

# Nâng cao - tham khảo

## CÁC DẠNG VACCIN CHO GIA SÚC

*Ian Rodney Tizard*

### 1. Vaccin vô hoạt

Vaccin có thể chứa sinh vật sống hoặc sinh vật chết hoặc kháng nguyên được tinh chế từ những sinh vật này. Hệ thống miễn dịch xử lý các kháng nguyên này và trình diện chúng cho tế bào T hoặc B.

Vaccin chứa sinh vật sống có xu hướng kích hoạt phản ứng bảo vệ tốt nhất. Vaccin vô hoạt chứa sinh vật chết hoặc kháng nguyên tinh khiết có thể ít gây miễn dịch hơn vaccin sống vì chúng không thể phát triển và nhân lên trong vật chủ. Vì vậy, chúng ít có khả năng kích thích hệ thống miễn dịch một cách tối ưu. Mặt khác, các sinh vật bị vô hoạt và các kháng nguyên được tinh chế thường ít tổn kém hơn và có thể an toàn hơn (ví dụ: không có nguy cơ quay trở lại độc lực). Ví dụ, virus sống từ vaccin sẽ lây nhiễm vào tế bào vật chủ và phát triển trong thời gian ngắn. Sau đó, các tế bào bị nhiễm bệnh sẽ xử lý các kháng nguyên virus, gây ra phản ứng chủ yếu là tế bào T gây độc tế bào, phản ứng loại 1.

Ngược lại, các sinh vật vô hoạt và các kháng nguyên đã được tinh chế thường kích thích các phản ứng bị chi phối bởi các kháng thể, phản ứng loại 2. Loại phản ứng này có thể không cung cấp sự bảo vệ tối ưu chống lại một số sinh vật. Do đó, vaccin chứa sinh vật vô hoạt hoặc kháng nguyên tinh khiết có thể cần liều cao và cũng cần sử dụng các chất bổ trợ để phát huy tối đa hiệu quả của chúng.

Tuy nhiên, chất bổ trợ có thể gây viêm cục bộ và khi dùng nhiều liều hoặc kháng nguyên liều cao làm tăng nguy cơ tạo ra phản ứng quá mẫn.

Vaccin vô hoạt phải giống với sinh vật sống nhất có thể. Bất hoạt hóa học sẽ gây ra sự thay đổi tối thiểu đối với kháng nguyên của chúng. Các hợp chất được sử dụng theo cách này bao gồm formaldehyde, ethylene oxit, ethyleneimine, acetyleneimine và beta-propiolactone.

### 2. Vaccin tiểu đơn vị

Mặc dù vaccin chứa toàn bộ sinh vật vô hoạt, tiết kiệm khi sản xuất nhưng chúng chứa nhiều thành phần không góp phần tạo ra khả năng miễn dịch bảo vệ. Chúng cũng có thể chứa các thành phần độc hại như nội độc tố.

Vaccin tiểu đơn vị được tạo ra bằng cách xác định, phân lập và tinh chế các kháng nguyên bảo vệ quan trọng. Sau đó, những chất này có thể được sử dụng trong vaccin, như trong các ví dụ sau:

- Độc tố uốn ván tinh khiết, bị bất hoạt bằng formalin (độc tố uốn ván), được sử dụng để tiêm phòng uốn ván.
- Các lông bám của vi khuẩn *Escherichia coli* gây bệnh đường ruột có thể được tinh chế và đưa vào vaccin. Kháng thể chống pilus bảo vệ động vật bằng cách ngăn chặn vi khuẩn bám vào thành ruột.

Kháng nguyên được tạo ra bởi nhân bản gen

Việc tinh chế về mặt vật lý một kháng nguyên cụ thể có thể rất tốn kém. Trong những trường hợp như vậy, có thể thích hợp hơn là tách dòng các gen mã hóa kháng nguyên bảo vệ vào một vector như vi khuẩn, nấm men, baculovirus hoặc thực vật.

DNA mã hóa các kháng nguyên mong muốn có thể được chèn vào vector của nó, vector này sau đó biểu hiện kháng nguyên bảo vệ. Các kháng nguyên được mã hóa bởi các gen được chèn vào sẽ được thu hoạch, tinh chế và sử dụng dưới dạng vaccin, như trong các ví dụ sau:

- Vaccin tiểu đơn vị nhân bản chống lại độc tố ruột *E. coli* sử dụng các tiểu đơn vị nhân bản có tính kháng nguyên và hoạt động như các chất độc hiệu quả.
- Một kháng nguyên tiểu đơn vị đã được tinh chế, được gọi là OspA, được mã hóa bởi gen từ *Borrelia burgdorferi*, bảo vệ chó chống lại bệnh Lyme một cách hiệu quả.

Có thể nhân bản gen kháng nguyên virus ở thực vật. Điều này đã đạt được đối với các loại virus như virus viêm dạ dày-ruột truyền nhiễm và virus gây bệnh Newcastle. Các loại cây được sử dụng bao gồm thuốc lá, khoai tây và ngô. Những cây này chứa nồng độ kháng nguyên cao và có thể đạt được sự bảo vệ bằng cách cho động vật ăn cây.

Một số protein cấu trúc tái tổ hợp có thể được tập hợp thành các hạt giống virus (VLP). Một hoặc nhiều protein virus có thể tạo nên VLP.

VLP trình diện kháng nguyên virus theo cách gần giống với virus truyền nhiễm hơn. Các hạt giống virus là chất gây miễn dịch mạnh và có thể không cần chất bổ trợ. Vì VLP không chứa vật liệu di truyền virus nên chúng không thể nhân lên ở động vật nhận.

Một loại vaccin tương tự có thể được phát triển thông qua việc sử dụng vi khuẩn “ma”, vi khuẩn đã bị loại bỏ thành phần bên trong, đặc biệt là DNA của chúng.

### 3. Vaccin DNA Plasmid

Khả năng miễn dịch có thể được tạo ra bằng cách tiêm kháng nguyên virus mã hóa DNA, trái ngược với chính kháng nguyên đó. Đầu tiên DNA này được chèn vào một plasmid của vi khuẩn, một đoạn DNA hình tròn hoạt động như một vector. Khi plasmid biến đổi gen được tiêm vào, nó sẽ được tế bào chủ hấp thụ.

Khi ở trong nhân tế bào, DNA sẽ được phiên mã và mRNA được dịch mã để tạo ra protein vaccin. Do đó, các tế bào chủ được chuyển nhiễm biểu hiện protein vaccin kết hợp với các phân tử phức hợp tương hợp mô chủ yếu loại I. Điều này kích thích phản ứng miễn dịch liên quan đến sự phát triển không chỉ của kháng thể trung hòa mà còn cả tế bào T gây độc tế bào.

DNA mã hóa các kháng nguyên mong muốn có thể được chèn vào vector của nó, vector này sau đó biểu hiện kháng nguyên bảo vệ. Các kháng nguyên được mã hóa bởi các gen được chèn vào sẽ được thu hoạch, tinh chế và sử dụng dưới dạng vaccin, như trong các ví dụ sau:

- Loại vaccin DNA plasmid này được sử dụng để bảo vệ ngựa khỏi bị nhiễm virus West Nile. Phương pháp này đã được áp dụng thử nghiệm để

sản xuất vaccin phòng các tác nhân gây bệnh sau:

- Virus cúm gia cầm
- Virus viêm màng não lympho bào
- Virus dại
- Parvovirus ở chó
- Virus gây bệnh tiêu chảy ở bò
- Virus gây suy giảm miễn dịch ở mèo
- Virus bệnh bạch cầu ở mèo
- Virus herpes ở lợn
- Virus gây bệnh lở mồm long móng
- Herpesvirus bò-1
- Virus gây bệnh Newcastle

Bởi vì chúng tạo ra phản ứng tương tự như phản ứng do vaccin virus sống, giảm độc lực gây ra, vaccin DNA plasmid phù hợp lý tưởng để sử dụng chống lại các sinh vật khó phát triển trong nuôi cấy tế bào.

Một số vaccin DNA có thể tạo ra khả năng miễn dịch ngay cả khi hiệu giá kháng thể của mẹ cao. Tiêm vaccin bằng DNA plasmid cho phép trình diện các kháng nguyên nội sinh của virus ở dạng tự nhiên.

### 4. Vaccin RNA

Một bước phát triển lớn trong công nghệ vaccin là việc sử dụng vaccin RNA, loại vaccin này đã được sử dụng thành công trong vaccin ngừa virus Corona ở người. Chúng rất đơn giản để tạo ra và không giống như vaccin DNA, chúng chỉ cần đi vào tế bào chất của tế bào để có hiệu quả. Vaccin DNA phải đi vào nhân tế bào để được phiên mã.

Khi ở trong bào tương, RNA có thể được dịch thành kháng nguyên protein để trình diện cho hệ thống miễn dịch. Vaccin RNA kích thích sản xuất kháng nguyên nội sinh. Chúng ổn định hơn DNA plasmid và hiệu quả hơn.

Một số vaccin RNA cũng có thể được chế tạo theo cách chúng có khả năng tự sao chép. Chúng thường có nguồn gốc từ các alphavirus như virus viêm não ngựa Venezuela. Chúng có thể tạo ra một lượng lớn kháng nguyên nội sinh khi chúng nhân lên trong tế bào trong một thời gian ngắn.

RNA không tồn tại trong tế bào và do đó, những loại vaccin này rất an toàn. Vaccin RNA đang được phát triển cho nhiều loại vaccin động vật

## 5. Vaccin virus sống đã được biến đổi

### 5.1. Vaccin giảm độc lực

Việc sử dụng sinh vật sống trong vaccin mang lại nhiều lợi ích. Ví dụ, chúng thường hiệu quả hơn vaccin bất hoạt trong việc kích hoạt phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Tuy nhiên, việc sử dụng chúng cũng tiềm ẩn những mối nguy hiểm. Vì vậy, độc lực của sinh vật sống được sử dụng để tiêm chủng phải được giảm thiểu để nó có thể nhân lên nhưng không còn khả năng gây bệnh.

Mức độ suy giảm rất quan trọng đối với sự thành công của vaccin. Sự suy giảm thấp sẽ dẫn đến độc lực còn sót lại và gây bệnh (chuyển ngược lại độc lực); suy giảm quá mức sẽ dẫn đến vaccin không hiệu quả.

Việc các nghiên cứu về độc lực phải được thực hiện để chứng minh sự ổn định. Không nên sử dụng vaccin virus sống, giảm độc lực để tiêm chủng cho các loài chưa được thử nghiệm hoặc phê duyệt. Các mầm bệnh được giảm độc lực ở một loài có thể bị suy yếu quá mức hoặc quá yếu ở những loài khác. Vì vậy, chúng có thể gây bệnh hoặc không cung cấp sự bảo vệ đầy đủ.

Sự suy giảm độc lực liên quan đến việc thích nghi của sinh vật với sự phát triển trong điều kiện bất thường. Vi khuẩn bị suy yếu khi nuôi cấy trong điều kiện bất thường và virus bị suy giảm do sự phát triển trong các tế bào mà chúng không thích nghi tự nhiên. Virus trong vaccin cũng có thể bị suy giảm do phát triển trong môi trường thay thế, chẳng hạn như nuôi cấy mô hoặc trứng. Điều này đã được thực hiện đối với vaccin bệnh sốt rét, bệnh lưỡi xanh và bệnh dại ở chó.

Trong nhiều năm, nuôi cấy mô kéo dài là phương pháp làm suy giảm phổ biến nhất. Làm suy yếu virus bằng nuôi cấy mô kéo dài có thể được coi là một hình thức kỹ thuật di truyền nguyên thủy. Lý tưởng nhất là điều này dẫn đến sự phát triển của một chủng virus không có khả năng gây bệnh. Điều này thường khó đạt được và việc quay trở lại trạng thái độc lực là mối nguy hiểm thường trực.

Đối với một số bệnh, các sinh vật liên quan thường thích nghi với loài khác có thể tạo ra khả năng miễn dịch hạn chế. Các ví dụ bao gồm vaccin chống lại virus sốt, có thể bảo vệ chó chống lại bệnh sốt rét và chống lại bệnh tiêu chảy do virus ở bò, có thể bảo vệ lợn chống lại bệnh dịch tả lợn cổ điển.

Trong một số trường hợp hiếm hoi, sinh vật có độc lực có thể được sử dụng để tiêm chủng. Ví dụ duy nhất hiện nay về điều này là tiêm phòng bệnh ecthyma truyền nhiễm (lở miệng) ở cừu. Những con cừu non được chủng ngừa bằng cách chà xát những vết tổn thương khô, bị nhiễm trùng, những vết xước ở đùi trong, dẫn đến nhiễm trùng cục bộ và phát triển khả năng miễn dịch.

Tuy nhiên, vì động vật đã được tiêm phòng có thể truyền bệnh nên chúng phải được cách ly khỏi đàn chưa được tiêm phòng trong vài tuần. Cũng phải thực hiện cẩn thận trong quá trình chuẩn bị, bảo quản và xử lý vaccin virus sống đã được biến đổi để tránh nhiệt độ quá cao có thể làm giảm khả năng sống sót của sinh vật

Các loại vaccin như sảy thai truyền nhiễm, chủng *Brucella* RB51 và bệnh chậm truyền nhiễm là những loại vaccin có nguồn gốc động vật và gây nguy hiểm cho người quản lý.

Các phương pháp làm giảm truyền thống dựa vào các đột biến ngẫu nhiên, một quá trình không thể đoán trước.

Mặc dù một số loại vaccin vi khuẩn đã được làm giảm độc lực theo cách này (ví dụ rõ ràng nhất là chủng *Brucella* 19 và chủng bệnh than Sterne), bộ gen của vi khuẩn thường quá lớn để tạo ra các đột biến giảm độc lực một cách hiệu quả và không thể phục hồi. Người ta đã chứng minh rằng việc làm suy yếu virus dễ dàng hơn nhiều nhờ bộ gen tương đối nhỏ của chúng.

Nhiều chủng vaccin virus hiện có đã được làm giảm độc lực theo cách này.

Một phương pháp tương đối đơn giản khác là làm cho virus vaccin phát triển ở nhiệt độ thấp hơn ~10° C so với nhiệt độ cơ thể bình thường. Những vaccin giảm độc lực lạnh này có thể được sử dụng qua đường mũi, nơi chúng có thể phát triển ở đường hô hấp trên (mát) nhưng không ở đường hô hấp dưới (ấm hơn) hoặc các cơ quan khác.

## 5.2. Vacxin xóa gen

Các kỹ thuật di truyền phân tử hiện nay có thể sửa đổi gen của một sinh vật để nó trở nên suy yếu không thể phục hồi. Việc cố ý xóa các gen mã hóa protein liên quan đến độc lực là một phương pháp ngày càng hấp dẫn.

Ví dụ, vacxin xóa gen lần đầu tiên được sử dụng để chống lại bệnh herpesvirus (bệnh Aujeszky herpesvirus), tác nhân gây bệnh giả dại ở lợn. Trong trường hợp này, gen *thymidine kinase* đã bị loại bỏ khỏi virus. Những virus đã bị loại bỏ gen này có thể lây nhiễm vào các tế bào thần kinh nhưng không thể nhân lên và gây bệnh.

Phương pháp tương tự cũng có thể được sử dụng để hạn chế khả năng phát triển *in vivo* của vi khuẩn.

Ví dụ, hiện có một loại vacxin virus sống đã được cải tiến có chứa vi khuẩn *Mannheimia haemolytica* và *Pasteurella multocida* phụ thuộc streptomycin. Những đột biến này phụ thuộc vào sự hiện diện của streptomycin để phát triển. Khi chúng được sử dụng trong vacxin, việc thiếu streptomycin cuối cùng sẽ dẫn đến cái chết của vi khuẩn, nhưng không phải trước khi chúng kích thích phản ứng miễn dịch bảo vệ.

Ngoài ra, có thể thay đổi biểu hiện của các kháng nguyên khác để vacxin tạo ra phản ứng kháng thể có thể phân biệt được với phản ứng do các chủng hoang dã gây ra. Điều này tạo ra một cách để phân biệt động vật bị nhiễm bệnh với động vật đã được tiêm phòng (gọi tắt là DIVA).

## 5.3. Vacxin chứa virus

Một cách khác để sản xuất vacxin sống có hiệu quả cao là chèn các gen mã hóa kháng nguyên bảo vệ vào sinh vật “vector” độc lực. Những loại vacxin này được tạo ra bằng cách xóa các gen khỏi vector và thay thế chúng bằng các gen mã hóa kháng nguyên của mầm bệnh. Vector tái tổ hợp sau đó được sử dụng làm vacxin và các gen được đưa vào sẽ biểu hiện các kháng nguyên khi tế bào bị nhiễm virus vector.

Vector có thể bị làm yếu đi để không bị thải ra khỏi động vật được tiêm phòng hoặc có thể bị hạn chế bởi vật chủ để nó không tự tái tạo trong các mô của vacxin. Vacxin vector virus rất phù hợp để sử dụng chống lại các sinh vật khó phát triển hoặc nguy hiểm trong phòng thí nghiệm.

Các vector virus trong vacxin được sử dụng rộng rãi nhất là các virus DNA lớn như poxvirus (đậu gà, đậu hoàng yến hoặc virus vaccinia), adenovirus và một số virus herpes. Những virus này đều có bộ gen lớn tạo điều kiện thuận lợi cho việc chèn các gen mới. Chúng cũng thể hiện mức độ kháng nguyên tái tổ hợp tương đối cao.

Trong một số trường hợp, vacxin vector có thể tạo ra khả năng miễn dịch ngay cả khi có lượng kháng thể từ mẹ cao.

Vacxin truyền bệnh đậu mùa kết hợp các gen từ virus gây bệnh ở chó hiện đang được sử dụng để tiêm chủng cho chó và một vector vacxin tương tự có chứa gen mã hóa bệnh dại glycoprotein có hiệu quả trong việc bảo vệ chó và mèo chống lại virus bệnh dại.

Vacxin tái tổ hợp virus đậu gà và virus herpes được sử dụng rộng rãi trong ngành chăn nuôi gia cầm. Ví dụ, một virus trung gian là virus đậu gà, trong đó các gen HA và F của virus bệnh Newcastle được kết hợp. Nó cũng có lợi ích trong việc tạo ra khả năng miễn dịch chống lại virus đậu gà.

Một ví dụ sáng tạo về vacxin vector liên quan đến việc sử dụng virus sốt vàng da để bảo vệ ngựa chống lại virus Tây sông Nile. Công nghệ này sử dụng các gen vỏ và phi cấu trúc của chủng vacxin sốt vàng da giảm độc lực 17D để cung cấp các gen vỏ của các loại flavivirus khác như virus West Nile. Kết quả là virus gây bệnh sốt vàng da/virus West Nile an toàn hơn nhiều so với các virus gốc.

*Vacxin vector có sẵn trên thị trường cho các loại sau:*

Virus cúm gia cầm

Virus West Nile và virus cúm ở ngựa

Virus bệnh bạch cầu ở mèo

Virus dại cho động vật hoang dã

Những loại vacxin này an toàn, ổn định, có thể hoạt động trong trường hợp không có chất bổ trợ và giống như vacxin xóa gen, cho phép phân biệt với các bệnh nhiễm trùng tự nhiên. Một số có thể thích ứng với việc tiêm phòng đại trà, chẳng hạn như tiêm phòng vacxin trứng cho gà.

*Người dịch: Đ.N.H (Theo PROFESSIONAL VERSION Types of Vaccines for Animals).*