

SAR-COV-2 BIẾN THỂ, VẮC XIN CÓ TÁC DỤNG KHÔNG?

*TS.BS Phạm Hùng Vân
Chuyên khoa Vi sinh*

1. SAR-CoV-2 biến thể xuất hiện ở các nước ôn đới (châu Âu), ghi nhận tại Hàn Quốc và nghi là đã có ở Hồng Kông - càng ngày càng gần Việt Nam khiến nhiều người hoang mang. Vậy, virus biến thể là hiện tượng gì?

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 như virus HIV, virus cúm; vì các enzyme 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 là 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 lại xảy ra lại ít hơn và chậm hơn, có lẽ là enzyme nhân bản bộ gen RNA của virus này có khả năng sửa sai tốt hơn HIV hay cúm. Người ta tính là trong 1 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 hơn 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 hóa 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 ACE2 có trên các tế bào biểu mô của đường hô hấp. Sau khi bám vào ACE2, 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 các biến đổi trên bộ gen RNA của SARS-CoV-2 làm cho protein gai của virus trở nên bám dễ dàng hơn lên thụ thể ACE2 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 đến Âu Châu. 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 (là 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 là 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 các đột biến mất mã di truyền, vẫn còn các đột biến D614G và đột biến N501Y, nhưng lại có thêm các 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 vắc xin. 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 vắc xin vì hầu như tất cả các vắc xin hiện nay của chúng ta là nhắm mục tiêu gây miễn dịch để cơ thể tạo được kháng thể chống được các protein gai của SARS-CoV-2.

2. Giữa từ “biến chủng” và “biến thể”, từ nào chính xác hơn ạ?

Biến thể là dịch tiếng Việt của từ VARIANT. Biến chủng là dịch tiếng Việt của từ MUTANT. Biến thể tức là nói về bản chất của một tác nhân vi sinh có những thay đổi trên bộ gen của chúng, còn biến chủng là nói về biểu hiện của một tác nhân vi sinh đã có những thay đổi trên bộ gen. Như vậy thì biến thể có thể dùng để nói về một tác nhân đang có những thay đổi trên bộ gen và có thể còn tiếp diễn chứ chưa ổn định thành một chủng mới hoàn toàn còn biến chủng là để nói một tác nhân vi sinh có những thay đổi trên bộ gen và đã thành một chủng mới khác với chủng ban đầu. Chính vì vậy nên biến thể D614G của SARS-CoV-2 tại Châu Âu sau này được gọi là biến chủng G để phân biệt với chủng D ban đầu tại Vũ Hán. Các biến thể VUI 202012/01 hay 501.V2 chưa được gọi là biến chủng vì có thể những biến thể này sẽ

còn có những biến đổi nữa trước khi ổn định thành biến chủng mới để được đặt tên mới. Đó là phân tích về từ ngữ cho chính xác về mặt khoa học thôi, chứ trong phổ thông thì chúng ta có thể sử dụng lẫn lộn cũng được vì thật ra chỉ là cách gọi tên mà thôi

3. Đối với virus cúm, mỗi năm nó thay đổi khiến chúng ta phải chích ngừa lại, như vậy có phải virus cúm biến thể không?

Đúng như vậy. Như đã nói, virus cúm tức là influenza virus có bộ gen là RNA nên trong quá trình nhân bản để tăng sinh và lây lan thì có nhiều sai sót làm cho bộ gen của chúng bị biến đổi với tốc độ nhanh hơn gấp đôi SARS-CoV-2. Sự thay đổi bộ gen của virus cúm đã làm cho virus cúm bị biến thể với hậu quả làm cho kháng nguyên (antigen) của virus cúm cũng bị thay đổi. Sự thay đổi bộ gen của virus cúm xảy ra dần theo thời gian và như vậy là kháng nguyên của virus cúm cũng bị thay đổi dần. Nếu lấy mốc là mỗi năm thì người ta thấy kháng nguyên của virus cúm năm sau có khác chút ít so với năm trước. Sự thay đổi này làm cho những người mắc cúm năm ngoái hay đã chích ngừa cúm năm ngoái lại có kháng thể không bảo vệ hoàn toàn để khỏi mắc cúm năm này. Do vậy mà phải chích ngừa cúm mỗi năm bằng vắc xin cúm chế từ các chủng cúm đã có kháng nguyên khác biệt một ít so với chủng năm trước.

Cũng nói thêm là virus cúm có hai kiểu biến thể. Một kiểu biến thể dần dần mà người ta gọi là chuyển dịch kháng nguyên (antigenic drift), là kiểu biến thể làm cho kháng nguyên năm sau của virus cúm có khác biệt chút ít với năm trước, nhưng người đã mắc cúm hay đã chủng ngừa vẫn còn miễn dịch một phần nên nếu có nhiễm cúm thì chỉ bị cúm nhẹ mà thôi. Như vậy, sự chuyển dịch kháng nguyên của virus cúm làm cho cúm vẫn xảy ra hàng năm mà chúng ta gọi là cúm mùa chứ không có đại dịch. Một kiểu biến thể thứ hai của virus cúm mà chúng ta gọi là chuyển đổi kháng nguyên (antigenic shift) là kiểu biến thể làm cho virus cúm có sự thay đổi lớn trong bộ gen và như vậy là virus sẽ có sự khác biệt hẳn về kháng nguyên. Nguyên nhân của chuyển đổi kháng nguyên thường là do sự tái tổ hợp gen của virus cúm đang lưu hành với một virus cúm ở một vật chủ khác. Hậu quả là virus cúm mới này sẽ gây đại dịch với số người mắc rất nhiều và tỷ lệ tử vong rất cao vì đại đa số loài người vào thời điểm đó không có kháng thể chống được biến thể này. Trong lịch sử loài người chúng ta đã từng có những đại dịch cúm xảy ra như vậy, đó là đại dịch cúm Tây Ban Nha 1918-1919 gây ra do virus cúm người tái tổ hợp với cúm từ chim tạo ra biến chủng mới H1N1 làm trên 1/3 dân số toàn cầu nhiễm cúm và 40M-50M tử vong; Đại dịch cúm Châu Á 1957-1958 gây ra do biến chủng H2N2 với 1 triệu đến 1,5 triệu ca tử vong; Đại dịch cúm 1968 gây ra do biến chủng H3N2 với cũng trên 1 triệu người chết. Sở dĩ tỷ lệ tử vong trong các đại dịch cúm cao là vì virus cúm khi xâm nhập vào cơ thể sẽ phát triển rất nhanh vì không có miễn dịch đặc hiệu là các kháng thể để chống lại và cơ thể lại huy động quá mức các đáp ứng không đặc hiệu để kháng lại tác nhân xâm nhập này nên đã tạo ra cơn bão cytokine tàn phá các cơ quan của cơ thể.

4. Trong lịch sử đã có những bệnh gì xảy ra tình trạng virus biến thể? Và con người đã đối phó như thế nào?

Như đã trình bày, virus cúm là virus tiêu biểu nhất có những biến thể và làm cho loài người chúng ta không thể quét sạch cúm ra khỏi địa cầu bằng chủng ngừa như chúng ta đã làm với virus đậu mùa hay virus sốt vàng. Với virus cúm thì loài người phải đối phó lại sự biến thể của chúng bằng cách theo dõi các biến thể trên bộ gen của virus dẫn đến sự biến đổi kháng nguyên như thế nào để thay đổi vắc xin phù hợp hàng năm. Không chỉ vậy, Tổ Chức Y Tế Thế Giới cũng luôn đặt tình trạng cảnh giác cao độ để phát hiện sớm sự xuất hiện các biến chủng có chuyển đổi kháng nguyên để tiên đoán đại dịch mà có thể ứng phó kịp thời bằng vắc xin kịp thời cũng như bằng các biện pháp cô lập nguồn lây để tránh lây lan. Nhờ có các biện pháp như vậy nên vào năm 2009 loài người đã kịp phát hiện dịch cúm H1N1 được gọi là cúm heo nhưng cũng may là biến chủng này chưa gây thành đại dịch nhờ sự chuyển dịch kháng nguyên chưa đủ lớn để thành biến chủng mới hoàn toàn.

Ngoài cúm, cũng có những virus khác có những biến thể giúp chúng trốn thoát được miễn dịch bảo vệ của cơ thể như virus HIV, virus HCV và đó chính là lý do mà cho đến hôm nay chúng ta chưa thể thành công trong việc chế được vắc xin ngừa HIV hay HCV. Virus HIV còn có những biến thể giúp chúng kháng lại được các thuốc kháng HIV mà bệnh nhân đang sử dụng để điều trị qua áp lực chọn lọc mà thuốc tạo ra. Virus viêm gan B (HBV) cũng phát triển các biến thể kháng thuốc trong khi điều trị cũng qua cơ chế của áp lực chọn lọc. Để đối phó với tình trạng virus kháng thuốc thì việc theo dõi hiệu quả điều trị để sớm phát hiện các đột biến kháng thuốc nhờ đó mà thay đổi thuốc cho kịp thời cũng như sử dụng nhiều thuốc kháng virus cùng một lúc để làm cho virus giảm thiểu nguy cơ kháng thuốc chính là những giải pháp mà hiện nay chúng ta đang sử dụng.

5. Tin tức SAR-CoV-2 biến thể khiến rất nhiều người lo lắng là nó dễ lây hơn, gây bệnh nặng hơn, song cũng có người cho là SAR-CoV-2 biến thể nghĩa là nó “thuần” với con người hơn. Vậy, thông tin nào đúng?

Đúng là như vậy, biến thể SAR-CoV-2 với hậu quả giúp virus lây lan nhanh hơn cũng như có thể giúp cho virus thoát được hiệu quả của vắc xin (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 thì việc lây lan nhanh hơn nhưng chưa có bằng chứng nào cho thấy các biến thể này làm cho bệnh trầm trọng hơn 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 (già, béo phì, bệnh nền như đái tháo đường, suy thận, tim mạch) sẽ tăng lên vì sẽ rất khó tránh được SARS-CoV-2 lây qua các đối tượng này. Như vậy thì có 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 cả cho các đối tượng khác.

Với nguy cơ biến thể trốn thoát được hiệu quả của vắc xin đây sẽ là nguy cơ rất tệ hại vì như chúng ta cũng biết thế giới hiện nay đã quá mệt mỏi với tình trạng phải cách ly, phải đóng cửa mà 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, mà như vậy thì kinh tế ngày càng đi xuống, có nguy cơ sụp đổ. Chính vì vậy mà mọi hy vọng đều đổ dồn vào vắc xin. Hiện nay tại Âu Mỹ đã có 3 vắc xin (của Pfizer, MODERNA, và Oxford Astra-Zeneca) được chấp thuận vì 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 vắc xin được cho là có hiệu quả bảo vệ cao. Đã và đang có nhiều quốc gia sớm đưa vắc xin vào chủng ngừa với hy vọng giúp cho miễn dịch cộng đồng càng đạt cao sớm chừng này hay chừng đấy. Tuy nhiên nếu biến chủng của SARS-CoV-2 lại trốn thoát được kháng thể đáp ứng từ vắc xin thì niềm hy vọng của loài người trong chống đại dịch nhờ vắc xin lại phải bị sụp đổ, và như vậy thì bức tranh âm ảm 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 vắc xin phải làm sao luôn đuổi kịp các biến thể của SARS-CoV-2 giống như tình trạng sản xuất vắc xin virus cúm hiện nay. Pfizer và Moderna đang tuyên bố là sẽ cho ra thế hệ vắc xin 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 muôn biến vạn hóa. 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 hóa 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. Ai mà biết được.

6. Nếu xuất hiện virus SARS-CoV-2 biến thể thì công tác phòng chống dịch có gì thay đổi không? (đối với bệnh viện, nơi công cộng, cá nhân).

Tại Việt Nam, phải đánh giá là công tác phát hiện các ca nhiễm SARS-CoV-2 và truy vết tiếp xúc và cách ly là rất chặt chẽ nên cho đến nay đã hạn chế được sự bùng phát dịch ra ngoài cộng đồng. Hiện nay những ca mắc mới được phát hiện là chỉ từ các người nhập cảnh nước ngoài về Việt Nam chứ không có các trường hợp mắc ngoài cộng đồng. Với SARS-CoV-2 không phải là biến thể mới (như VUI 202012/01 hay 501.V2) thì rõ ràng là chúng ta đang kiểm soát rất tốt qua phát hiện, truy vết lây nhiễm (F1) và cách ly. Nhưng đối với các biến thể mới có tốc độ lây lan nhanh hơn 70% so với biến thể cũ thì nguy cơ giải pháp phát hiện và truy vết của chúng ta sẽ không đủ nhanh để ngăn được virus lây lan ra cộng đồng trước khi chúng ta kịp thời phát hiện và cách ly. Chính vì vậy nên công tác phòng chống dịch của chúng ta chắc chắn phải thay đổi cho thích ứng.

Theo tôi các thay đổi phải có là: (1) Dừng các chuyến bay từ các nước đã có biến thể mới. Tuy nhiên nếu biến thể này đã lây lan qua nhiều quốc gia trên thế giới rồi thì phải hủy

giải pháp này thôi. Ví dụ hiện nay biến chủng G (D614G) cũng là biến chủng lây lan nhanh hơn chủng ban đầu là D, đã tràn lan khắp thế giới thì chúng ta đâu thể áp dụng giải pháp ngừng chuyến bay đến các quốc gia có biến chủng G. (2) Quy trình xét nghiệm xác định nhiễm SARS-CoV-2 phải thật nhanh, có thể phải có kết quả nhanh trong vòng không quá tối đa 4 giờ kể từ khi lấy mẫu để sớm phát hiện các người nhiễm SARS-CoV-2 trong cộng đồng mà sớm truy vết và sớm cách ly. (3) Phải sớm phát hiện các biến chủng mới bằng cách sớm xây dựng và triển khai các xét nghiệm real-time PCR phát hiện các biến chủng mới này để đưa vào áp dụng tại các phòng xét nghiệm khẳng định hiện nay, có như vậy mới có thể trở tay kịp trong đối phó các biến chủng mới siêu lây nhiễm này. (4) Phải khuyến khích các trung tâm sinh học phân tử hay xét nghiệm có công cụ giải trình tự thực hiện giải pháp giải trình tự tất cả các trường hợp các mẫu phát hiện mang SARS-CoV-2 để cùng đóng góp với thế giới trong cuộc chiến chống lại thiên địch SARS-CoV-2.

7. Việc chế tạo vắc xin COVID-19 trên thế giới và Việt Nam hiện nay dựa trên nguyên tắc và kỹ thuật nào?

Để chế được vắc xin ngừa một bệnh nhiễm virus thì đầu tiên các nhà nghiên cứu phải trả lời cho được câu hỏi là đích nhắm của sản xuất vắc xin là thành phần nào của virus? Thành phần này phải là thành phần mà nếu vắc xin có chứa thành phần này một khi chích vào cơ thể sẽ tạo ra được miễn dịch ngăn được virus nhiễm vào người để gây bệnh hay sẽ ngăn được virus gây bệnh cho người. Đối với SARS-CoV-2 thì các nhà khoa học đã chỉ ra rõ ràng là chính thành phần protein gai (S) của virus là thành phần giúp virus bám vào các thụ thể ACE2 trên bề mặt các tế bào biểu mô hô hấp, xâm nhập vào tế bào rồi tăng sinh gây bệnh cũng như lây lan. Chính như vậy nên đích nhắm của việc chế tạo vắc xin chống SARS-CoV-2 là chế tạo cho được vắc xin có thành phần là protein gai của virus nhằm kích thích miễn dịch của cơ thể tạo được kháng thể chống protein gai và làm cho virus sẽ không bám được vào các thụ thể ACE2.

Có nhiều hướng hiện nay được các nhà sản xuất vắc xin tiếp cận và thực hiện.

Trước hết là dùng chính các virus SARS-CoV-2 cấy được từ bệnh nhân để nuôi cấy rồi làm bất hoạt chúng để sử dụng làm vắc xin. SARS-CoV-2 hiện đã được nhiều phòng thí nghiệm nuôi cấy thành công nên việc sử dụng chính các chủng virus nuôi cấy này làm vắc xin là một việc rất khả thi. Tuy nhiên cái không khả thi của con đường này là sẽ rất tốn kém vì SARS-CoV-2 hiện nay được cho là tác nhân nguy hiểm, lây nhiễm cao. Chính vì vậy điều kiện để nuôi cấy là phải là các phòng thí nghiệm an toàn sinh học cấp độ 3. Mà ở qui mô sản xuất vắc xine thì lập phòng thí nghiệm an toàn sinh học cấp độ 3 sẽ cực kỳ tốn kém. Công ty Sinovac của Trung Quốc sản xuất vắc xin từ bản thân virus SARS-CoV-2 đã bất hoạt có lẽ là theo công nghệ này hay cũng có thể dùng công nghệ cấy virus tái tổ hợp trên màng niêu đệm của trứng gà lộn thì chưa rõ. Tuy nhiên theo Sinopharm, giá cho 2 lần tiêm là khá đắt, đến 145 USD tức khoảng 3,5 triệu đồng.

Hướng thứ hai là sản xuất vắc xin bằng công nghệ tái tổ hợp để chỉ sản xuất protein S hay một thành phần chủ yếu của protein S chịu trách nhiệm trong nhận diện và bám vào thụ thể ACE2. Có nhiều tiếp cận để sản xuất được protein tái tổ hợp là sử dụng vi khuẩn làm tế bào chủ để sản xuất protein tái tổ hợp. Tuy nhiên nếu dùng vi khuẩn để làm tế bào chủ tạo protein S tái tổ hợp thì protein S này sẽ không thể có được cấu trúc kháng nguyên giống nguyên bản và sẽ không tạo được miễn dịch bảo vệ. Chính vì vậy mà phải dùng tế bào động vật làm tế bào chủ và nếu vậy thì hiệu suất không cao và cũng sẽ rất tốn kém (ước tính với 2mg thì giá phải đến 4.000USD). Tuy nhiên một thành công rất đáng tự hào của Việt Nam là công ty NANOGEN đã sản xuất được vắc xin protein gai của SARS-CoV-2 từ công nghệ tái tổ hợp gen của virus vào cấy tế bào CHO (Chinese Hamster Ovarian Cells) để sản xuất ra vắc xin NANOCOAX. Bước đầu đã gây được miễn dịch trên chuột và đã thử được khả năng bảo vệ cao của kháng thể trực tiếp lên cấy tế bào và trên động vật. Hiện đang thử nghiệm trên người về độ an toàn, sau đó sẽ dò liều, và cuối cùng thử hiệu quả bảo vệ. Nhờ làm chủ được công nghệ sản xuất vắc xin protein tái tổ hợp trên CHO cells nên giá thành cho một mũi chích là không quá 8USD, như vậy cho hai lần chích là chỉ 15-16USD. Một lần nữa phải nói đây chính là niềm tự hào của Việt Nam và chúng tôi rất mong vắc xin NANOCOAX sẽ sớm qua được phase 3 để sớm đưa vào sử dụng.

Một tiếp cận khác là dùng *Adenovirus* làm vector mang gen chịu trách nhiệm sản xuất protein S của SARS-CoV-2. Vắc xin là *Adenovirus* này một khi chích vào người sẽ xâm nhập vào tế bào người, làm cho các tế bào này sản xuất được protein S và kích hoạt hệ miễn dịch tạo kháng thể kháng protein S của SARS-CoV-2. Tiếp cận này được thực hiện bởi hai hướng.

- Một hướng là tại Đại Học Oxford, thay vì dùng *Adenovirus* có nguồn gốc từ người thì họ sử dụng *Adenovirus* có nguồn gốc từ khỉ. Lý do họ chọn *Adenovirus* có nguồn gốc từ khỉ là từ bài học sử dụng *Adenovirus* type 5 hay type 26 là các *Adenovirus* gây cảm thường làm vắc xin HIV bị thất bại vì hai nguyên nhân: (i) Nhiều người có kháng thể tự nhiên chống hai type *Adenovirus* này nên làm mất đi hiệu quả của vắc xin. (ii) *Adenovirus* người mang protein làm vắc xin lại kích thích sự tăng sinh tế bào lympho T4 là đích cho virus HIV nên lại vô tình làm cho người được chích vắc xin có nguy cơ nhiễm HIV cao hơn người không chích vắc xin. Chính vì lý do đó nên Oxford đã dùng một loại *Adenovirus* từ khỉ và làm yếu đi để chèn gen sản xuất protein S vào. Virus này sau khi được chích vào người sẽ xâm nhập tế bào và sản sinh ra protein S để kích thích miễn dịch. Hiện vắc xin này đã được chính phủ Anh chấp thuận và hy vọng sẽ sớm được FDA chấp thuận. Hiệu quả bảo vệ của vắc xin được đánh giá cao, trên 95%. Vắc xin này được xem là hứa hẹn nhất vì điều kiện bảo quản không khác vắc xin thông thường khác và giá thành rất dễ chấp nhận.

- Một hướng là vắc xin Sputnik của Nga. Vắc xin này có gì khác biệt? Vắc xin của Nga dùng hai type *Adenovirus* mang gen, lần đầu là type 26, lần 2 là type 5 để chuyên chở gen S vào tế bào người khi chích. Lý do phải dùng hai type khác nhau là để tránh cơ thể tạo miễn dịch chống *Adenovirus* đã chích vào lần đầu. Hai lần chích cách nhau gần 1 tháng. Tuy nhiên

câu hỏi là nếu người đã có kháng thể chống *Adenovirus* type 5 hay type 26 do trước đó họ đã nhiễm các *Adenovirus* này rồi thì sao? Cũng như một câu hỏi khác là liệu vắc xin Sputnik của Nga có làm tăng nguy cơ nhiễm HIV vì lý do đã kể ở trên làm thất bại vắc xin HIV hay không? Chắc phải qua trên số lượng lớn người được chích vắc xin thì mới có câu trả lời.

Pfizer và Moderna đã sử dụng một tiếp cận mới hoàn toàn trong chế tạo vắc xin và cũng có thể nói là một cuộc cách mạng trong chế tạo vắc xin. Tiếp cận này có một lợi thế rất đặc biệt, đó là người ta tổng hợp hoàn toàn các trình tự RNA mã hóa protein S mà không cần dùng tế bào nào làm tế bào chủ. RNA này khi được chích vào người thì sẽ đi vào tế bào và nhờ tế bào để tổng hợp ra các protein S từ đó sẽ gây được miễn dịch. Như vậy thì thời gian để có được vắc xin sẽ rất nhanh. Tuy nhiên cái khó của vắc xine này là người ta phải bọc chúng vào các hạt có màng lipid để chúng thấm vào tế bào và cũng chính vì như vậy nên vấn đề bảo quản cũng như lưu hành vắc xin đòi hỏi điều kiện nghiêm ngặt để duy trì nhiệt độ âm sâu nhằm giữ được vắc xin bền vững. Do vậy mà mặc dù giá thành của vắc xin cũng không phải quá mắc nhưng có lẽ các nước đang phát triển sẽ rất khó tiếp cận được nguồn vắc xin này dù hiệu quả bảo vệ được chứng minh là từ 94% đến 95%. Pfizer và Moderna hiện đang cải tiến để thế hệ vắc xin mới sẽ có điều kiện bảo quản dễ dàng hơn.

Ngoài ra cũng còn một tiếp cận khác là dùng một loại virus nuôi cấy được trên màng niệu đê mê của trứng gà làm vector mang gen S của SARS-CoV-2. Với tiếp cận này thì chỉ cần có điều kiện để nuôi gà thuần chủng và sạch để có trứng và có công nghệ tạo được virus tái tổ hợp mang gen S và cấy được trên trứng là rất khả thi để chế được vắc xin. Hiện Viện Vắc xin Sinh Phẩm Y Tế (IVAC) của Việt Nam đã qua bước sản xuất thử nghiệm vắc xin này với chủng virus nhận từ Mỹ. Vắc xin có tên là COVIVAC và sắp thử nghiệm trên người. Chúng tôi cũng rất hy vọng vắc xin này sẽ sớm thành công.

8. Quy trình chuẩn để chế tạo vắc xin phải trải qua thời gian là bao lâu? Trong tình hình gấp gáp cần có vắc xin sớm, liệu có thể rút ngắn giai đoạn nào mà vẫn an toàn cho người dùng không?

Quy trình để chế tạo một vắc xin là phải qua tối thiểu 3 phase.

- Phase I chính là phase thử trên súc vật thí nghiệm để xem chúng có tạo ra kháng thể bảo vệ hay không? Kháng thể bảo vệ được chứng minh bằng hai cách. Cách 1 là thử trên các cấy tế bào để xem các cấy tế bào có khả năng được bảo vệ không bị tàn phá khi cho nhiễm virus hay không? Cách 2 là thử trên động vật nhạy cảm với virus để xem kháng thể tạo ra có bảo vệ động vật nhạy cảm không bị nhiễm hay bị bệnh khi cho thách thức với liều virus gây nhiễm.
- Phase II là thử nghiệm trên người để nhắm 3 mục đích là (1) dò liều, (2) Tính an toàn và (3) là đáp ứng miễn dịch qua lượng kháng thể đặc hiệu có được sau khi chích đủ liều vắc xin. Pha này đòi hỏi phải chọn các đối tượng đồng nhất (thuần tập) để tránh các yếu tố gây nhiễu và có thể thử trên số lượng từ vài trăm đến vài chục ngàn. Hiện NANOCO VAX của Việt

Nam đã bắt đầu thử trên người tình nguyện. Có thể có nhiều đợt với tổng số dự kiến lên đến vài chục ngàn người. COVIVAC cũng sắp sửa được đưa ra thử nghiệm trên người và sẽ do Viện Vệ Sinh Dịch Tễ phối hợp.

- Phase III là phase công phu và tốn kém nhất quyết định thành bại của vắc xin. Đó là phase thử hiệu quả bảo vệ thật sự của vắc xin. Thường giải pháp thử nghiệm phải là mù đôi trên hai nhóm có chích vắc xin thật sự và chích vắc xin giả dược để xem hiệu quả bảo vệ không bị nhiễm bệnh trên hai nhóm có khác nhau không. Hiệu quả bảo vệ được tính là xác suất để người được tiêm vắc xin có thể được bảo vệ không bị nhiễm virus là bao nhiêu phần trăm. Lấy ví dụ như sau để chúng ta hiểu rõ cách tính. Pfizer thử vắc xin trên 43.661 người tình nguyện và chia đều thành hai nhóm 50/50 được chích vắc xin và được chích giả dược. Sau hai mũi chích như hoạch định, nhóm chích vắc xin có 8 người nhiễm COVID-19, còn nhóm chích giả dược thì có 162 người. Như vậy là tỷ lệ % người chích giả dược bị nhiễm là 0.74%, còn tỷ lệ % người chích vắc xin bị nhiễm là 0.037%. Hiệu quả vắc xin được tính là $1 - (0.037/0.74)$ là bằng 95%. Phase III còn ghi nhận các biến chứng liên quan trực tiếp đến chích vắc xin, nếu được coi là trầm trọng và thực sự có liên quan trực tiếp đến vắc xin thì công trình vắc xin coi như trở về số 0. Hiện nay vắc xin của Oxford, Pfizer và MODERNA đã qua phase III và đã được các giới thẩm quyền phê duyệt. Vắc xin của Nga, cũng được báo cáo qua phase III và cũng được các quốc gia sở tại phê duyệt. Đối với các vắc xin Việt Nam của chúng ta thì vấn đề khó khăn trong thử phase III là chúng ta không có dịch ngoài cộng đồng nên chắc chắn phải xin thử phase III trên các quốc gia hiện đang có dịch mà thôi.

- Sau phase III thì còn thêm phase IV nữa là theo dõi độ an toàn của vắc xin trong quá trình sử dụng.

Như vậy là chúng ta thấy rằng để có được vắc xin thì chắc chắn phải cần nhiều thời gian, công sức cũng như tốn kém. Đối với các dịch xảy ra nhanh, số lượng người nhiễm nhiều như COVID-19 thì thời gian có thể nhanh nhưng cũng không thể dưới 1 năm. Tuy nhiên với các dịch cho dù trầm trọng nhưng số người nhiễm không cao và không lan rộng thì sẽ đòi hỏi thời gian dài hơn, đặc biệt là phase III. Qua các phase như trên thì chúng ta thấy phase I và II là có thể rút ngắn được bằng kỹ thuật, cũng như là tổ chức thực hiện. Riêng phase III thì chỉ tùy thuộc và dịch xảy ra nhiều hay ít chứ không thể dùng kỹ thuật để rút ngắn được.

9. Liệu có xảy ra tình huống mỗi năm lại phải chế vắc xin COVID-19 mới như đối với bệnh cúm không?

Nếu virus bị biến đổi nhưng không thoát được hiệu quả của vắc xin thì không cần phải chế vắc xin cho mỗi năm như với vắc xin cúm. Tuy nhiên với biến thể 501.V2 đã được phân tích là có thể trốn thoát được hiệu quả vắc xin thì vấn đề phải chế lại vắc xin COVID-19 hàng năm là rất có thể.

SARS-CoV-2 xuất phát từ Vũ Hán, cũng là nơi mà Thôi Hiệu (704-754) làm bài thơ Hoàng Hạc Lâu. Chính vì vậy nên khi nói về SARS-CoV-2 tôi nghĩ cũng không thể quên được bài thơ này nên xin kết luận với câu thơ rằng:

*“Hạc vàng ai cười đi đâu,
Để cho Covid gây sầu bốn phương?
Ôm tình mộng nhớ người thương
Đành dùng facebook tìm đường gặp nhau.../.”*