

# Vắc-xin mRNA và DNA: CUỘC ĐUA TRONG BỐI CẢNH ĐẠI DỊCH COVID-19

Trần Thụy Hương Quỳnh

Đại học Y khoa Kansai, Osaka, Nhật Bản

Trong bối cảnh đại dịch Covid-19, các công nghệ vắc-xin mới đang được quan tâm hơn bao giờ hết. Nổi lên trong số đó là công nghệ vắc-xin mRNA và DNA. Nhìn chung 2 loại vắc-xin này có ưu điểm nổi bật hơn vắc-xin truyền thống (vi-rút giảm độc lực hoặc vi-rút bất hoạt) bởi tốc độ nghiên cứu và sản xuất nhanh, đồng thời tránh được những nguy cơ tiềm ẩn khi tiếp xúc với một bệnh nguyên mới. Bên cạnh đó, vắc-xin mRNA và DNA chỉ mã hoá vật liệu di truyền, không chứa những loại protein có thể gây hại hoặc không phù hợp với sự hình thành miễn dịch. Tuy nhiên, vắc-xin mRNA và DNA có tiềm ẩn nguy cơ gì không và ưu thế của hai loại vắc-xin này khác nhau như thế nào là vấn đề đang được nhiều người quan tâm.

## Vắc-xin mRNA: ưu thế đã được khẳng định

2020 là một năm đột phá của nền tảng công nghệ mRNA với việc vắc-xin mRNA ra đời và được sử dụng rộng rãi để chống lại đại dịch Covid-19. Một số loại vắc-xin mRNA đã trở nên quen thuộc trên toàn cầu như Moderna hay Pfizer... Cuối năm 2019, tổng vốn hóa thị trường của 5 công ty niêm yết công khai tập trung vào nền tảng mRNA đạt khoảng 15 tỷ USD. Đến tháng 8/2021, con số này đã là hơn 300 tỷ USD. Thị trường vắc-xin mRNA toàn cầu được dự báo sẽ tăng trưởng với tốc độ 13% trong giai đoạn 2021-2026.

Vắc-xin RNA được cấu thành từ một phần của RNA thông tin (messenger RNA, viết tắt là mRNA) hoặc được phiên mã từ mạch DNA, sau đó DNA sẽ bị phân giải bằng enzyme phân giải DNA (hay còn gọi là các DNases) để tinh lọc mRNA. mRNA sau khi đi vào tế bào sẽ tiến hành dịch mã tạo thành vô số các protein tại tế bào chất, kích hoạt quá trình hình thành kháng thể trong cơ thể người được tiêm vắc-xin.

Tuy nhiên, do enzyme phân giải RNA (hay còn gọi là các RNases) tồn tại phổ biến trong môi trường sống hàng ngày, kèm theo tính không ổn định của cấu trúc mRNA là lý do quan trọng khiến vắc-xin mRNA có phần khó bảo quản hơn các loại vắc-xin khác. Để



Vắc-xin Moderna và Pfizer đều được phát triển dựa trên công nghệ mRNA.

giải quyết vấn đề này, vắc-xin mRNA hiện được nghiên cứu để trữ ở dạng đông khô (lyophilized), bằng cách này dự kiến mRNA có thể duy trì độ ổn định tới hai năm.

Liệu pháp mRNA được hình thành dựa trên ý tưởng từ liệu pháp gen (DNA), trong đó sự khác biệt giữa hai liệu pháp liên quan đến đặc điểm cốt lõi của vật liệu di truyền. Như chúng ta đã biết, vắc-xin DNA sử dụng phân tử DNA nhỏ, dạng vòng, được gọi là plasmid, mang một phần gen của vi khuẩn hoặc vi-rút để kích hoạt đáp ứng miễn dịch. Sau khi đi vào tế bào người, plasmid DNA có quá trình đi vào nhân, enzyme

tại nhân sẽ tiến hành phiên mã plasmid DNA thành mRNA, mRNA sau đó tiếp tục di chuyển ra vùng tế bào chất, tiến hành dịch mã tạo thành protein vi khuẩn hay vi-rút, từ đó kích hoạt đáp ứng miễn dịch. Vì đặc tính đi vào trong nhân thực hiện phiên mã nên vắc-xin DNA làm dấy lên mối lo ngại biến đổi hệ gen của tế bào. Trong khi đó, vắc-xin mRNA chỉ dừng lại ở vùng tế bào chất và tiến hành dịch mã tạo protein kích hoạt miễn dịch, theo lý thuyết thì không có nguy cơ làm thay đổi bộ gen của tế bào và thời gian hình thành miễn dịch từ đó cũng nhanh hơn nhiều lần do không phải qua các bước trung gian.

## Diễn đàn Khoa học và Công nghệ

Hiện nay, bên cạnh việc phát triển vắc-xin, nhiều thử nghiệm lâm sàng dựa trên mRNA đang được tiến hành, đặc biệt phải kể đến liệu pháp miễn dịch ung thư, liên quan đến việc chuyển mRNA mã hoá kháng nguyên khối u vào tế bào, sau đó chuyển ngược lại các tế bào có gen mã hoá vào bệnh nhân nhằm kích hoạt miễn dịch chống lại ung thư. Tuy nhiên, vì tính phức tạp trong quá trình tạo ra sản phẩm, và trong bối cảnh dịch Covid-19 hiện nay, vấn đề được các nhà khoa học quan tâm nhất vẫn là việc tạo ra vắc-xin mRNA để đối phó với vi-rút SARS-CoV-2.

Tương tự như vắc-xin DNA, vắc-xin mRNA mang vật chất di truyền của vi khuẩn, vi-rút vào tế bào cơ thể người, tuy nhiên chỉ dừng lại ở vùng tế bào chất, và dịch mã tạo thành protein đặc trưng. Một số loại vắc-xin mRNA đã được nghiên cứu và phổ biến rộng rãi bao gồm Pfizer-BioNtech và Moderna. Trong đó Pfizer-BioNtech có hiệu quả 95% trong thử nghiệm pha 3, hiệu quả tương đồng giữa các độ tuổi thử nghiệm, giới tính, chủng tộc, hiệu quả ở người trên 65 tuổi đạt 94%. Moderna tuyên bố hiệu quả vắc-xin trong thử nghiệm pha 3 đạt 94% trên tổng số chủng Covid và đặc biệt đạt 100% chống lại các chủng nặng.

Bên cạnh những tiến bộ vượt bậc trong liệu pháp mRNA, không thể không kể đến những quan ngại tiềm tàng dựa trên bản chất hoạt động của mRNA. Độc tính của mRNA được phát hiện trên các liệu pháp kháng vi-rút và chống ung thư do sự hình thành các chất tương tự nucleoside bất thường, các độc tính này bao gồm bệnh lý cơ, nhiễm toan lactic, gan nhiễm mỡ, viêm tụy và các độc tính này thường không được phát hiện trên giai đoạn tiền lâm sàng do sự khác biệt loài giữa con người và động vật.

### Vắc-xin DNA: ứng viên giàu tiềm năng

Cuối tháng 8 vừa qua, Ấn Độ đã cấp phép sử dụng vắc-xin ZyCoV-D. Đây là loại vắc-xin dựa trên ADN đầu tiên trên thế giới và có thể được tiêm



Vắc-xin ZyCoV-D được sản xuất bởi Công ty Zydus Cadila tại Ấn Độ là vắc-xin DNA đầu tiên được chấp thuận sử dụng cho người.

mà không cần kim tiêm. Các chuyên gia cho biết sẽ sớm có thêm nhiều loại vắc-xin DNA khác ra đời khiến cuộc đua vắc-xin ngày càng trở nên sôi động. Theo dự báo của Công ty nghiên cứu thị trường Research and Markets (Mỹ), thị trường vắc-xin DNA toàn cầu sẽ tăng từ 3,1 tỷ USD vào năm 2021 lên 11,5 tỷ USD vào năm 2026 với tốc độ tăng trưởng kép hàng năm (CAGR) là 30,1% trong giai đoạn 2021-2026. Thị trường vắc-xin DNA phục vụ cho nghiên cứu sẽ tăng từ 2,2 tỷ USD vào năm 2021 lên 8,7 tỷ USD vào năm 2026 với CAGR là 32,3% trong giai đoạn 2021-2026; thị trường vắc-xin DNA cho vắc-xin lâm sàng sẽ tăng từ 924 triệu USD năm 2021 lên 2,8 tỷ USD vào năm 2026 với CAGR là 24,5% trong giai đoạn 2021-2026.

Như trên đã trình bày, vắc-xin DNA sử dụng một vật liệu di truyền là plasmid có chứa một phần DNA của vi-rút mã hoá kháng nguyên, sau đó trải qua loạt quá trình phiên mã và dịch mã để hình thành kháng nguyên. Kháng nguyên sẽ kích hoạt hình thành kháng thể trong cơ thể người, từ đó tạo ra miễn dịch chống lại tác nhân gây bệnh.

DNA plasmid đã được chứng minh là có hiệu quả kích thích hệ miễn dịch ở chuột chống lại cúm với các chủng kháng nguyên khác so với chủng kháng nguyên của vắc-xin. Hiệu quả từ các mô hình tiền lâm sàng gợi lên hy vọng rằng vắc-xin DNA có thể chống lại nhiều chủng bệnh, tạo điều kiện sản xuất vắc-xin cúm “phổ thông”. Hiện tại, các loại vắc-xin cúm hiện có phụ thuộc vào các kháng thể đặc hiệu với chủng vi-rút, giới hạn khả năng bảo vệ của vắc-xin. Bên cạnh đó, không thể không nhắc đến ưu điểm của loại vắc-xin DNA là hình thành cả miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào, hình thành tế bào miễn dịch trí nhớ (memory cell). Do đó, dù plasmid DNA sẽ bị phân hủy sau vài tuần, nhưng những tế bào miễn dịch trí nhớ vẫn có thể nhận ra tác nhân gây bệnh và kích hoạt miễn dịch chống lại loại vi khuẩn, vi-rút đặc trưng đó. Một ưu điểm khác của vắc-xin DNA là khả năng mang mã hóa của nhiều kháng nguyên trong một loại vắc-xin, và quan trọng nhất là cấu trúc của DNA bền hơn mRNA, không đòi hỏi quá trình bảo quản phức tạp. Một ví dụ điển hình cho thấy, theo thông tin từ Cục Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ

(CDC), vắc-xin Pfizer-BioNTech chống lại Covid-19 cần được bảo quản âm sâu giữa -90°C và -60°C, tránh ánh sáng; trong khi đó vắc-xin ZyCoV-D có thể ổn định ở nhiệt độ phòng (khoảng 23-25°C) trong tối thiểu 3 tháng và thậm chí có thể được bảo quản dài hơn ở nhiệt độ 2-8°C; đây là đặc tính ưu việt giúp vắc-xin DNA có khả năng phân bổ đến các nơi đói nghèo trên thế giới trong điều kiện thiếu thốn cơ sở vật chất y tế.

Tuy nhiên, theo lý thuyết, vắc-xin DNA có nguy cơ làm thay đổi bộ gen của tế bào, và mặc dù các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh hiệu quả của vắc-xin DNA với nhiều loại bệnh khác nhau (HIV, herpes, Ebola, Zika...) nhưng hiệu lực thực tế trên người lại không được như mong đợi. Do đó một số ý kiến cho rằng cần phải cải tiến để tăng hiệu quả tạo miễn dịch của vắc-xin thông qua việc thiết kế lại plasmid, tăng cường sản xuất protein kích thích miễn dịch hoặc đưa plasmid vào cơ thể người bằng một số cách khác.

**So sánh điểm mạnh/yếu của hai loại vắc-xin**

Nhìn chung, công nghệ vắc-xin mRNA và DNA tiết kiệm và hiệu quả hơn phương pháp vắc-xin truyền thống dựa vào vi-rút bất hoạt hoặc vi-rút giảm độc lực. Phương pháp tạo vắc-xin truyền thống phải qua quá trình phát triển (nuôi) trong trứng hoặc tế bào và cần rất nhiều năm để phát triển loại vắc-xin, có trường hợp hy hữu lên tới 10 năm (vắc-xin thủy đậu). Trong khi đó, vắc-xin mRNA và DNA rút ngắn thời gian hơn bởi hai loại này chỉ dựa trên mã di truyền của vi-rút thay vì một vi-rút sống hoàn chỉnh. Lý do này cũng khiến kinh phí sản xuất vắc-xin mRNA và DNA thấp hơn.

Phát kiến về vắc-xin mRNA và DNA đã mang lại một phương pháp đơn giản hơn để kích thích miễn dịch đồng thời giảm nguy cơ phải làm việc với mầm bệnh mang độc lực trong quá trình sản xuất vắc-xin. Tuy nhiên, do

**Tổng hợp những điểm mạnh và điểm yếu của hai loại vắc-xin mRNA và DNA.**

	mRNA	DNA
<b>Điểm mạnh</b>	Mã di truyền mRNA thuận lợi cho việc tổng hợp protein.	Đã được nghiên cứu trong khoảng thời gian 3 thập kỷ trước khi dịch Covid-19 xuất hiện, do đó quá trình nghiên cứu và sản xuất một loại vắc-xin mới nhìn chung dễ hơn so với công nghệ nano của vắc-xin RNA.
	mRNA được cho là ít có nguy cơ thay đổi DNA của vật chủ (ở đây là người được tiêm vắc-xin), do mRNA không phải qua quá trình đi vào nhân tế bào mà kích hoạt dịch mã tại vùng tế bào chất.	Có cấu trúc bền hơn RNA, đặc biệt khi ở dạng siêu xoắn, để bảo quản và phân phối.
	Có khả năng tạo đáp ứng miễn dịch nhanh hơn.	Có khả năng tạo đáp ứng miễn dịch bền hơn do hình thành tế bào miễn dịch trí nhớ, do đó có thể không cần nhắc lại sau một thời gian dài.
<b>Điểm yếu</b>	Công nghệ vắc-xin mRNA nhìn chung tương đối mới và phụ thuộc vào công nghệ nano.	Mối lo ngại gây biến đổi gen trên người do quá trình phiên mã trong nhân, tuy nhiên một số nghiên cứu sử dụng vắc-xin DNA cho hai bệnh đái tháo đường và đa xơ cứng đã cho kết quả khả quan.
	Sử dụng một phần mã mRNA vi-rút, do đó đáp ứng miễn dịch có thể không kéo dài, người tiêm vắc-xin phải tiêm nhắc lại định kỳ nếu muốn duy trì đáp ứng miễn dịch.	Cần có quá trình phiên mã thành mRNA trước khi dịch mã hình thành kháng thể. Điều đó có nghĩa là vắc-xin DNA cần có thời gian hình thành đáp ứng miễn dịch lâu hơn.
	Dễ bị phân huỷ và phải lưu trữ trong môi trường âm sâu, không thuận lợi trong quá trình vận chuyển.	Hiệu quả mang lại vẫn đang tranh cãi, do nghiên cứu tiền lâm sàng cho kết quả tốt nhưng nghiên cứu trên người lại đưa ra kết quả không như mong đợi.
	Mối lo ngại về độc tính của mRNA đã được phát hiện trên liệu pháp điều trị các bệnh khác trước đó.	

tế bào sống có nhiều quá trình điều hòa sau dịch mã (glycosyl hóa, methyl hóa, gấp xoắn protein) nên trong quá trình sản xuất hai loại vắc-xin trên phải đảm bảo kháng nguyên được hình thành đúng với kháng nguyên mục tiêu để tạo phản ứng miễn dịch. Ngoài ra một số đặc điểm khác như tính hòa tan của protein, hiệu quả kích hoạt tế bào lympho cũng cần được kiểm tra kỹ lưỡng. Nhìn chung, các điểm mạnh/yếu của 2 loại vắc-xin này có thể tổng hợp như trong bảng.

Hiện nay, vắc-xin vật liệu di truyền (DNA và mRNA) vẫn đang là hướng đi mới dẫn đầu trong công cuộc sản xuất vắc-xin Covid-19. Tuy nhiên, để có thể nói chính xác tiềm năng của hai loại vắc-xin này có bền vững hay không, và nguy cơ lâu dài có thực sự thấp hơn so với vắc-xin truyền thống hay không, vẫn còn là những câu hỏi cần có thêm nhiều nghiên cứu đánh giá hơn trong tương lai ✍

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6631684/>.
- Search of: DNA vaccine | covid-19 - List Results - ClinicalTrials.gov.
- <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02385-x>.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7749647/>.
- Pfizer - BioNTech Conclude Phase 3 Study of Covid-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints | Pfizer.
- <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-primary-efficacy-analysis-phase-3-cove-study/>.
- <https://www.nature.com/articles/d41573-021-00147-y>.
- <https://www.imarcgroup.com/mrna-vaccines-therapeutics-market>.
- <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/downloads/storage-summary.pdf>.