

Nâng cao - tham khảo

TÓM TẮT HIỆN TRẠNG PHÁT TRIỂN VACCIN DỊCH TẢ LỢN CHÂU PHI TẠI TRUNG QUỐC

*Naijun Han¹, Hailong Qu¹, Tiangang Xu^{1,2},
Yongxin Hu¹, Yongqiang Zhang¹, hengqiang Ge^{1,2}*

TÓM TẮT

Dịch tả lợn châu Phi (ASF) là một bệnh truyền nhiễm nguy hiểm ở lợn nhà và lợn rừng. Hiện vẫn chưa có vaccin thương mại đáng tin cậy. Loại duy nhất hiện có, được cấp tại Việt Nam, thực sự được sử dụng với số lượng hạn chế ở một số khu vực hạn chế để đánh giá lâm sàng quy mô lớn. Virus ASF là loại virus có kích thước lớn, phức tạp, không tạo ra kháng thể trung hòa hoàn toàn, có nhiều kiểu gen và chưa có nghiên cứu toàn diện về nhiễm virus và khả năng miễn dịch. Kể từ khi được báo cáo lần đầu tiên ở Trung Quốc vào tháng 8 năm 2018, ASF đã lan rộng nhanh chóng trên toàn quốc. Để ngăn chặn, kiểm soát, thanh lọc và diệt trừ ASF, nghiên cứu khoa học và công nghệ chung về vaccin ASF đã được thực hiện ở Trung Quốc. Trong 4 năm qua (2018–2022), một số nhóm ở Trung Quốc đã được tài trợ cho việc nghiên cứu và phát triển các loại vaccin ASF, đạt được tiến bộ rõ rệt và đạt được những cột mốc nhất định. Tại đây, chúng tôi đã cung cấp bản tóm tắt toàn diện và có hệ thống về tất cả các dữ liệu liên quan về hiện trạng phát triển vaccin ASF ở Trung Quốc nhằm cung cấp tài liệu tham khảo cho những tiến bộ hơn nữa trên toàn thế giới. Hiện tại, việc sử dụng vaccin ASF vẫn cần rất nhiều thử nghiệm và tích lũy nghiên cứu.

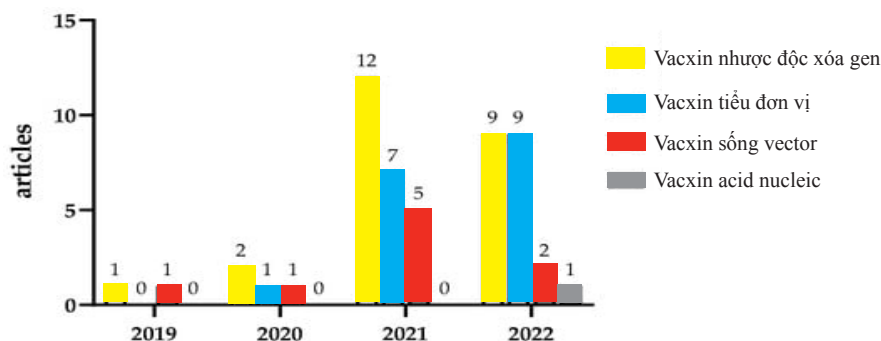
1. GIỚI THIỆU

Dịch tả lợn châu Phi (ASF) là một bệnh cấp tính, gây sốt, có khả năng lây nhiễm cao ở lợn do nhiễm virus dịch tả lợn châu Phi (ASFV). ASF nằm trong danh sách các bệnh phải khai báo của Tổ chức Thú y Thế giới (WOAH) và được xếp vào loại bệnh động vật loại I trong danh sách các vi sinh vật gây bệnh ở động vật của Trung Quốc, trong đó đề cập đến các bệnh gây ra mối đe dọa nghiêm trọng cho con người và động vật và cần có những biện pháp khẩn cấp, quyết liệt và bắt buộc để phòng ngừa, ngăn chặn và diệt trừ chúng. ASFV có thể lây truyền qua khoảng cách xa thông qua các sản phẩm thịt lợn và các

mặt hàng khác, điều này đã tạo tiền lệ cho các đợt bùng phát xuyên lục địa. Năm 2018, ASF bắt đầu xuất hiện ở Trung Quốc và việc phát triển vaccin phòng ASF được bắt đầu [1, 2]. Trong 4 năm qua (2018–2022), một số nhóm ở Trung Quốc đã chủ trì/tham gia nghiên cứu và phát triển các loại vaccin ASF. Hơn 50 bài báo liên quan đến vaccin đã được xuất bản (hình 1), trong đó một số nghiên cứu đã đạt được tiến bộ rõ rệt và đạt được những cột mốc nhất định. Để cung cấp tài liệu tham khảo cho những tiến bộ hơn nữa trên toàn thế giới, chúng tôi đã cung cấp bản tóm tắt toàn diện và có hệ thống về tất cả các dữ liệu liên quan về tình trạng phát triển vaccin ASF hiện tại ở Trung Quốc.

¹ Trung tâm Dịch tễ học và Thú y Trung Quốc

² Phòng thí nghiệm trọng điểm về phòng ngừa và kiểm soát rủi ro an toàn sinh học động vật (Miền Nam), Bộ Nông nghiệp và Nông thôn Cộng hòa Nhân dân Trung Hoa



Hình 1. Các bài báo về vaccin ASF được đăng tải ở Trung Quốc

2. VACCIN SỐNG GIẢM ĐỘC LỰC ĐƯỢC LOẠI BỎ GEN (LAV)

Sau khi ASF được báo cáo lần đầu tiên ở Trung Quốc vào năm 2018, các chủng bùng phát được xác định ở Trung Quốc là vào năm 2018 [2], bao gồm chủng HLJ/18 [3] và SY18 [1], chúng được phân lập bởi các nhóm nghiên cứu khác nhau và được sử dụng để tiến hành các nghiên cứu liên quan về vaccin. Kinh nghiệm nước ngoài trong nghiên cứu vaccin ASF đã chỉ ra rằng vaccin bất hoạt không có khả năng bảo vệ đáng tin cậy [4]; các ứng cử viên vaccin làm giảm khả năng di chuyển qua tế bào tương đối khó xác định số lần di chuyển thích hợp [5]; các loại vaccin giảm độc lực tự nhiên rất hiếm [6, 7, 8]; vaccin tiểu đơn vị hoặc vaccin vector có khả năng bảo vệ yếu và không ổn định...; vì vậy, các phương pháp phát triển vaccin này bị hạn chế bởi mức độ không chắc chắn. Trong những năm gần đây với sự phát triển không ngừng của công nghệ chỉnh sửa gen, LAV xóa gen nhân tạo đã trở thành chiến lược hứa hẹn nhất để phát triển vaccin ASF [9].

Trong số đó, gen MGF 360/505 (sáu gen) và gen CD2v đã nhận được sự quan tâm rộng rãi của các nhà nghiên cứu. MGF360 và MGF505 nằm ở vùng genome tận cùng bên trái có tính biến đổi cao của ASFV, mã hóa các sản phẩm có điểm tương đồng về cấu trúc [10, 11, 12]. Người ta đã chứng minh rằng gen MGF360 và MGF505 có liên quan đến việc ức chế sản xuất interferon (IFN) [13] và có liên quan đến độc lực của virus. Việc xóa các gen này có thể dẫn

đến giảm độc lực của ASFV và thu được vaccin sống giảm độc lực đã bị xóa gen [14, 15]. CD2v (EP402R) là một protein ASFV có trình tự tương đồng với thụ thể bám dính bề mặt tế bào lympho T CD2, được phát hiện ở lớp ngoài của virus vừa chớm nở [16]. Miền cấu trúc ngoại bào gây ra hiện tượng hấp thu hồng cầu [17]. Việc xóa gen CD2v (EP402R) làm giảm đáng kể độc lực của ASFV trong *in vivo* [14]. Ở Trung Quốc, một số nhóm nghiên cứu độc lập đã tiến hành nghiên cứu trực tiếp về các gen chính của ASFV và ba trong số họ đã chọn sự kết hợp giữa gen MGF 360/505 đã bị xóa (sáu gen) và gen CD2v (một gen) làm ứng cử viên vaccin cho nghiên cứu sâu hơn [18, 19].

2.1. Tiến trình nghiên cứu LAV bảy gen (gen kép) đã bị xóa

Nghiên cứu về chủng HLJ/18-7GD có tính toàn diện cao và đạt được tiến bộ nhanh nhất (xem bảng 1 để biết chi tiết). Vaccin sống giảm độc lực đã bị xóa gen này dựa trên virus ASFV HLJ/18 làm xương sống với việc xóa bảy gen mã hóa MGF5051R, MGF505-2R, MGF505-3R, MGF360-12L, MGF36013L, MGF360-14L và CD2v. Các nghiên cứu đánh giá an toàn và hiệu quả bảo vệ được tiến hành trên hơn 1.100 lợn không mang mầm bệnh (SPF) cụ thể trong phòng thí nghiệm, cũng như các thí nghiệm trên 14.487 con lợn vỗ béo thương phẩm và 229 con lợn nái sinh sản trên diện rộng, đã xác nhận rằng chủng HLJ/18-7GD ổn định về mặt di truyền, không gây bệnh hoặc trở nên độc lực sau khi tiêm chủng và không có tác dụng phụ đối với sự tăng

trường, tăng trọng hoặc tỷ lệ tử vong của lợn vỗ béo. Tỷ lệ bảo vệ sống sót cho lợn thương phẩm trên diện rộng vượt quá 80% [19]. Các chủng đã bị xóa bảy gen khác, chẳng hạn như chủng ASFV CN2018 Δ MGF/ Δ CD2v (dữ liệu chưa được công bố) và ASFV SY18 Δ MGF/ Δ CD2v [20], cũng đã được tiến hành thí nghiệm trên động vật và đã

được cải thiện để trở nên an toàn và hiệu quả. Tuy nhiên, mặc dù ba chủng này có các gen xóa tương tự nhau, nhưng vị trí loại bỏ cụ thể không giống nhau, cùng với sự khác biệt về quy trình tinh chế, hệ thống nuôi cấy và số lần chuyển đoạn, có thể dẫn đến một số khác biệt về các chủng bị xóa và xét nghiệm liên quan.

Bảng 1. Sự tiến bộ trong phát triển vaccin ASFV xóa 7 gen (chủng HLJ/18-7GD)

Giai đoạn	Tiến độ/Thành tích	Tài liệu tham khảo
Tháng 10 – 11/2018	Phân lập và thu nhận các chủng ASFV đặc hữu ở Trung Quốc, hoàn thành việc xác định và phân tích toàn bộ trình tự bộ gen và thiết lập mô hình sinh bệnh học lây nhiễm	[3]
Tháng 11/2018 – 5/2019	Sàng lọc một chủng ứng cử viên LAV an toàn và hiệu quả HLJ/18-7GD	[18]
Tháng 12/2019	Phê duyệt chủng ứng cử viên LAV đã bị xóa gen để thử nghiệm phóng thích ra môi trường sau khi xem xét quốc gia	[19]
Tháng 6/2019 – 2/2020	Hoàn thành nghiên cứu chất lượng sản phẩm trong phòng thí nghiệm vaccin, nghiên cứu quy trình sản xuất quy mô lớn và sản xuất thử nghiệm trung gian, cũng như thử nghiệm trung gian đánh giá an toàn sinh học	[19]
Tháng 3/2020	Được Bộ Nông nghiệp và Nông thôn phê duyệt thử nghiệm lâm sàng chế phẩm sinh học thú y	[19]
Tháng 4 – 6/2020	Đánh giá an toàn sinh học, thử nghiệm thải ra môi trường và thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I được thực hiện tại 4 trang trại lợn độc lập	[19]
Tháng 8 – 10/2020	Được Bộ Nông nghiệp và Nông thôn chấp thuận bước vào giai đoạn sản xuất thử nghiệm đánh giá an toàn sinh học và thử nghiệm sản xuất an toàn sinh học tại hiện trường được tiến hành tại 2 cơ sở thử nghiệm khép kín.	[19]
Tháng 9 – 10/2020	Được Bộ Nông nghiệp và Nông thôn phê duyệt để tiến hành thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II tại bốn cơ sở thử nghiệm lâm sàng kèm theo	[19]

Như với ASFV-G- Δ I177L [21] (chủng vaccin Hoa Kỳ), Lv17/WB/Rie1 [7] (chủng vaccin đường uống cho heo rừng châu Âu) và FK-32/13 [22] (chủng vaccin chuyển đời trên tế bào của Nga), HLJ/ 18-7GD [18] (chủng vaccin Trung Quốc) vẫn đang trong giai đoạn đánh giá lâm sàng. Chính phủ lo ngại về sự an toàn của vaccin nhược độc, sự xuất hiện của các biến chủng sau tiêm phòng và thải virus cũng như khả năng bảo vệ không đầy đủ đối với lợn bị suy giảm miễn dịch [23], đồng thời thận trọng về việc thúc đẩy tiêm phòng vaccin nhược độc trên quy mô lớn.

2.2. Tiến độ nghiên cứu các LAV bị xóa gen khác

Trong quá trình đánh giá lâm sàng các chủng ASF sống nhược độc bị xóa 7 gen ở Trung Quốc vẫn chưa dừng lại với số lượng đơn vị tham gia ngày càng tăng và kết quả nghiên cứu được cập nhật liên tục (bảng 2). Ngoài các chủng sống giảm độc lực bị xóa bảy gen nêu trên, các chủng ASFV bị xóa gen khác đã được tạo ra trong những năm gần đây. Các gen có thể bị loại bỏ bao gồm những gen liên quan đến khả năng miễn dịch bẩm sinh, chẳng hạn như MGF100-1R [24], MGF 110-9L [25], MGF 505-2R [26], MGF 505-7R(A528R)

[27,28, 29], QP509L/QP383R [30], E120R [31], F317 [32] và L7L-L11L [33], các gen liên quan đến phiên mã virus, chẳng hạn như MGF360-9L [34], I226R [35], I215L [36, 37] và I267 [38], và các gen liên quan đến cấu trúc virus, chẳng hạn như A137R [39]. Các chủng bị xóa các gen này hoặc sự kết hợp của chúng với các gen được báo cáo trước đó có thể cung cấp các ứng cử viên mới để đánh giá vaccin tương tự như chủng ASFV- Δ 9L/ Δ 7R với việc xóa cả hai gen MGF360-9L và MGF505-

7R [40], và ASFV- GZAI177L Δ CD2v Δ MGF với việc xóa đồng thời I177L, CD2v và các cụm gen MGF360-12L-MGF360-14L liên quan đến độc lực [41]. Việc đánh giá hầu hết các ứng cử viên vaccin nêu trên hiện chỉ giới hạn ở các thí nghiệm trên động vật quy mô nhỏ (5–10 con) trong phòng thí nghiệm, chủ yếu để đáp ứng các yêu cầu về công bố/bằng sáng chế và chưa được nghiên cứu trên quy mô lớn.

Bảng 2. Các tiến bộ về nghiên cứu các chủng ASFV xóa gen ở Trung Quốc*

Năm	Gen mục tiêu	Liều lượng	Tỷ lệ sống sót	Thời gian thử thách (dpv)	Liều thử thách	Tỷ lệ sống sót	Tài liệu tham khảo
2019	MGF 360/505	10^3 TCID ₅₀ , 10^4 TCID ₅₀	10/10	28	10^3 TCID ₅₀	5/5	[20]
	MGF 360/505 + CD2v	10^3 TCID ₅₀ , 10^4 TCID ₅₀	10/10	28	10^3 TCID ₅₀	10/10	
	MGF 360/505 + CD2v	10^3 TCID ₅₀ , 10^5 TCID ₅₀	8/8	21	200 PLD ₅₀	8/8	
	MGF 360/505	10^3 TCID ₅₀ , 10^5 TCID ₅₀	8/8	21	200 PLD ₅₀	8/8	
2020	9GL + UK	10^3 TCID ₅₀ , 10^5 TCID ₅₀	12/12	21	200 PLD ₅₀	0/12	[18]
	CD2v	10^3 TCID ₅₀ , 10^5 TCID ₅₀	3/8	21	/	/	
	CD2v + UK	10^3 TCID ₅₀ , 10^5 TCID ₅₀	4/8	21	/	/	
	CD2v + UK	10^4 TCID ₅₀	5/5	28	10^4 TCID ₅₀	5/5	
	I226R	10^4 TCID ₅₀ , 10^7 TCID ₅₀	10/10	21	$10^{2.5}$ TCID ₅₀ / 10^4 TCID ₅₀	10/10	
2021	MGF 505-7R	10 HAD ₅₀	6/6	21	/	/	[27, 28]
	MGF 110-9L	10 HAD ₅₀	3/5	17	/	/	
	QP509L/QP383R	10^4 HAD ₅₀	6/6	17	10^2 HAD ₅₀	0/6	
	MGF360-9L	1HAD ₅₀	4/5	17	/	/	
	I267	10 HAD ₅₀	1/6	21	/	/	
2022	MGF360-9L + MGF505-7R	10^4 HAD ₅₀	6/6	23	10^2 HAD ₅₀	5/6	[40]
	EP153R/EP402R + MGF 360-12L/13L/14L	10^5 TCID ₅₀	5/5	28	10^2 HAD ₅₀	5/5	

*Ghi chú: *Các chủng bị xóa gen có độc tính giảm sau khi xóa, chủ yếu sử dụng tiêm chủng liều đơn và tiêm bắp.*

3. VACCIN KHÁC

Việc thiết kế và sản xuất vaccin tiểu đơn vị hoặc vaccin vector sống không liên quan đến

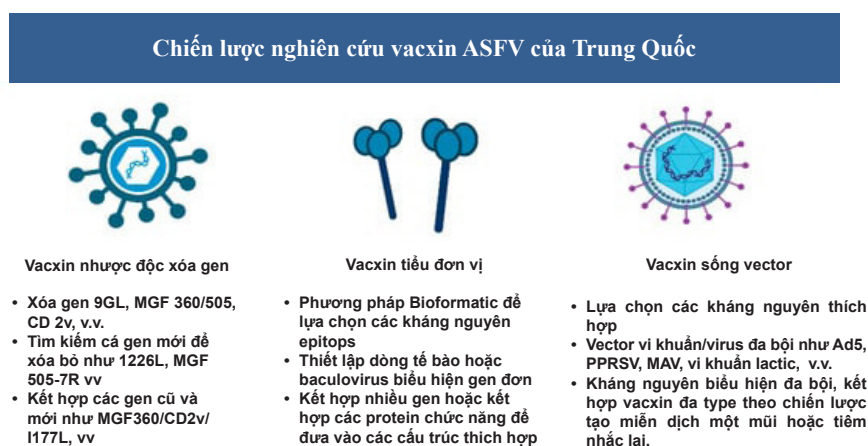
thao tác virus sống ASF và dữ liệu thử thách cường độ là không cần thiết trong nội dung nộp đơn đăng ký bằng sáng chế. Điều này đã

dẫn đến sự xuất hiện của một số lượng lớn bằng sáng chế vaccin ASF ở Trung Quốc và tính đến tháng 12 năm 2022, số bằng sáng chế vaccin tiểu đơn vị ASF và vaccin vector sống được báo cáo công khai ở Trung Quốc lần lượt lên tới 69 và 43, vượt quá số lượng bằng sáng chế cho vaccin sống giảm độc lực về mặt di truyền.

Dựa trên kinh nghiệm trước đây về thiết kế vaccin phòng bệnh động vật và hiểu biết được cải thiện dựa trên nghiên cứu trước đây về tiểu đơn vị ASF và vaccin vector sống, các nhà nghiên cứu Trung Quốc đã áp dụng các chiến lược nghiên cứu tương tự để phát triển vaccin ASF (hình 2). Đối với vaccin tiểu đơn vị, trình tự protein được phân tích bằng phương pháp sinh học [44, 45, 46, 47] hoặc bằng cách sử

dụng kháng thể đơn dòng [48] để sàng lọc các epitope kháng nguyên. Sau khi được xác định, các protein kháng nguyên ASFV được kết hợp với các protein vi khuẩn/virus hoặc protein chức năng khác [49, 50], để các protein kháng nguyên ASFV biểu hiện có thể tự lắp ráp thành một cấu trúc nhất định hoặc cải thiện hiệu quả biểu hiện để cải thiện khả năng miễn dịch của protein ASFV. Đối với vaccin vector sống, các vector khác nhau [51, 52, 53, 54, 55] và nhiều biểu hiện gen [56, 57, 58] cũng được đánh giá.

Tuy nhiên, những thách thức lớn đối với việc phát triển vaccin tiểu đơn vị ASF hoặc vaccin vector sống ở Trung Quốc vẫn còn đó, với hầu hết các ứng cử viên đang chờ xác nhận khả năng miễn dịch bảo vệ và cấp phép bằng sáng chế.



Hình 2. Chiến lược nghiên cứu vaccin ở Trung Quốc

Một số bằng sáng chế chỉ liên quan đến ý tưởng thiết kế kết hợp các gen khác nhau mà không có thảo luận chuyên sâu; vì vậy, không thể đánh giá tiềm năng ứng dụng vaccin của chúng.

4. KẾT LUẬN

Một số loại vaccin ASF, tất cả đều là LAV, đã bước vào giai đoạn thử nghiệm lâm sàng đã bị đình chỉ khẩn cấp do ngại về an toàn. Vaccin tiểu đơn vị ASF không liên quan đến các rủi ro như tái tổ hợp, đảo ngược độc lực hoặc dư lượng

độc lực và có những ưu điểm vượt trội về độ an toàn so với LAV; do đó, vaccin tiểu đơn vị ASF hiện đang là trọng tâm của nghiên cứu hiện nay. Tuy nhiên, cần có những tiến bộ công nghệ và nghiên cứu cơ bản hơn nữa để phát triển thành công vaccin ASF an toàn và hiệu quả.

Tài liệu tham khảo: Với 58 tài liệu tham khảo trong bài báo theo trang web: <https://www.mdpi.com/2076-393X/11/4/762>

Đậu Ngọc Hào - Hội Thú y Việt Nam dịch từ *Vaccines*, 2023, 11(4), 762: <http://doi.org/10.3390/vaccines11040762>.