

## CÁC BIẾN THỂ CẦN QUAN TÂM (VOC) CỦA SARS-COV-2, HIỆU QUẢ CỦA VACCINE VÀ CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA CÁC THUỐC CHỐNG SARS-COV-2

Nguyễn Nghiêm Luật\*

### TÓM TẮT

1) SARS-CoV-2 là một virus loại RNA sợi đơn, dương, có kích thước ~29,9 kB. SARS-CoV-2 có 14 khung đọc mở (ORF). Nó có 5'UTR, phức hợp sao chép, các gen gai (S), bao (E), màng (M), nucleocapsid (N), 3'UTR, một số ORF phi cấu trúc và đuôi poly (A). Các đột biến ở RBD, đặc biệt là ở RBM, làm khả năng lây nhiễm và né tránh miễn dịch cao hơn so với chủng ban đầu.

2) Vòng đời của SARS-CoV-2 gồm 9 giai đoạn: (1) liên kết và xâm nhập của virus qua sự hòa màng hoặc nhập bào; (2) giải phóng RNA bộ gen của virus; (3) dịch mã ra RNA phụ thuộc RNA polymerase của virus (RdRp); (4) Sao chép bộ gen; (5) phiên mã dưới bộ gen; (6) dịch mã ra các protein cấu trúc của virus; (7) các protein S, E và M kết hợp với N; (8) hình thành virion trưởng thành và (9) xuất bào.

3) Các biến thể của SARS-CoV-2 được chia thành ba loại: biến thể cần quan tâm (VOC), biến thể cần chú ý (VOI) và biến thể đang theo dõi (VUM). Các biến thể VOC gồm B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), B.1.617.2 (Delta) và P.1 (Gamma). Trong các khả năng của các VOC, khả năng lây nhiễm và né tránh miễn dịch là đáng được quan tâm nhất.

4) Năm loại vaccine tiềm năng đối với COVID-19 đang được phát triển, gồm: (1)

vaccine virus bất hoạt hoặc bị làm suy yếu; (2) vaccine dựa trên protein; (3) vaccine vector virus; (4) vaccine RNA và (5) vaccine DNA. Các vaccine COVID-19 là an toàn và hiệu quả.

5) Cơ chế tác động của thuốc kháng SARS-CoV-2 có thể gồm: (1) ức chế sự xâm nhập của virus vào tế bào chủ bằng rhACE2, bromhexine, arbidol, hydroxychloroquine, ruxolitinib, và baricitinib; (2) ức chế sự sao chép RNA bằng remdesivir, molnupiravir, favipiravir và ribavirin, oseltamivir, emtricitabine và tenofovir; (3) ức chế các protease bằng atazanavir, lopinavir, darunavir, danoprevir và noscapine, ...

### SUMMARY

#### SARS-COV-2 VARIANTS OF CONCERN (VOC), VACCINE EFFECTIVENESS AND THE MECHANISMS OF ACTION OF ANTI-SARS-COV-2 DRUGS

1) The SARS-CoV-2 is a single stranded positive RNA virus of ~29.9 kB in size. The SARS-CoV-2 has 14 open reading frames (ORFs). It has 5'UTR, replication complex, spike (S) gene, envelope (E) gene, membrane (M) gene, nucleocapsid (N) gene, 3'UTR, several non-structural ORFs and a poly (A) tail. Mutations in RBD, especially in RBM, allow for greater transmissibility and immune evasion than the progenitor strain.

2) SARS-CoV-2 life cycle including 9 phases: (1) binding and viral entry via membrane fusion or endocytosis; (2) releases of viral genome; (3) translation of viral RNA dependent RNA polymerase (RdRp); (4) genome replication; (5)

\*Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Nghiêm Luật

Email: luatnn@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.11.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.11.2021

Ngày duyệt bài: 25.11.2021

subgenomic (nested) replication; (6) translation of viral structural proteins; (7) S, E, and M proteins combine with nucleocapsid; (8) formation of the mature virion, and (9) exocytosis.

3) Variants of SARS-CoV-2 are divided into three types: variants of concern (VOCs), variants of interest (VOI) and variants under monitoring (VUM). The current VOCs include B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), B.1.617.2 (Delta), and P.1 (Gamma). Among possibilities of VOCs, the transmissibility and the evade vaccine-induced immunity would be the most concerning.

4) Five different types of potential vaccines for COVID-19 are in development, include: (1) inactivated or weakened virus vaccines; (2) protein-based vaccines; (3) viral vector vaccines; (4) RNA vaccines and (5) DNA vaccines. COVID-19 vaccines are safe and effective.

5) The mechanisms of action of anti-SARS-CoV-2 drugs may include: (1) inhibition of viral entry the host cells by rhACE2, bromhexine, arbidol, hydroxychloroquine, ruxolitinib, and baricitinib; (2) inhibition of RNA replication by remdesivir, molnupiravir, favipiravir và ribavirin, oseltamivir, emtricitabine và tenofovir; (3) inhibition of proteases by atazanavir, lopinavir, darunavir, danoprevir và nospapine, ...

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh coronavirus 2019 (coronavirus disease 2019: COVID-19) do coronavirus-2 của hội chứng hô hấp cấp tính nặng (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2) thuộc nhóm Betacoronavirus, lây nhiễm cho người. Chủng virus ban đầu (original virus strain) được phát hiện ở Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc vào tháng 12/2019, lây lan nhanh chóng, sinh ra một số đột biến và đến tháng 4/2020, biến thể SARS-CoV-2 mang đột biến protein đột biến

acid amin D614G ở protein gai trở thành dạng chiếm ưu thế trên toàn cầu. Các biến thể cần quan tâm (variants of concern: VOC) với nhiều đột biến ở protein gai, gồm B.1.1.7 (alpha) lần đầu xuất hiện ở Anh Quốc, sau đó là B.1.351 (beta) ở Nam Phi, B.1.617 (delta) ở Ấn Độ và P.1 (gamma) ở Brazil, có thể làm tăng lây nhiễm (transmissibility) và né tránh miễn dịch (immune evasion) so với chủng ban đầu.

Bài viết này trình bày khái quát về bộ gen SARS-CoV-2, vòng đời, các biến thể đáng quan tâm (VOC), hiệu quả của các vaccine và cơ chế tác động của các thuốc kháng SARS-CoV-2.

## II. CẤU TRÚC BỘ GEN CỦA SARS-COV2

SARS-CoV-2 là một virus loại RNA, có bộ gen là một RNA sợi đơn, dương, có kích thước khoảng 29,9 kB. SARS-CoV-2 gồm có 14 khung đọc mở (open reading frame: ORF), mã hóa cho 27 loại protein khác nhau. SARS-CoV-2 có vùng không dịch mã 5' (5' untranslated region: UTR), phức hợp sao chép (ORF1a và ORF1b), gen gai (spike: S), gen vỏ (envelope: E), gen màng (membrane: M), gen bao nhân (nucleocapsid: N), 3'UTR, một số gen phi cấu trúc và đuôi poly (A).

Về mặt cấu trúc, SARS-CoV-2 có một lớp vỏ lipid kép, gồm 4 loại protein cấu trúc là: protein gai (spike protein: S), protein vỏ (envelope protein: E), glycoprotein màng (membrane glycoprotein: M) và protein bao nhân (nucleocapsid protein: N). Protein gai của SARS-CoV-2 gồm 1273 acid amin, bao gồm một peptid tín hiệu (acid amin 1-13) ở đầu tận N, tiểu đơn vị S1 (acid amin 14-685) và tiểu đơn vị S2 (acid amin 686-1273), có vai trò giúp virus xâm nhập vào tế bào chủ. Trong cấu trúc của protein gai, đáng chú ý là vùng gắn thụ thể RBD (receptor-binding

domain) từ acid amin 333 đến acid amin 527), đặc biệt là dưới vùng (subdomain) kiểu gắn thụ thể RBM (receptor-binding motif) từ acid amin 438 đến acid amin 506, là vùng tương tác trực tiếp với thụ thể ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) của vật chủ, giúp cho vùng RBD của protein gai gắn vào ACE2 của tế bào để đi vào và lây nhiễm cho tế bào vật chủ [3].

### III. VÒNG ĐỜI CỦA SARS-COV-2

Vòng đời hay chu kỳ nhân lên của SARS-CoV-2 gồm 9 giai đoạn:

1) SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế bào: protein gai (S) của SARS-CoV-2 gắn vào thụ thể ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) và TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) của tế bào để vào tế bào đường hô hấp của vật chủ theo con đường hòa màng (membrane fusion) hoặc nhập bào (endocytosis);

2) Phóng thích bộ gen RNA (+) ra khỏi virus;

3) Dịch mã (translation) để tổng hợp enzym RNA phụ thuộc RNA polymerase (RdRp) của virus, tạo phức hợp enzym sao chép và phiên mã (replicase-transcriptase complex), xúc tác sự sao chép (RNA replication) RNA bộ gen (+) thành RNA bộ gen (-) của virus;

4) Sao chép bộ gen RNA (-) (RNA replication) thành RNA bộ gen (+) (genomic RNA) nhờ enzym RNA phụ thuộc RNA polymerase (RdRp);

5) Phiên mã dưới bộ gen RNA (-) không liên tục (discontinuous subgenomic transcription) thành các mRNA (+) của nucleocapsid (N), gai (spike: S), màng (membrane: M) và vỏ (envelope: E) nhờ enzym RdRp;

6) Dịch mã (translation) các mRNA thành các protein cấu trúc và các protease;

7) Lắp ráp (assembly) các protein S, E và M với nucleocapsid (N) để tạo bao nhân; protein N tạo phức hợp với RNA bộ gen mới.

8) Hình thành virion trưởng thành (mature virion) trong túi Golgi;

9) Virus bài xuất (exotosis) ra khỏi tế bào [4].

### IV. CÁC BIẾN THỂ SARS-COV-2 CẦN ĐƯỢC QUAN TÂM (VOC)

Các biến thể của SARS-CoV-2 được chia thành ba loại: biến thể cần quan tâm (variants of concern: VOC), biến thể cần chú ý (variants of interest: VOI) và biến thể đang theo dõi (variants under monitoring: VUM). Biến thể cần quan tâm (VOC) của SARS-CoV-2 là biến thể có liên quan đến một hoặc nhiều thay đổi sau đây ở một mức độ có ý nghĩa toàn cầu về sức khỏe cộng đồng:

1) tăng khả năng lây truyền hoặc thay đổi bất lợi về dịch tễ học COVID-19; hoặc

2) tăng độc lực hoặc thay đổi biểu hiện bệnh lâm sàng; hoặc

3) làm giảm hiệu quả của các biện pháp xã hội và y tế công cộng hoặc các phương pháp chẩn đoán, vắc xin, phương pháp điều trị có sẵn.

Các đột biến dưới vùng RBM của protein gai như K417T, L452R và E484K có tác dụng làm dễ dàng cho virus thoát khỏi tác dụng của kháng thể (facilitates antibody escape), còn đột biến N501Y có tác dụng làm tăng ái lực gắn của protein S vào thụ thể ACE2 (enhances S protein binding to ACE2) khoảng 10 lần, nghĩa là làm tăng khả năng lây nhiễm [1]. Đến nay, người ta chưa phát hiện được đột biến nào của SARS-CoV-2 ảnh hưởng một cách có ý nghĩa đến số bệnh

nhân COVID-19 nhập viện (hospitalization) là các biến thể cần được quan tâm, gồm: biến thể B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), hoặc tử vong (mortality). Tính đến 15/ 6/ 2021, 4 biến thể SARS-CoV-2 đã được xem B.1.617.2 (Delta) và P.1 (Gamma) (Bảng 1).

**Bảng 1. Tóm tắt các đặc điểm của các biến thể cần quan tâm (VOC) (Thye AYK, 2021 [7])**

	<b>B.1.1.7 (Alpha)</b>	<b>B.1.351 (Beta)</b>	<b>B.1.617.2 (delta)</b>	<b>P.1 (Gamma)</b>
Phát hiện đầu tiên	Anh, 9/2020	Nam Phi, 10/2020	Ấn Độ, 12/2020	Brazil, 12/2020
Các đột biến ở protein gai	Xóa 69-70HV và 144Y; N501Y, D614G, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H E484K, S494P và K1191N*	Xóa L242-244; A701V, D215G, D80A, D614G, E484K, K417N, N501Y, R246I, L18F	Xóa 156-157; D614G, D950N, L452R, T19R, T478K, P681R, R158G, G142D*	K417T, E484K, N501Y, L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, D614G, H655Y, V1176F, T1027I
Khả năng lây nhiễm	Hơn 43-82%	Hơn 50%	Hơn 60%	Hơn 1,7-2,5 lần
Tải lượng virus	Cao	Không có sự khác biệt	Cao	Cao khi tái nhiễm
Thời gian lây nhiễm	Dài	N/A	N/A	N/A
Tỷ lệ nhập viện	Cao	Cao	Cao	Cao
Mức độ nặng	Không thay đổi	N/A	N/A	N/A
Tỷ lệ tử vong	Tăng	Tăng	N/A	Tăng
Kháng với sự trung hòa của kháng thể	Kháng với hầu hết mAbs chống NTD và kháng nhẹ với một số mAbs chống RBD	Kháng với hầu hết mAbs hướng chống NTD và nhiều mAbs chống RBD	N/A	Kháng một số mAbs chống RBD
Kháng với huyết tương khỏi bệnh	Kháng ít hơn	Kháng nhiều hơn	N/A	Kháng ít hơn
Hiệu quả của các vaccine	Tác động tối thiểu	Giảm đối với Pfizer, Moderna, Novavax, Johnson & Johnson, AstraZeneca	2 liều Pfizer hoặc AstraZeneca vẫn có tác dụng bảo vệ	Giảm đối với CoronaVac

**Ghi chú:** \*Có thể có đột biến; mAbs: monoclonal antibodies (kháng thể đơn dòng); NTD: N-Terminal domain (vùng đầu tận N); RBD: receptor binding domain (vùng gắn thụ thể); N/A (no answer): chưa có câu trả lời.

Giữa 10/2021, người ta đã xác định thêm một dòng con (sublineage) của biến thể Delta, gọi là biến thể Delta plus AY4.2. So với biến thể Delta, biến thể Delta plus AY4.2 có thêm 3 đột biến Y145 H, A222V và K417N ở vùng gắn thụ thể (RBD), làm tăng lây nhiễm lên 10-15%. Ngày 24/11/2021, một biến thể mới xuất hiện ở Nam Phi là B.1.1.529 với nhiều đột biến ở protein gai hơn các biến thể VOC được báo cáo cho WHO. Ngày 26/11/2021, WHO xếp B.1.1.529 là biến thể cần quan tâm, đặt tên là Omicron. Hiện biến thể Omicron đang được nghiên cứu về khả năng lây nhiễm và thoát miễn dịch.

#### **4. Hiệu quả của các vaccine đối với các biến thể SARS-CoV-2 mới**

##### **4.1. Các loại vaccine**

Hiện có hơn 180 ứng cử viên vaccine, dựa trên các nền tảng khác nhau đang được phát triển để chống lại SARS-CoV-2. Hầu hết các loại vaccine này đều được thiết kế để cảm ứng hệ thống miễn dịch của cơ thể nhằm tạo ra các kháng thể trung hòa chống lại protein gai (S), có khả năng nhận ra, gắn và ngăn chặn SARS-CoV-2 [2]. Một số loại vaccine tiềm năng đối với COVID-19 đang được phát triển gồm:

1) Các vaccine virus bất hoạt hoặc bị làm suy yếu (inactivated or weakened virus vaccines): là loại vaccine được sản xuất bằng cách sử dụng một dạng virus đã bị bất hoạt

hoặc suy yếu, không gây bệnh, nhưng vẫn có khả năng tạo ra kháng thể, ví dụ: Sinopharm và Sinovac;

2) Các vaccine dựa trên protein hoặc các vaccine tiểu đơn vị protein (protein-based vaccines or protein subunit vaccines): là loại vaccine được sản xuất bằng cách sử dụng các mảnh protein hoặc vỏ protein vô hại có khả năng bắt chước virus COVID-19 để tạo ra kháng thể một cách an toàn, ví dụ: Novavax;

3) Các vaccine vector virus (viral vector vaccines): là loại vaccine được sản xuất bằng cách sử dụng một loại virus an toàn không thể gây bệnh nhưng đóng vai trò như một nền tảng để sản xuất các protein coronavirus có khả năng tạo ra kháng thể, ví dụ: Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson, và Sputnik V;

4) Các vaccine DNA (DNA vaccines): vaccine DNA được sản xuất bằng cách sử dụng DNA biến đổi gen để tạo ra protein gai có khả năng kích thích tạo ra kháng thể kháng SARS-CoV-2 một cách an toàn, ví dụ: INO-4800 (Inovio) hiện đang thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2;

5) Các vaccine mRNA (mRNA vaccines): vaccine mRNA được sản xuất bằng cách sử dụng các mRNA thiết kế đơn giản, có khả năng tạo ra protein gai để kích thích cơ thể tạo ra kháng thể kháng SARS-CoV-2 mạnh, ví dụ: Pfizer-BioNTech và Moderna.

##### **4.2. Hiệu quả của các vaccine đối với các biến thể Sars-CoV-2 mới**

Hiệu quả (effectiveness) của các vaccine đối với sự ngăn chặn bệnh, tỷ lệ nhập viện, độ nặng của bệnh và tỷ lệ tử vong đối với các biến thể mới cần được quan tâm (VOC) của SARS-CoV-2 có sự khác nhau (Bảng 2).

**Bảng 2. Cơ chế tác dụng và hiệu quả của các loại vaccine Covid-19 đối với các thể SARS-CoV-2 chung và với biến thể Delta (Mascellino MT, 2021 [5], ...)**

	<b>Pfizer/BioNTtech</b>	<b>Moderna</b>	<b>Astra-Zeneca</b>	<b>Johnson &amp; Johnson</b>
Hiệu quả chung*	Ngăn chặn: 95% bệnh, 87,5% bệnh nặng, 90% tử vong	Ngăn chặn: 94% bệnh, 95% bệnh nặng, 81,5% tử vong	Ngăn chặn: 76% bệnh, 93% bệnh nặng, 91% tử vong	Ngăn chặn: 72% bệnh, 86% bệnh nặng, 83% tử vong**
Hiệu quả đối với biến thể Delta*	Ngăn chặn: 88% bệnh, 96% bệnh nặng, 90% tử vong	Ngăn chặn: 94,1% bệnh, 95% bệnh nặng, 85,5% tử vong	Ngăn chặn: 60% bệnh, 93% bệnh nặng, 91% tử vong	Ngăn chặn: 85% bệnh, 71% bệnh nặng, 96% tử vong**
Hiệu quả vaccine theo thời gian	86,9% xuống 43,3% sau 6 tháng	89,2% xuống 58% sau 6 tháng	77% xuống 67% (sau 4-5 tháng)	86,4% xuống 13,1% sau 6 tháng

**Ghi chú:** \*14 ngày sau liều 2; \*\*đối với vaccine Johnson & Johnson, sử dụng 1 liều, đánh giá ở ngày thứ 28.

Khả năng bảo vệ của các loại vaccine chống lại sự lây lan COVID-19 cũng giảm theo thời gian dẫn đến khả năng có thể cần tiêm mũi vaccine bổ sung (COVID-19 vaccine booster shots).

### 5. Cơ chế tác dụng của các thuốc kháng COVID-19

Cơ chế tác dụng của các loại thuốc kháng COVID-19 có thể gồm:

1) Ức chế virus đi vào tế bào vật chủ (viral to host cell): rhACE2 (recombinant human ACE2), bromhexine, arbidol, hydroxychloroquine, ruxolitinib và baricitinib;

2) Ức chế sự sao chép của virus (viral replication): enzym RdRp có thể bị ức chế bởi các thuốc tương tự nucleoside như remdesivir, molnupiravir, favipiravir và ribavirin, oseltamivir, emtricitabine và tenofovir;

3) Ức chế các protease của virus (viral proteases): atazanavir, lopinavir, darunavir, danoprevir và nospapine;

4) Tăng cường miễn dịch (immunoenhancement): interferon-alpha, interferon-beta, nivolumab (chặn sự chết tế bào theo chương trình: PD-1);

5) Điều biến miễn dịch (immunodulating): immunoglobulin tiêm tĩnh mạch, fingolimod và thalidomide;

6) Ức chế miễn dịch (immunosuppressive): corticosteroid, các kháng thể đơn dòng tocilizumab, sarilumab, siltuximab (ức chế IL-6) và NSAID (paracetamol, ibuprofen);

7) Tăng thông khí phổi: nitric oxide, sildenafil, aviptadil, losartan [6].

### V. KẾT LUẬN

SARS-CoV-2 là một virus RNA sợi đơn, dương, kích thước ~29,9 kB, có 14 khung đọc mở (ORF). Nó có phức hợp sao chép, gen gai (S), gen bao (E), gen màng (M), gen

nucleocapsid (N); các đột biến ở RBD, đặc biệt là ở RBM, làm tăng khả năng lây nhiễm và né tránh miễn dịch. Vòng đời của SARS-CoV-2 gồm 9 giai đoạn: protein gai gắn với ACE2 và virus xâm nhập vào tế bào chủ, virion giải phóng RNA, RNA dịch mã thành enzym RdRp, sao chép và phiên mã bộ gen, dịch mã thành các protein cấu trúc và các protease, capsid hóa, hình thành virion và xuất bào. Các biến thể VOC gồm B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), B.1.617.2 (Delta) và P.1 (Gamma), có các đột biến liên quan đến tăng lây nhiễm và né tránh miễn dịch. Năm loại vaccine COVID-19 đang phát triển gồm: vaccine virus bất hoạt hoặc bị làm suy yếu, vaccine protein, vaccine vector virus, vaccine RNA và vaccine DNA. Các vaccine đang được sử dụng là an toàn và hiệu quả. Cơ chế tác động của các thuốc kháng SARS-CoV-2 gồm: ức chế sự xâm nhập của virus vào tế bào chủ, ức chế sự sao chép RNA, ức chế các protease,....

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jackson CB, Farzan M, Chen B & Choe H.

- Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021 Oct 5: 1-18.
2. Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, et al. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines* 2021 Feb 22; **6**(1): 28.
3. Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020 May; **581**(7807): 215-220.
4. Lebeau G, Vagner D, Frumence É, et al. Deciphering SARS-CoV-2 Virologic and Immunologic Features. *Int J Mol Sci* 2020; **21**(16): 5932.
5. Mascellino MT, Timoteo FD, Angelis MD, and Oliva A. Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. *Infect Drug Resist* 2021; **14**: 3459-3476.
6. Sahebnasagh A, Avan R, Saghafi F, et al. Pharmacological treatments of COVID-19. *Pharmacol Rep* 2020 Dec; **72**(6):1446-1478.
7. Thye AYK, Law JWF, Pusparajah P, et al. Emerging SARS-CoV-2 Variants of Concern (VOCs): An Impending Global Crisis. *Biomedicines* 2021 Oct; **9**(10): 1303.