

MỘT SỐ CÔNG NGHỆ MỚI TRONG SẢN XUẤT VẮC XIN

TS Đỗ Tuấn Đạt

Giám đốc Công ty TNHH MTV Vắc xin và Sinh phẩm số 1

Vắc xin được xem là giải pháp hữu hiệu nhất trong việc phòng chống các bệnh truyền nhiễm. Mặc dù còn một số dịch bệnh nguy hiểm như HIV, HCV, sốt rét, sốt xuất huyết dengue... chưa có vắc xin phòng bệnh, nhưng với sự phát triển của các công nghệ mới cùng những hiểu biết sâu về căn nguyên gây bệnh và miễn dịch học hứa hẹn nhiều vắc xin mới an toàn, hiệu quả sẽ được ra đời, góp phần giải quyết được những thách thức của y học trong thế kỷ XXI.

Thành công trong nghiên cứu sản xuất vắc xin

Lịch sử ghi nhận những thành quả của vắc xin không những góp phần phòng ngừa bệnh tật mà còn mang lại nhiều thay đổi lớn, có ý nghĩa trong việc nâng cao sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới. Trong đó, các nhà khoa học Việt Nam đã tiếp cận được với nhiều công nghệ hiện đại để phát triển và sản xuất thành công một số loại vắc xin giúp ngăn ngừa các bệnh truyền nhiễm và nâng cao sức khỏe cộng đồng.

Thời kỳ ban đầu

Tiêm phòng là để bảo vệ con người khỏi các tác nhân gây bệnh bằng cách tiêm chủng các vi sinh vật đã bị làm yếu hoặc giảm độc lực. Năm 1796, Edward Jenner đã có một phát minh vĩ đại, từ đó cho ra đời vắc xin đầu tiên trong lịch sử loài người. Nghiên cứu của Edward Jenner ghi nhận những người vắt sữa bò có khả năng miễn dịch với bệnh đậu mùa và từ đó ông đưa ra giả thiết là mủ trong các nốt phỏng gây ra bởi đậu bò - một loại bệnh giống với đậu mùa nhưng nhẹ hơn đã giúp bảo vệ chống bệnh đậu mùa. Sau khi thử nghiệm, ông đã chứng minh điều đó là sự thật. Nhờ vậy bệnh đậu mùa - một bệnh dịch nguy hiểm đã bị đẩy lùi nhờ chiến

dịch tiêm chủng toàn cầu vào năm 1979.

Tiếp tục hướng nghiên cứu của Edward Jenner, Louis Pasteur đã sử dụng các dạng làm yếu của tác nhân gây bệnh để kích thích đáp ứng miễn dịch đối với dạng độc lực. Pasteur đã giảm độc lực tác nhân gây bệnh để sử dụng làm vắc xin như bệnh than (ôxy hoá bằng dichromate nhôm), bệnh tả gà (làm chết vi khuẩn), bệnh dại (làm khô mô thần kinh nhiễm bệnh). Trong các trường hợp này, dạng làm yếu đi tự nhiên không cần thiết phải được xác định rõ. Nguyên lý về tiêm chủng của Pasteur là phân lập, bất hoạt và tiêm - một nguyên lý cơ bản cho những loại vắc xin thế hệ đầu tiên. Các tiến bộ và phát minh trong kỹ thuật nuôi cấy tế bào động vật vào nửa cuối của thế kỷ XX đã giúp cho các tác nhân gây bệnh được nhân lên trong phòng thí nghiệm (in vitro), từ đó dẫn đến sự ra đời của các vắc xin sống giảm độc lực ngừa các bệnh như bại liệt, sởi, quai bị, rubella và thủy đậu.

Tại Việt Nam, từ những năm 60 của thế kỷ trước, các nhà khoa học trong nước đã bắt đầu tiếp cận với các công nghệ sản xuất vắc xin. Vắc xin đầu tiên được sản xuất

thành công ở Việt Nam là vắc xin bại liệt sống uống. Vắc xin này đã giúp Việt Nam trở thành một trong những nước đầu tiên trong khu vực thanh toán được bệnh bại liệt vào năm 2000. Đến thập niên cuối của thế kỷ XX, nhiều vắc xin khác đã được nghiên cứu phát triển và chuyển giao công nghệ thành công tại Việt Nam như BCG, bạch hầu, uốn ván, ho gà, viêm não Nhật Bản, viêm gan A, tả uống và sau này là các loại vắc xin rota, cúm, sởi.

Thế hệ vắc xin đầu tiên được phát triển dựa trên việc sử dụng toàn bộ tác nhân gây bệnh ở dạng làm chết hoặc sống giảm độc lực (nhân tạo hoặc qua nhân nuôi tế bào in vitro) đã không gây ra các biểu hiện bệnh lý trên lâm sàng, đồng thời tạo ra các đáp ứng miễn dịch bảo vệ. Các vắc xin thông dụng và truyền thống này đã giúp đẩy lùi nhiều loại bệnh truyền nhiễm nguy hiểm ở trẻ em như bạch hầu, ho gà, uốn ván, bại liệt, sởi, rubella... Tuy nhiên, trong thực tế một số tác nhân gây bệnh rất khó để nuôi cấy in vitro và các tác nhân gây bệnh bị làm yếu đi có thể tạo ra các đáp ứng không mong muốn, do vậy cần có thêm các công nghệ mới trong sản xuất vắc xin để giải quyết các khó khăn

và thách thức này.

Thời kỳ thứ hai

Do hạn chế của công nghệ sản xuất vắc xin truyền thống trong phòng các bệnh khó, nên việc phát triển các phương pháp mới là cần thiết. Vắc xin tiểu đơn vị (subunit) đã cho thấy khả năng phát triển được một vắc xin an toàn và hiệu quả tạo ra đáp ứng miễn dịch trực tiếp thông qua các quyết định kháng nguyên đặc hiệu. Vắc xin tiểu đơn vị chỉ sử dụng một phần của tác nhân gây bệnh đích (các kháng nguyên protein/peptit, đường...) chứ không phải là toàn bộ tác nhân đó. Tiểu đơn vị đích thường là thành phần chiếm ưu thế và ổn định trên tác nhân gây bệnh, hệ miễn dịch dễ nhận biết và có thể tạo đáp ứng miễn dịch bảo vệ. Đáp ứng miễn dịch đối với các thành phần này có thể được tạo ra bằng cách tối ưu hoá hệ thống chất mang, tăng kích thước của kháng nguyên vắc xin, tác động vào tế bào miễn dịch đặc hiệu và thêm vào các thành phần giúp tăng hiệu quả của vắc xin (chất bổ trợ).

Các kháng nguyên tiểu đơn vị đầu tiên đó là các kháng nguyên polysaccharide được chiết xuất từ vỏ ngoài của các vi khuẩn gây bệnh như vi khuẩn Hib, thương hàn, viêm màng não do não mô cầu, phế cầu... Hiệu quả của các vắc xin dạng này đã được tăng cao hơn nhờ công nghệ cộng hợp. Các thành phần đường (polysaccharide) có tính kháng nguyên yếu không tạo được đáp ứng miễn dịch trên trẻ nhỏ và không cho đáp ứng kéo dài sẽ cho đáp ứng tốt hơn nhờ cộng hợp với protein tải. Vắc xin cộng hợp đã giúp hệ thống miễn dịch nhận biết được kháng nguyên với kích thước lớn hơn và tạo ra được các đáp ứng miễn dịch trí nhớ giúp cho vắc xin có hiệu quả phòng bệnh cao hơn. Các vắc xin cộng hợp ngày nay

được sử dụng ngày càng nhiều trong chương trình tiêm chủng mở rộng ở nhiều quốc gia trên thế giới, giúp phòng ngừa nhiều dịch bệnh nguy hiểm đối với trẻ em.

Thành công tiếp theo là việc tạo ra vắc xin tiểu đơn vị protein. Hiện có hai cách để tạo ra vắc xin dạng này, đó là: tách chiết protein đặc hiệu từ tác nhân gây bệnh và coi đó như một kháng nguyên chính của vắc xin; sử dụng công nghệ gen (biểu hiện kháng nguyên trên vector). Vắc xin tiểu đơn vị protein biểu hiện đối với hệ miễn dịch dưới dạng kháng nguyên chứ không phải là tiểu thể vi rút (viral particle) chính là các protein đặc hiệu được tách chiết từ tác nhân gây bệnh. Vắc xin ho gà vô bào có chứa thành phần protein là độc tố ho gà bất hoạt (protein) và có thể chứa một hoặc nhiều thành phần khác của vi khuẩn như kháng nguyên ngưng kết hồng cầu dạng sợi, pertactin, fimbriae. Độc tố ho gà được khử độc bằng hoá chất (hydrogen peroxide, formalin, glutaraldehyde) hoặc bằng kỹ thuật sinh học phân tử. Sau khi tiêm, độc tố bất hoạt (giải độc tố) kích thích đáp ứng miễn dịch đối với độc tố nhưng không giống với độc tố, tác nhân này không gây bệnh. Vắc xin ho gà vô bào có ít nội độc tố hơn so với vắc xin ho gà toàn tế bào, do vậy ít gây ra các phản ứng không mong muốn ở thể nhẹ và nặng hơn, tuy nhiên việc làm tăng tính an toàn của vắc xin cũng đồng nghĩa với việc giảm hiệu quả của vắc xin.

Một thành công khác trong nghiên cứu sản xuất vắc xin ở thời kỳ này là ứng dụng công nghệ gen. Bằng cách cài đặt đoạn gen kháng nguyên của vi khuẩn/vi rút đích vào một vi rút khác (vi rút vector), nấm men hoặc vi khuẩn đã giảm độc lực, các nhà khoa học có thể tạo ra một vi khuẩn/vi rút tái tổ hợp.

Vắc xin viêm gan B chứa protein bề mặt của vi rút viêm gan B (HBsAg) được sản xuất từ tế bào nấm men đã được cài đặt đoạn gen mã hoá HBsAg. Khi vi khuẩn/vi rút được cài đặt nhân lên hoặc tế bào sản xuất chuyển hoá và kháng nguyên protein sẽ được tạo ra. Một ví dụ khác đó là vắc xin HPV nhị giá hoặc tứ giá có chứa các tiểu thể giống vi rút (virus-like Particle - VLP) được tự tổ hợp từ các bản sao protein L1, một protein cấu trúc chính của các hạt vi rút HPV. Các VLP này không chứa ADN và không gây nhiễm. Sau khi tiêm chủng, hệ miễn dịch nhận biết các protein có trong vắc xin như tác nhân lạ và tăng cường đáp ứng miễn dịch, từ đó tạo ra hiệu quả bảo vệ đối với tác nhân gây bệnh đích.

Tại Việt Nam, hiện các nhà sản xuất cũng đã có những tiếp cận đối với các công nghệ sản xuất vắc xin tiểu đơn vị này. Thành công trong nghiên cứu phát triển và tiếp thu chuyển giao công nghệ sản xuất vắc xin viêm gan B tái tổ hợp - một công nghệ tiên tiến là nền tảng cho việc tiếp tục phát triển các vắc xin tái tổ hợp và dạng VLP sau này. Bên cạnh đó, các nhà khoa học cũng đã làm chủ công nghệ và sản xuất thành công trong phòng thí nghiệm các vắc xin vi khuẩn tiểu đơn vị khác như vắc xin ho gà vô bào, vắc xin Hib cộng hợp và tiến tới đưa các vắc xin này vào thành phần của các vắc xin phối hợp sử dụng cho trẻ em trong tương lai.

Công nghệ tái tổ hợp gen tạo ra các vắc xin tiểu đơn vị là điểm khởi đầu để tiếp tục phát triển các công nghệ mới trong thời đại ngày nay, giúp cho ra đời các sản phẩm vắc xin chỉ chứa các peptid, quyết định kháng nguyên (epitope) thậm chí là kháng thể tác động một cách trực tiếp và tập trung hơn vào hệ thống miễn dịch.

Các công nghệ mới trong sản xuất vắc xin

Nhờ các kỹ thuật mới ra đời ngày càng nhiều và hiểu biết về tương tác cũng như đáp ứng miễn dịch giữa tác nhân gây bệnh và vật chủ sâu hơn, nhiều vắc xin mới đã được ra đời, tuy nhiên vẫn còn nhiều thách thức đang đặt ra trong nghiên cứu phát triển vắc xin hiện nay. Các khó khăn hiện đang được quan tâm nhiều nhất đó là loại đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin (đáp ứng miễn dịch dịch thể hay tế bào), hiệu quả của vắc xin (có thể phòng ngừa được bất kỳ mức độ nhiễm trùng nào hay chỉ làm giảm các nhiễm trùng nghiêm trọng) và thời gian đáp ứng của vắc xin (cần một hoặc nhiều mũi tiêm nhắc lại). Việc phát triển vắc xin còn cần làm rõ đáp ứng miễn dịch được tạo ra như thế nào (protein, quyết định kháng nguyên, kháng thể) và được đưa vào dưới các dạng nào (vi rút vector, chất bổ trợ, công thức pha chế). Ngay sau khi vắc xin được phát triển trong phòng thí nghiệm cần tiếp tục các nghiên cứu trên mô hình động vật rồi đến thử nghiệm lâm sàng trên người với các nghiên cứu về liều lượng, đường tiêm (tiêm bắp, hít mũi, đường uống) và hiệu quả bảo vệ trên các quần thể đích khác nhau (trẻ em, người suy giảm miễn dịch, người già). Mỗi thay đổi dù là nhỏ nhất cũng cần được nghiên cứu và làm rõ trong quá trình phát triển vắc xin.

Các công nghệ hiện tại tập trung vào việc nâng cao chất lượng của đáp ứng miễn dịch thông qua việc thiết kế hợp lý các kháng nguyên nhờ việc ổn định cấu trúc phức hợp và xác định thụ thể trung hoà. Các công nghệ mới đã xuất hiện trong phát triển vắc xin gồm: công nghệ vắc xin chuyển ngược gen (reverse vaccinology), công nghệ vắc xin cấu trúc (structural vaccinology) và

công nghệ chuyển gen miễn dịch dự phòng (Immunoprophylaxis by gene transfer). Các công nghệ này phức tạp hơn, tuy nhiên đã cho phép kháng nguyên/kháng thể có mặt trong vắc xin một cách đơn giản hơn. Điều này làm tăng đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và loại trừ các quyết định kháng nguyên/cấu trúc không cần thiết hoặc không tạo ra kháng thể trung hoà.

Công nghệ vắc xin chuyển ngược gen được phát triển dựa trên nguyên lý: từ toàn bộ cấu trúc gen của tác nhân gây bệnh xác định ra các gen mã hoá các protein phù hợp với yêu cầu của một vắc xin đích - hiển thị trên bề mặt, chế tiết và có mặt ở nhiều chủng. Sau đó, các gen này sẽ được cài đặt và biểu thị trên các giá thể như E. Coli hay nấm men. Các protein tổng hợp sẽ được biểu hiện và tinh chế, sau đó được đánh giá tính sinh miễn dịch. Công nghệ này cho phép xác định một số lượng lớn các vắc xin dự tuyển mà không phụ thuộc vào tính sinh miễn dịch của tác nhân gây bệnh trong tự nhiên cũng như khả năng có thể nuôi cấy được hay không trong phòng thí nghiệm.

Công nghệ vắc xin cấu trúc dựa trên một loạt các hiểu biết có liên quan đến miễn dịch học, sinh học cấu trúc và tin sinh. Các quyết định kháng nguyên được xác định dựa trên các chuỗi axit amin của protein và các cấu trúc bậc hai và bậc ba liên quan. Nguyên lý của công nghệ này xuất phát từ việc quan sát thấy đáp ứng miễn dịch hiệu quả không đòi hỏi phải nhận biết được toàn bộ các protein của kháng nguyên, chỉ cần nhận biết được các quyết định kháng nguyên đơn lẻ hay một tập hợp các quyết định kháng nguyên được lựa chọn cũng đủ để tạo ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ. Có hai loại công nghệ vắc xin cấu trúc chính, đó là: tạo

quyết định kháng nguyên ổn định dựa trên cấu trúc ba chiều trong tự nhiên; tạo các quyết định kháng nguyên đích đặc hiệu có đặc tính trung hoà và bảo vệ bằng cách sử dụng giá thể khung.

Công nghệ chuyển gen miễn dịch dự phòng dựa trên việc xác định các gen mã hoá kháng thể trung hoà và sử dụng công nghệ chuyển gen để chuyển các gen này vào vật chủ đích. Các gen kháng thể ở trong vật chủ đích sẽ biểu hiện kháng thể nội sinh kéo dài sau khi tiêm và tạo ra miễn dịch bảo vệ cho người được tiêm chủng.

Các công nghệ mới nêu trên được xem là những phương tiện hữu hiệu nhất hiện nay được áp dụng trong phát triển vắc xin và hy vọng sẽ đáp ứng được với những thách thức của y học trong thế kỷ này. Mặc dù còn nhiều khó khăn, nhưng vắc xin và tiêm chủng hiện vẫn được xem là giải pháp hiệu quả và thành công nhất trong việc khống chế các bệnh truyền nhiễm nguy hiểm và nâng cao sức khoẻ cộng đồng.

Tài liệu tham khảo

1. J.L. Rebecca, R.J. Philip (2015), "Emerging vaccine technologies", *Vaccine*, **3**, pp.429-447.
2. T.P. Monath (2011), "Classical live viral vaccines", *Replicating Vaccines*, pp.47-69.
3. G. Dougan, D. Goulding, L.J. Hall (2011), "Live vaccines and their role in modern vaccinology", *Replicating Vaccines*, pp.3-14.
4. M.M. Levine, J.D. Campbell, K.L. Kotloff (2002), "Overview of vaccines and immunisation", *British Medical Bulletin*, **62**, pp.1-13.
5. N.C. Artenstein, A.W. Artenstein (2010), "The discovery of viruses and the evolution of vaccinology", *Vaccine: A Biography*, pp.141-158.