

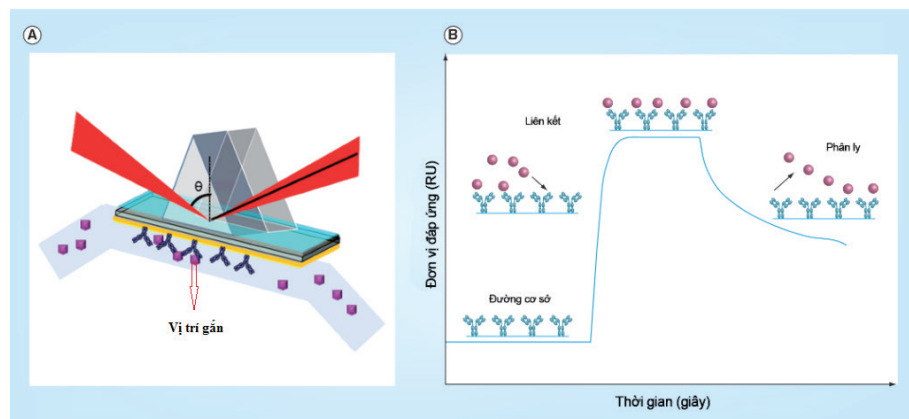
CÔNG NGHỆ SPR TRONG THIẾT KẾ VÀ ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA VẮC XIN

Sự thiếu hiệu quả trong gây đáp ứng miễn dịch là rào cản lớn nhất khi nghiên cứu sản xuất vắc xin mới. Trước thách thức này, phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt (Surface Plasmon Resonance - SPR) nổi lên như là một công cụ hiệu quả xác định chính xác cấu trúc gây ra đáp ứng miễn dịch, từ đó xác định được loại vắc xin an toàn, hiệu quả cao. Công nghệ SPR cung cấp cơ sở đáng tin cậy để sàng lọc các loại vắc xin phòng chống nhiều bệnh khác nhau như sốt rét, cúm hoặc thậm chí là bệnh ung thư. Ngoài ra, công nghệ này còn giúp đánh giá hiệu quả đáp ứng miễn dịch của cơ thể trong nghiên cứu lâm sàng thông qua kiểm tra huyết thanh của từng cá thể thử nghiệm.

Vài nét về công nghệ SPR

Công nghệ SPR dựa trên việc sử dụng cảm biến quang học giúp đánh giá tương tác phân tử trong thời gian thực mà không cần đánh dấu phân tử mục tiêu. Không cần đánh dấu phân tử trong phân tích tương tác phân tử đồng nghĩa với việc có thể tăng độ chính xác khi phân tích động lực học tương tác, giảm thời gian phân tích, giảm chi phí và hiện tượng tương tác không đặc hiệu giữa phân tử mục tiêu và phân tử đánh dấu. Công nghệ này mới được phát triển trong thời gian gần đây và hứa hẹn sẽ phát triển mạnh hơn nữa trong tương lai. Nhờ công nghệ SPR, quá trình nghiên cứu và phát triển vắc xin được đẩy mạnh tại hàng loạt công ty hàng đầu trong sản xuất vắc xin như Crucell (Hà Lan), Algonomics (Bỉ), Novavax (Mỹ)...

Cấu trúc cơ bản của chip cảm biến trong hệ thống phân tích của SPR làm bằng vật liệu cho độ phản xạ tốt, một mặt có gắn lớp ma trận giúp gắn nhiều loại phối tử (ligand) để khảo sát nhiều kiểu tương tác khác nhau, một mặt được phủ lớp kim loại mỏng (thường là vàng). Cấu tạo và cơ chế hoạt động cơ bản của hệ thống được trình bày ở hình 1. Bề mặt chip cảm biến trong công nghệ SPR cho phép gắn nhiều loại phối tử khác nhau theo liên kết cộng hóa trị, tương tác đặc hiệu theo vị trí (ví



Hình 1. Tổng quan về cấu tạo một chip cảm biến của công nghệ SPR. (A): Sự tương tác của các chất phân tích với ligand trên bề mặt chip được xác định trong thời gian thực và được ghi lại thông qua một bộ cảm biến; (B): Dung dịch đệm đi qua bề mặt chip gắn kháng thể sẽ tạo ra một đường cơ sở (đường nền), khi đưa chất phân tích vào thì hiện tượng tương tác xảy ra. Khi dòng chảy chất phân tích kết thúc, tiếp tục đưa dung dịch đệm vào, tại đây sẽ có hiện tượng phân ly xảy ra. Từ kết quả của bộ cảm biến có thể suy ra được động lực học và ái lực tương tác. RU là đơn vị đáp ứng.

dụ chip NTA dùng cho gắn protein His-tag, chip streptavidin/neutravidin dùng cho protein gắn biotin...) hoặc tương tác kỵ nước (chip HPA - hãng GE Healthcare)... [1].

Ứng dụng của công nghệ SPR trong thiết kế và đánh giá hiệu quả vắc xin

Trong thiết kế vắc xin

Cúm là bệnh dịch dễ bùng phát theo mùa và dẫn đến các đại dịch toàn cầu như chủng H5N1. Để phòng tránh cần một phương pháp sản xuất vắc xin hiệu quả hơn, nhanh chóng hơn cùng với đó là phương pháp phân

tích nhanh và đơn giản. Với nhu cầu đó, phương pháp SPR hoàn toàn có thể đáp ứng được nhu cầu sàng lọc, phát triển vắc xin nhanh chóng và đem lại hiệu quả cao.

Về mặt lý thuyết, sự tương tác giữa các phức hợp miễn dịch (ICs) và thụ thể của vùng Fc (FcRs) là một quá trình cần thiết cho sự phát triển của kháng thể khi tiêm vắc xin. Loại FcRs và cấu trúc Fc trong ICs quyết định các tín hiệu trong tế bào sẽ diễn ra như thế nào. Trong khi đó, phân nhóm IgG (kháng thể) và thành phần glycan Fc (nhóm đường gắn với

kháng thể) sẽ quyết định cấu trúc của Fc. Khi nghiên cứu cấu trúc glycoform kháng hemagglutinin (một loại kháng nguyên) liên quan đến sự chọn lọc của tế bào B và hiệu quả vắc xin bằng phương pháp SPR [2], Wang và cộng sự đã thay đổi cấu trúc của vùng Fc trên kháng thể IgG (được tiết ra nhờ đáp ứng miễn dịch với vắc xin cúm) bằng cách thay đổi phân nhóm IgG và thành phần glycan Fc. Sau đó các tác giả so sánh sự ảnh hưởng đáp ứng miễn dịch của các loại phức hợp này trên môi trường in vivo và in vitro.

Trong thí nghiệm với hệ thống phân tích SPR, kháng thể IgG được tiết ra từ chủng chuột hoang dại hoặc CD23-/- chứa sFc (Fc được gắn gốc sialic axit) sẽ được gắn trên bề mặt chip cảm biến. Protein HA sẽ đi qua bề mặt chip và tương tác với nhiều loại IgG khác nhau trên bề mặt, sau đó hằng số tỷ lệ phân ly (k_d) được ước lượng từ bộ cảm biến. Kết quả cho thấy, phức hợp miễn dịch có kháng thể có vùng Fc gắn gốc sialic axit (sIC) trong chủng chuột hoang dại có ái lực cao hơn từ 10 đến 20 lần (k_d thấp hơn) so với phức hợp miễn dịch asialylated và sIC trên chủng chuột CD23-/- . Kết quả thu được từ hệ thống SPR cùng với các kết quả từ thử nghiệm in vitro và in vivo đã giúp các nhà khoa học đưa ra con đường thành thực ái lực của kháng thể. Từ đây, có thể mở ra hướng nghiên cứu nhiều loại kháng thể có ái lực cao phục vụ trong nghiên cứu vắc xin.

Đánh giá hiệu quả gây đáp ứng miễn dịch của vắc xin và vai trò của tá dược

Hệ thống SPR không chỉ giúp các nhà khoa học giải quyết vấn đề ở bước đầu nghiên cứu vắc xin mà còn cả ở trong nghiên cứu lâm sàng với một loại vắc xin. Trong nghiên cứu lâm sàng, các mẫu huyết thanh sẽ được sàng lọc để xác định khả năng đáp ứng của hệ miễn dịch với các loại vắc xin khác nhau.

Một ví dụ cụ thể về nghiên cứu đáp ứng của hệ miễn dịch với vắc xin cúm có hoặc không có tá dược đã được Tanja Jaherde và cộng sự thực hiện [3]. Trong nghiên cứu này, hai nhóm người trưởng thành được chia ra để tiêm vắc xin Vaxigrip™ có hoặc không có tá dược. Mẫu huyết thanh của hai nhóm người này được lấy ở các thời điểm khác nhau (0, 7, 28, 90 và 150 ngày) sau khi tiêm vắc xin và sàng lọc với hệ thống SPR (Biacore 4000 - GE Healthcare). Sau đó, hơn 500 mẫu huyết thanh được sàng lọc đánh giá sự tương tác với protein HA từ chủng cúm Brisbane B, California H1N1, Perth H3N2 và vắc xin Vaxigrip™. Tính năng chạy song song nhiều mẫu với nhiều kênh dòng chảy trên cùng một chip của hệ thống SPR cho phép các nhà nghiên cứu có thể sàng lọc được sự tương tác giữa 4 mẫu huyết thanh khác nhau và 4 mẫu protein HA/vắc xin khác nhau trong cùng một lần chạy. Mức độ tương tác của protein HA và vắc xin Vaxigrip™ với kháng thể được đánh giá cho từng người thử nghiệm. Kết quả chạy SPR cho thấy, hầu hết phản ứng miễn dịch của các cá nhân cao nhất ở ngày thứ 28. Một số cá nhân có đáp ứng miễn dịch cao sau ngày 28 nhưng hầu hết phản ứng miễn dịch của phần lớn người tham gia thử nghiệm đều giảm sau ngày 28. Từ đây cho thấy được mức độ đáp ứng của cơ thể với sự tương tác của protein HA/vắc xin và kháng thể.

Bên cạnh đó, các dữ liệu phân tích từ hệ thống SPR còn cho thấy, với các bệnh nhân được tiêm vắc xin có tá dược sẽ có mức độ biểu hiện nhiều kháng thể kháng Brisbane, California, Vaxigrip™ vào ngày thứ 7 và 28 hơn so với nhóm tiêm vắc xin không có tá dược.

Xác định đáp ứng của hệ miễn dịch với vắc xin khi sử dụng hệ thống SPR sẽ giúp các nhà nghiên cứu xác định được thông tin chi tiết về khả năng đáp ứng miễn dịch của từng

người, phân tích và so sánh song song để đưa ra kết quả chính xác nhất trong thời gian ngắn. Ngoài ra, hệ thống SPR còn có thể xác định được đáp ứng miễn dịch ở giai đoạn sớm khi mà ái lực của kháng thể ở giai đoạn này thấp và khó xác định bằng các phương pháp thông thường.

Thay cho lời kết

Với những ưu thế trong quá trình thiết kế và sàng lọc vắc xin như tự động hóa quá trình sàng lọc, giảm thời gian và khối lượng mẫu cần thiết, đồng thời mang lại khả năng khảo sát nhạy hơn với độ tin cậy cao, hệ thống phân tích SPR sẽ đóng một vai trò quan trọng trong nghiên cứu thiết kế và tối ưu vắc xin cũng như tá dược, giúp phòng ngừa nhiều bệnh như HIV, bại liệt, cúm, viêm gan... Từ những phân tích như lập bản đồ epitope (Epitope là yếu tố quyết định kháng nguyên của một vật lạ với cơ thể như virus hoặc vi khuẩn. Trên bề mặt vật lạ có thể có nhiều epitope, bản đồ epitope cho phép người nghiên cứu xác định được các epitope trên bề mặt vật lạ đó), động lực học, ái lực, nhiệt động lực học, độ chọn lọc và nồng độ, các nhà nghiên cứu có thể xác định rõ hơn đặc tính và tác động của chúng lên hệ miễn dịch, từ đó giúp phát triển được vắc xin an toàn và hiệu quả.

Vũ Thị Lương (tổng hợp)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] S. Hearty, P.J. Conroy, B.V. Ayyar, B. Byrne, R. O’Kennedy (2010), “Surface plasmon resonance for vaccine design and efficacy studies: recent applications and future trends”, *Expert. Rev. Vaccines*, **9(6)**, pp.645-664.

[2] T.T. Wang, J. Maamary, G.S. Tan, S. Bournazos, C.W. Davis, F. Krammer, S.J. Schlesinger, P. Palese, R. Ahmed, J.V. Ravetch, J.V. Ravetch (2016), “Anti-HA Glycoforms Drive B Cell Affinity Selection and Determine Influenza Vaccine Efficacy”, *Cell*, **162(1)**, pp.160-169.

[3] Tanja Jaherde, et al. (2013), *Efficacy of a novel adjuvant demonstrated by SPR*, GE Healthcare Life Sciences.