một tỷ lệ nhất định phụ nữ Việt Nam dưới 30 tuổi nhiễm đa tuýp HPV.

Hiện nay, 2 loại vắc xin đang được lưu hành tại Việt Nam là Cervarix (GSK) và Gardasil (MSD) mới chỉ chứa kháng nguyên của 4 tuýp 6, 11, 16 và 18. Trong nước hiện cũng chưa có cơ sở nào nghiên cứu sản xuất vắc xin phòng ung thư cổ tử cung do HPV. Xuất phát từ tình hình thực tiễn trong nước và trên thế giới, với kinh nghiệm nhiều

năm (từ khâu tạo chủng giống cho đến xây dựng hoàn chỉnh quy trình công nghệ để đưa vào sản xuất), Vabiotech đã đề xuất và được phê duyệt thực hiện Đề tài “Nghiên cứu công nghệ tạo chủng giống gốc để sản xuất vắc xin phòng bệnh ung thư cổ tử cung do HPV” (mã số 10/2012/HĐ-ĐTĐL). Kết quả nghiên cứu của đề tài đã góp phần quan trọng tạo tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo về xây dựng quy trình sản xuất vắc xin giúp chủ động trong công tác phòng bệnh do HPV tại Việt Nam. Dưới đây là một số kết quả chính của đề tài.

Kết quả đạt được

Sau 4 năm thực hiện, đề tài đã thiết lập được một bộ chủng gốc đủ tiêu chuẩn để sử dụng làm chủng sản xuất vắc xin HPV, gồm 10 chủng *H. polymorpha* biểu hiện protein L1 và L2 của các tuýp HPV 6, 11, 16, 18 và 58. Vector biểu hiện được sử dụng trong nghiên cứu là plasmid pFPMT121. Vector được tạo ra bằng cách chèn đoạn gen mã hóa protein L1 và L2 của 5 tuýp HPV là 6a, 11, 16, 18 và 58 vào vị trí EcoRI/BamHI trong vùng vị trí tạo vòng của plasmid.

Tế bào vật chủ biểu hiện được sử dụng trong nghiên cứu của đề tài là nấm men *H. polymorpha* RB11. Đây là chủng đột biến mất enzym orotidine-5 - phosphate decarboxylase, có nguồn gốc từ chủng hoang dại ATCC 34438. Các vector mang gen HPV L1 và HPV L2 được chuyển nạp vào tế bào nấm men *H. polymorpha* RB11 bằng phương pháp sốc điện.

Bên cạnh đó, đề tài đã thiết lập được quy trình công nghệ tạo chủng giống gốc cho sản xuất vắc xin HPV: 2 protein capsit chủ yếu là L1 và L2 thuộc 5 tuýp (gồm HPV 6a, 11, 16, 18 và 58) đã được biểu hiện trên nấm men *H. polymorpha* nhờ vector biểu hiện plasmid

pFPMT121. 10 chủng nấm men *H. polymorpha* mang gen mã hóa kháng nguyên tương ứng với 10 tuýp HPV đã được lựa chọn làm chủng giống gốc cho sản xuất vắc xin HPV phòng ung thư cổ tử cung và đường sinh dục. Trên cơ sở đó, các nhà khoa học của Vabiotech đã tiến hành thiết lập và nhân nuôi 10 chủng giống gốc nấm men cho sản xuất vắc xin HPV; thiết lập các phương pháp kiểm tra chất lượng chủng giống gốc cho sản xuất vắc xin HPV. Đồng thời xây dựng các tiêu chuẩn cơ sở cho chủng giống gốc HPV và thiết lập được 10 bộ hồ sơ chủng giống gốc dùng trong sản xuất vắc xin phòng bệnh ung thư cổ tử cung do HPV tại Việt Nam.

Hiệu quả mang lại

Thành công của đề tài đã mang lại hiệu quả quan trọng về khoa học và công nghệ và kinh tế - xã hội.

Về khoa học và công nghệ: công nghệ tạo chủng giống cho sản xuất vắc xin HPV là một công nghệ tiên tiến, công nghệ nguồn trong sản xuất vắc xin hiện nay. Đây là công nghệ nhằm tạo ra các chủng giống mang gen mã hóa các protein tái tổ hợp dạng giống như hạt virus (Virus Like Particule - VLP). Công nghệ này đang được rất nhiều nhà sản xuất trên thế giới hướng tới để sản xuất các vắc xin thế hệ mới phòng các bệnh nguy hiểm như vắc xin cúm, tay chân miệng... Việc tiếp cận công nghệ từ các thông tin và bản quyền sáng chế là hướng đi mới giúp tiếp cận nhanh nhất với các công nghệ nguồn. Việc giải mã thành công các thông tin về công nghệ cũng như việc áp dụng thành công các kỹ thuật sẽ giúp các nhà nghiên cứu và phát triển vắc xin có thêm cách tiếp cận nhanh chóng nhiều loại vắc xin mới với công nghệ tiên tiến trong tương lai. Công nghệ này thực sự sẽ góp phần to lớn cho việc phát triển lĩnh vực sản xuất vắc xin ở Việt Nam, đảm bảo

cho việc sớm có thể sản xuất và tự túc vắc xin có chất lượng cao, đáp ứng các tiêu chuẩn mới, đảm bảo nhu cầu sử dụng trong nước.

Về kinh tế - xã hội: ung thư cổ tử cung do HPV hiện nay đang là một vấn đề y tế công cộng quan trọng tại Việt Nam, với hàng nghìn người có nguy cơ mắc bệnh và tử vong mỗi năm. Khi đã mắc bệnh, chi phí điều trị sẽ lớn gấp nhiều lần so với chi phí dự phòng, đồng thời gây ra gánh nặng bệnh tật đối với gia đình và xã hội. Tạo được chủng giống, tiến tới sản xuất được vắc xin HPV trong nước sẽ làm giảm chi phí dự phòng cho bệnh nhân, người dân sẽ được tiếp cận vắc xin phòng ngừa bệnh tốt hơn, đặc biệt là người nghèo. Nghiên cứu, phát triển và tiến tới sử dụng rộng rãi vắc xin HPV sản xuất trong nước vào cộng đồng là rất cần thiết và để Việt Nam dần tự túc sản xuất được vắc xin với giá thành hợp lý, chất lượng tương đương với các loại vắc xin nhập khẩu. Kết quả nghiên cứu của đề tài có ý nghĩa lớn trong công tác dự phòng bệnh ung thư cổ tử cung do HPV nói riêng và chăm sóc, bảo vệ sức khỏe cộng đồng nói chung. Điều này sẽ góp phần làm ổn định và bền vững nền kinh tế chung theo định hướng của Nhà nước.

Để có thể sớm có được vắc xin phòng bệnh ung thư cổ tử cung do HPV phục vụ chăm sóc sức khỏe phụ nữ và cộng đồng, nhóm nghiên cứu đề nghị được tiếp tục đầu tư một cách toàn diện để ra được sản phẩm cuối cùng với các bước cụ thể như sau: tiếp tục đầu tư nghiên cứu xây dựng quy trình công nghệ sản xuất vắc xin phòng bệnh ung thư cổ tử cung do HPV; tài trợ tiến hành nghiên cứu lâm sàng khi có vắc xin HPV; đầu tư cho một dự án sản xuất thử nghiệm vắc xin HPV ✍