

Việt Nam giữa mùa đại dịch COVID-19

*Huỳnh Long Vân PhD
CSIRO Senior Research Scientist (Retired)*

Nội dung

Trích yếu

I. Việt Nam giữa mùa đại dịch và những biện pháp ứng phó kiểm soát lây lan

1. Dòng thời gian của đại dịch COVID-19 tại Việt Nam
2. Những biện pháp ứng phó kiểm soát lây lan

II. Kế hoạch tiêm chủng lịch sử để đạt miễn dịch cộng đồng

1. Khái quát về hệ miễn dịch
 - 1.1 Hệ miễn dịch bẩm sinh
 - 1.2 Hệ miễn dịch thích nghi
2. Các loại COVID-19 vaccines được phê duyệt sử dụng ở Việt Nam và dự kiến sản xuất nội địa
 - 2.1 Các loại COVID-19 vaccines được phê duyệt sử dụng
 - 2.1.1 Ba nhóm COVID-19 vaccines: mRNA vaccine, Vector vaccine và SARS-CoV-2 bất hoạt vaccine
 - 2.1.2 Mức độ an toàn và hiệu quả của 3 nhóm COVID-19 vaccines đã được phê duyệt
 - 2.2 Các loại vaccines dự kiến sản xuất của Việt Nam
 - 2.2.1 COVID-19 vaccines đang được triển khai sản xuất
 - 2.2.2 Mức độ an toàn và hiệu quả của Nano Covax, Covivac và sa-mRNA ARCT-154 vaccine

III. Liệu pháp chủng ngừa kết hợp các loại vaccines khác nhau

1. Trong trường hợp khan hiếm vaccine
2. Trong hoàn cảnh phải sống chung với SARS-CoV-2

IV. Quyền sở hữu trí tuệ và chuyển giao công nghệ

1. Phát triển công nghệ mRNA
 - 1.1 Những khó khăn cần phải vượt qua
 - 1.2 mRNA vaccine và chiếc laptop sinh học
2. Tôn trọng quyền sở hữu trí tuệ
3. VinBiocare và công nghệ self-amplifying mRNA
4. So sánh và lựa chọn trong yêu cầu chuyển giao công nghệ

V. Linh tinh

1. Tác động của Dexamethasone đối với hệ miễn dịch
 - 1.1. “Bão Cytokines”
 - 1.2. Tính sinh miễn dịch của vaccine
2. SARS-CoV-2 né tránh hệ miễn dịch
3. Hộ chiếu vaccine

VI. Kết luận

Tài liệu tham khảo

Trích yếu

Coronavirus (SARS-CoV-2) làm bùng phát bệnh viêm đường hô hấp cấp tính COVID-19 gây ra đại dịch trên toàn thế giới.

- Trong 3 đợt dịch COVID-19 bùng phát ở Việt Nam kể từ 23/02/2020 đến 25/03/2021 tổng số ca nhiễm là 2759 và 35 trường hợp tử vong, trong khi đó riêng ở Hoa Kỳ có trên 30 triệu người nhiễm bệnh và gần 600 ngàn người thiệt mạng.

Nhà Nước Cộng Hoà Xã Hội Chủ Nghĩa Việt Nam rất hãnh diện - lắm lúc trở nên ba hoa - về khả năng khống chế bệnh dịch lây lan mặc dù hệ thống y tế không đầy đủ những trang thiết bị tối tân như ở các quốc gia Âu-Mỹ.

Tuy nhiên những ngày mà Việt Nam được toàn cầu hoan nghênh vì ngăn chặn hiệu quả COVID-19 giờ đây dường như đã lùi xa. Do biến chủng Delta có khả năng lây lan gấp nhiều lần so với chủng phát hiện lúc ban đầu, nên chiến lược “Chống Dịch như Chống Giặc”, “Kềm Gai + Pháo Đài” không trấn áp được “kẻ địch vô hình”, không kiểm soát được tình trạng lây nhiễm ngày càng diễn biến phức tạp, và đến nay đã có trên 650 ngàn ca nhiễm và hơn 16 ngàn tử vong.

- Việt Nam hụt hẫng vì thiếu nguồn vaccine tiêm chủng cho 70% dân số để đạt miễn dịch cộng đồng:
 - Do tin tưởng nhiều hơn vào hiệu quả và tính minh bạch của các sản phẩm Tây- Âu, ở đây là các vaccines của PfizerBioNTech, Moderna, AstraZeneca, và ngược lại vốn có nhiều nghi ngờ trên mọi mặt đối với những sản phẩm của Trung Quốc nên một số người từ chối tiêm chủng Viro Cell vaccine của Sinovac, khiến cho đến ngày 14/9 chỉ có 26.6 % dân số tiêm mũi 1 và 6.0 % tiêm đủ 2 mũi.
 - Nay đến lúc tiêm mũi 2 nhưng không đủ vaccine tiêm mũi 1 cho số người trước đây chưa được tiêm chủng lần nào, lấy đâu vaccine để tiêm mũi 2.
 - Nếu các dự án sản xuất vaccines nội địa tiến triển theo mong muốn thì sớm nhất cũng phải đến năm 2022, sa-mRNA VBC-COV-154 của VinBiocare mới bắt đầu được xuất xưởng ở Hòa Lạc.
- Đối với 6 loại vaccines (PfizerBioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273, AstraZeneca ChAdOx1-DNA, Janssen-J&J Ad26-DNA, Sputnik-V Ad26-DNA + Ad5-DNA, và Viro Cell) được phê duyệt sử dụng ở Việt Nam hiện nay, dựa vào những kiến thức về công nghệ vaccine cùng với những dữ liệu đã được công bố rộng rãi trên các tạp chí khoa học thế giới về mức độ an toàn và hiệu quả trong điều kiện thực tế, Viro Cell của Trung Quốc kém hiệu quả nhất: Vì trong khi mRNA vaccines và Vector vaccines tác động trên toàn bộ hệ miễn dịch từ bẩm sinh (Innate Immunity), đến thích nghi (Adaptive Immunity) sản xuất kháng thể duy nhất đối với S protein để trung hòa SARS-CoV-2, và kích hoạt các tế bào T độc (Cytotoxic T lymphocytes) thuộc “hệ miễn dịch qua trung gian tế bào” (Cell Mediated Immunity), Viro Cell vaccine của Trung Quốc chỉ kích hoạt được thể miễn dịch thể lỏng và sản xuất cùng lúc một hỗn hợp 4 loại kháng thể đối với 4 proteins cấu trúc và trong hỗn hợp này chỉ có kháng thể đối với S protein trung hòa được SARS-CoV-2 nhưng lại pha trộn với 3 loại kháng thể đối với E, M, và N proteins và 3 loại kháng thể sau này không có tác dụng ngăn chặn được SARS-CoV-2 bám vào các thụ thể ACE2 vì thế hiệu quả của Viro Cell kém hơn so với các mRNA và Vector vaccines. Tuy kém nhưng

không thể kết luận Viro Cell không có hiệu quả, vì vaccine hoạt động bằng cách khai thác trí nhớ của hệ miễn dịch và Viro Cell của Trung Quốc chứng tỏ tạo được những “tế bào nhớ”, nên nhờ đó khi AstraZeneca ChAdOx1-DNA được kết hợp tiêm bổ trợ gần đây ở Thái Lan các tế bào nhớ này được giật dậy và kháng thể được sản xuất dồi dào đúng theo mong đợi.

- Đối với 3 loại vaccines dự kiến sản xuất nội địa: Nano Covax, Covivac và self-amplifying mRNA ARCT-154 vaccine vì hiện còn đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng nên chưa thể đánh giá về mức độ an toàn và những hiệu quả phòng chống COVID-19 trong thực tế. Nhưng nếu dựa vào những kiến thức về công nghệ vaccine thì
 - sa-mRNA ARCT-154 sẽ là COVID-19 vaccine có giá trị hàng đầu do những đặc tính ưu việt của loại mRNA vaccine.
 - Covivac, Nano CoVax đồng hạng vì nếu Covivac có ưu điểm là một Vector vaccine kích hoạt toàn bộ hệ miễn dịch trong khi Nano CoVax là một Protein based subunit vaccine có tác động đơn thuần sinh ra kháng thể đối với S protein nhưng vì Covivac, nếu dùng để tiêm nhiều hơn 1 lần có thể tạo ra kháng thể đối với NewCastle Disease Virus dùng làm vector nên Nano Covax có lợi thế được sử dụng rộng rãi hơn Covivac trong liệu pháp kết hợp 2 loại vaccines khác nhau để tiêm phòng chống COVID-19
- Việt Nam hiện đang bối rối vì không đủ vaccine để tiêm mũi 1 và mũi 2 với vaccine cùng loại, nên liệu pháp kết hợp 2 loại vaccines khác nhau có thể là đáp số cho bài toán chủng ngừa ở Việt Nam hiện nay. Dựa vào những kết quả nghiên cứu mới đây của các Trung tâm nghiên cứu khoa học của Đức và Tây Ban Nha, liệu pháp kết hợp này còn gia tăng tính sinh miễn dịch. Liệu pháp tiêm chủng kết hợp 2 loại vaccines khác nhau phải dựa theo tiêu chuẩn là vaccine dùng tiêm mũi thứ 2 chỉ tập trung kích hoạt hệ miễn dịch đối với S protein và không gây ra những phản ứng sinh miễn dịch đối với các protein của vỏ (Envelop) màng (Membrane) và nhân (Nucleocapsid) của SARS-CoV-2 bất hoạt vaccine hoặc đối với Adenovirus vector của các Vector vaccines. Vì thế:
 - α. Nếu tiêm mũi 1 với Sinovac hoặc Sinopharm COVID-19 vaccine của Trung Quốc hay Hayat-Vax của UAE,
 - mũi tiêm thứ hai phải không gây ra những phản ứng sinh miễn dịch đối với E, M và N proteins của SARS-CoV-2 bất hoạt vaccine.
 - và như thế mũi tiêm thứ 2 có thể dùng là mRNA vaccines (PfizerBioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273, sa-mRNA ARCT-154 và sa-mRNA VBC-COV19-154 vaccines), Vector vaccines (AstraZeneca ChAdOx1-DNA, Janssen-J&J Ad26-DNA, Sputnik-V Ad26-DNA + Ad5-DNA vaccines) và các Protein based subunit vaccines đang được nghiên cứu sản xuất như Nano Covax của Việt Nam, Shionogi COVID-19 vaccine của Nhật Bản, S-Trimer, COVID-19 vaccine của Hoa Kỳ.
 - β. Nếu tiêm mũi 1 với AstraZeneca ChAdOx1-DNA hay Janssen-J&J Ad26-DNA hoặc Sputnik-V Ad26-DNA + Ad5-DNA vaccine
 - mũi tiêm thứ hai phải không gây ra những phản ứng sinh miễn dịch đối Adenovirus vector.
 - và như thế mũi tiêm thứ 2 có thể dùng là mRNA, sa-mRNA vaccines và một số những Protein based subunit vaccines nêu trên.
- Trong trường hợp phải tiêm chủng liều 3 hay buộc phải sống chung với SARS-CoV-2, không phải AstraZeneca ChAdOx1-DNA, Janssen-J&J Ad26-DNA, Sputnik-V Ad26-DNA

+ Ad5-DNA, Viro Cell, Hayat-Vax nhưng là mRNA, sa-mRNA vaccines và Protein based subunit vaccines nêu trên là những vaccines thích hợp để dùng tiêm bổ trợ.

- Có thể ví PfizerBioNTech BNT162b2 hay Moderna mRNA-1273 vaccine như chiếc laptop sinh học và phần mềm (software) là vật liệu di truyền (RNA) tương trưng cho S protein của SARS-CoV-2. Nếu trong tương lai xuất hiện một biến chủng nguy hiểm khác thí dụ như biến chủng Mu chẳng hạn và PfizerBioNTech BNT162b2 hay Moderna mRNA-1273 vaccine không có hiệu quả phòng chống, thì chỉ cần tổng hợp một RNA hoàn chỉnh tương trưng cho S protein của biến chủng Mu, qua một số giai đoạn như sau:
 - trước tiên phát thảo trình tự của mã di truyền (DNA sequence) tương trưng S protein của biến chủng Mu
 - kế tiếp tổng hợp mã di truyền dưới dạng một DNA thẳng hàng (linear DNA) và dùng DNA thẳng hàng này làm cái khuôn (template) để tổng hợp vật liệu di truyền RNA tương trưng cho S protein của biến chủng Mu.
 - và tiếp theo là thay thế phần mềm (software) của PfizerBioNTech BNT162b2 hay Moderna mRNA-1273 vaccine bằng RNA tương trưng cho S protein của biến chủng Mu là có được một mRNA vaccine phòng chống biến chủng Mu.
- Bất cứ một công nghệ nào được sáng tạo cũng là kết quả của nhiều thập niên nghiên cứu khoa học vất vả và ở đây trong trường hợp công nghệ mRNA vaccine phải mất gần 40 năm để giờ đây lần đầu tiên nhân loại có được 2 mRNA vaccines hữu hiệu. Vì thế Việt Nam cần quan tâm đến và phải tôn trọng quyền sở hữu trí tuệ IP (Intellectual Property). Sở hữu trí tuệ được luật pháp quốc tế công nhận và chuyển giao công nghệ là một quá trình thương lượng mang tính pháp lý và thương mại, không phải là chuyện “nhỏ to thúc giục” để đạt lấy. Việt Nam không thể nhìn PfizerBioNTech, Moderna, AstraZeneca và những Tập đoàn sản xuất COVID-19 vaccine qua lăng kính của Chủ Nghĩa Xã hội để trong chiến lược “Ngoại giao Vaccine” nhứt cử nhứt động yêu cầu chuyển giao công nghệ
- VinBioCare thuộc Tập đoàn Vingroup nhận thấy những khía cạnh pháp lý nêu trên và đã thành công trong thương lượng chuyển giao công nghệ với Arcturus Therapeutics Inc. của Hoa kỳ để sản xuất ARCT-154 COVID-19 vaccine tại Việt Nam dưới tên VBC-COV19-154. VinBiocare chi trả các lệ phí chuyển giao công nghệ, hóa liệu để tổng hợp RNA do Arcturus cung cấp và lệ phí bản quyền (royalties) tính trên trên số lượng vaccine do VinBiocare sản xuất. Theo thỏa thuận VBC-COV19-154 vaccine sản xuất chỉ dành riêng cho nhu cầu của Việt Nam và không được phép bán ra thị trường nước ngoài.
- Vì VBC-COV19-154 vaccine có đặc tính “tự nhân phiên bản mRNA” nên liều lượng dùng để tiêm chủng sẽ ít hơn so với PfizerBioNTech BNT162b2 hay Moderna mRNA-1273 vaccine, như thế rất thích hợp để tiêm chủng đại trà và ngoài ra còn có thêm một ưu điểm khác: VBC-COV19-154 được đông lạnh-sấy khô (freeze-dried), là một sản phẩm dưới dạng bột nên việc vận chuyển phân phối sẽ dễ dàng và ít tốn kém hơn và được tồn trữ ở 4°C vì thế rất thích hợp cho các quốc gia có mức thu nhập thấp.
- Trong yêu cầu chuyển giao công nghệ cần phải nghiên cứu và cẩn thận chọn lấy những công nghệ đáp ứng được khát vọng cầu tiến và nâng cao khả năng phát triển công nghệ sinh học của Việt Nam vì thế không thể một cách máy móc đưa ra yêu cầu mỗi khi giao tiếp với lãnh đạo của các quốc gia trên thế giới và với các Tập đoàn sản xuất vaccine. Giả sử tất cả yêu cầu đều được đáp ứng thỏa mãn, liệu Việt Nam có đủ chuyên viên và cơ xưởng để sản xuất không?
Thay vì ký hợp đồng với Liêng bang Nga và Shionogi của Nhật Bản, Nanogen hay Viabotech của Việt nam tốt hơn thương lượng để chuyển giao công nghệ Trimer-tag như VinBiocare đã thực hiện được với công nghệ self-amplifying mRNA; vì bằng công nghệ

“Trimer-tag” 3 phân tử S protein (S-Trimer) có hình dạng 3 D giống như “chùm gai” của SARS-CoV-2 được tổng hợp và dùng làm kháng nguyên hoạt chất của S-Trimer, COVID-19 subunit vaccine hứa hẹn đem đến những hiệu quả cao trong phòng chống COVID-19.

- Cytokines là một quần thể đa dạng các hoạt chất proteins (Interferons, Interleukins, Chemokines...) do các tế bào bạch huyết tiết ra thu hút các tế bào của hệ miễn dịch đến các vị trí viêm để chiến đấu chống lại virus. Nhưng ở trong phổi Cytokines bị phân tán bởi hệ thống mạch máu, mao quản và mạng lưới bạch huyết nên bị pha loãng và điều này kích hoạt thêm nhiều tế bào bạch huyết tiết ra thêm Cytokines và cứ thế tiếp diễn tạo ra “Bão Cytokines” (Cytokines Storm). Dexamethasone có tác dụng kìm chế hệ miễn dịch bị kích động quá độ bởi SARS-CoV-2 nên được dùng để trấn áp “Bão Cytokines”.

Nhưng nếu vì thiếu chỉ dẫn và suy diễn: “như thế uống Dexamethasone mỗi ngày, nếu không may vướng phải COVID-19, bệnh cũng không trở nặng đến phải tuyệt mạng”, thì đó là một sai lầm, vô tình khiến cho kế hoạch chủng ngừa COVID-19 không đạt được kết quả mong muốn vì Dexamethasone có tác dụng làm giảm tính sinh miễn dịch đối với tất cả các kháng nguyên (Antigens) nói chung và đối với vaccine nói riêng.

- Tạo hóa ban phú cho con người một hệ miễn dịch rất tinh vi để phòng bệnh, phân biệt được một bên là các tế bào và cơ quan của chủ thể và mặt khác là các vật lạ xâm nhập để tiêu diệt (ability to differentiate between self and non-self). Nhờ đó khi mầm bệnh xâm nhập vào cơ thể, hệ miễn dịch bẩm sinh dựa vào hệ thống những thụ cảm (pattern recognition receptors PRRS) của các bạch cầu để phát hiện và tiêu diệt chúng. Nhưng trong trường hợp COVID-19, để tồn tại SARS-CoV-2 tiết ra những hoạt chất protein M, N, NSP1 và Plpro [tạo ra từ những genes phụ thuộc (accessory genes)] để ngăn chặn lộ trình phát hiện vật lạ này của hệ miễn dịch bẩm sinh. Đề kháng này của SARS-CoV-2 làm giảm đi sức mạnh chống đỡ của tuyến đầu phòng thủ và cả đến khả năng kích hoạt tính sinh miễn dịch chống SARS-CoV-2 của hệ miễn dịch thích nghi. Có thể đây là một trong những nguyên nhân khiến ở những người bị bệnh COVID-19 sau khi hồi phục lượng kháng thể chống SARS-CoV-2 không dồi dào do đó phải rất thận trọng khi hưởng ứng tham gia công tác kiểm soát đại dịch vì có thể bị tái nhiễm COVID-19 như mọi người khác.
- Trong tương lai khi mùa Đại dịch đi qua hoặc chúng ta buộc phải sống chung với SARS-CoV-2 thì dựa vào những tiêu chuẩn nào để “Hộ chiếu Vaccine” có giá trị phổ quát và cần phải có thêm bao nhiêu điều kiện để khỏi bị cách ly ở nơi đến trong lượt đi và ở trú quán trong lượt về.

Coronavirus (SARS-CoV-2) (1) làm bùng phát bệnh viêm đường hô hấp cấp tính COVID-19, tạo nên đại dịch trên toàn thế giới, là mối đe dọa nghiêm trọng đối với nền y tế công cộng và kinh tế toàn cầu. Tính đến nay thế giới có hơn 200 triệu người nhiễm bệnh và riêng ở Việt Nam số ca nhiễm vượt quá 650 ngàn (2).

I. Việt Nam giữa mùa đại dịch và những biện pháp ứng phó kiểm soát lây lan

1. Dòng thời gian của đại dịch COVID-19 tại Việt Nam

Kể từ khi phát hiện virus SARS-CoV-2 vào tháng 12/2019 ở Vũ Hán, Việt Nam đã trải qua 4 đợt bùng phát bệnh COVID-19 (3).

- Đợt 1 kéo dài 83 ngày từ 23/01 đến 16/04/2020, ca nhiễm đầu tiên là 2 người đến Thành Phố Hồ Chí Minh (TP HCM) từ Vũ Hán và từ đó lây lan sang 13 địa phương gây ra 106 ca nhiễm.
- Đợt 2 kéo dài 129 ngày bắt đầu từ 25/07 đến 01/12/2020. Đà Nẵng là trung tâm dịch và phát xuất từ Bệnh Viện C của thành phố gây 554 ca nhiễm.

- Đợt 3 kéo dài 57 ngày bắt đầu từ 28/01 đến 25/03/2021 bùng phát ở Hải Dương từ một người trở về từ Nhật Bản. Hải Dương là trung tâm dịch và 80% ca nhiễm là người dân địa phương.
- Đợt 4 bắt đầu từ 27/04/2021 tiếp tục kéo dài đến hiện nay và đỉnh điểm của đợt bùng phát này vẫn chưa được xác định.

Theo tài liệu của Bộ Y Tế Cộng Hòa Xã Hội Chủ Nghĩa Việt Nam (CHXHCNVN) trong 3 đợt bùng phát đại dịch đầu tiên tổng số ca nhiễm là 2759 và 35 trường hợp tử vong (tính đến tháng 3/2021). So với số ca nhiễm COVID-19 ở các quốc gia Âu-Mỹ thì đây là một thành quả kiểm soát đại dịch Nhà Nước CHXHCNVN rất hãnh diện - *lắm lúc trở nên ba hoa* - vì là một quốc gia đang phát triển với các cơ sở y tế không được trang bị đầy đủ những trang thiết bị tối tân như ở các quốc gia Âu-Mỹ, nhưng trong khi đó ở Hoa kỳ cùng thời gian có gần 33 triệu người nhiễm bệnh và gần 600 ngàn người thiệt mạng (4).

Những ngày mà Việt Nam được toàn cầu hoan nghênh vì ngăn chặn một cách hiệu quả COVID-19 giờ đây dường như đã lùi rất xa. Việt Nam từng báo cáo chỉ có 1.500 (?) trường hợp nhiễm COVID-19 trong cả năm 2020 và là quốc gia duy nhất ở Đông Nam Á ghi nhận mức tăng trưởng dương về kinh tế trong năm. Nhưng kể từ cuối tháng 4/2021, COVID-19 tái bùng phát thì con số nhiễm bệnh đã tăng lên hơn 650.000 người và số tử vong vượt quá 16.000 (tính đến ngày 17/9/21) nghiêm trọng hơn cả là ở TP HCM, đầu tàu kinh tế của đất nước có nhiều doanh nghiệp phải ngưng hoạt động khiến cho tỷ lệ tăng trưởng mục tiêu 6,5% của đất nước cho năm 2021 có thể bị suy giảm do tác động của đại dịch.

2. Những biện pháp ứng phó kiểm soát lây lan

Do biến chủng Delta có R-naught 8.5 (5), tức 1 cá nhân nhiễm chủng này có thể lây lan sang 8-9 người khác, thay vì 2-3 như của chủng phát hiện trong 3 đợt dịch bùng phát trước đây, vì thế giới lãnh đạo CHXHCNVN quyết tâm “Chống Dịch như Chống Giặc”; toàn bộ hệ thống chính trị được huy động, những đoàn viện binh với nhân lực của đủ mọi ngành nghề được điều động đến những “địa phương nóng” như TP HCM và các tỉnh thành phía Nam để khống chế “một kẻ địch vô hình”: biến chủng Delta của SARS-CoV-2, bằng cách tăng tốc xét nghiệm, nhanh chóng truy vết để cách ly các F0, giãn cách xã hội, và “dân ở đâu ở đó” nhưng vẫn không kiểm soát được tình trạng lây lan này và có ngày chạm ngưỡng 17 ngàn ca.

Hình ảnh chen chúc những đoàn người “chật vật ôm chầm lấy nhau lẫn bồng bề” trên các phương tiện gắn máy, đẩy áp những vật dụng sở hữu, tất bật tìm đường thoát thân về quê cũ lánh nạn, bỏ lại phía sau TP HCM và hai tỉnh Đồng Nai và Bình Dương, là một trong số những bằng chứng sống thực cho thấy tình cảnh bi đát mà giai cấp công nhân nói riêng, một thành phần nông cốt của cách mạng chuyên chính vô sản, và người dân miền Nam nói chung đang trải nghiệm trong mùa đại dịch.

Do chưa có những dược phẩm diệt trừ được mầm bệnh SARS-CoV-2 và ý thức được tiềm chủng với các vaccines chuyên biệt có tác dụng vô hiệu hóa SARS-CoV-2 xâm nhập các tế bào chủ thể và tấn công vào nội tạng con người, là biện pháp hữu hiệu duy nhất còn lại phải được áp dụng. Vì thế song song với chiến dịch “Kềm Gai + Pháo Đài” nhà cầm quyền CHXHCNVN tiến hành kế hoạch chủng ngừa cho 70% của một dân số khoảng 98 triệu, để chặn đứng dịch bệnh lây lan, giảm bớt số tử vong, ổn định cuộc sống, đảm bảo tăng trưởng kinh tế và xa hơn nữa là góp phần với cộng đồng thế giới làm chậm lại tần suất đợt biến của SARS-CoV-2.

II. Kế hoạch tiêm chủng lịch sử để đạt miễn dịch cộng đồng

Để đạt được miễn nhiễm cộng đồng, Việt Nam với dân số trên 98 triệu, cần ít nhất 140 triệu liều vaccine. Vì hiện nay nguồn cung cấp không đáp ứng được nhu cầu và thế giới trong tương lai có thể phải sống chung với SARS-CoV-2 và các biến chủng của vi sinh vật này như hiện nay với Influenza virus gây ra cảm cúm, có nghĩa là có thể mỗi 6 tháng hay hằng năm phải

chủng ngừa hỗ trợ. Vì thế để đảm bảo nguồn cung và an ninh y tế, sẵn sàng ứng phó khi có những đại dịch có thể xảy ra trong tương lai nên ngoài 6 vaccines được phê duyệt để sử dụng, Việt Nam đang tiến hành chiến lược sản xuất vaccines nội địa, dự kiến được sử dụng trong năm 2022.

Trong khi Việt Nam đang đứng trước hoàn cảnh khó khăn không đủ COVID-19 vaccine để chủng ngừa thì một số người, có thể do thành kiến hoặc thiếu những thông tin chính xác, từ chối tiêm chủng với Viro Cell của Sinovac, Trung Quốc, nên lần lượt những loại COVID-19 vaccines được phép sử dụng và dự kiến sản xuất sẽ được phân tích và lượng giá dựa trên những kiến thức về miễn dịch học (Immunology) và công nghệ thuốc chủng ngừa (Vaccine Technology).

1. Khái quát về hệ miễn dịch

Tuy nhiên trước tiên thiết nghĩ một vài nét cơ bản về hệ miễn dịch của con người cần được lược qua:

Khi mầm bệnh do virus hay vi sinh vật xâm nhập vào cơ thể, chúng sẽ sinh sản và phát triển thành những tế bào tấn công gây nhiễm trùng. Liên theo đó hệ thống miễn dịch sẽ tự vạch ra các chiến lược phòng thủ bằng cách sử dụng các bạch huyết cầu khác nhau. Trước tiên với

1.1. Hệ miễn dịch bẩm sinh (Innate Immunity)

Hệ miễn dịch bẩm sinh là một hàng rào tạo nên bởi những đại thực bào (Macrophages), bạch cầu trung tính (Neutrophils) thực bào (Phagocytes), tế bào giết tự nhiên NK (Natural Killer Cells). Đây là tiền đồn, tuyến phòng thủ đầu tiên chống lại mầm bệnh. Những bạch cầu này bắt giữ, nuốt chửng và tiêu diệt những vi sinh vật xâm nhập cơ thể. Phản ứng này rất nhanh chóng và không đặc hiệu có mục đích ngăn chặn hay làm chậm lại quá trình gây nhiễm trùng. Nhưng không phải lúc nào cũng đủ vì nếu mầm bệnh tìm cách né tránh hệ miễn dịch bẩm sinh thì quá trình miễn dịch thích nghi sẽ diễn ra.

1.2. Hệ miễn dịch thích nghi hay thụ được (Adaptive Immunity)

Hệ miễn dịch thích nghi gồm những tế bào bạch huyết (Lymphocytes) có chức năng xác định kẻ xâm nhập hay mầm bệnh (có thể là virus, vi trùng hay các vi sinh vật) dựa vào dấu hiệu đặc trưng của mầm bệnh, gọi là kháng nguyên (Antigen), và sau đó mỗi tế bào bạch huyết được điều chỉnh để tấn công và tiêu diệt mầm bệnh. Kể đến các tế bào bạch huyết B và T bắt đầu nhân lên.

1.2.1 Các tế bào bạch huyết B (B lymphocytes) tạo ra các kháng thể (Antibodies) lưu thông trong huyết quản và đây là dạng “miễn dịch thể lỏng” hay “miễn dịch dịch thể” (Humoral Response). Các kháng thể bám vào kháng nguyên (virus, vi trùng, vi sinh vật) khi mầm bệnh còn ở bên ngoài các tế bào của cơ quan chủ thể, để vô hiệu hóa và sau đó đại thực bào tiêu hủy hợp thể này.

1.2.2 Mặt khác là sự phát triển của các tế bào bạch huyết T (T lymphocytes) đặc biệt là tế bào T độc (Cytotoxic T lymphocytes) có đặc tính tự xác định và tiêu diệt các tế bào của chủ thể bị nhiễm bệnh (trường hợp mầm bệnh đã xâm nhập vào bên trong các tế bào của chủ thể). Đây là dạng “miễn dịch qua trung gian tế bào” (Cell Mediated Immunity CMI).

- Lần đầu tiên tiếp xúc với một kháng nguyên hay một mầm bệnh, phản ứng miễn dịch diễn ra chậm trong vài ngày nhưng khi cơ thể phát hiện hiện tượng nhiễm trùng đó trong những lần sau thì phản ứng miễn dịch sẽ diễn ra nhanh hơn nhờ vào hệ thống các tế bào nhớ (Memory lymphocytes), và cơ thể đủ sức loại bỏ mầm móng gây bệnh.
- Vaccine hoạt động bằng cách khai thác trí nhớ của hệ miễn dịch và tiêm chủng là quá trình huấn luyện hệ miễn dịch giúp cơ thể phát triển khả năng chống lại mầm bệnh.

- Sức mạnh của kháng thể và tế bào T độc giảm dần theo thời gian nên đôi khi cần phải tiêm phòng bổ sung để duy trì khả năng phòng bệnh.

Qua phần vừa trình bày chúng ta có thể nhận thấy: vaccine chủng ngừa COVID-19 gây ra bởi virus SARS-CoV-2 ngoài tiêu chuẩn an toàn còn

- Phải kích hoạt được:
 - Hệ miễn dịch bẩm sinh
 - Cả hai dạng “miễn dịch thể lỏng” và “miễn dịch qua trung gian tế bào” của hệ miễn dịch thích nghi.
 - Hệ thống các tế bào nhớ
- Có khả năng làm giảm bớt rõ rệt những triệu chứng lâm sàng, số bệnh nhân nhập viện, số ca tử vong và có hiệu quả đối với các biến chứng.

2. Các loại COVID-19 vaccines được phê duyệt sử dụng ở Việt Nam và dự kiến sản xuất nội địa

Trong khi chờ phát triển xong 3 loại vaccines nội địa, Việt Nam đã cấp phép sử dụng 6 vaccines của nước ngoài

2.1. Các loại COVID-19 vaccines được phê duyệt sử dụng

2.1.1. Ba nhóm COVID-19 vaccines: mRNA vaccine, Vector vaccine và SARS-CoV-2 bất hoạt vaccine

Sáu COVID-19 vaccines nước ngoài được phê duyệt chia thành 3 nhóm như sau:

a. mRNA vaccines gồm: Pfizer-BioNTech BNT162b2 và Moderna mRNA-1273

Khác với những loại vaccines có trước đây, PfizerBioNTech và Moderna COVID-19 vaccines chuyển tải mRNA (base-modified RNA), tức vật liệu di truyền cực nhỏ của SARS-CoV-2 (nói khác đi là bản thiết kế) vào bên trong các tế bào của chủ thể, nhằm hướng dẫn những tế bào chủ thể sản xuất Gai protein (S protein) của SARS-CoV 2. S protein này sẽ kích hoạt toàn bộ hệ miễn dịch:

- * Hệ miễn dịch bẩm sinh
- * Hệ miễn dịch thích nghi để:
 - tạo ra kháng thể bám vào những cái Gai của SARS-CoV-2 để trung hòa
 - hữu hiệu hóa đặc tính của các tế bào T độc và
 - tạo ra những tế bào nhớ.

Tất cả có chức năng phát hiện, ứng phó, tiêu diệt SARS-CoV-2, bảo vệ chủ thể.

b. Vector vaccines gồm: AstraZeneca: ChAdOx1-DNA; Janssen-J&J: Ad26-DNA và Sputnik-V: Ad26-DNA + Ad5-DNA

- * AstraZeneca: ChAdOx1-DNA vaccine dùng Chimpanze Adenovirus làm vector. Đây là vaccine 2 liều, tiêm cách nhau 8-12 tuần lễ
- * Janssen-J&J: Ad26-DNA vaccine dùng Adenovirus Ad26 làm vector. Ad26 được tái tổ hợp từ Adenovirus chủng loại D. Đây là vaccine 1 liều
- * Sputnik-V là vector vaccine 2 liều, tiêm cách nhau 3 tuần lễ nhưng
 - tiêm mũi 1 với Ad26-DNA
 - và tiêm mũi 2 với Ad5-DNA. Ad5 được tái tổ hợp từ Adenovirus chủng loại C.

Các Vector vaccines nêu trên đều sử dụng Adenovirus đã được biến cải (không còn khả năng sao chép để gây bệnh) như một cái khung hay đúng hơn như người đưa thư (postman) để chuyển tải mã di truyền (ở đây dưới dạng DNA) tượng trưng cho S Protein

đến các tế bào của chủ thể. Khi đã lọt vào bên trong các tế bào của chủ thể, mã di truyền sẽ tiếp tục quá trình tổng hợp S protein và kích hoạt toàn bộ hệ miễn dịch: bẩm sinh, thích nghi và các tế bào nhớ.

c. **SARS-CoV-2 bất hoạt:** Viro Cell của Sinovac, Trung Quốc sản xuất theo phương pháp cổ điển, dùng SARS-CoV-2 bất hoạt bằng hóa chất beta-propiolactone làm kháng nguyên hoạt chất (Antigen). Là vaccine 2 liều, tiêm cách nhau 3-4 tuần lễ.

* Vì là loại vaccine có kháng nguyên là virus bất hoạt nên Viro Cell chỉ kích hoạt được thể miễn dịch thể lỏng của hệ miễn dịch thích nghi để sản xuất kháng thể (Humoral Response) còn hệ miễn dịch bẩm sinh và các tế bào T độc vẫn ở nguyên trạng thái bất động.

* *Vaccine Hayat-Vax của UAE và Abdala vaccine của Cuba được Bộ Y tế lần lượt phê duyệt theo thứ tự vào các ngày 10 và 17/09/2021 để sử dụng khẩn cấp (Hayat-Vax dùng SARS-CoV-2 bất hoạt làm kháng nguyên, Abdala vaccine thuộc loại Protein subunit vaccine. Cả 2 đều là vaccine 2 liều. Như thể tính đến 17/09/2021 Việt Nam đã phê duyệt 8 Covid-19 vaccines) (6,7).*

2.1.2. Mức độ an toàn và hiệu quả của 3 Nhóm COVID-19 vaccines đã được phê duyệt để tiêm phòng COVID-19

- Nếu dựa vào phê duyệt của Tổ chức Y tế Thế Giới (WHO) làm chuẩn thì 5 trong 6 vaccines COVID-19 thuộc 3 nhóm nói trên, trong đó có Viro Cell của Trung Quốc đạt tiêu chuẩn an toàn và hiệu quả, ngoại trừ Sputnik-V của Liên bang Nga (8).
- Nhưng nếu dựa vào những kiến thức về công nghệ vaccine cùng với những dữ liệu đã được công bố rộng rãi trên các tạp chí khoa học thế giới về mức độ an toàn và hiệu quả của 6 vaccines trên trong điều kiện thực tế như đối với những triệu chứng của COVID-19, số ca phải nhập viện, số tử vong và đối với các biến chứng, thì 6 vaccines đang sử dụng ở Việt Nam có thể được xếp hạng theo thứ tự phân nhóm a, b, c vừa trình bày và Viro Cell của Trung Quốc kém hiệu quả nhất:
- Vì trong khi mRNA vaccines và Vector vaccines tác động trên toàn bộ hệ miễn dịch và riêng hệ miễn dịch thích nghi sản xuất kháng thể duy nhất đối với S protein, có tác dụng trung hòa SARS-CoV-2 và kích hoạt các tế bào T độc thuộc hệ miễn dịch qua trung gian tế bào (9),

Viro Cell vaccine của Trung Quốc chỉ kích hoạt được thể miễn dịch thể lỏng (một phần của hệ miễn dịch thích nghi) và sản xuất cùng lúc một hỗn hợp 4 loại kháng thể đối với 4 proteins cấu trúc (structural proteins) của SARS-CoV-2 là Gai protein (Spike protein), Vỏ protein (Envelop protein), Màng protein (Membrane protein) và Nhân protein (Nucleocapsid protein) và trong hỗn hợp này chỉ có kháng thể đối với S protein trung hòa được SARS-CoV-2 nhưng lại pha trộn với các kháng thể đối với E, M, và N proteins và 3 loại kháng thể sau này không có tác dụng ngăn chặn SARS-CoV-2 bám vào các thụ thể ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptors). Vì thế hiệu quả của Viro Cell kém hơn so với các mRNA và Vector vaccines.

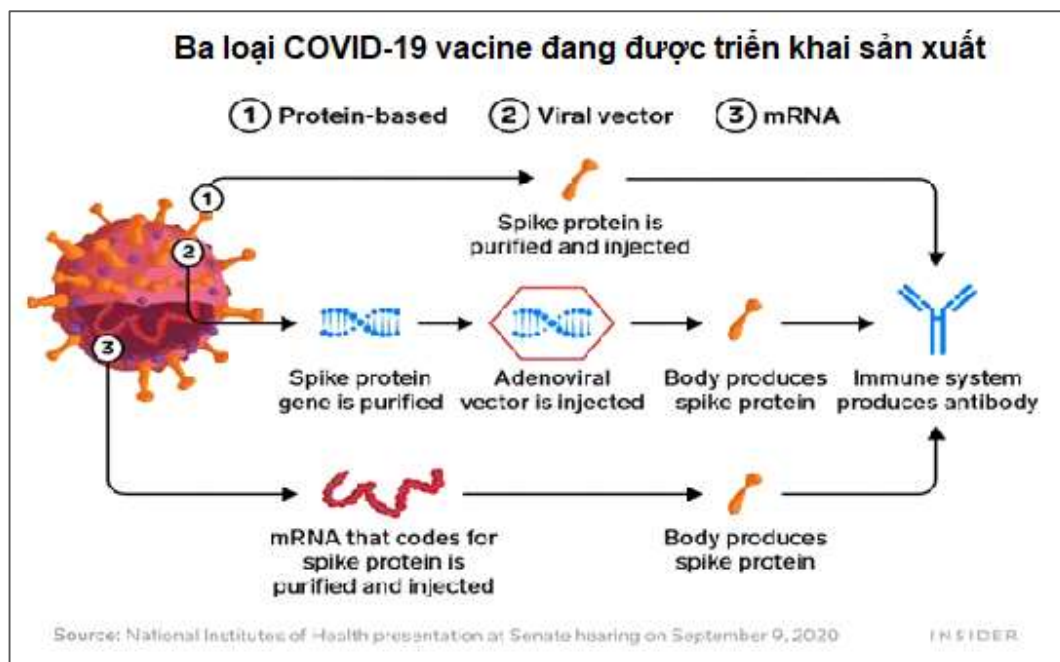
- Tuy kém nhưng không thể kết luận Viro Cell không có hiệu quả vì vaccine hoạt động bằng cách khai thác trí nhớ của hệ miễn dịch và tin tức loan báo từ Bộ Y tế Thái Lan ngày 2/9/2021 cho biết liệu pháp kết hợp 1 liều Viro Cell của Sinovac Trung Quốc với 1 liều AstraZeneca vaccine của Anh là an toàn và tăng miễn dịch thành công nơi 1,5 triệu người đầu tiên được tiêm. Điều này có nghĩa là Viro Cell của Trung Quốc có giá trị vì đã tạo ra được những “tế bào nhớ” nên nhờ đó khi chủng thêm với AstraZeneca các tế bào nhớ này được giật dậy và kháng thể được sản xuất dồi dào đúng theo mong đợi (10).

2.2. Các loại vaccines dự kiến sản xuất của Việt Nam

2.2.1. Ba COVID-19 vaccines đang được triển khai sản xuất

Hiện ở Việt Nam có 3 loại vaccines (Hình 1) trong giai đoạn triển khai là

- **Nano Covax**, 100% thuộc quyền sở hữu của những công ty quốc nội (11)
- **Covivac** do hợp đồng với các tổ chức nghiên cứu khoa học nước ngoài
- **Self-amplifying mRNA ARCT-154 vaccine** dưới hình thức chuyển giao công nghệ



Hình 1. Ba loại vaccines dự kiến được sản xuất nội địa

Ngoài 3 loại vaccines nêu trên Vabiotech-Việt Nam cũng đã ký hợp đồng với Shionogi - Nhật Bản để hợp tác sản xuất COVID-19 vaccine dựa trên công nghệ tái tổ hợp protein (12).

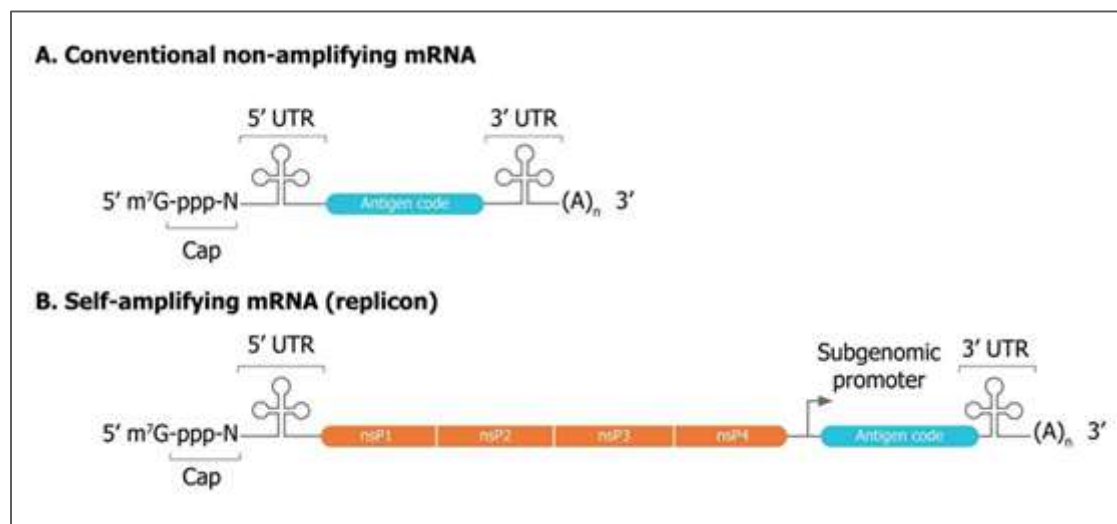
a. Nano Covax

- Là vaccine do Công ty cổ phần Công nghệ Sinh học Dược Nanogen ở TP HCM kết hợp với Học viện Quân Y (Bộ Quốc Phòng) nghiên cứu sản xuất, sử dụng S protein của SARS-CoV-2 làm hoạt chất và pha trộn với tá dược (adjuvant) Alum (Aluminum hydroxide). (S protein tạo ra từ công nghệ tái tổ hợp protein - Recombinant Protein Technology) (11).
- Nano Covax thuộc loại “Protein based subunit vaccine” nên chỉ kích hoạt thể miễn dịch thể lỏng của hệ miễn dịch thích nghi để tạo ra kháng thể.
- Là vaccine 2 liều, tiêm cách nhau 4 tuần.

b. Covivac

- Là vaccine của Viện Vaccine và Sinh phẩm Nha Trang và Vabiotech. Đây là dự án hợp tác với các trường Đại học của Hoa kỳ (Mount Sinai, New York; Texas, Austin) và tổ chức PATH [Programs for Appropriate Technologies in Health]. Ba đơn vị sản xuất (IVAC- Việt Nam [Institute of Vaccines and Medical Biologicals], GPO -Thái Lan [Government Pharmaceutical Organization], Butantan-Brazil) cùng nghiên cứu phát triển với sự hỗ trợ kỹ thuật của tổ chức PATH, là một nhánh nằm trong liên minh sáng tạo và phát triển vaccine COVID-19 (the Coalition for Epidemic Preparedness Innovations CEPI) (13)

- Covivac được IVAC-Việt Nam bắt đầu nghiên cứu và phát triển từ tháng 5/2020 sử dụng công nghệ vector: lồng ghép mã di truyền DNA tương trưng cho S protein của virus SARS-CoV-2 vào virus cúm gà Newcastle Disease Virus B1 chủng Lasota.
 - Là Vector vaccine nên Covivac có tác động giống như các vaccines của AstraZeneca, Janssen-J&J và Sputnik-V, kích hoạt toàn bộ hệ miễn dịch.
 - Là vaccine 2 liều, chích cách nhau 4 tuần lễ.
- c. Self-amplifying mRNA ARCT-154 của Công ty Arcturus Therapeutics Inc. Hoa Kỳ**
- ARCT-154 là một sa-mRNA vaccine (14) có đặc tính “tự nhân phiên bản” được tạo ra bằng cách ghép vào “mRNA quy ước” thêm “một đoạn RNA* + vùng gen khởi động” (subgenomic promoter), lấy từ bộ gene của những +ssRNA virus như alphavirus, flavivirus, và picornavirus. Đoạn RNA* tương trưng cho 4 proteins nsP1-4 (nsP: non-structural proteins) đúng ra là 4 loại phân hóa tố (Hình 2).
 - Đây là loại vaccine 2 liều, tiêm cách nhau 4 tuần lễ.



Hình 2. Sơ đồ cấu trúc của mRNA quy ước (Conventional mRNA) (A) và mRNA tự nhân phiên bản (Self-amplifying mRNA) (B). Nguồn: Anna et al.: An Update on Self-Amplifying mRNA Vaccine Development. *Vaccines* 2021, 9, 97. <https://doi.org/10.3390/vaccines902009>

2.2.2. Mức độ an toàn và hiệu quả của Nano Covax, Covivac và sa-mRNA ARCT-154 vaccines cùng nguồn lực để sản xuất

Đối với 3 loại vaccines dự kiến sản xuất nội địa vì hiện còn đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng nên chưa thể đánh giá về mức độ an toàn và những hiệu quả phòng chống COVID-19 trong thực tế, ngoài một số thông tin sơ khởi thu thập được sau đây:

a. Nano Covax

- Nanogen rất lạc quan và tin rằng Nano Covax sẽ sớm được phê duyệt để sử dụng cho “mục đích khẩn cấp” vì với năng suất 120 triệu liều/năm và Nano Covax được bảo quản trong môi trường từ 2-8⁰C là những yếu tố nhà chức trách Việt Nam mong muốn.
- Được phép thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 và kết quả của 1 phần thử nghiệm này đã được đệ trình lên Hội đồng Đạo đức, Bộ Y tế cứu xét.

- Theo Hội đồng Đạo đức vì vaccine là sản phẩm đặc biệt, có tác động trên cộng đồng nên phải cẩn trọng từng bước đánh giá về tính an toàn ngắn hạn và dài hạn, sự bền vững của tính sinh miễn dịch, đặc biệt là hiệu quả bảo vệ. Ngày 28/8/2021, Hội đồng Đạo đức đề dặt cho biết: "ứng viên vaccine Nano Covax đạt yêu cầu về tính an toàn ngắn hạn và sinh miễn dịch dựa trên dữ liệu báo cáo kết quả giữa kỳ thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3a ..." (15)
- Trong cuộc họp báo thường kỳ của Chính phủ ngày 06/9, Bộ Y tế cho biết chưa thể phê duyệt khẩn cấp Nano Covax vì còn ba nội dung Nanogen và các đơn vị nghiên cứu cần bổ sung và cập nhật dữ liệu:
 - Về tính an toàn của tất cả các đối tượng tiêm, các trường hợp sự cố và bất lợi nghiêm trọng
 - Về tính sinh miễn dịch trên các biến chủng mới Alpha, Delta v.v...
 - Về mối liên quan giữa tính sinh miễn dịch và tính bảo vệ có đạt được mức tối thiểu 50% theo khuyến cáo của WHO? (16).
- Ngoài ra ngày 03/9 Nanogen trình hồ sơ của Nano Covax cho WHO (17), nên triển vọng vaccine này được WHO phê duyệt vẫn còn xa.
- Theo nhận định của chuyên gia từ Viện nghiên cứu Woolcock ở Hà Nội và Đại học Sydney thì "viễn ảnh của Nano Covax không mấy lạc quan vì được nghiên cứu và sản xuất bởi những công ty nhỏ trong nước, chưa có nhiều kinh nghiệm và theo tiêu chuẩn Việt Nam, và ngay cả khi Nano CoVax được phê duyệt để sử dụng thì việc có đủ nguồn lực để sản xuất số lượng lớn là trở ngại lớn nhất" (13).
- Vì thế việc công ty Nanogen ngày 08/8/2021, ký kết Hợp đồng bảo mật với công ty Vekaria Healthcare LLP của Ấn Độ để chuyển giao công nghệ, sản xuất và phân phối Nano Covax có phải là quá sớm? Có phải Nanogen làm chuyện "ĐẶT CÁI CÂY TRƯỚC CON TRÁU"? hay hoặc giả thấy được điểm yếu của mình trong sản xuất nên có quyết định trên (18,19).

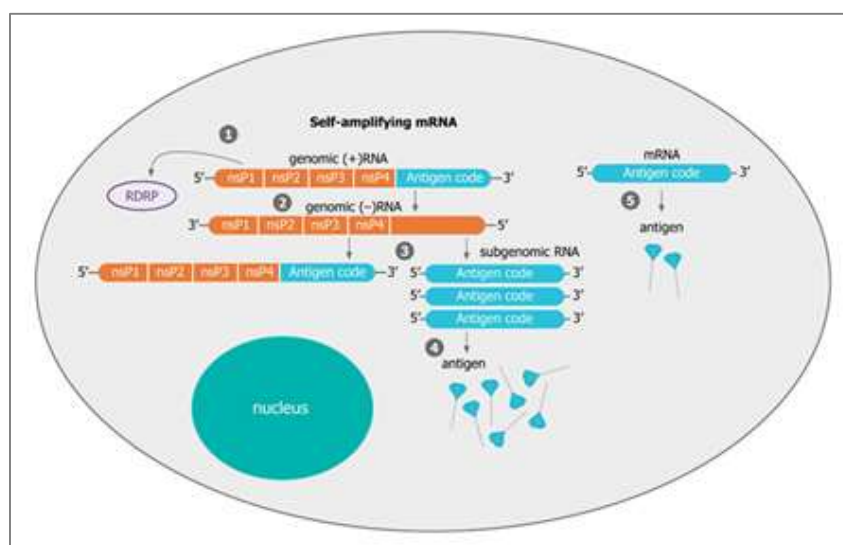
b. Covivac

- Đang thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 và sắp bước sang giai đoạn 2 (20).
- Là dự án hợp tác với các trường Đại học của Hoa Kỳ và tổ chức PATH, một tổ chức nằm trong liên minh sáng tạo và phát triển vaccine COVID-19 (CEPI) nên theo dự đoán sẽ không vấp phải những khó khăn về nguồn lực trong sản xuất một khi được phê duyệt sử dụng (13).

c. Self-amplifying mRNA ARCT-154

- Công nghệ sa-mRNA với đặc tính tự nhân phiên bản mRNA (Hình 3) tạo điều kiện để sa-mRNA ARCT-154 vaccine được dùng tiêm chủng với liều lượng ít hơn so với bmRNA PfizerBioNTech và Moderna vaccines nên rất thích hợp cho tiêm chủng đại trà, và sớm đạt được miễn dịch cộng đồng (Hình 3) (14,21).
- Thêm một yếu tố hấp dẫn khác của mRNA ARCT-154 là khi thành phẩm sẽ được "đông lạnh-sấy khô" (freeze-dried) vận chuyển phân phối dễ dàng và thích hợp đối với các quốc gia có mức thu nhập thấp. Một số kết quả nghiên cứu khoa học cho thấy hoạt tính sinh học (biological activity) của mRNA không biến đổi sau khi được đông lạnh-sấy khô chung với trehalose và tồn trữ ở 4°C trong thời gian 10 tháng (22).
- Ngày 02/8/2021 Bộ Y tế đã ban hành Quyết định số 3679/QĐ-BYT phê duyệt đề cương nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ARCT-154 COVID-19 vaccine để đánh giá hiệu quả của sa-mRNA ARCT-154 trong điều kiện thực tế (23).

- Với năng lực sản xuất lên tới 200 triệu liều/năm, dự kiến VinBioCare sẽ xuất xưởng những lô vaccine phòng COVID-19 đầu tiên vào đầu năm 2022 có tên VBC-COV19-154 (dựa trên sáng chế vaccine ARCT-154 của Arcturus) để cung cấp duy nhất cho thị trường tiêu thụ Việt Nam. Theo Arcturus Therapeutics Inc thì đây là loại vaccine có khả năng chống lại các biến chủng mới nguy hiểm như Delta (Ấn Độ), Alpha (Anh), Beta (Nam Phi), Gamma (Brazil)
- Đứng trên phương diện miễn dịch học và công nghệ vaccine để đánh giá thì 3 vaccines dự kiến sản xuất nội địa có thể được xếp hạng theo thứ tự như sau:
 - 1st. Self Amplifying mRNA ARCT-154
 - 2nd. Covivac, Nano CoVax



Hình 3. Đặc tính tự nhân phiên bản mRNA của sa-mRNA
(Nguồn: Anna et al. An Update on Self-Amplifying mRNA Vaccine Development. Vaccines 2021, 9, 97. <https://doi.org/10.3390/vaccines902009>)

- sa-mRNA ARCT-154 cũng giống như PfizerBioNTechBNT162b2 và Moderna mRNA-1273 sẽ là COVID-19 vaccine hàng đầu trong số 3 vaccines dự kiến sản xuất tại Việt Nam do những đặc tính ưu việt của loại mRNA vaccine, ngoài ra còn thích hợp đối với liệu pháp tiêm chủng kết hợp 2 loại vaccines khác nhau, để tiêm bổ trợ liều 3, hay mỗi 6-12 tháng.
- Covivac, Nano CoVax đồng hạng
 - Nếu Covivac có ưu điểm là một dự án hợp tác với các trường Đại học của Hoa Kỳ và tổ chức PATH trong nghiên cứu sản xuất và Covivac là một Vector vaccine nên kích hoạt toàn bộ hệ miễn dịch trong khi Nano CoVax là dự án của công ty nội địa Nanogen và là một Protein based subunit vaccine có tác động đơn thuần sinh ra kháng thể đối với S protein nhưng vì Covivac có thể tạo ra kháng thể đối với vector nếu được dùng tiêm cho cùng một đối tượng hơn 1 lần nên Nano Covax có lợi thế được sử dụng rộng rãi hơn Covivac trong liệu pháp kết hợp 2 loại vaccines khác nhau, tiêm bổ trợ liều 3 và trong trường hợp sống chung với SARS-CoV-2 phải tiếp tục tiêm chủng mỗi 6-12 tháng.

III. Liệu pháp chủng ngừa kết hợp các loại vaccines khác nhau

1. Trong trường hợp khan hiếm vaccines

Kết quả nghiên cứu của trường Đại học Saarland, Germany đăng trong tạp chí Nature Medicine cho thấy: Tính sinh miễn dịch (Immune response) của tiêm chủng mũi 1 với AstraZeneca COVID-19 vaccine và mũi 2 tiếp theo với PfizerBioNTech BNT162b2 hay Moderna mRNA-1273 vaccine cao hơn gấp 10 lần so với tiêm chủng với 2 liều AstraZeneca. Ngoài ra kết quả nghiên cứu còn cho biết tính sinh miễn dịch do phối hợp AstraZeneca và PfizerBioNTech vaccines tương đương với 2 liều PfizerBioNTech vaccines (24, 25).

Oxford University's Com-COV trial và Spanish Combivac trial ở Carlos III Health Institute, Madrid, cũng tìm thấy những kết quả giống như trên của Germany (24, 26). Vì sao kết hợp 2 loại vaccines khác nhau gia tăng hiệu quả của tính sinh miễn dịch?

- Một trong những quan ngại đối với AstraZeneca và đối với tất cả những Vector vaccines khác như Janssen-J&J, Sputnik-V vaccines là một phần của SARS-CoV-2 (mã di truyền DNA tượng trưng cho S protein) được lồng ghép vào một virus khác, Adenovirus. Khi tiêm chủng với AstraZeneca hay với Janssen-J&J, hoặc với Sputnik-V vaccine hệ miễn dịch không chỉ tập trung nhắm vào S protein của SARS-CoV-2, đó là mục đích của vaccine muốn tạo ra, mà còn cả với Adenovirus vector.
- Và lần sau khi một Vector vaccine cùng loại được dùng để tiêm chủng, hệ miễn dịch sẽ phát hiện virus vector và tìm cách loại trừ trước khi có cơ hội hỗ trợ tính sinh miễn dịch đối với S protein. Như thế cơ bản làm cho vaccine trở nên kém hiệu quả. (Covivac của Việt Nam dự kiến sản xuất cũng nằm trong trường hợp này như đã nêu ở phần trên).
- Nhưng nếu lần sau tiêm với mRNA vaccine có kháng nguyên duy nhất là S protein nên hệ miễn dịch chỉ tập trung phản ứng đối với phần S protein của vaccine dùng để tiêm lần trước vì thế phản ứng sinh miễn dịch trở nên dồi dào hơn (24).
- Thêm vào đó là công bố gần đây của Bộ Y tế Thái Lan về kết quả khả quan của việc tiêm AstraZeneca tiếp theo mũi Sinovac đầu tiên (9) giúp chúng ta hình dung được nguyên tắc chủng ngừa bằng cách kết hợp 2 loại vaccines khác nhau.
- Việt Nam hiện đang bối rối vì không có đủ loại vaccines để đạt yêu cầu tiêm chủng đợt 1 và đợt 2 với cùng một loại vaccine nên liệu pháp kết hợp 2 loại khác nhau này có thể là đáp số cho bài toán chủng ngừa ở Việt Nam (27) và đồng thời nâng cao tính sinh miễn dịch phòng chống COVID-19. Liệu pháp này có thể thực hiện dựa theo tiêu chuẩn là vaccine dùng tiêm lần thứ 2 chỉ tập trung kích hoạt hệ miễn dịch đối với S protein và không gây ra những phản ứng sinh miễn dịch đối với các proteins của vỏ (Envelop) màng (Membrane) và nhân (Nucleocapsid) của SARS-CoV-2 bất hoạt vaccine hoặc đối với vector Adenovirus của các vector vaccines. Vì thế:
 - α. Nếu tiêm mũi 1 với Sinovac hoặc Sinopharm COVID-19 vaccine của Trung Quốc hay Hayat-Vax của UAE,
 - mũi tiêm thứ hai phải không gây ra những phản ứng sinh miễn dịch đối với E, M và N protein của SARS-CoV-2 bất hoạt.
 - và như thế mũi tiêm thứ 2 có thể dùng là mRNA và sa-mRNA vaccines (PfizerBioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273, ARCT-154, VBC-COV19-154 vaccines), Vector vaccines (AstraZeneca ChAdOx1-DNA, Janssen-J&J Ad26-DNA, Sputnik-V Ad26-DNA + Ad5-DNA vaccines) và các Protein based subunit vaccines đang được nghiên cứu sản xuất như Nano Covax của Việt Nam, Shionogi CoVID-19 vaccine của Nhật Bản, S-Trimer, COVID-19 vaccine của Hoa Kỳ.
 - β. Nếu tiêm mũi 1 với AstraZeneca ChAdOx1-DNA hay Janssen-J&J Ad26-DNA hoặc Sputnik-V Ad26-DNA + Ad5-DNA vaccine
 - mũi tiêm thứ 2 phải không gây ra những phản ứng sinh miễn dịch đối Adenovirus vector.

- và như thế mũi tiêm thứ 2 có thể dùng là mRNA, sa-mRNA vaccines và một số những Protein based subunit vaccines nêu trên.
- Vì Covivac Việt Nam và Ad5 Sputnik-V vaccine dùng virus vector khác với Adenovirus của AstraZeneca ChAdOx1-DNA, Janssen-J&J Ad26-DNA và Sputnik-V Ad26 vaccines nên thiết nghĩ Covivac và Ad5 Sputnik-V vaccine cũng cần được thử nghiệm trong cả hai trường hợp α và β nêu trên để mở rộng phạm vi ứng dụng của liệu pháp chủng ngừa kết hợp 2 loại vaccines khác nhau.

2. Trong hoàn cảnh phải sống chung với SARS-CoV-2

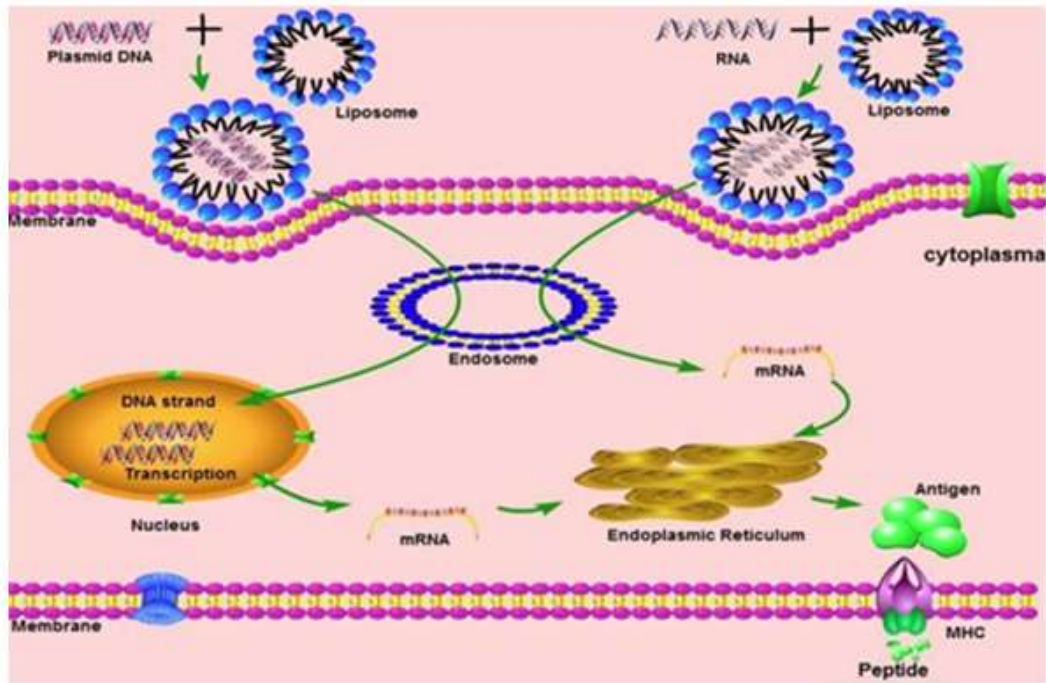
Nếu sau cùng phải chấp nhận sống chung với SARS-CoV-2, giống như hiện nay với Influenza virus, mọi người chúng ta phải tiếp tục chủng ngừa COVID-19 có thể mỗi 6-12 tháng và trong trường hợp này mRNA và Protein based subunit vaccines bao gồm hai vaccines Việt Nam dự kiến phát triển nội địa là sa-mRNA VBC-COV19-154 và Nano Covax là những loại vaccines sẽ được chọn lấy

IV. Quyền sở hữu trí tuệ và chuyển giao công nghệ

1. Phát triển công nghệ mRNA

1.1. Những khó khăn cần phải vượt qua

- Phải mất gần 40 năm nghiên cứu khoa học liên tục
 - Từ phương pháp tổng hợp một RNA hoàn chỉnh (mature RNA) có đầu G-pp-N, 5'UTR, 3'UTR, và có đuôi poly (A) (Hình 2); tinh khiết không lẫn với sinh hoá chất dư thừa, không có những đoạn RNA ngắn không đúng tiêu chuẩn, hoặc các RNA 2 chuỗi (dsRNA) để RNA không bị thoái hóa và tiến trình dịch mã mRNA và tổng hợp protein không bị gián đoạn (28,29).
 - Tiếp theo là bao bọc RNA trong hợp chất lipid (LipidNanoParticles LNP) (30, 31) để RNA được chuyển tải dễ dàng vào bên trong tế bào của chủ thể (Hình 4).
 - đến biến cải các nucleosides (Nucleoside modified) thí dụ như Uridine trở thành PseudoUridine (ψ), Citydine trở thành 5-methylCitydine (5 mC) (32) hoặc sắp xếp lại trình tự của các nucleic acids (33) nhưng không làm thay đổi amino acids (Hình 5) để RNA không bị phân hóa bởi các phân hóa tố ribonucleases và từ đó gia tăng hiệu quả tổng hợp mRNA
 - để sau cùng mRNA được dịch mã (Translation) và kháng nguyên protein được tổng hợp dồi dào.
 - là những giai đoạn khó khăn phải vượt qua để sáng tạo công nghệ mRNA và ngày nay lần đầu tiên trong lịch sử nhân loại chúng ta có được 2 mRNA vaccines rất hữu hiệu.



Hình 4. RNA được bao bọc với Liposome để tiếp cận và chuyển tải vào bên trong tế bào của chủ thể. Nguồn: *Cuiling Zhang et al. Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases: Immunogy. March 2019, Volume 10 (1-12)*

CODON TABLE					
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	STOP	STOP	A
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Met	Thr	Lys	Arg	A
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

(a) Peptide sequence
 Ala Cys Asp Glu Phe Gly His Ile Lys Phe

(b) Native mRNA sequence
 GCAUGCGACGAAUUCGGACACAUA AAAAUUU

(c) Shuffled mRNA sequence (Random combination 1 from the codon table)
 GCCUGUGACGAGUUUUGGUCAUAUA AAAGUUC

(d) Shuffled mRNA sequence (Random combination 2 from the codon table)
 GCUUGUGAUGAAUUUUGGUCAUAUU AAAAUUC

Hình 5. Hoán chuyển trình tự của nucleic acids nhưng không làm thay đổi amino acids mà bộ 3 nucleic acids tương ứng. Nguồn: www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=dna+codon+table+amino+acid

1.2. mRNA vaccine và chiếc laptop sinh học

- mRNA vaccine có cấu trúc của một laptop sinh học với phần mềm (software) là vật liệu di truyền RNA tương ứng cho một kháng nguyên. Nếu trong tương lai xuất hiện SARS-CoV-3 trong khoảng thời gian ngắn (vài tuần lễ) một mRNA phòng chống SARS-CoV-3 sẽ ra đời qua tiến trình như sau:
 - trước tiên phát thảo trình tự của mã di truyền (DNA sequence) tương ứng S protein của SARS-CoV-3
 - kế tiếp tổng hợp mã di truyền dưới dạng một DNA thẳng hàng (linear DNA) và

- dùng DNA thẳng hàng này làm cái khuôn (template) để tổng hợp vật liệu di truyền RNA tương trưng cho S protein của SARS-CoV-3.
- và công việc còn lại là: thay thế RNA tương trưng cho S protein của SARS-CoV-2 nằm trong Pfizer-BioNTech BNT162b2 hay trong Moderna mRNA-1273 vaccine bằng RNA tương trưng cho S protein của SARS-CoV-3, như thế có được mRNA vaccine phòng chống SARS-CoV-3.

2. Tôn trọng quyền sở hữu trí tuệ

Bất cứ một công nghệ nào được sáng tạo cũng là kết quả của nhiều thập niên nghiên cứu khoa học như trong trường hợp công nghệ mRNA vaccine phải mất gần 40 năm. Vì thế Việt Nam cần quan tâm đến và phải tôn trọng quyền sở hữu trí tuệ IP (Intellectual Property). Quyền sở hữu trí tuệ được luật pháp quốc tế công nhận và chuyển giao công nghệ là một quá trình thương lượng mang tính pháp lý và thương mại, không phải là chuyện “nhỏ to thúc giục” để đạt lấy. Việt Nam không thể nhìn PfizerBioNTech, Moderna, Astrazeneca và những Tập đoàn sản xuất COVID-19 vaccine qua lăng kính của Chủ Nghĩa Xã hội để trong chiến lược “Ngoại giao Vaccine” nhút cừ nhút động yêu cầu chuyển giao công nghệ.

3. VinBiocare và công nghệ self-amplifying mRNA

- Việt Nam với VinBioCare thuộc Tập đoàn Vingroup nhận thấy những khía cạnh pháp lý nêu trên và đã ký kết với Arcturus Therapeutics, Inc, của Hoa Kỳ nhận chuyển giao độc quyền công nghệ sản xuất vaccine phòng COVID-19, sa-mRNA ARCT-154 và đầu tư xây dựng nhà máy sản xuất vaccine tại Khu Công Nghệ Cao Hòa Lạc (34).
- VinBioCare cũng được Arcturus Therapeutics, Inc. cấp quyền sản xuất các vaccines phòng COVID-19 khác của Tập đoàn như ARCT-021 (1 mũi) và các vaccines trong tương lai để phục vụ công tác phòng chống dịch bệnh tại Việt Nam.
- Theo thoả thuận ngoài cấp giấy phép độc quyền, Arcturus sẽ tiến hành chuyển giao cho VinBioCare quy trình sản xuất bao gồm: Bí quyết công nghệ, đào tạo chuyên gia, quy trình sản xuất và kiểm định sản phẩm; cung cấp “nguyên liệu đầu vào” theo công nghệ độc quyền của Arcturus. VBC-COV19-154 vaccine sản xuất chỉ dành riêng cho nhu cầu của Việt Nam và không được phép bán ra thị trường nước ngoài.
- Tiến độ chuyển giao dự kiến từ đầu tháng 8.2021. Vinbiocare phải chi trước 20 triệu Mỹ kim, chịu trách nhiệm trong việc chi trả các lệ phí liên quan đến chuyển giao công nghệ, hóa liệu để tổng hợp RNA do Arcturus cung cấp và lệ phí bản quyền (royalties) tính trên số lượng vaccine do VinBiocare sản xuất.

4. Lựa chọn công nghệ trong yêu cầu chuyển giao

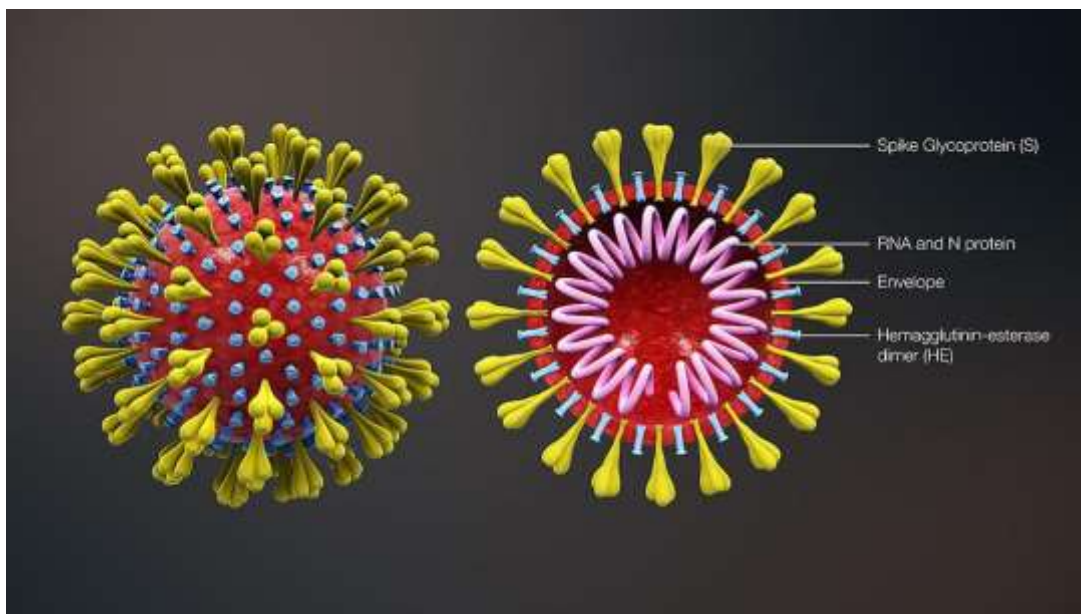
- Trong yêu cầu chuyển giao công nghệ cần phải nghiên cứu và cẩn thận chọn lấy những công nghệ đáp ứng được khát vọng cầu tiến và nâng cao khả năng phát triển công nghệ sinh học của Việt Nam vì thế không thể máy móc đưa ra yêu cầu mỗi khi giao tiếp với lãnh đạo của các quốc gia trên thế giới hay với các Tập đoàn sản xuất vaccine.

Covivac của Vabiotech-Việt Nam là Vector vaccine sử dụng cùng công nghệ với Sputnik-V vaccine, nhưng tại sao lại phải thương lượng ký hợp đồng chuyển giao công nghệ với Quỹ đầu tư trực tiếp của Liên bang Nga (35). Nano Covax của Nanogen-Việt Nam và COVID-19 vaccine của Shionogi Nhật Bản là loại “Protein based subunit vaccine” và S protein của SARS-CoV-2 được sản xuất từ công nghệ tái tổ hợp protein nhưng vì sao Vabiotech lại ký hợp đồng với Shionogi Nhật Bản để hợp tác sản xuất COVID-19 vaccine? (12,19).

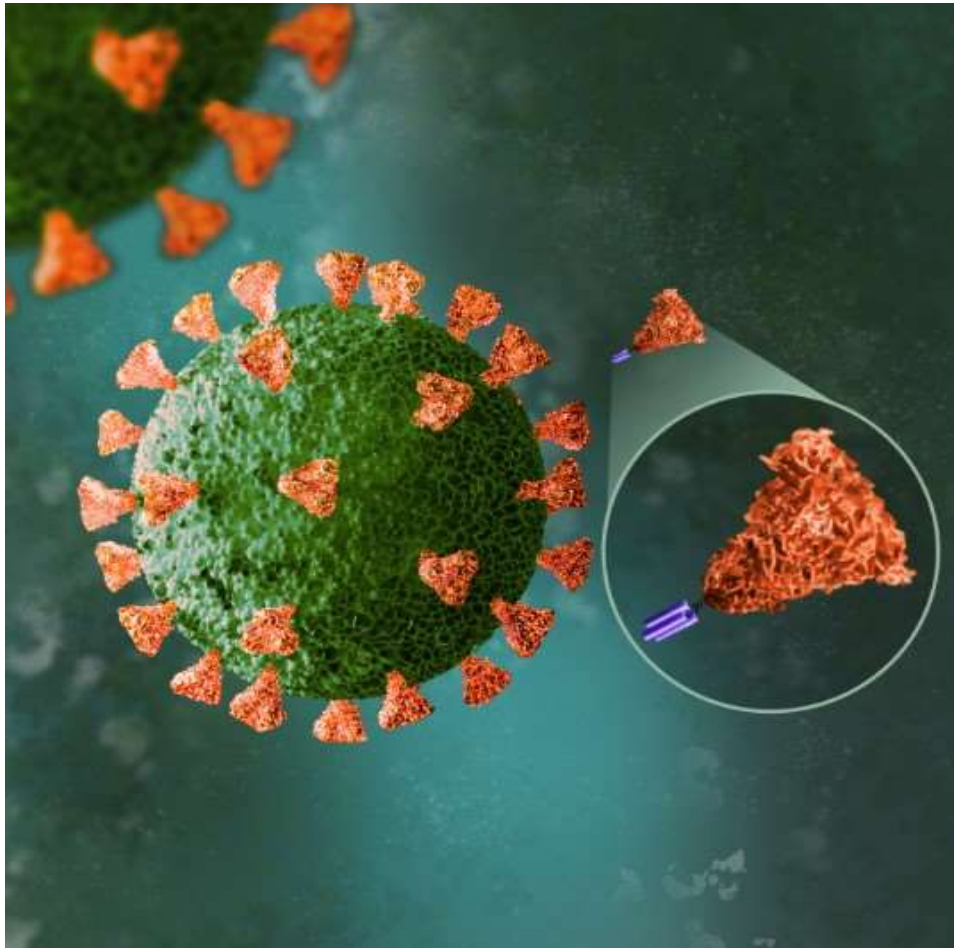
- Trong khi đó “Trimer-tag” (36) dùng cho S-Trimer, COVID-19 subunit vaccine là công nghệ đáng được tiềm hiệu và tiếp thu để ứng dụng trong sản xuất Protein based subunit vaccine, nhưng không được đề cập đến.

Bằng công nghệ Trimer-tag, 3 phân tử S protein (S-Trimer) được tổng hợp có hình dạng 3 D giống như chùm gai của SARS-CoV-2 (Hình 7). S-Trimer được dùng làm kháng nguyên hoạt chất của S-Trimer, COVID-19 subunit vaccine. S-Trimer pha trộn với Alum tạo thành vaccine, kích hoạt toàn bộ hệ miễn dịch từ bẩm sinh đến thích nghi. Kháng thể đa dòng đối với S-Trimer (anti S-Trimer polyclonal antibodies) hợp thành những chiếc mũ sinh học (biological beanies) phủ trùm và bám lấy những chùm gai, hứa hẹn đem đến những hiệu quả cao trong phòng chống COVID-19 (37).

- Các gai (Spikes) nhô ra từ coronavirus là những chùm gồm 3 cọng S Protein hợp lại. Mỗi cọng là bộ phận mà SARS-CoV-2 dùng để bám vào thụ thể ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2 receptors) (Hình 6).



Hình 6. SARS-2 với những chùm gai tạo nên bởi 3 S protein. Dạng 3D của coronavirus (trái) và dạng từ mặt phẳng cắt ngang với 4 bộ phận chính của coronavirus gồm S protein, HE dimer (Membrane protein), vỏ (Envelop protein) của coronavirus, và vòng xoắn RNA [+] với N protein (phải) <https://www.scientificanimations.com>



Hình 7. Hình vẽ SARS-CoV-2 với các gai nhô ra (trái) và S-Trimer protein tổng hợp bằng công nghệ Trimer-tag (phải). Nguồn: Clover Biopharmaceuticals
<https://www.cloverbiopharma.com/technology/covid-19.html>

IV. Linh Tinh

1. Tác động của Dexamethasone đối với hệ miễn dịch

1.1. “Bão Cytokines”

Khi hệ miễn dịch của người bệnh bị kích thích quá độ bởi virus SARS-CoV-2, “Bão Cytokines” (Cytokines Storm) sẽ xuất hiện trong phổi của bệnh nhân và làm trầm trọng thêm bệnh tình COVID-19. Cytokines là một quần thể đa dạng các hoạt chất proteins (Interferons, Interleukins, Chemokines...), do các tế bào bạch huyết tiết ra với mục đích dẫn truyền các tín hiệu nội bào và tham gia trực tiếp vào quá trình giao tiếp giữa các tế bào trong cơ thể (cell-cell communication). Qua đặc tính này, Cytokines thu hút các tế bào của hệ miễn dịch đến các vị trí viêm để chiến đấu chống lại virus. Nhưng ở trong phổi Cytokines bị phân tán bởi hệ thống mạch máu, mao quản và mạng lưới bạch huyết nên bị pha loãng và điều này kích hoạt thêm nhiều tế bào bạch huyết tiết ra thêm Cytokines và cứ thế tiếp diễn tạo ra “Bão Cytokines”, [một dạng của hiện tượng phản hồi sinh học thể loại tích cực (Positive Feedback Loop)] và nếu không kiểm soát được sẽ dẫn đến tử vong. Dexamethasone có đặc tính kìm chế phản ứng của hệ miễn dịch nên được dùng để trấn áp “Bão Cytokines”.

1.2. Tính sinh miễn dịch của vaccine.

Điều mà mà tôi muốn nêu lên ở đây là ở Việt Nam, thuốc bán tự do không cần toa Bác sĩ và thường xuyên thiếu những chỉ dẫn của Dược sĩ chuyên nghiệp nên tôi e ngại là khi nghe nói Dexamethasone trị COVID-19 nặng hay làm thể rồi dân chúng ùn ùn kéo nhau đến nhà thuốc mua Dexamethasone hay các loại corticosteroids tương đương với ảo tưởng rằng uống Dexamethasone, nếu không may vướng phải COVID-19 bệnh sẽ không trở nặng đến phải vong mạng. Điều này sẽ dẫn đến hậu quả: Vô tình khiến cho chúng ngừa không đạt được kết quả mong muốn vì Dexamethasone có tác dụng kìm hãm tính sinh miễn dịch của vaccine (38).

2. SARS-CoV-2 né tránh hệ miễn dịch

Tạo hóa ban phú cho con người một hệ miễn dịch rất tinh vi để phòng bệnh, phân biệt được một mặt là các tế bào, các cơ quan của chủ thể và mặt khác là các vật lạ xâm nhập để tiêu diệt (ability to differentiate between self and non-self).

Khi mầm bệnh xâm nhập vào cơ thể, hệ miễn dịch bẩm sinh dựa vào hệ thống những thụ cảm (pattern recognition receptors PRRS) của các bạch cầu sẽ phát hiện và tiêu diệt chúng. Nhưng trong trường hợp COVID-19, để tồn tại SARS-CoV-2 tiết ra những hoạt chất protein M, N, NSP1 và Ppro [tạo ra từ những genes phụ thuộc (accessory genes)] để ngăn chặn lộ trình phát hiện vật lạ này của hệ miễn dịch bẩm sinh. Đề kháng này của SARS-CoV-2 làm giảm đi sức mạnh chống đỡ của tuyến đầu phòng thủ và cả đến khả năng kích hoạt tính sinh miễn dịch chống SARS-CoV-2 của hệ miễn dịch thích nghi (39). Có thể đây là một trong những nguyên nhân khiến ở những người bị bệnh COVID-19 sau khi hồi phục lượng kháng thể chống SARS-CoV-2 không dồi dào do đó phải rất thận trọng khi hưởng ứng tham gia công tác kiểm soát đại dịch vì có thể bị tái nhiễm COVID-19 như mọi người khác (40).

3. Hộ chiếu vaccine

Rồi đây đại dịch sẽ phải được kiểm soát và hy vọng chúng ta sớm trở lại cuộc sống bình thường như trước kia để có thể tự do đi đây đó: về Việt Nam, đi Hoa Kỳ, sang Âu châu thăm thân nhân, bạn bè và du lịch để bù đắp khoảng thời gian bị “cấm túc”. Và khi ấy chắc hẳn sẽ có một hình thức “hộ chiếu vaccine” được đem ra áp dụng.

Mỗi quốc gia phê duyệt sử dụng một số loại vaccines khác nhau để tiêm chủng: như ở Australia, gia đình tôi chủng ngừa với AstraZeneca trong khi vaccine này không được phê duyệt ở Hoa Kỳ, thế thì chúng tôi có được phép đặt chân lên đất Mỹ không? Và nếu thân nhân ở Việt Nam được chủng ngừa với Sputnik-V của Liêng bang Nga hay Viro Cell Sinovac của Trung Quốc thì có được vào xứ Kangaroo Chuột Túi thăm viếng chúng tôi không?

Hộ chiếu vaccine dựa trên tiêu chuẩn nào để có giá trị phổ quát: phải tiêm đủ hai liều loại vaccine được WHO phê duyệt hay đơn giản cứ tiêm đủ 2 liều với bất cứ loại vaccines miễn sao tính miễn dịch còn trong khoảng thời gian ấn định 6-12 tháng (?) là đủ? Và nếu phải sống chung với SARS-CoV-2, thủ tục cách ly một thời gian ở nơi đến trong lượt đi và nơi trú quán lúc trở về có còn được áp dụng không?

V. Kết luận

Phân phân tích và đánh giá trình bày ở trên về 6 loại vaccines đang được sử dụng tiêm chủng ở Việt Nam đưa đến kết luận là tất cả những vaccines được Việt Nam phê duyệt đều có hiệu quả chống lại SARS-CoV-2 nhưng không đồng nhất. Nếu có quyền lựa chọn hẳn phải tìm đến sản phẩm hiệu quả nhất.

Tuy nhiên trong hoàn cảnh hiện nay của Việt Nam, cung không đáp ứng được cầu và thành phần lãnh đạo của Việt Nam đã phải một mặt cầu viện với hơn 22 quốc gia trên thế giới để chia sẻ nguồn vaccine và với các tập đoàn PfizerBioNTech, Moderna, AstraZeneca v.v để yêu cầu nhanh chóng gia tăng số lượng phân phối nhằm đáp ứng nhu cầu cấp thiết của Việt Nam, vì thế tuy biết rằng Viro Cell của Sinovac Trung Quốc có hiệu quả kém so với các vaccines của Âu-Mỹ nhưng thiết nghĩ chúng ta không thể có cái xa hoa để từ chối hoặc thuận ý theo triết lý sống an phận “CÓ CÒN HƠN KHÔNG”.

Hy vọng liệu pháp tiêm chủng kết hợp 2 loại vaccines khác nhau được ứng dụng trong lần tiêm mũi thứ 2 để giải tỏa những băn khoăn của nhiều đối tượng từng được tiêm mũi 1 với Viro Cell và đồng thời giúp Nhà Nước Việt Nam vượt qua được tình trạng thiếu hụt vaccine. Riêng đối với 3 loại vaccines dự kiến sản xuất nội địa, rất mong những giai đoạn thử nghiệm lâm sàng đạt được kết quả mong muốn để sớm được phê duyệt và sử dụng trong trường hợp khẩn cấp ngõ hầu góp sức với kế hoạch tiêm chủng lịch sử phòng chống đại dịch COVID-19 của Việt Nam.

Tài liệu tham khảo

1. SARS-CoV-2 – Wikipedia tiếng Việt <https://vi.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV-2>
2. Số ca nhiễm COVID-19 ở Việt Nam <https://thanhnien.vn/>
3. Dòng thời gian của đại dịch COVID-19 tại Việt Nam
https://vi.wikipedia.org/wiki/D%C3%B2ng_th%E1%BB%9Di_gian_c%E1%BB%A7a_%C4%91%E1%BA%A1i_d%E1%BB%8Bch_COVID-19_t%E1%BA%A1i_Vi%E1%BB%87t_Nam
4. United State COVID -WORLDOMETER
<https://www.worldometers.info/coronavirus/country/us/>
5. How contagious is the Delta variant compared to other infectious diseases?
<https://healt-desk.org/articles/how-contagious-is-the-delta-variant-compared-to-other-infectious-diseases>
6. Bộ Y tế phê duyệt khẩn cấp vắc xin Hayat-Vax, vắc xin thứ 7 được lưu hành tại Việt Nam <https://tuoitre.vn/bo-y-te-phe-duyet-khan-cap-vac-xin-hayat-vax-vac-xin-thu-7-duoc-luu-hanh-tai-viet-nam-2021091013180997.htm>
7. Bộ Y tế phê duyệt có điều kiện vắc xin Abdala do Cuba sản xuất, vắc xin thứ 8 tại Việt Nam <https://tuoitre.vn/bo-y-te-phe-duyet-co-dieu-kien-vac-xin-abdala-do-cuba-san-xuat-vac-xin-thu-8-tai-viet-nam-20210918094307233.htm>
8. Seven vaccines approved for use by WHO
<https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/>
9. Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, Magne R, Gomard E, Guillet JG, et al., Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. Eur J Immunol. (1993) 23:1719–22. doi: 10.1002/eji.1830230749
10. Thái Lan: Kết hợp vaccine Trung Quốc với vaccine AstraZeneca cho kết quả khả quan <https://www.voatiengviet.com/a/thai-lan-ket-hop-vaccine-trung-quoc-voi-vaccine-astrazeneca-cho-ket-qua-kha-quan/6210399.html>
11. Nanocovax-Wikipedia <https://en.wikipedia.org/wiki/Nanocovax>
12. Nhật Bản chuyển giao công nghệ sản xuất vac-xin cho Việt Nam
<https://www.rfi.fr/vi/vi%E1%BB%87t-nam/20210728-nh%E1%BA%ADt->

- b%E1%BA%A3n-chuy%E1%BB%83n-giao-c%C3%B4ng-ngh%E1%BB%87-s%E1%BA%A3n-xu%E1%BA%A5t-vac-xin-cho-vi%E1%BB%87t-nam
13. Việt Nam sẽ sử dụng vaccine ‘tự sản xuất’ trong năm 2022
<https://www.bbc.com/vietnamese/vietnam-57104687>
 14. ARCT-154 Wikipedia <https://en.wikipedia.org/wiki/ARCT-154>
 15. Hội đồng Đạo đức thông qua báo cáo giữa kỳ pha 3a vắc xin Nano Covax <https://tuoitre.vn/hoi-dong-dao-duc-thong-qua-bao-cao-giua-ky-pha-3a-vac-xin-nano-covax-20210827144430618.htm>
 16. Vì sao Bộ Y tế chưa phê duyệt khẩn cấp vắc xin Nano Covax? <https://tuoitre.vn/vi-sao-bo-y-te-chua-phe-duyet-khan-cap-vac-xin-nano-covax-20210906190020205.htm>
 17. "Made in Vietnam" Covid-19 vaccine – Nano Covax was recorded in official World Health Organization (WHO) data. <https://nanogenpharma.com/news/made-in-vietnam-covid19-vaccine-nano-covax-was-recorded-in-official-world-health-organization-who-data-163.html>
 18. Nanogen ký hợp đồng chuyển giao công nghệ sản xuất vắc xin Nanocovax với công ty dược phẩm Ấn Độ <https://vietnam.ajunews.com/view/20210810164718392>
 19. Chi tiết 3 hợp đồng chuyển giao công nghệ vắc-xin vừa ký kết
<https://tienphong.vn/chi-tiet-3-hop-dong-chuyen-giao-cong-nghe-vac-xin-vua-ky-ket-post1359975.tpo>
 20. Vaccine Covivac “made in Vietnam” được cấp phép thử nghiệm giai đoạn 2
<https://dangcongsan.vn/y-te/vaccine-covivac-made-in-vietnam-duoc-cap-phep-thu-nghiem-giai-doan-2-587648.html>
 21. Anna K. Blakney, Shell Ip and Andrew J. Geall: An Update on Self-Amplifying mRNA Vaccine Development. *Vaccines* 2021, 9, 97.
<https://doi.org/10.3390/vaccines902009>
 22. Jones KL, Drane D, Gowans EJ. Long-term storage of DNA-free RNA for use in vaccine studies. *Biotechniques*. (2007) 43:675–81. doi: 10.2144/000112593
 23. Tuyển người tham gia thử nghiệm vaccine ARCT-154 phòng COVID-19.
<https://backan.gov.vn/pages/tuyen-nguoi-tham-gia-thu-nghiem-vaccine-arct154-ph-d03c.aspx>
 24. Mixing COVID vaccines could result in stronger immune response
<https://www1.racgp.org.au/newsgp/clinical/mixing-covid-vaccines-could-result-in-stronger-imm>
 25. COVID: Are mix-and-match vaccines the way forward?
<https://www.dw.com/en/mix-and-match-vaccines-biontech-astrazeneca-better-than-one-shot/a-57819127>
 26. Spanish study finds AstraZeneca vaccine followed by Pfizer dose is safe and effective. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/spanish-study-finds-astrazeneca-vaccine-followed-by-pfizer-dose-is-safe-2021-05-18/>
 27. Bộ Y tế thông tin về việc sử dụng kết hợp 2 loại vaccine khác nhau <https://www.vietnamplus.vn/bo-y-te-thong-tin-ve-viec-su-dung-ket-hop-2-loai-vaccine-khac-nhau/739448.vnp>
 28. Cuiling Zhang, Giulietta Maruggi, Hu Shan¹ and Junwei Li¹: Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases: *Immunogy*. March 2019, Volume 10 (1-12)
 29. Kariko K, Muramatsu H, Ludwig J, Weissman D. Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA. *Nucleic Acids Res*. (2011) 39: e142. doi: 10.1093/nar/gkr695

30. Andries O, Mc Cafferty S, De Smedt SC, Weiss R, Sanders NN, Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, Kariko K, Mui BL, Tam YK, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipidnanoparticles to mice by various routes. *J Control Release*. (2015) 217:345–51. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.08.00736
31. Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, Kariko K, Mui BL, Tam YK, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *J Control Release*. (2015) 217:345–51. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.08.007
32. Anderson BR, Muramatsu H, Nallagatla SR, Bevilacqua PC, Sansing LH, Weissman D, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acids Res*. (2010) 38:5884–92. doi: 10.1093/nar/gkq347
33. Thess A, Grund S, Mui BL, Hope MJ, Baumhof P, Fotin-Mleczek M, et al. Sequence-engineered mRNA without chemical nucleoside modifications enables an effective protein therapy in large animals. *Mol Ther*. (2015) 23:1456–64. doi: 10.1038/mt.2015.103
34. Vingroup độc quyền công nghệ sản xuất vắc xin mRNA phòng Covid-19 <https://thanhnien.vn/tai-chinh-kinh-doanh/vingroup-doc-quyen-cong-nghe-san-xuat-vac-xin-mrna-phong-covid-19-1424258.html>
35. Gia công đóng gói vắc xin Sputnik V tại Việt Nam <https://hanoimoi.com.vn/tin-tuc/Xa-hoi/1007286/gia-cong-dong-goi-vac-xin-sputnik-v-tai-viet-nam>
36. COVID-19 Vaccine Technology <https://www.cloverbiopharma.com/technology/covid-19.html20>.
37. Safety and immunogenicity of S-Trimer (SCB-2019), a protein subunit vaccine candidate for COVID-19 in healthy adults: a phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled trial *The Lancet*, January 29, 2021 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00241-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00241-5)
38. Bikun Xian, Ziming Luo, Kaijing Li, Kang Li, Mingjun Tang, Runcai Yang, Shoutao Lu, Haijun Zhang, and Jian Ge Dexamethasone Provides Effective Immunosuppression for Improved Survival of Retinal Organoids after Epiretinal Transplantation Volume 2019 |Article ID 7148032 | <https://doi.org/10.1155/2019/7148032>
39. How does SARS-CoV-2 evade the immune defences? <https://www.immunopaedia.org.za/breaking-news/how-does-sars-cov-2-evade-the-immune-defences/>
40. Yongfei Cai et al.: Structural basis for enhanced infectivity and immune evasion of SARS-CoV-2 variants *Science* 373, 642–648 (2021) 6 August 2021

Sydney 18/09/2021