

Nâng cao - tham khảo

CUỘC CHẠY ĐUA CỦA CÁC NHÀ KHOA HỌC ĐỂ SẢN XUẤT VACCIN DỊCH TẢ LỢN CHÂU PHI (ASF)

Katarina Simmer

Ngày 24 tháng 6 năm 2019

Sự bùng phát nặng nề của bệnh dịch tả lợn châu Phi đã làm chết hàng triệu lợn ở Đông Á dẫn đến nỗ lực phát triển vaccin, nhưng virus này đang tồn tại một số thách thức vẫn chưa vượt qua được.

Dịch tả lợn châu Phi, một căn bệnh gây chết lợn, đã xuất hiện trong nhiều thập kỷ, được cho là có nguồn gốc từ châu Phi hạ Sahara, bệnh đã lan tới các lục địa khác, với sự bùng phát ở Nga, Brazil và nhiều vùng khác nhau của châu Âu, nơi là thành trì của quần thể lợn rừng.

Nhưng bệnh đã phát triển mạnh đến mức mà Dirk Pfeiffer đã phải gọi dịch bệnh này là dịch bệnh động vật lớn nhất từ trước đến nay khi nổ ra ở Trung Quốc vào tháng 8 năm ngoái, lan rộng như đám cháy trên khắp các trang trại lợn lớn nhất thế giới. Pfeiffer, một nhà dịch tễ học thú y tại Đại học Hồng Kông và Đại học Thú y hoàng gia Anh, nói rằng có rất nhiều lợn nuôi tại Trung Quốc và đó là vấn đề thời gian.

Bệnh không chỉ là mối đe dọa ngành chăn nuôi lợn trên thế giới, mà còn là nguồn cung cấp heparin toàn cầu, phần lớn được sản xuất từ lợn ở Trung Quốc.

Đáng báo động, các quan chức Trung Quốc báo cáo đã tiêu hủy hơn 1,2 triệu con lợn cho đến nay trong nỗ lực ngăn ngừa bệnh, nhưng căn bệnh này đang lan rộng và đã lây lan sang Việt Nam và Campuchia trong những tháng gần đây. Pfeiffer cho rằng đến nay, 10% - 40% lợn Trung Quốc có thể đã bị nhiễm virus, mặc dù số liệu thống kê chính thức vẫn chưa được công bố.

Trung Quốc đã đầu tư khoảng 15 triệu đô la vào nghiên cứu về loại virus này, theo Nature News để thúc đẩy các nhà nghiên cứu tìm ra vaccin. Có một số phương pháp mà các nhà nghiên cứu đang thực hiện để làm điều đó, nhưng điều này đang bị thách thức vì bản chất của virus.

1. Những thất bại trong sản xuất vaccin ASF

Sự phức tạp của virus dịch tả lợn châu Phi (ASFV) là lý do tại sao rất khó để sản xuất vaccin này. Bộ gen DNA sợi kép của chúng là hơn 190 kilobase và mã hóa cho gần 170 protein, lần đầu tiên nhiều loại virus khác, chẳng hạn như Ebola (một số chủng chỉ có 7 protein).

ASFV lây nhiễm và nhân lên trong các đại thực bào, nhưng chúng cũng gây chết tế bào lympho B và T không bị nhiễm. Chúng vô hiệu hóa hệ thống miễn dịch một cách hiệu quả và do đó làm cho không có đáp ứng miễn dịch, Linda Dixon, một nhà virus học tại Viện Pirbright của Vương quốc Anh, một bộ phận của Hội đồng nghiên cứu khoa học sinh học và công nghệ sinh học của chính phủ, giải thích. Cuối cùng, ASFV gây chết lợn bằng cách gây sốt xuất huyết và phá hủy hàng loạt tế bào lympho trong các mô bạch huyết.

Cả hai nghiên cứu sớm vào năm 1967 và những nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng chiến

lược phát triển vaccin theo phương pháp cổ điển không có tác dụng với ASFV: vaccin vô hoạt virus tiêm cho động vật khỏe mạnh để thúc đẩy hệ thống miễn dịch tạo ra kháng thể bảo hộ chống lại nhiễm bệnh đã được tạo ra nhưng đã thất bại. Các kháng thể bảo hộ được tạo ra không đủ để phòng chống nhiễm ASFV.

Các nhà khoa học cho rằng cách hiệu quả nhất để tạo ra khả năng miễn dịch chống lại ASFV là phơi nhiễm lợn với một chủng virus ít độc lực hơn. Điều này có thể được tạo ra thông qua việc nuôi cấy virus nhiều đời cho đến khi nó mất độc lực, một chiến lược đã thành công trong việc ngăn chặn sự lây lan của một loại virus khác gây ra các triệu chứng tương tự ở lợn, dịch tả lợn cổ điển – CSF. Ngoài ra, các virus nhược độc cũng có thể được phân lập từ lợn, trong các quần thể lợn rừng trên khắp châu Âu, ví dụ, nhiều chủng ASFV đã mất độc lực trong tự nhiên theo thời gian để có thể gây chết lợn.

Một số nhóm nghiên cứu đã chỉ ra rằng tiêm chủng ASFV nhược độc được phân lập vào năm 2017 từ một lợn rừng ở Latvia có thể bảo vệ lợn nhà chống lại một dạng virus cơ độc lực, Jose Manuel Sánchez-Vizcaíno, một nhà virus học tại phòng thí nghiệm tham chiếu của Tổ chức Thú y Thế giới về ASF ở Madrid cho biết. Gần đây, ông và các đồng nghiệp đã chứng minh rằng cùng một chủng cũng có thể bảo vệ lợn rừng, một cách tiếp cận mà ông cho rằng có thể hữu ích trong việc ngăn chặn sự lây lan của bệnh cho lợn nhà.

Tuy nhiên, mối quan tâm chính với các ứng cử viên vaccin giảm độc này là tính an toàn. Các nhà nghiên cứu đã nhận ra điều này rất sớm, vào những năm 1960, khi họ tiêm vaccin cho một số lượng lớn lợn ở Bồ Đào Nha và Tây Ban Nha với dạng ASFV giảm độc tự nhiên. Mặc dù lợn không chết, nhưng nhiều lợn trong số đó đã phát triển thành bệnh ở dạng mạn tính. Đây là vấn đề lớn nhất: nó có thể bảo hộ tốt, nhưng không an toàn, Sánchez-Vizcaíno giải thích. Ông và các

đồng nghiệp hiện đang đánh giá sự an toàn của virus nhược độc.

2. Virus biến đổi gen

Khi các nhà nghiên cứu có thêm hiểu biết về sinh học ASFV và bộ gen của nó, họ đã tập trung vào các phương pháp làm giảm độc ASFV: biến đổi gen bằng cách xóa các gen độc hại và sau đó tiêm vaccin này cho động vật. Một số trường hợp cố gắng vô hiệu hóa virus để vật chủ có cơ hội đáp ứng và kiểm soát sự sao chép và tạo ra phản ứng miễn dịch thích nghi sẽ là phản ứng của bộ nhớ, theo giải thích của Dixon.

Vào năm 2016, nhóm của cô đã xóa một số gen ASFV được cho là ức chế phản ứng interferon loại 1, gây ra các yếu tố hạn chế sự nhân lên của virus trong các tế bào và kích thích các thành phần khác của hệ thống miễn dịch. Tiêm chủng cho năm lợn với chủng này không gây ra triệu chứng nào, đã chứng minh rằng virus đã mất độc lực và sau khi được thử thách với liều gây chết của virus ban đầu, tất cả các động vật đều sống sót. Dixon hiện đang nghiên cứu để phát triển một loại vaccin suy yếu sống dựa trên phương pháp này.

Manuel Borca, một nhà vi sinh vật học có trụ sở tại Trung tâm bệnh động vật đảo Plum ở New York, một bộ phận của Đơn vị nghiên cứu bệnh động vật nước ngoài (FADRU) thuộc Dịch vụ nghiên cứu nông nghiệp của USDA đã nhận thấy sự thành công tương tự với 3 vaccin virus làm yếu bằng phương pháp xóa gen với một hoặc một số nhóm gen bị xóa. Một số gen bị xóa được cho là có liên quan đến sự điều hòa của ASFV đối với gen miễn dịch vật chủ, mặc dù điều này không rõ lý do tại sao việc xóa gen này gây ra suy yếu virus. Lợn được tiêm một trong các vaccin này, tất cả đều được bảo hộ chống lại loại virus gây bệnh ba tuần sau đó, đồng nghiệp của Borca, Luis Rodriguez, trưởng nhóm nghiên cứu tại FADRU giải thích.

Các chuyên gia trong lĩnh vực này nói rằng

các phương pháp xóa gen như vậy hiện đang là ứng cử viên vaccin tiên tiến nhất. Nhưng nó có thể sẽ là vấn đề của vài năm, trước khi những thứ này có thể được triển khai, theo Borca và Dixon. Đầu tiên, chúng sẽ phải trải qua một loạt các thử nghiệm để đảm bảo rằng chúng có hiệu quả và an toàn, và phải được đăng ký với các cơ quan quản lý có liên quan.

Họ phải chịu rất nhiều áp lực phải làm một cái gì đó mà họ có thể bắt đầu sử dụng vaccin trước khi chúng được thử nghiệm đủ để đảm bảo rằng chúng có thể an toàn, Dirk Pfeiffer, Đại học thành phố Hồng Kông và Đại học Thú y Hoàng gia Anh nói.

Các nhà nghiên cứu làm việc về vaccin tại Viện nghiên cứu thú y Trung Quốc Cấp Nhĩ Tân đã không trả lời bình luận, nhưng Pfeiffer nói rằng họ dường như đang theo đuổi một loại vaccin suy giảm gen dựa trên nghiên cứu mà ông thấy họ đã trình bày tại một hội nghị chuyên đề vào tháng Tư.

Borca và Dixon nói rằng những cách tiếp cận này có lợi thế hơn so với các dạng virus bị suy giảm tự nhiên vì chúng cho phép các nhà nghiên cứu điều chỉnh các chỉnh sửa gen để tạo ra một loại virus vô hại mà vẫn có thể sao chép lại, điều này rất quan trọng trong việc kích hoạt khả năng miễn dịch cũng như khuếch đại virus. Việc xóa các bộ phận của bộ gen cũng khiến virus khó trở lại dạng độc lực hơn.

Tuy nhiên, một khó khăn lớn với các loại vaccin nhược độc nói chung là liệu chúng có bị biến đổi gen hay xảy ra trong tự nhiên hay không, là có thể nuôi cấy tế bào, điều này rất cần thiết để tạo ra vaccin trong sản xuất đại trà. Borca giải thích đại thực bào không thể tồn tại lâu trong môi trường nuôi cấy, vì vậy cần trích xuất tế bào lympho trực tiếp từ lợn để tạo ra nguồn dự trữ virus. Để giải quyết vấn đề này, nhóm của họ hiện đang cố gắng tìm một dòng tế bào ổn định mà chúng có thể dùng để nuôi cấy virus.

Một mối quan tâm chính với các virus nhược độc là vì chúng có khả năng sao chép, lợn được tiêm phòng có thể làm phát tán virus và lây nhiễm sang lợn khác. Sánchez-Vizcaíno nói rằng trong một số trường hợp có thể giúp miễn dịch cho những con lợn khác, một thứ gì đó mà ông đã chứng minh trong nghiên cứu của mình với lợn rừng. Tuy nhiên, những người khác lo lắng về nguy cơ tác dụng phụ.

Covadonga Alonso, nhà virus học tại Viện nghiên cứu và công nghệ nông nghiệp và thực phẩm quốc gia Tây Ban Nha ở Madrid cho biết, không có nhiều dữ liệu thực nghiệm về sự phát triển của các triệu chứng mạn tính. Cô ấy nói rằng cô ấy cũng muốn xem thêm các thí nghiệm điều tra xem liệu các virus nhược độc có thể biến đổi trở lại các dạng độc lực sau nhiều thế hệ sao chép ở động vật được tiêm phòng hay không. Dixon nói rằng cô ấy nghĩ rằng điều này là không thể. Virus này rất ổn định về mặt di truyền khi nó được sao chép bởi một DNA polymerase chính xác, cô viết trên tạp chí khoa học trong một email.

3. Protein chuỗi (Protein cocktail)

Alonso xem xét một loại vaccin tiêu đơn vị dựa trên việc tiêm vaccin protein virus, chẳng hạn như kháng nguyên hoặc protein liên kết với các thụ thể của virus để trở thành một lựa chọn thay thế tốt nhất cho vaccin trong tương lai. Chúng không yêu cầu dòng tế bào sản xuất, dễ dàng thực hiện với số lượng lớn hơn vaccin nhược độc.

Đầu năm nay, Waithaka Mwangi, một nhà virus học tại Đại học bang Kansas, và nhóm của ông đã phát triển hai loại cocktail kháng nguyên virus khác nhau, chúng được chuyển đến lợn bằng cách đưa chúng trong một adenovirus bất hoạt ở người. Bằng cách này, virus sẽ lây nhiễm bất kỳ tế bào máu nào có kháng nguyên và khởi động tổng hợp protein, vì vậy đã tổng hợp protein trong tế bào bị nhiễm bệnh, theo Mwangi giải thích. Các protein sau đó được

trình bày trên bề mặt tế bào máu và có thể được hệ thống miễn dịch nhận ra theo cách kích hoạt phản ứng tế bào T cũng như phản ứng kháng thể. Đối với ông, cách tiếp cận này bất chước một cách hiệu quả cách thức làm suy yếu virus gây ra khả năng miễn dịch, nhưng theo cách an toàn hơn nhiều.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu của ông, cả hai loại kháng nguyên cocktail đều không cho thấy nhiều thành công: Khi được thử thách với một loại ASFV có độc lực, nhiều lợn được tiêm phòng đã không bảo hộ bệnh này. Một nghiên cứu của nhóm Dixon sử dụng cách tiếp cận tương tự, mã hóa kháng nguyên của DNA trong các plasmid và đưa chúng vào lợn bằng cách sử dụng vec tơ virus vaccin, cho thấy có thể làm giảm tải genome virus một chút, nhưng không ngăn được virus gây bệnh nhân rộng và gây bệnh.

Đối với Mwangi, những kết quả này chỉ ra rằng các nhà nghiên cứu vẫn chưa tìm thấy và nhắm bắt đúng mục tiêu các protein virus hay còn gọi là tổ hợp phù hợp để tạo ra đáp ứng miễn dịch bảo hộ.

Nhóm Alonso hiện đang làm việc để tìm các protein kháng virus hoạt động chống lại ASFV dựa trên các hợp chất tự nhiên hoặc tổng hợp hoặc các loại thuốc hiện có mà họ cho rằng sẽ giúp tìm thấy các protein virus phù hợp. Ngoài ra, các hợp chất này có thể được đưa vào thức ăn chăn nuôi như chất bổ sung để giúp tăng khả năng miễn dịch chống lại ASFV.

4. Ngoài vaccin đến an toàn sinh học

Đối với Mỹ và châu Âu, phát triển vaccin không phải là ưu tiên cao như ở Trung Quốc đại lục, nơi các nhà khoa học đang làm việc khẩn trương để đưa vaccin ra thị trường. Một số nhà nghiên cứu lo lắng về an toàn sẽ có được giải pháp trước khi một ứng cử viên vaccin được triển khai ở đó. Pfeiffer cho biết, họ đã phải chịu rất nhiều áp lực phải làm một cái gì đó mà họ có thể để sử dụng vaccin trước khi chúng được thử nghiệm đủ để đảm bảo rằng chúng an toàn.

Phần lớn chăn nuôi lợn ở Trung Quốc nằm rải rác trong các trang trại quy mô nhỏ, ít hơn một trăm lợn, do đó cơ chế kiểm soát an toàn sinh học bị hạn chế, có rất ít hoặc không có cơ chế kiểm soát để đảm bảo rằng virus không lây truyền qua xe vận tải, trên quần áo của người vào trang trại hoặc trong thức ăn chăn nuôi, trong đó virus tồn tại trong thời gian dài, gần đây nghiên cứu đã xác nhận. Megan Niederwerder thuộc Đại học bang Kansas, người đứng đầu nghiên cứu cho biết.

Vì lý do đó, vaccin chỉ có thể là một giải pháp trong các giải pháp phòng dịch bệnh ASF của Trung Quốc, Pfeiffer nói. Ông nói rằng, thật không thực tế để đạt được phạm vi tiêm chủng cần thiết cho sự lây nhiễm. Sự nỗ lực của vaccin phải đi cùng với việc tăng cường an toàn sinh học quanh các trang trại để có hiệu quả, đặc biệt là nếu ASFV đã trở thành lưu hành ở đó và đã nhiễm bệnh cho cả lợn rừng ./.

*Người biên dịch: **Đậu Ngọc Hào** - Hội Thú y Việt Nam từ trang: © ISTOCK.COM, CHRISTILALIBERTE của The Scientist Exploring life inspring innovation.*