

THÔNG TIN CẬP NHẬT VỀ SARS-COV-2 MỘT SỐ VACCINE PHÒNG BỆNH COVID-19 ĐANG ĐƯỢC SỬ DỤNG TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM

GS.TSKH Phùng Đức Cam

Khoa Y Dược - Trường Đại học Thành Đông

Biến thể mới của SARS-COV-2 có gì lạ?

Trong quá trình nhân bản để tăng sinh và lây lan, bộ gen của virus sẽ có những biến đổi, đặc biệt là những virus có bộ gen là RNA (Ribonucleic acid) như virus HIV, virus cúm, vì các enzym giúp các virus nhân bản bộ gen RNA của chúng thường hay bị những sai sót khi hoạt động. SARS-COV-2 cũng là virus có bộ gen RNA nên bộ gen của nó cũng có những thay đổi do những sai lầm khi nhân bản. Tuy nhiên, khác với HIV và virus cúm, các thay đổi trên bộ gen RNA của SARS-COV-2 xảy ra ít hơn và chậm hơn, có lẽ là enzym nhân bản bộ gen RNA của virus này có khả năng sửa sai tốt hơn HIV hay cúm. Người ta tính là trong một tháng nhân bản thì một SARS-COV-2 chỉ có thể xảy ra nhiều nhất là 2 thay đổi trong tổng số 29.903 nucleotide của nó, chậm hơn virus cúm 2 lần và HIV 4 lần.

Những thay đổi trên bộ gen RNA của SARS-COV-2 trong nhiều trường hợp là không có ý nghĩa gì nếu không làm thay đổi mã di truyền của virus. Tuy nhiên, cũng có trường hợp sự thay đổi này làm thay đổi ít nhất một mã di truyền

và như vậy là virus bị biến thể. Có những biến thể có hại cho virus như làm cho virus lây lan khó hay có những biến thể làm cho virus không thoát khỏi tế bào chủ được và như vậy là dần dần các biến thể này sẽ bị biến mất.

Xét về mặt tiến hoá, thì chỉ có những biến thể giúp virus xâm nhập và lây lan nhanh hơn mới là biến thể sẽ tồn tại và dần dần thay thế các chủng virus ban đầu.

SARS-COV-2 lây lan được là nhờ trên bề mặt của virus có những protein gai (spike protein) giúp virus bám được lên các thụ thể ACE 2 có trên các tế bào biểu mô của đường hô hấp. Sau khi bám vào ACE 2, virus sẽ xâm nhập vào tế bào biểu mô và nhân bản để tăng sinh thành những virus mới, thoát ra khỏi tế bào để xâm nhập vào tế bào mới cũng như lây lan qua những người khác. Nếu những biến đổi trên những bộ gen RNA của SARS-COV-2 làm cho protein gai của virus trở nên bám dễ dàng hơn thụ thể ACE 2 thì virus sẽ lây lan nhanh hơn.

Trong thực tế thì điều này đã xảy ra đối với SARS-COV-2 khi virus này lan sang châu Âu. Nếu trước đó các chủng SARS-COV-2 được ghi nhận

không khác gì các chủng ở Vũ Hán, thì từ tháng 3 chủng này đã bị thay thế dần bởi một biến chủng khác mang đột biến **D614G**, tức là tại vị trí mã di truyền (codon) 614 của gen S (gen chịu trách nhiệm tạo protein gai của virus) thay vì là aspartic acid (D) lại bị thay thế bằng glycine (G) làm cho vùng bám thụ thể (RBD) của protein gai mở rộng ra hơn nên giúp cho virus bám vào thụ thể **ACE2** dễ hơn và chặt chẽ hơn. Chính vì vậy, mà hậu quả biến chủng này, gọi là chủng G, đã thay thế hoàn toàn chủng D trước đó. Vụ dịch tại Đà Nẵng vừa qua cũng là do chủng G này gây ra.

Từ tháng 12, xuất phát tại vùng Kent ở Đông Nam nước Anh, các nhà khoa học phát hiện một biến thể mới của SARS-COV-2 được đặt tên là biến thể **VUI 202012/01** (variant under investigation, year 2020, month 12 variant 1) có nhiều đột biến hơn, cụ thể trên gen S có đến 8 đột biến bao gồm cả đột biến D614G. Các đột biến trên biến thể này đã làm cho virus có những hiệu quả sinh học trong đó đáng để ý là đột biến **N501Y** xảy ra ngay trên vùng bám thụ thể (RBD) của protein gai của SARS-COV-2 giúp cho virus dễ bám vào thụ thể ACE2 của tế bào biểu mô hô hấp hơn, nhờ vậy mà làm tăng khả năng lây lan của virus 70% hơn cả đột biến D614G chỉ ảnh hưởng lên vùng RBD chứ không trực tiếp trên vùng RBD.

Ngoài ra, biến thể VUI 202012/01 còn làm cho việc xét nghiệm real-time

PCR phát hiện SARS-COV-2 bị giảm độ nhạy nếu đích phát hiện của các xét nghiệm này là dựa trên gen S, vì ngoài các đột biến thay thế mã di truyền, biến thể VUI 202012/01 còn có 3 đột biến làm mất đi 3 mã di truyền 69,70 và 144 trên gen S của virus.

Ngoài biến thể VUI 202012/01 xuất hiện tại Anh thì hiện nay các nhà khoa học cũng đang lo lắng hơn về một biến thể khác xuất hiện tại Nam Phi từ đầu tháng 11/2020 và nay đã chiếm đa số tại Nam Phi, đó là biến thể 501.V2. Biến thể này khác với biến thể VUI 202012/01 là không có đột biến mất mã di truyền, vẫn còn các đột biến D614G và đột biến N501Y, nhưng lại có thêm những đột biến khác, đặc biệt là đột biến E484K trên RBD làm tăng thêm khả năng bám của protein gai của virus vào ACE2 tế bào biểu mô hô hấp và đột biến K417N có nguy cơ làm giảm hiệu quả của kháng thể đặc hiệu chống protein gai của virus tức là có nguy cơ làm giảm hiệu quả của vaccine. Khả năng này đã được các nhà khoa học chứng minh trong phòng thí nghiệm. Như vậy là biến thể 501.V2 của SARS-COV-2 của Nam Phi là đáng ngại hơn biến thể VUI 202012/01 của Anh quốc vì có thể sẽ lây lan nhanh hơn và tiềm ẩn nguy cơ kháng được hiệu quả của vaccine vì hầu như tất cả các vaccine hiện nay của chúng ta là nhằm mục tiêu gây miễn dịch để cơ thể tạo được kháng thể chống được các protein gai của SARS-COV-2.

Biến thể mới của SARS-COV-2: đáng lo là gì?

Biến thể SARS-COV-2 với hậu quả giúp virus lây lan nhanh hơn cũng như có thể giúp cho virus thoát được hiệu quả của vaccine (như biến chủng 501.V2) đã khiến cho nhiều quốc gia rất lo lắng. Có nhiều quốc gia thậm chí đóng cửa đường bay từ các nước đang có các biến thể này (Anh và Nam Phi).

Thật ra, việc lây lan nhanh hơn nhưng chưa có bằng chứng nào cho thấy biến thể này làm cho bệnh trầm trọng hơn, điều này cũng đã giúp chúng ta yên lòng một phần. Nói yên lòng một phần vì thật ra lây lan nhanh hơn cũng có thể làm cho số người có nguy cơ mắc Covid-19 nặng (tuổi già, béo phì, bệnh nền như tiểu đường, suy thận, tim mạch) sẽ tăng lên vì sẽ rất khó tránh được SARS-COV-2 lây qua đối tượng này. Như vậy, nguy cơ số bệnh nhân Covid-19 nặng nhập viện sẽ gia tăng làm quá tải hệ thống y tế và hậu quả là tử vong sẽ gia tăng không chỉ cho các đối tượng COVID-19 mà cho cả các đối tượng khác.

Với nguy cơ biến thể trốn thoát được hiệu quả của vaccine, đây sẽ là nguy cơ rất tệ hại vì như chúng ta đều biết thế giới hiện nay đã quá mệt mỏi với tình trạng phải cách ly, phải đóng cửa và không biết đến bao giờ mới trở lại bình thường, vì cứ vừa mở cửa trở lại thì dịch lại bùng phát. Chẳng lẽ cứ phải đóng cửa mãi và như vậy thì kinh tế ngày càng đi xuống, có nguy cơ sụp đổ.

Chính vì vậy, mọi hy vọng đều đổ dồn vào vaccine. Hiện nay, tại Âu Mỹ đã có 3 loại vaccine của Pfizer, MODERNA và Oxford Astra-Zeneca được chấp thuận và đã qua giai đoạn thử nghiệm 3, chứng tỏ hiệu quả bảo vệ từ 90-95%. Tại Nga, Trung quốc và Ấn độ cũng đã có vaccine được cho là có hiệu quả bảo vệ cao. Đã và đang có nhiều quốc gia sớm đưa vaccine vào chủng ngừa với hy vọng giúp cho miễn dịch cộng đồng càng đạt cao hơn sớm chừng nào hay chừng nấy. Tuy nhiên, nếu biến chủng của SARS-COV-2 lại trốn được kháng thể đáp ứng từ vaccine thì niềm hy vọng của loài người trong chống đại dịch nhờ vaccine lại bị sụp đổ và như vậy bức tranh ảm đạm về kinh tế sẽ không thể sớm vẽ lại bình thường như trước đây. Để đối phó lại thì các công ty nghiên cứu và sản xuất vaccine phải làm sao luôn đuổi kịp các biến thể của SARS-COV-2 giống như tình trạng sản xuất vaccine cúm hiện nay. Pfizer và Moderna đang tuyên bố sẽ cho ra thế hệ vaccine mới trong thời gian rất gần.

Như vậy rõ ràng là chúng ta đang làm mọi cách để đối phó với SARS-COV-2, đúng là một thiên dịch thiên biến vạn hoá. Chính vì vậy mà bây giờ lại có một hy vọng mới, đó là virus SARS-COV-2 sẽ biến thể dần dần để trở thành một tác nhân như cúm mùa, nếu như vậy thì chúng ta sẽ đối phó với COVID-19 như cúm mùa và mọi chuyện sẽ trở lại bình thường như trước đây.

Hy vọng sẽ như vậy vì thiên dịch SARS-COV-2 không biết sẽ biến hoá ra sao? Chỉ có một điều chưa thay đổi là virus chỉ gây bệnh nặng cho một số đối tượng có nguy cơ, còn với đa số các người khác thì cũng không khác gì cúm.

Một số vaccine phòng bệnh Covid-19 đang được sử dụng trên thế giới và Việt nam

Vaccine mRNA là một loại vaccine hoàn toàn mới của hãng **BioNtech Pfizer** (BNT162b2) và **Moderna** (mRNA-1273) sử dụng mRNA- messenger RNA tổng hợp để tạo đáp ứng miễn dịch của cơ thể. Vaccine đưa phân tử RNA được tổng hợp vào tế bào của cơ thể. Khi đã vào trong tế bào, mRNA tổng hợp của vaccine hoạt động như một mRNA tự nhiên, sẽ khởi động tổng hợp protein mới (bình thường protein này do virus tổng hợp). Đến lượt protein này kích hoạt đáp ứng miễn dịch của cơ thể (adaptive immune response), vừa tạo đáp ứng miễn dịch chống lại protein này (kháng thể + đáp ứng tế bào).

mRNA của các vaccine này từ đâu mà có?

mRNA của vaccine là mRNA được tổng hợp mà cấu trúc đã được biến đổi (nucleoside-modified messenger RNA). Chúng ta biết khi mRNA vào cơ thể sẽ tạo ra phản ứng viêm nghiêm trọng và men ribonuclease trong cơ thể có thể phá huỷ mRNA nhanh chóng. Cố

gắng đưa mRNA vào cơ thể đã bị bế tắc trong nhiều năm cho đến khi hai nhà khoa học Katalina Kariko và Weissman tìm ra giải pháp là thay đổi một vài nucleotides hoặc thay thế bằng các nucleotide tương tự (analogues). Ví dụ, uridine được thay bằng pseudouridine; hay N1-methyl-pseudouridine hay cytosine thay bằng 5-methyl-pseudouridine; cytosine thay bằng 5-methylcytosine...Việc thay đổi các nucleotides này là một khám phá có tính quyết định cho sự phát triển vaccine mRNA từ 2005, vì mRNA được biến đổi sẽ không kích hoạt đáp ứng tự nhiên của cơ thể bảo toàn được mRNA. Sau này, các mRNA còn được bao bọc trong một hạt lipid nanoparticle giúp mRNA đến được các tế bào miễn dịch như đại thực bào hay dendritic cell (tế bào tua) sẽ kích hoạt đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu mà vẫn bảo vệ được mRNA.

Vaccine mRNA có thể có tác dụng mạnh mẽ hơn và dễ sản xuất hơn vaccine truyền thống. Vaccine truyền thống sử dụng toàn bộ hay một phần của tác nhân gây bệnh và thường kích hoạt đáp ứng miễn dịch dịch thể còn đáp ứng miễn dịch bẩm sinh thì được các tá được khởi động. Vaccine mRNA có thể kích hoạt cả hai hệ miễn dịch mà không cần thêm tá được.

Vaccine mRNA nhanh hơn, rẻ hơn và sản xuất với số lượng lớn. Với mặt bằng kỹ thuật được hình thành trong nhiều năm nên việc sản xuất cung cấp

vaccine nhanh chóng vì ít bao gồm, ít yếu tố và ít giai đoạn hơn vaccine truyền thống.

Ngày 10/01/2020 các nhà khoa học Trung quốc công bố giải trình tự của virus SARS-COV-2 lên mạng thì các nhà nghiên cứu hai công ty Moderna và Pfizer chỉ với máy vi tính đã có được cấu trúc của mRNA mà họ cần để làm vaccine, mà không cần có con virus, 42 ngày sau đó (ngày 24/02/2020) thì Moderna cung cấp vaccine cho thử nghiệm lâm sàng. Thử nghiệm lâm sàng

giai đoạn bắt đầu 16/3/2020 và đến 14/12/2020 vaccine đã được phân phối sử dụng.

Có nguy cơ gì về di truyền với vaccine mRNA? mRNA hoạt động trong tế bào chất do đó sẽ không cần đi vào trong nhân tế bào. Các nhà khoa học nói rằng mRNA sẽ không có nguy cơ liên kết với bộ gen của tế bào cơ thể và khi tế bào mới sinh ra các thông tin từ mRNA sẽ không gắn vào bộ gen của tế bào mới.

Sau đây là bảng so sánh 3 loại vaccine đang có hiện nay ở Mỹ và châu Âu

	Pfizer/Biotech	Moderna	AstraZeneca/Oxford
Kỹ thuật	mRNA	mRNA	Adeno vec-tơ
Hiệu quả	95%	95%	62-90%
Bảo quản	-70° C	-20° C	2,2° C - 7,7° C
Giữ được	5 ngày	1 tháng	6 tháng
Giá đơn liều	\$19,5	\$32-\$37	\$3-\$4
Lợi ích	Tốt	Tốt	Đánh giá sau khi hết dịch
Số liều sản xuất trong năm 2020	50 triệu	20 triệu	200 triệu

VACCINE COVID-19

1. Nanocovax Nanogen - Vaccine Covid-19 của Việt Nam

Ngày 17/12/2020 Việt nam bắt đầu thử nghiệm vaccine phòng Covid-19 trên người (giai đoạn 1). Vaccine của công ty Nanogen sản xuất. Đây là loại vaccine dùng loại kháng nguyên protein gai tái tổ hợp, tá dược được dùng là hợp

chất nhôm. Kết quả thử nghiệm giai đoạn 1 sẽ là cơ sở cho thử nghiệm giai đoạn 2 và giai đoạn 3. Thử nghiệm an toàn và tính sinh miễn dịch được theo các nhóm tuổi khác nhau và các liều tiêm khác nhau. Vaccine này có dùng được hay không còn chờ vào kết quả của thử nghiệm lâm sàng 3 giai đoạn.

2. Vaccine NVX-CoV2373 của Novavax – Mỹ

Vào tháng 9/2020 tạp chí New England Journal of Medicine (NEJM) có công bố kết quả của nghiên cứu phase 1 và phase 2 của một vaccine của công ty Mỹ Novavax, sử dụng kháng nguyên là protein gai tái tổ hợp gọi là rSARS-COV-2 nhưng có thêm tá dược đặc biệt là Matrix-M1 adjuvant với 2 liều lượng 5 microgam và 25 microgam. Kết quả nghiên cứu khá tốt: sau 35 ngày vaccine NVX-Co2373 cho thấy an toàn và tạo đáp ứng miễn dịch vượt mức đáp ứng khi so sánh với huyết thanh từ bệnh nhân hồi phục sau khi nhiễm bệnh Covid-19. Tá dược Matrix M1 tạo đáp ứng tế bào T-CD4+ thiên về loại Th1. Giai đoạn 3 đã bắt đầu từ tháng 10/2020 với số lượng 15.000 người tình nguyện và làm tại Anh quốc.

Như vậy vaccine sử dụng kháng nguyên gai tái tổ hợp (recombinant) mới có 1 vaccine đang thử nghiệm lâm sàng và vaccine của Việt nam của Nanogen là Nanocovax là vaccine thứ hai trong nhóm này. Đáng chú ý là tá dược rất

quan trọng trong quá trình kích thích tạo miễn dịch tế bào cho cơ thể.

3. Vaccine Sputnik của Nga và CanSino Biologics của Trung quốc

Hai loại vaccine này áp dụng công nghệ là dùng virus đưa các gen đích vào cơ thể (viral vector vaccine). Hai vaccine này sử dụng adeno virus là nhóm virus được phát hiện từ năm 1953. Có đến hơn 100 loại adeno virus ở người đã được biết đến. Trong thập niên 1980, các nhà khoa học đã bắt đầu sử dụng một virus tương đối vô hại là adno-5 (Ad5) để xem chúng có thể vận chuyển một số gen đặc hiệu vào cơ thể người hay không. Đến năm 2000 thì phương pháp này được sử dụng để tạo vaccine chống HIV. Nhưng các thử nghiệm lâm sàng đã bị dừng lại vì vaccine gây những phản ứng nguy hiểm cho người.

Vaccine Covid-19 của Nga và của Trung quốc đều dựa trên Ad5 như là hệ thống vận chuyển. Kết quả thử nghiệm phase 2 đăng trên tờ Lancet cho thấy 50% người được tiêm đã có nồng độ kháng thể chống Ad5 trước khi nhận vaccine.

Người ta biết rằng nếu tiêm vaccine cho những người chưa phơi nhiễm với adeno virus thì cơ thể của họ cũng sẽ tạo ra tình trạng miễn dịch với virus này và sẽ làm cho mũi tiêm nhắc trở thành vô dụng. Vì lý do này các nhà sản xuất Nga đã sử dụng adeno virus típ Ad26 để tiêm mũi 1, sau đó tiêm mũi

nhắc Ad5. Tuy nhiên, mẫu thử nghiệm chỉ có 76 người là quá ít.

Tóm lại, tình hình SARS-COV-2 là một vấn đề rất thời sự và nóng hổi ở nước ta cũng như trên toàn thế giới. Vì vậy việc cập nhật thông tin về bệnh này

cũng như các loại vaccine có hiệu quả phòng bệnh là mối quan tâm đặc biệt của xã hội, nhằm tìm ra các biện pháp phòng ngừa và điều trị bệnh hữu hiệu nhất nhằm bảo vệ sức khỏe con người và phát triển kinh tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] L.A. Jackson et al (2020), “An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 Preliminary report”, *The New England Journal of medicine*, November 12,2020:1920-1931.
- [2] Edward E. Et al (2020), “Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates”, *The New England Journal of medicine*; December 17,2020:2439-2450
- [3] L.R. Baden et al (2020), “Efficacy and Safety of the mRNA -1273 SARS-CoV-2 Vaccine”, *The New England Journal of medicine*, December 30,2020:1-14
- [4] Mariana C. Castells M.D., Ph.D., and Elizabeth J. Phillips, M.D.(2020), “Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccine”, *The New England Journal of medicine*, December 30,2020:1-7