

ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CỦA VẮC XIN CÚM A/H1N1 (PANFLUVAX) TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

**NGUYỄN THU VÂN, ĐỖ THỦY NGÂN, NGUYỄN HOÀNG MAI,
ĐỖ TUẤN ĐẠT, TRỊNH TUẤN VIỆT, NGUYỄN BÍCH THỦY**
Công ty vắc xin và Sinh phẩm số 1, Hà Nội

TÓM TẮT

Vắc xin cúm A/H1N1 (PANFLUVAX) do Công ty Vắc xin và Sinh phẩm số 1 nghiên cứu sản xuất trên nuôi tế bào thận khỉ tiên phát được đánh giá về tính an toàn và đáp ứng miễn dịch trên động vật thực nghiệm. Kết quả cho thấy vắc xin PANFLUVAX an toàn và cho đáp ứng miễn dịch cao tương đương với vắc xin cúm có chứa chủng vi rút A/H1N1 đã được thương mại hóa hiện đang lưu hành trên thị trường khi thử nghiệm trên động vật.

Từ khóa: vắc xin cúm, tính an toàn, đáp ứng miễn dịch

SUMMARY

Influenza A/H1N1 vaccine (PANFLUVAX) produced by Company for Vaccine and Biological production No 1 (VABIOTECH) have been evaluated the safety and immunogenicity in animal testing. The results shown that PANFLUVAX meet to safety requirements and induced immune respond as high as commercial influenza vaccine containing A/H1N1 virus while testing in animals.

Keywords: influenza vaccine, immunogenicity

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dịch cúm A/H1N1 xuất hiện từ tháng 4/2009 tại Mexico và nhanh chóng lan rộng ra toàn cầu. Tính đến nay đã có hơn 34 quốc gia và vùng lãnh thổ đã ghi nhận sự xuất hiện của chủng vi rút cúm này. Dịch cúm A/H1N1 đã cướp đi tính mạng của hơn 18.000 người trên khắp thế giới, riêng ở Việt Nam là 58 người. Ngay

sau khi nhận được các chủng virút sản xuất vắc xin do Viện Quốc gia về tiêu chuẩn và kiểm soát sinh học nước Anh (NIBSC) cung cấp, Công ty Vắc xin và Sinh phẩm số 1 đã triển khai nghiên cứu và phát triển loại vắc xin toàn vi rút phòng chống cúm A/H1N1 trên nuôi cấy tế bào thận khỉ tiên phát (PMKc), một công nghệ đã từng thành công khi phát triển vắc xin phòng cúm A/H5N1 trước đây. Đến nay những loạt vắc xin đầu tiên đã được sản xuất dựa trên quy trình công nghệ ổn định được xây dựng ở quy mô phòng thí nghiệm. Giống với các vắc xin khác, đánh giá tính an toàn và đáp ứng miễn dịch trên động vật thực nghiệm là công việc cần thiết nhằm đánh giá chất lượng vắc xin được sản xuất cũng như xây dựng lên hệ thống hồ sơ xin phép thử nghiệm vắc xin trên người.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Phương pháp đánh giá tính an toàn chung

Trên chuột lang: Chuột lang dùng để kiểm tra an toàn có trọng lượng khoảng 300-350g, khỏe mạnh không có biểu hiện bệnh lý, tăng trọng bình thường trong thời gian cách ly ít nhất 5 ngày. Tiêm 5ml vắc xin theo đường màng bụng cho 2 chuột và theo dõi trong ít nhất 7 ngày. Thử nghiệm đạt yêu cầu khi chuột khỏe mạnh và tăng trọng bình thường.

Trên chuột nhắt trắng: Chuột nhắt trắng dùng để kiểm tra là chuột 5 tuần tuổi, không có biểu hiện bệnh

lý, khỏe mạnh và tăng trọng bình thường trong thời gian cách ly ít nhất 5 ngày. Tiêm 0,5ml vắc xin theo đường màng bụng cho 5 chuột và theo dõi trong ít nhất 7 ngày. Thử nghiệm đạt yêu cầu khi chuột khỏe mạnh và tăng trọng bình thường.

2. Phương pháp kiểm tra chất gây sốt.

Thử nghiệm kiểm tra chất gây sốt được tiến hành trên 3 thỏ có trọng lượng khoảng 1,8-2kg. Không dùng thỏ có thân nhiệt trên 39,8°C và thỏ được cách ly 2 ngày trước khi tiêm ở nhiệt độ 20-25°C. Mẫu thử nghiệm được làm ấm ở 37°C và tiêm vào tĩnh mạch thỏ với liều 1ml/kg trọng lượng. Theo dõi nhiệt độ thỏ qua đường hậu môn trước và sau khi tiêm. Tiêu chuẩn chấp thuận của thử nghiệm là tổng nhiệt độ tăng của 3 thỏ $\leq 1,3^{\circ}\text{C}$.

3. Phương pháp đánh giá đáp ứng miễn dịch

Thử nghiệm đánh giá đáp ứng miễn dịch được tiến hành trên chuột Swiss, 4-5 tuần tuổi. Chuột được tiêm theo đường màng bụng. Sau khi tiêm 4 tuần kháng thể trong huyết thanh chuột được xác định bằng phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu (HI) đối với virus NYMC X-179A và đánh giá chỉ số ED₅₀ (liều bảo vệ 50%)

KẾT QUẢ

1. Kết quả đánh giá tính an toàn chung và chất gây sốt

Bảng 1. Kết quả kiểm tra an toàn chung và chất gây sốt của vắc xin cúm PANFLUVAX

Kết quả theo dõi sau 7 ngày	Số chuột chết	Trung bình tăng trọng	Kết luận	
Chuột nhất trắng	L 010111	0/5	139,9%	Đạt yêu cầu
	L 020111	0/5	147,47%	Đạt yêu cầu
	L 030111	0/5	138,37%	Đạt yêu cầu
Chuột lang	L 010111	0/2	112,75%	Đạt yêu cầu
	L 020111	0/2	119,11%	Đạt yêu cầu
	L 030111	0/2	126,98%	Đạt yêu cầu

Bảng 2. Kết quả kiểm tra chất gây sốt của vắc xin cúm PANFLUVAX

Sản phẩm	Nhiệt độ tăng của từng thỏ			Tổng nhiệt độ tăng	Kết luận
	Thỏ 1	Thỏ 2	Thỏ 3		
Tiêu chuẩn	<0,6°C			<1,4°C	Đạt yêu cầu
L 010111	0,1°C	0°C	0°C	0,1°C	Đạt yêu cầu
L 020111	0°C	0,1°C	0,3°C	0,4°C	Đạt yêu cầu
L 030111	0,2°C	0,1°C	0,1°C	0,4°C	Đạt yêu cầu

Kết quả trong bảng 1 và 2 cho thấy vắc xin cúm sản xuất trên nuôi cấy tế bào PMKc (PANFLUVAX) đạt yêu cầu về tính an toàn khi kiểm tra trên động vật thực nghiệm.

2. Kết quả đánh giá đáp ứng miễn dịch trên động vật thực nghiệm

Để đánh giá tính miễn dịch, vắc xin cúm A/H1N1 được tiêm cho 6 chuột Swiss/ độ pha loãng và so sánh đáp ứng miễn dịch giữa các nhóm tiêm vắc xin có chất hấp phụ nhôm và không có chất hấp phụ nhôm. Kết quả kiểm tra HI trong huyết thanh động vật thử nghiệm (bảng 3) cho thấy vắc xin có chất hấp phụ gây đáp ứng miễn dịch cao hơn hẳn vắc xin không có chất hấp phụ. Liều tiêm hiệu quả cho đáp ứng miễn dịch 50% số chuột nhất trắng của vắc xin không có chất hấp phụ là 1,46 μg trong khi của vắc xin có chất hấp phụ chỉ là 1,06 μg .

Bảng 3. Kết quả kiểm tra tính gây miễn dịch của vắc xin cúm A/H1N1 trên chuột

Độ pha loãng	Vắc xin không chất hấp phụ	Vắc xin có chất hấp phụ
1:2	6/6 (100%)	6/6 (100%)
1:4	6/6 (100%)	6/6 (100%)
1:8	4/6 (66,67%)	6/6 (100%)
1:16	3/6 (50%)	5/6 (83,33%)
1:32	4/6 (66,67%)	3/6 (50%)
ED ₅₀ (μg)	1,46	1,06

Bảng 4. Tính gây miễn dịch của vắc xin cúm do Vabiotech sản xuất và vắc xin Vaxigrip

Độ pha loãng	Vắc xin PANFLUVAX			Vaxigrip
	L 010111	020111	030111	
1:4	10/10 (100%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)	8/9 (88,89%)
1:8	10/10 (100%)	9/10 (90%)	10/10 (100%)	7/10 (70%)
1:16	8/10 (80%)	8/10 (80%)	8/10 (80%)	6/9 (66,67%)
1:32	7/10 (70%)	6/10 (60%)	7/10 (70%)	6/9 (66,67%)
1:64	3/10 (30%)	4/10 (40%)	4/10 (40%)	6/10 (60%)
ED ₅₀ (μg)	0,74	0,70	0,70	0,84

Vắc xin cúm A/H1N1 có chất hấp phụ nhôm (PANFLUVAX) của công ty Vắc xin và Sinh phẩm số 1 cũng được so sánh với vắc xin cúm thương mại có trên thị trường (Vaxigrip) tính gây miễn dịch trên động vật thực nghiệm. Các vắc xin được tiêm cho 10 chuột nhất trắng (Swiss)/ độ pha loãng. Kết quả thu được (bảng 4) cho thấy vắc xin cúm A/H1N1 do Vabiotech sản xuất gây đáp ứng miễn dịch cao trên động vật thực nghiệm và tương đương với vắc xin Vaxigrip. Hiện vắc xin cúm A/H1N1 có chất hấp phụ ASO3 cũng được sử dụng và cho đáp ứng miễn dịch rất cao ở người [1,2,3].

KẾT LUẬN

Vắc xin cúm A/H1N1 (PANFLUVAX) do VABIOTECH sản xuất đạt yêu cầu về tính an toàn và hiệu lực gây miễn dịch trên động vật thực nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, Clark TW, Hoschler K, Lim WS, Medina MJ, Nguyen-Van-Tam JS, Read RC, Warren FC, Zambon M. Immunogenicity and safety of a two-dose schedule of whole-virion and AS03A-adjuvanted 2009 influenza A (H1N1) vaccines: a randomised, multicentre, age-stratified, head-to-head trial. *Lancet Infect Dis.*, 2011, 11(2), 91-101.
- Madhun AS, Akselsen PE, Sjrursen H, Pedersen G, Svindland S, N#stbakken JK, Nilsen M, Mohn K, Jul-Larsen A, Smith I, Major D, Wood J, Cox RJ. An adjuvanted pandemic influenza H1N1 vaccine provides early and long term protection in health care workers. *Vaccine*, 2010, 29(2), 266-273.
- Waddington C, Andrews N, Hoschler K, Walker W, Oeser C, Reiner A, John T, Wilkins S, Casey M, Eccleston P, Allen R, Okike I, Ladhani S, Sheasby E, Waight P, Collinson A, Heath P, Finn A, Faust S, Snape M, Miller E, Pollard A. Open-label, randomised, parallel-group, multicentre study to evaluate the safety, tolerability and immunogenicity of an AS03(B)/oil-in-water emulsion-adjuvanted (AS03(B)) split-virion versus non-adjuvanted whole-virion H1N1 influenza vaccine in UK children 6 months to 12 years of age. *Health Technol Assess.*, 2010, 14(46), 1-130.