

**SỞ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ TP.HCM
TRUNG TÂM THÔNG TIN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**



BÁO CÁO PHÂN TÍCH XU HƯỚNG CÔNG NGHỆ

Chuyên đề:

**XU HƯỚNG ỨNG DỤNG LIỆU PHÁP DƯỢC SINH HỌC
TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TỰ MIỄN**



Biên soạn: Trung tâm Thông tin Khoa học và Công nghệ TP. HCM

Với sự cộng tác của: TS. Nguyễn Đăng Quân
Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM

TP.Hồ Chí Minh, 07/2015

MỤC LỤC

I. TỔNG QUAN LIỆU PHÁP DƯỢC SINH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TỰ MIỄN	3
1. Tổng quan về cơ chế bệnh sinh và phương pháp điều trị một số bệnh tự miễn.....	3
1.1. Tổng quan về cơ chế bệnh sinh của bệnh tự miễn.....	3
1.2. Phương pháp điều trị một số bệnh tự miễn.....	6
2. Giới thiệu liệu pháp dược sinh học hiện đại ứng dụng trong điều trị các bệnh tự miễn:.....	7
2.1. Hoạt tính sinh học của TNF và các thuốc ức chế TNF trong điều trị viêm thấp khớp và các bệnh tự miễn khác.....	8
2.2. Hoạt động của IL-1 trong các bệnh tự miễn và các liệu pháp ức chế IL-1.....	10
2.3. Chức năng của IL-6 và các liệu pháp ức chế IL-6.....	12
2.4. Liệu pháp dược sinh học ức chế hoạt động tế bào lympho T và B.....	13
II. XU HƯỚNG NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG DƯỢC SINH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TỰ MIỄN TRÊN CƠ SỞ SỐ LIỆU SÁNG CHẾ QUỐC TẾ	17
1. Tình hình đăng ký sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn theo thời gian:.....	17
2. Tình hình đăng ký sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn theo quốc gia:.....	18
3. Tình hình đăng ký sáng chế theo bảng phân loại sáng chế quốc tế IPC:.....	20
4. Tình hình đăng ký sáng chế về dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn ở Việt Nam:.....	21
III. CÁC HƯỚNG NGHIÊN CỨU VỀ DƯỢC SINH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TỰ MIỄN ĐANG ĐƯỢC THỰC HIỆN TẠI TRUNG TÂM CÔNG NGHỆ SINH HỌC TP.HCM	24
1. Nghiên cứu phát triển protein ức chế hoạt động của IL-33:.....	24
2. Nghiên cứu phát triển thuốc tương đương sinh học với Rituximab:.....	29

XU HƯỚNG ỨNG DỤNG LIỆU PHÁP DƯỢC SINH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TỰ MIỄN

I. TỔNG QUAN LIỆU PHÁP DƯỢC SINH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TỰ MIỄN

1. Tổng quan về cơ chế bệnh sinh và phương pháp điều trị một số bệnh tự miễn:

1.1. Tổng quan về cơ chế bệnh sinh của bệnh tự miễn:

Bệnh tự miễn là tình trạng bệnh lý xảy ra do bộ máy miễn dịch mất khả năng phân biệt các kháng nguyên bên ngoài và tự kháng nguyên. Tự kháng nguyên là thành phần của cơ thể, vì lý do nào đó trở thành vật lạ, tự kháng thể của cơ thể chống lại các tự kháng nguyên này làm bệnh tự miễn xảy ra.

Nhóm bệnh này có tác động đến 5 – 7% dân số toàn cầu, trong đó có 2/3 bệnh nhân là phụ nữ.

Có hơn 40 bệnh ở người có nguồn gốc từ tự miễn.

Bệnh có căn nguyên rất phức tạp. Có liên quan đến yếu tố di truyền, rối loạn trong điều hòa hoạt động miễn dịch và cả yếu tố môi trường.

Bệnh có thể xảy ra ở các cơ quan chuyên biệt hoặc trên phạm vi toàn cơ thể.

Bảng 1: Một số bệnh tự miễn xảy ra ở các cơ quan chuyên biệt

Cơ quan	Bệnh	Antigen	Cơ chế miễn dịch
Tế bào tuyến thượng thận	Bệnh Addison	Cytochrome P-450 antigens	Autoantibodies
Hồng cầu	Thiếu máu do hồng cầu li giải tự miễn	Protein màng hồng cầu	Autoantibodies
Tiểu cầu	Ban xuất huyết tiểu cầu tự phát	Antigen tiểu cầu	Autoantibodies
Dạ dày	Thiếu máu ác tính	Antigen tế bào thượng vị	Autoantibodies / T cells
Ruột non	Celiac sprue	Transglutaminase	Autoantibodies / T cells
Tuyến giáp	Viêm tuyến giáp Hashimoto Bệnh Graves	Antigen tế bào tuyến giáp Receptor hormone kích thích tuyến	Autoantibodies / T cells

		giáp	
Cơ	Nhuộc cơ	Acetylcholine receptors	Autoantibodies
Đảo thượng thận	Tiểu đường type 1	Antigen tế bào beta	T cells / antibodies
Tế bào gan	Viêm gan tự miễn	Antigen tế bào gan	T cells / antibodies
Tế bào ống mật	Xơ gan mật nguyên phát	pyruvate dehydrogenase complex protein	Autoantibodies/ T cells
Tim	Thấp khớp tin	Myocardial antigens	Autoantibodies
Thận/ Phổi	Goodpasture's syndrome	Basement membrane antigens	Autoantibodies

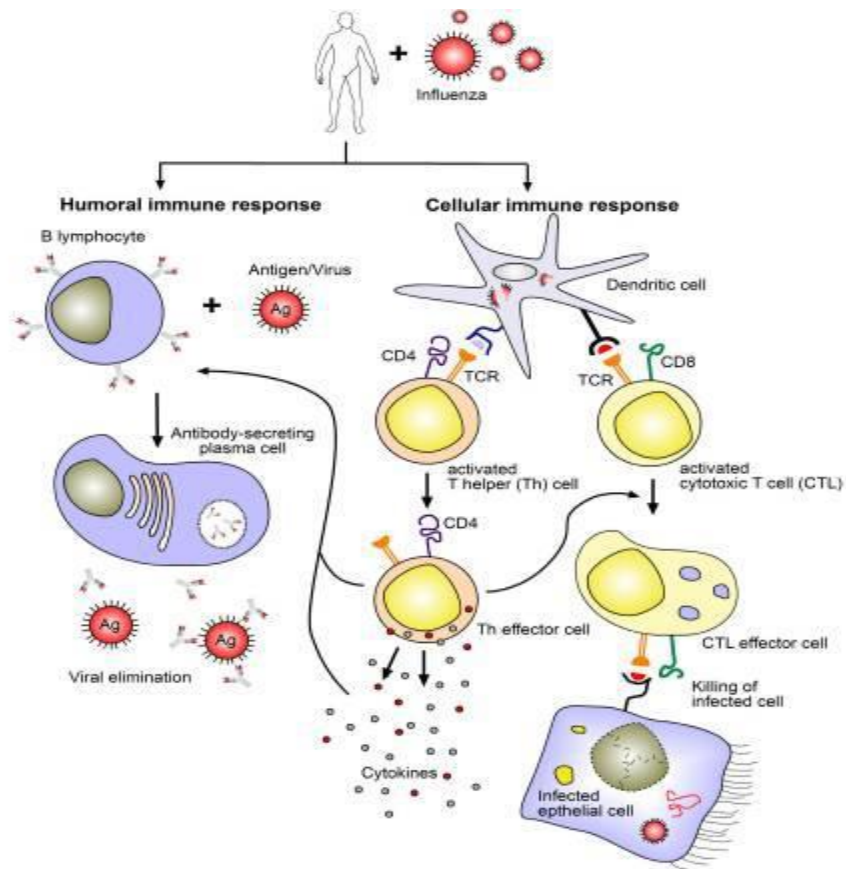
Bảng 2: Một số bệnh tự miễn xảy ra trên toàn cơ thể

Bệnh	Antigen	Cơ chế tự miễn chính
Viêm cứng khớp đốt sống	Đốt sống	Immune complexes
Đa xơ cứng	Não tủy	TH1 cells and TC cells, auto-antibodies
Viêm khớp dạng thấp	Mô liên kết, IgG	Auto-antibodies, immune complexes
Lupus ban đỏ hệ thống	DNA, nuclear protein, RBC and platelet membranes	Auto-antibodies, immune complexes
Bệnh cứng bì	Nuclei, heart, lungs, gastrointestinal tract, kidney	Auto-antibodies
Sjogren's syndrome	Tuyến nước bọt, gan, thận, tuyến giáp	Auto-antibodies

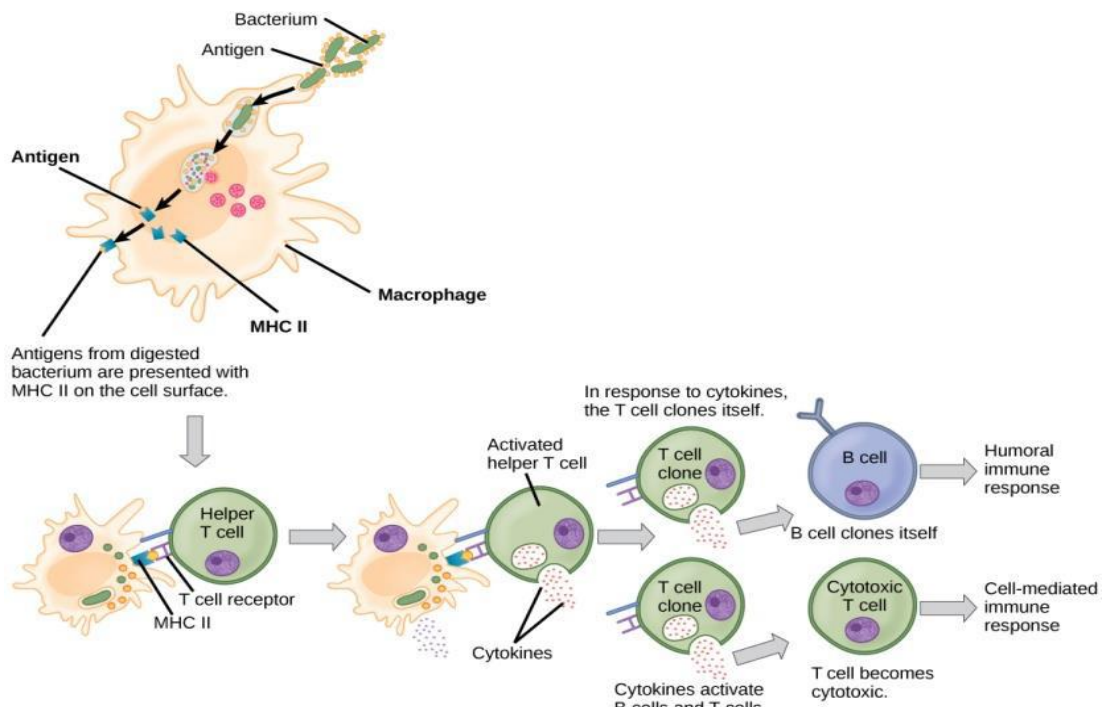
Nhìn chung có hai cơ chế gây ra tình trạng tự miễn: miễn dịch thông qua kháng thể và miễn dịch thông qua tế bào. Đây cũng chính là 2 cơ chế hoạt động bình thường của hệ miễn dịch bảo vệ cơ thể.

Miễn dịch thể dịch: khi có tác nhân lạ xâm nhập cơ thể, dòng tế bào B có thụ thể phù hợp sẽ bắt lấy kháng nguyên lạ và biệt hóa thành tế bào plasma tiết kháng thể đặc hiệu cho kháng nguyên. Kháng thể đặc hiệu này sẽ tương tác với kháng nguyên giúp đánh dấu tác nhân xâm nhiễm, hoạt hóa bổ thể, thu hút các tế bào khác của hệ miễn dịch đến tiêu diệt tác nhân xâm nhiễm hoặc kháng thể cũng có thể trực tiếp làm phân giải tác nhân nhiễm.

Miễn dịch tế bào: khi có tác nhân lạ xâm nhập cơ thể, tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp là dendritic cell sẽ bắt lấy kháng nguyên, phân giải và trình diện các đoạn peptide ngắn của kháng nguyên lên các phân tử MHC nhóm I và nhóm II trên bề mặt tế bào. Sau đó, tế bào dendritic cell tương tác và hoạt hóa tế bào T CD4 và T CD8. Tế bào T CD4 hoạt động sẽ kích hoạt tế bào B giúp tế bào biệt hóa thành tế bào plasma và nó cũng kích hoạt tế bào T CD8 giúp tế bào này biệt hóa thành tế bào gây độc. Tế bào T CD8 gây độc sẽ nhận diện tế bào cơ thể bị xâm nhiễm bởi virus và tiêu diệt chúng.



Hình: Cơ chế kích hoạt miễn dịch thể dịch và miễn tế bào



Hình: Cytokine đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch và tự miễn

Như vậy, về cơ bản đáp ứng miễn dịch thể dịch và miễn dịch tế bào trong điều kiện sinh lý bình thường và trong bệnh lý tự miễn có cơ chế hoạt động giống nhau. Nguyên nhân cơ bản gây ra bệnh tự miễn là do hệ miễn dịch của cơ thể nhìn nhận nhầm lẫn các yếu tố (protein, tế bào, mô...) của cơ thể là các tác nhân lạ nên đã phát động đáp ứng miễn dịch chống lại chính cơ thể.

Trong quá trình phát sinh đáp ứng miễn dịch thể dịch và tế bào, các cytokine được các tế bào bạch cầu tiết ra đóng vai trò hết sức quan trọng. Các cytokine này là yếu tố giúp các tế bào trao đổi thông tin với nhau, kích thích, hoạt hóa các tế bào chưa hoạt động trở nên hoạt động từ đó hình thành đáp ứng miễn dịch. Do vậy, ức chế hoạt động của các cytokine này có thể giúp ngăn chặn sự phát sinh – phát triển của 1 đáp ứng miễn dịch trong các bệnh tự miễn.

1.2. Phương pháp điều trị một số bệnh tự miễn:

Một số dạng bệnh tự miễn đã được ghi nhận trong y văn từ thời cổ đại và con người đã tìm tòi và sử dụng nhiều liệu pháp khác nhau để điều trị căn bệnh này. Có thể kể đến các thể hệ liệu pháp điều trị bệnh tự miễn như sau:

✓ Các cây thuốc như: Đương quy (*Angelica sinensis*), Lôi công đằng (*Tripterygium wilfordii*), Thiên ma (*Cimicifuga racemosa*), Nghệ (*Curcuma longa*), Nghệ tây (*Crocus sativus*)...

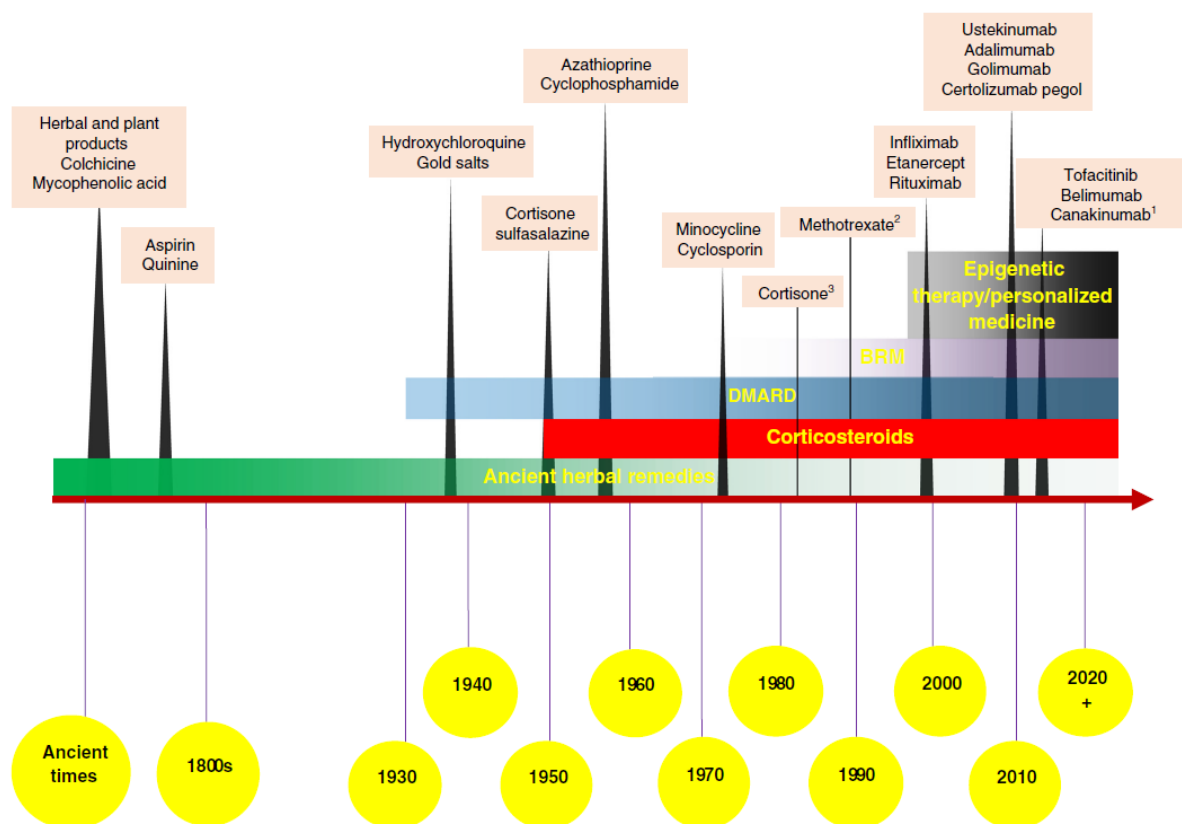
✓ Các hoạt chất từ cây thuốc: Aspirin, Quinine, Colchicine

✓ Thuốc kháng viêm không steroid (Non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAID): ibuprofen, naproxen, ketoprofen, tolmetin, ketorolac, diclofenac, piroxicam...

✓ Thuốc kháng viêm steroid: Cortisone, prednisone, prednisolone, dexamethasone, betamethasone...

✓ Thuốc kháng viêm khớp giải phóng chậm (Disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARD): Azathioprine, Chloroquine, Cycophosphamide, Cyclosporin, Methotrexate...

✓ Thuốc điều chỉnh đáp ứng sinh học (biological response modifier: BRM): là thế hệ thuốc mới nhất hiện nay cho hiệu quả điều trị bệnh tự miễn vượt trội với ít tác dụng phụ so với các thế hệ thuốc trước đây.



Hình: Lịch sử phát triển các thế hệ thuốc điều trị bệnh tự miễn

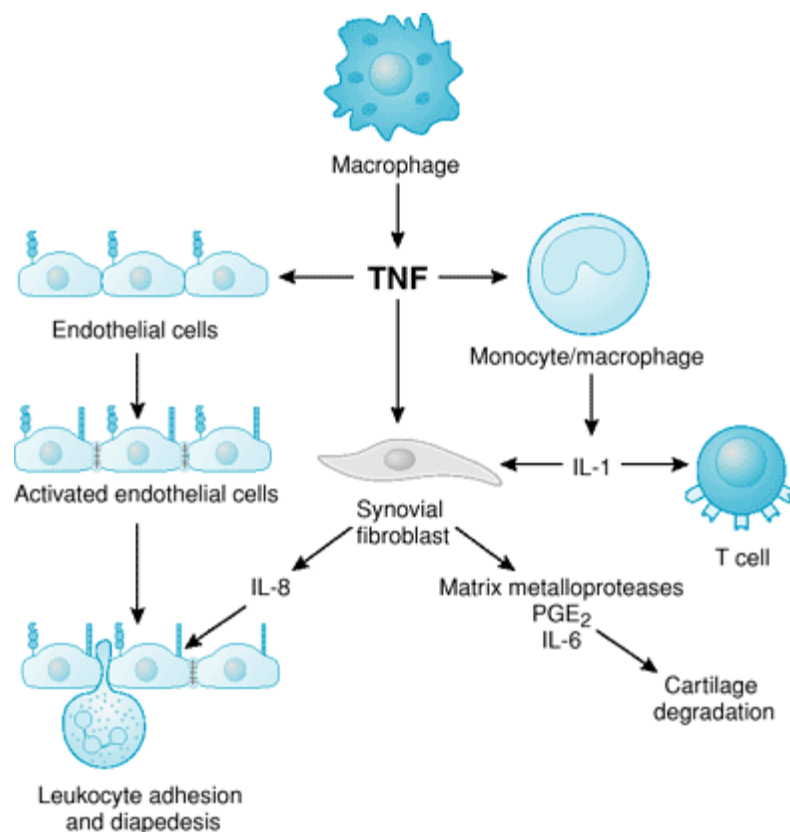
2. Giới thiệu liệu pháp dược sinh học hiện đại ứng dụng trong điều trị các bệnh tự miễn:

Các cytokine đóng vai trò quan trọng trong bệnh tự miễn. Liệu pháp dược sinh học hiện đại dựa trên những hiểu biết về cơ chế hoạt động của các cytokine

nhằm phát triển các protein tái tổ hợp có hoạt tính ức chế hoạt động của các cytokine này.

2.1. Hoạt tính sinh học của TNF và các thuốc ức chế TNF trong điều trị viêm thấp khớp và các bệnh tự miễn khác:

TNF- α (tumor necrosis factor) là một cytokine tiền viêm đóng vai trò quan trọng khởi sự đáp ứng viêm. TNF- α liên quan đến các bệnh tự miễn: viêm khớp dạng thấp, bệnh Crohn, viêm cứng khớp đốt sống, vẩy nến... Trong bệnh viêm khớp dạng thấp, TNF- α được tiết ra từ tế bào macrophage và tác động lên tế bào biểu mô thành mạch, tế bào monocyte, tế bào fibroblast ở khớp làm các tế bào này hoạt động và gây ra đáp ứng viêm dẫn đến thu hút nhiều tế bào miễn dịch khác đặc biệt là tế bào T vào vị trí viêm. Hoạt động của các tế bào và cytokine ở vị trí viêm dẫn đến thoái hóa sụn khớp.

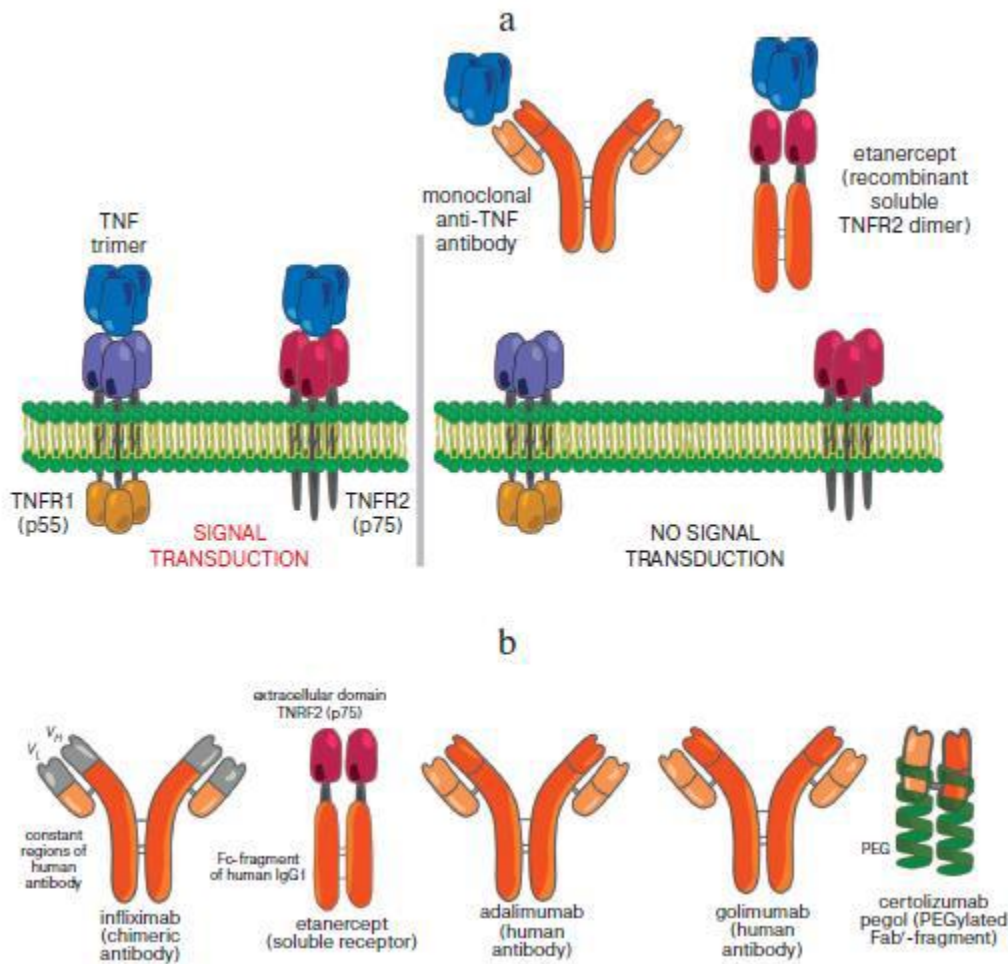


Hình: Sơ lược về vai trò của TNF- α trong bệnh viêm khớp dạng thấp

TNF- α được biểu hiện và tiết ra dịch ngoại bào ở dạng tự do tác động lên tế bào đích thông qua tương tác với thụ thể TNFR trên bề mặt tế bào. Để ức chế hoạt động của TNF- α , một số loại dược sinh học đã được phát triển hoạt động theo cơ chế bắt giữ TNF- α tự do ngăn chặn không cho TNF- α tương tác với thụ thể của nó trên tế bào đích. Hiện nay có 5 loại thuốc ức chế TNF- α được chỉ định dùng điều trị các bệnh tự miễn:

STT	Tên thuốc	Cấu trúc	Phối tử	Điều trị
1	Infliximab	Kháng thể đơn dòng dạng khảm	TNF	Bệnh Crohn, viêm loét ruột kết mạn, viêm thấp khớp, viêm cứng khớp đốt sống, viêm khớp vảy nến, vảy nến
2	Etanercept	TNFR2-Fc IgG1	TNF/LT α	Viêm thấp khớp, Viêm thấp khớp thiếu niên, viêm khớp vảy nến, viêm cứng khớp đốt sống, vảy nến
3	Adalimumab	Kháng thể đơn dòng người	TNF	Viêm thấp khớp, Viêm thấp khớp thiếu niên, viêm khớp vảy nến, bệnh Crohn, viêm cứng khớp đốt sống
4	Golimumab	Kháng thể đơn dòng người	TNF	Viêm thấp khớp, viêm khớp vảy nến, viêm cứng khớp đốt sống
5	Certolizumab pegol	Fab' của kháng thể người PEG hóa	TNF	Bệnh Crohn, viêm thấp khớp, viêm khớp vảy nến, viêm cứng khớp đốt sống

Trong đó Infliximab, Adalimumab, Golimumab là các kháng thể đơn dòng đặc hiệu cho TNF. Certolizumab pegol là vùng tương tác kháng nguyên (Fab') của kháng thể đơn dòng kháng TNF, protein này được PEG hóa để tăng thời gian tồn tại trong cơ thể. Etanercept là một protein lai có chứa vùng ngoại bào (vùng tương tác với TNF- α) của thụ thể TNFR2 và vùng bảo tồn của IgG1. Các protein này sẽ tương tác và bắt giữ TNF- α tự do nên ngăn chặn hoạt động gây viêm của cytokine này.



Hình: Cấu trúc và cơ chế hoạt động của các thuốc ức chế TNF- α

2.2. Hoạt động của IL-1 trong các bệnh tự miễn và các liệu pháp ức chế IL-1

IL-1 là họ cytokine tiền viêm đóng vai trò quan trọng khởi sự đáp ứng viêm. IL-1 liên quan đến các bệnh tự miễn: Viêm khớp dạng thấp, Hội chứng định kỳ liên quan đến cryopyrin, Gout, Đa xơ cứng. Trong viêm khớp dạng thấp, IL-1 hoạt hóa monocyte/macrophage làm các tế bào này hoạt động mạnh tiết ra nhiều chất gây viêm, IL-1 thúc đẩy sự tăng sinh của fibroblast làm tạo nên màng viêm mô hạt, hoạt hóa tế bào sụn (chondrocyte) và hủy cốt bào gây thoái hóa sụn và xương. Do vậy ức chế hoạt động của IL-1 là rất quan trọng trong điều trị viêm thấp khớp và các bệnh tự miễn khác.

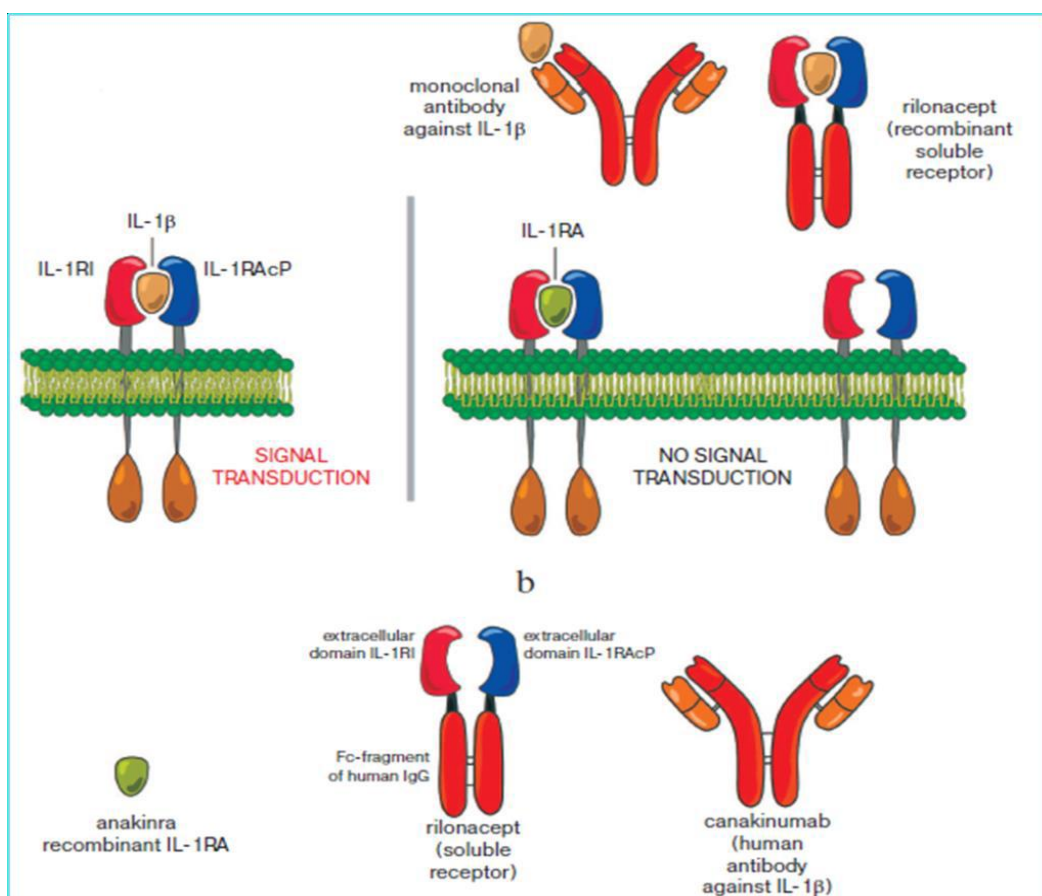
Hiện nay có 3 loại thuốc ức chế IL-1 đã được phát triển và thương mại hóa:

STT	Tên thuốc	Cấu trúc	Phối tử	Điều trị
1	Anakinra	IL-1Ra	IL-1R	Viêm thấp khớp, Hội chứng định kỳ liên quan đến cryopyrin

2	Rilonacept	IL-1R1 and IL-1RAcP -Fc IgG1	IL-1 α/β	Hội chứng định kỳ liên quan đến cryopyrin, Muckle-Wells
3	Canakinumab	Kháng thể đơn dòng người	IL-1 β	Hội chứng định kỳ liên quan đến cryopyrin, Muckle-Wells

IL-1 kích hoạt tế bào đích thông qua tương tác với thụ thể là IL-1R và đồng thụ thể là IL-1RAcP tạo nên phức hợp thụ thể, từ đó truyền tín hiệu vào bên trong tế bào. Anakinra có bản chất là IL-1RA (receptor antagonist) tái tổ hợp. IL-1RA có cấu trúc tương tự IL-1, là 1 thành viên của họ IL-1, nhưng protein này không hoạt hóa tế bào đích khi tương tác với thụ thể IL-1R và IL-1RAcP. Ngược lại, IL-1RA tương tác với thụ thể IL-1R lại ngăn không cho IL-1 kích thích tế bào đích nên protein này có hoạt tính điều hòa âm - ức chế hoạt động gây viêm của IL-1.

Rilonacept là protein lai chứa vùng ngoại bào của IL-1R1 và IL-1RAcP (vùng tương tác với IL-1) liên kết với vùng bảo tồn của IgG1. Canakinumab là kháng thể đơn dòng kháng IL-1 β . Hai thuốc Rilonacept và Canakinumab tương tác và bắt giữ IL-1 tự do nên ức chế hoạt động gây viêm của cytokine này.



Hình: Cấu trúc và cơ chế hoạt động của các thuốc ức chế IL-1

2.3. Chức năng của IL-6 và các liệu pháp ức chế IL-6:

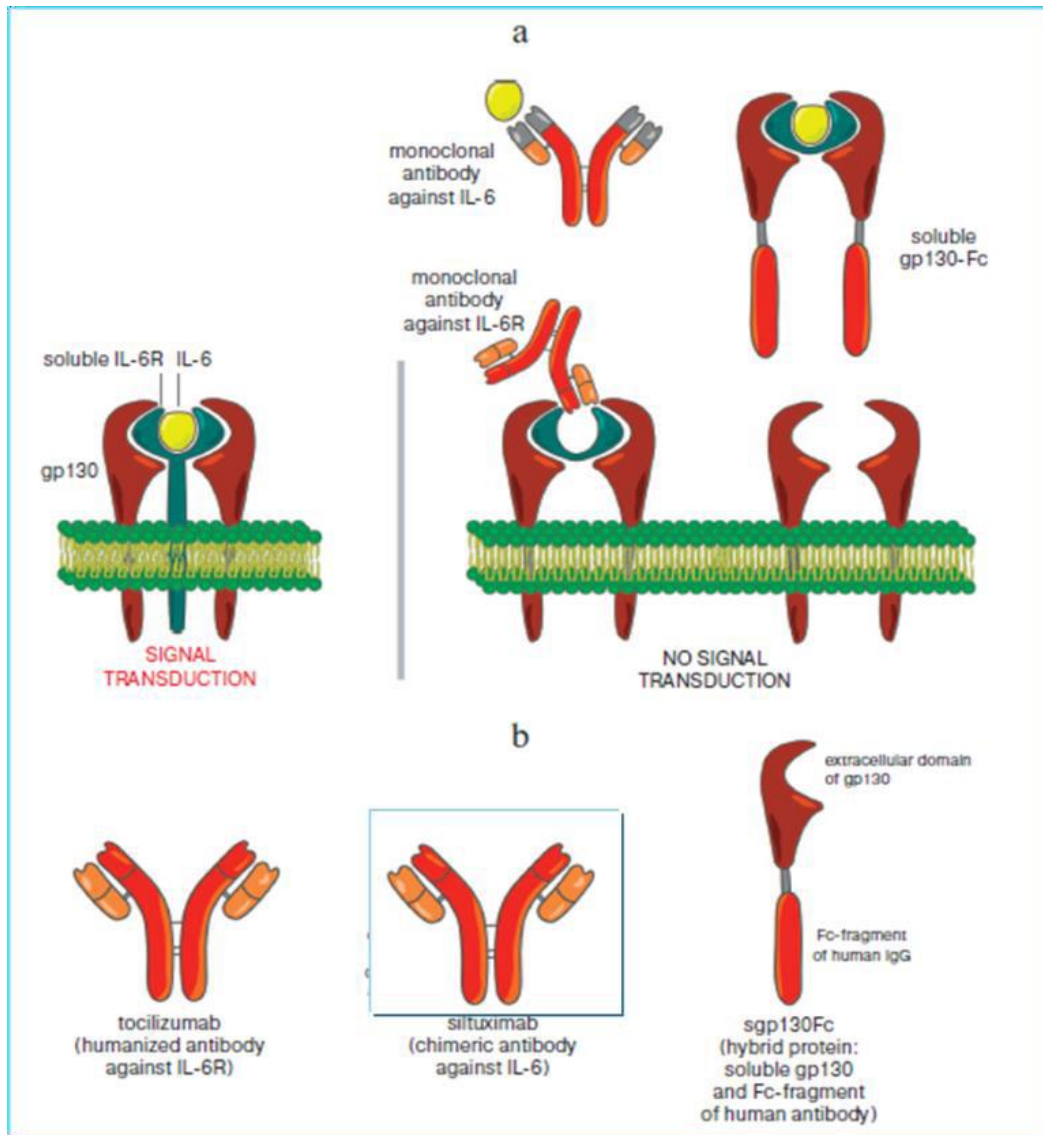
IL-6 là một cytokine có phổ hoạt động rộng đóng vai trò quan trọng trong sinh lý và bệnh lý

IL-6 cùng với TGF β hoạt hóa tế bào Th17 làm gia tăng mật độ tế bào bạch cầu hạt trung tính. IL-6 ức chế hoạt động của tế bào T điều hòa nên làm mất sự kiềm hãm đáp ứng miễn dịch. IL-6 hoạt hóa tế bào T CD4 từ đó kích hoạt tế bào B tạo kháng thể. IL-6 hoạt hóa fibroblast và hủy cốt bào gây thoái hóa sụn và xương. IL-6 kích hoạt neutrophile và macrophage gây nên sự hủy hoại mô ở vị trí viêm. IL-6 còn tác động kích thích tế bào gan tiết ra nhiều loại protein đáp ứng pha cấp. Tóm lại, IL-6 có nhiều hoạt động quan trọng trong phòng vệ cơ thể nhưng khi cytokine này hoạt động bất thường sẽ gây ra nhiều dạng bệnh tự miễn. IL-6 liên quan đến các bệnh tự miễn: viêm khớp dạng thấp, viêm thấp khớp thiếu niên, bệnh Crohn, viêm cứng khớp đốt sống... Hiện nay có một số loại thuốc được sinh học được phát triển để ức chế IL-6 ứng dụng trong điều trị các bệnh tự miễn. Nhiều thuốc trong số này đang ở cá giai đoạn thử nghiệm lâm sàng phase II.

STT	Tên thuốc	Cấu trúc	Phối tử	Điều trị
1	Tocilizumab	Kháng thể đơn dòng người	IL-6R	Viêm thấp khớp, viêm thấp khớp thiếu niên
2	Olokizumab	Kháng thể đơn dòng người	IL-6	Bệnh Crohn, Viêm thấp khớp, Lâm sàng phase II
3	Sarilumab	Kháng thể đơn dòng người	IL-6R	Viêm thấp khớp, viêm cứng khớp đốt sống, Lâm sàng phase II
4	Sirukumab	Kháng thể đơn dòng người	IL-6R	Viêm thấp khớp, lupus ban đỏ hệ thống, Lâm sàng phase II
5	sgp130Fc	sgp130-Fc IgG1	sIL-6R	Viêm thấp khớp, Lâm sàng phase I

IL-6 tác động kích thích tế bào đích bằng cách tương tác với thụ thể IL-6R và đồng thụ thể là protein gp130 trên bề mặt tế bào từ đó khởi phát con đường truyền tín hiệu vào trong tế bào. Hơn nữa, IL-6 còn có thể tương tác tạo phức với IL-6R dạng tự do, phức hợp này sau đó tương tác với gp130 trên bề mặt tế bào và hoạt hóa tế bào đó. Cơ chế này giúp cho IL-6 có thể kích thích cả các tế bào không biểu hiện IL-6R. Trong các thuốc ức chế IL-6, Tocilizumab, Sarilumab, Sirukumab là các kháng thể đơn dòng của người có ái lực với IL-6R. Olokizumab là kháng thể đơn dòng của người có ái lực với IL-6. Các kháng thể

này tương tác và bắt giữ IL-6 tự do hoặc tương tác và khóa IL-6R từ đó ngăn chặn IL-6 tác động kích thích tế bào đích. sgp130Fc là protein lai có chứa vùng ngoại bào của đồng thụ thể IL-6 gp130 kết hợp với vùng bảo tồn của IgG1. Protein sgp130Fc có thể tương tác với phức hợp IL-6 – IL-6R ở dạng tự do, từ đó ngăn không cho phức hợp này kích thích tế bào không có biểu hiện IL-6R.



Hình: Cấu trúc và cơ chế hoạt động của các thuốc ức chế IL-6

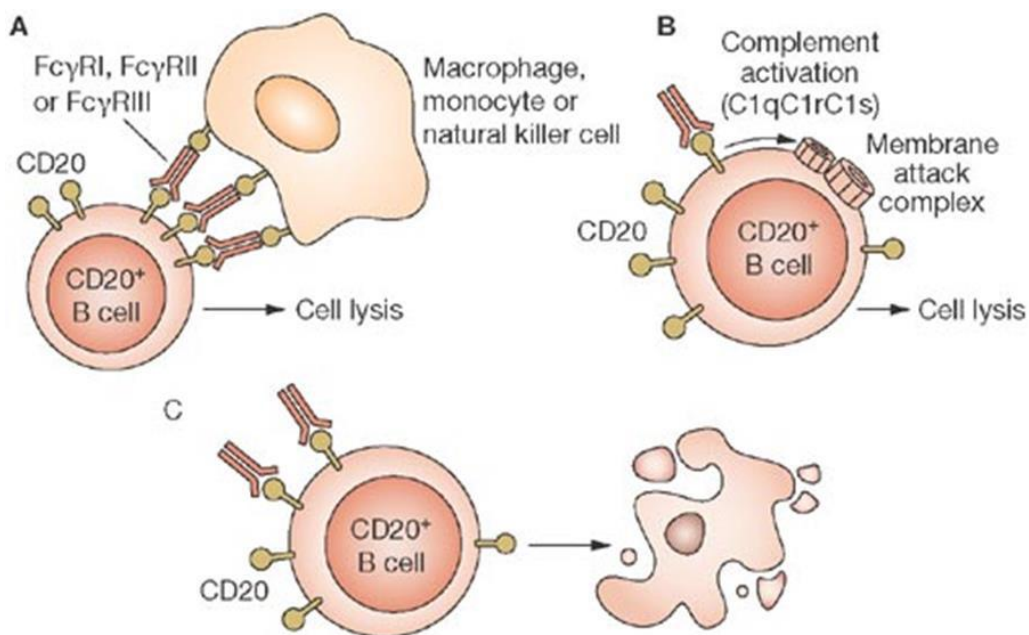
2.4. Liệu pháp dược sinh học ức chế hoạt động tế bào lympho T và B:

Lympho T và B đóng vai trò chủ đạo trong miễn dịch thể dịch và miễn dịch tế bào. Hoạt động của lympho T và B trong các điều kiện bất thường cũng là nguyên nhân gây nên các bệnh tự miễn. Do đó, lympho T và B cũng là mục tiêu được nhắm đến để điều trị bệnh tự miễn. Hiện tại có 4 loại thuốc dược sinh học ức chế lympho T và B được ứng dụng trong trị liệu:

STT	Tên thuốc	Cấu trúc	Phối tử	Điều trị
1	Rituximab	Kháng thể đơn dòng dạng khảm	CD20 B cell	Viêm thấp khớp, lupus ban đỏ hệ thống
2	Ofatumumab	Kháng thể đơn dòng người	CD20 B cell	Viêm thấp khớp
3	Epratuzumab	Kháng thể đơn dòng người	CD22 B cell	Lupus ban đỏ hệ thống, Sjögren's syndrome
4	Abatacept	CTLA-4 – Fc IgG1	CD80/86 APC	Viêm thấp khớp, viêm thấp khớp thiếu niên, Lupus ban đỏ hệ thống

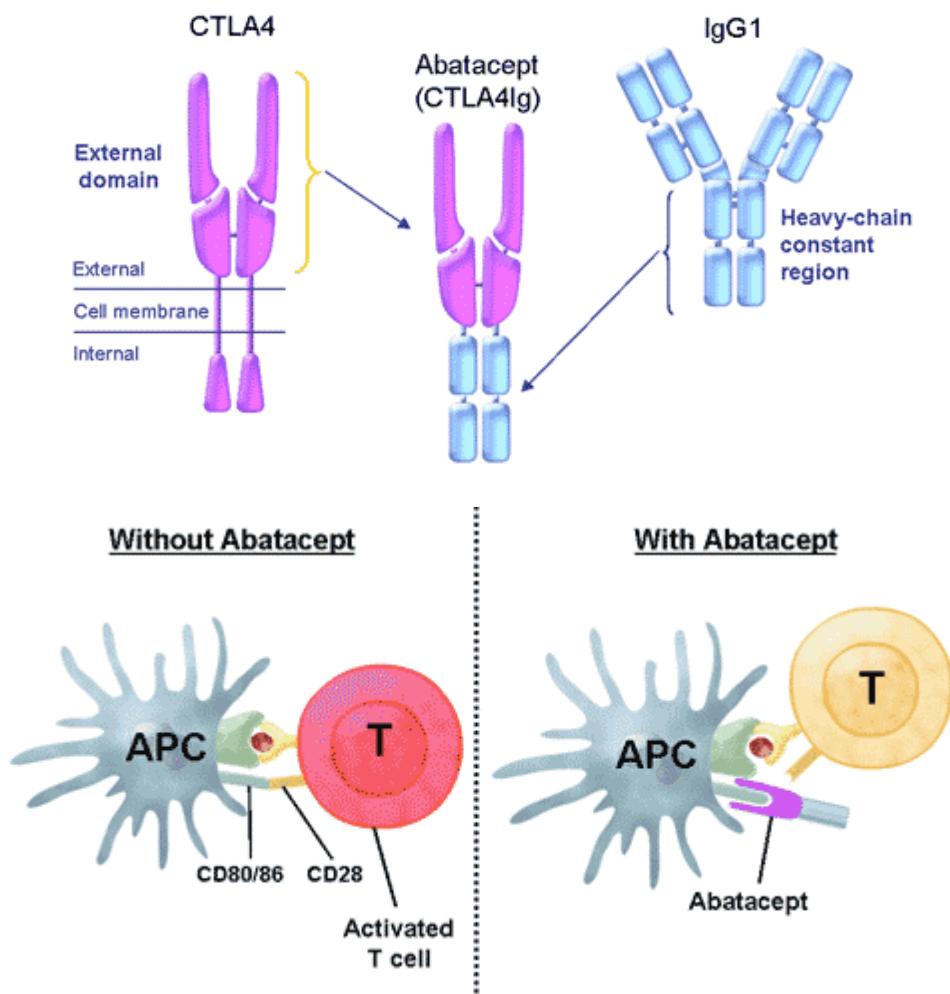
Trong đó Rituximab, Ofatumumab và Epratuzumab là các kháng thể đơn dòng đặc hiệu cho protein CD20 và CD22 trên bề mặt tế bào B. Các kháng thể này gây chết tế bào B theo 3 cơ chế:

- ✓ Đánh dấu tế bào B và huy động macrophage, tế bào giết tự nhiên đến để phá hủy tế bào B;
- ✓ Hoạt hóa bổ thể trên bề mặt tế bào B làm tế bào bị phân giải;
- ✓ Hoặc kháng thể gắn lên CD20 hoặc CD22 và trực tiếp cảm ứng apoptosis gây chết tế bào.



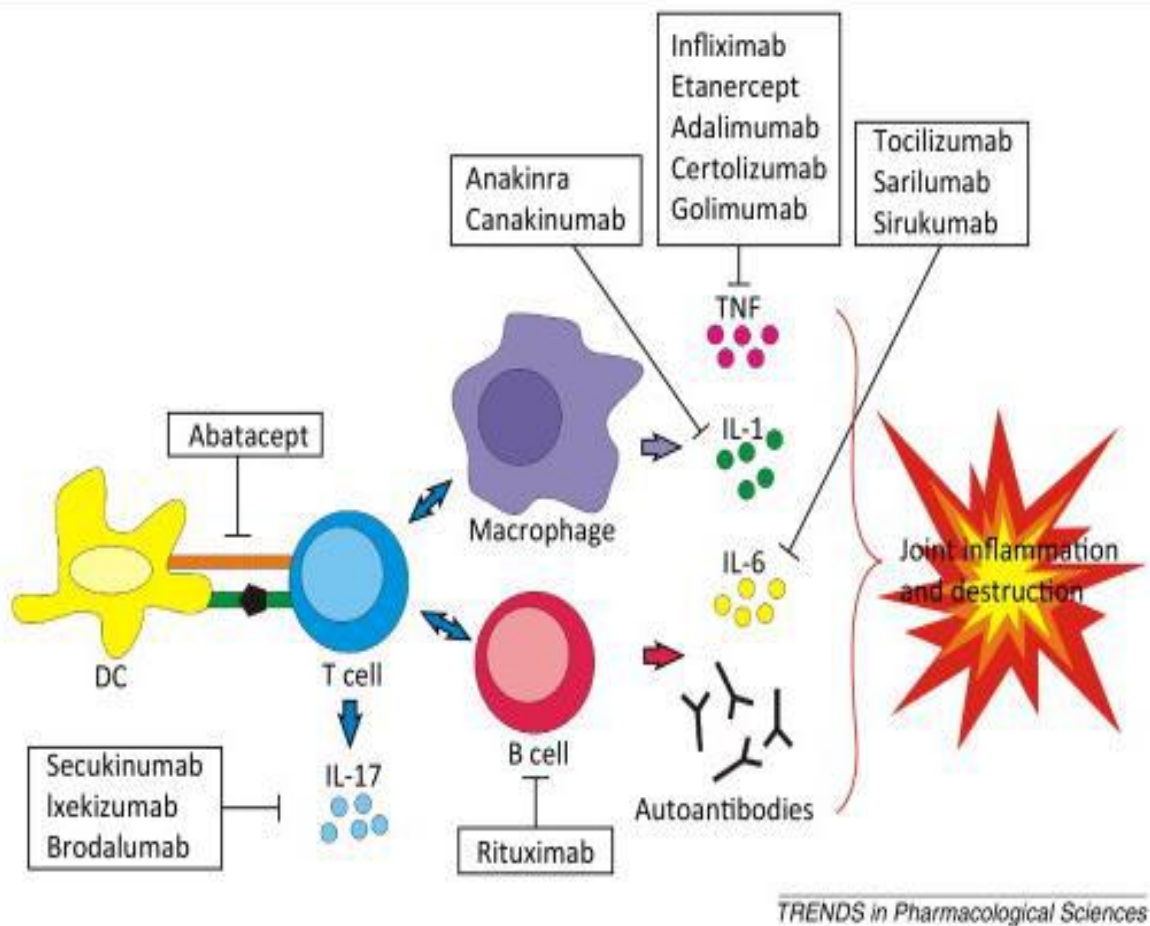
Hình: Cơ chế gây chết tế bào B của các kháng thể đơn dòng Rituximab, Ofatumumab và Epratuzumab

Thuốc ức chế hoạt động tế bào T là Abatacept. Đây là một protein lai có chứa vùng ngoại bào của protein CTLA4 và vùng bảo tồn của IgG1. CTLA4 có ái lực với các phân tử đồng kích thích CD80 – CD86 trên bề mặt tế bào trình diện kháng nguyên như Dendritic cell. Khi Abatacept được đưa vào cơ thể, nó sẽ tương tác với CD80-86 trên bề mặt tế bào trình diện kháng nguyên, ngăn không cho CD80-86 tương tác với CD28 trên bề mặt tế bào T vì vậy bất hoạt quá trình kích thích tế bào T bởi tế bào trình diện kháng nguyên. Bằng cơ chế trên Abatacept ức chế quá trình hoạt hóa tế bào T.



Hình: Cấu trúc và cơ chế hoạt động của Abatacept

Như vậy, có thể thấy rằng các thuốc dược sinh học là những liệu pháp điều trị các bệnh tự miễn mới nhất có hiệu quả điều trị tốt nhất với ít tác dụng phụ nhất hiện nay. Các thuốc này tác động vào nhiều giai đoạn khác nhau trong con đường gây viêm và thoái hóa mô. Để ức chế sự hoạt hóa tế bào T bởi tế bào Dendritic cell, Abatacept có thể được sử dụng. Ức chế hoạt động của tế bào B, các nhà lâm sàng có thể chỉ định Rituximab hoặc các kháng thể đặc hiệu CD20 – CD22 khác. Cuối cùng các thuốc dược sinh học ức chế cytokine gây viêm như TNF, IL-1, IL-6, IL-17 có thể được sử dụng để ức chế hiệu quả đáp ứng viêm và ngăn chặn quá trình thoái hóa mô.

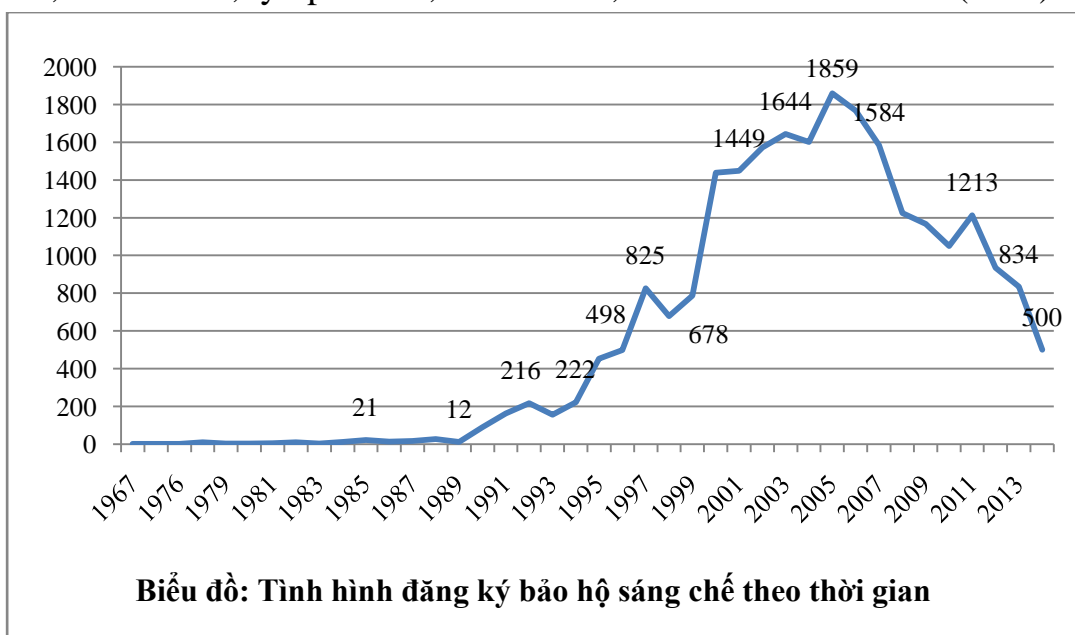


Hình: Tổng hợp các thuốc dược sinh học điều trị bệnh tự miễn hiện nay

II. XU HƯỚNG NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG DƯỢC SINH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TỰ MIỄN TRÊN CƠ SỞ SỐ LIỆU SÁNG CHẾ QUỐC TẾ

1. Tình hình đăng ký sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn theo thời gian:

Theo khảo sát tình hình đăng ký sáng chế dựa trên CSDL Thomson Innovation về ứng dụng dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn, hiện nay có khoảng hơn 24000 sáng chế đăng ký bảo hộ về vấn đề này. Đây là lượng sáng chế mà Trung tâm tiếp cận được khi tiến hành khảo sát các nhóm protein: Interferon, interleukin, lymphokine, chemokine, tumor necrosis factor (TNF).



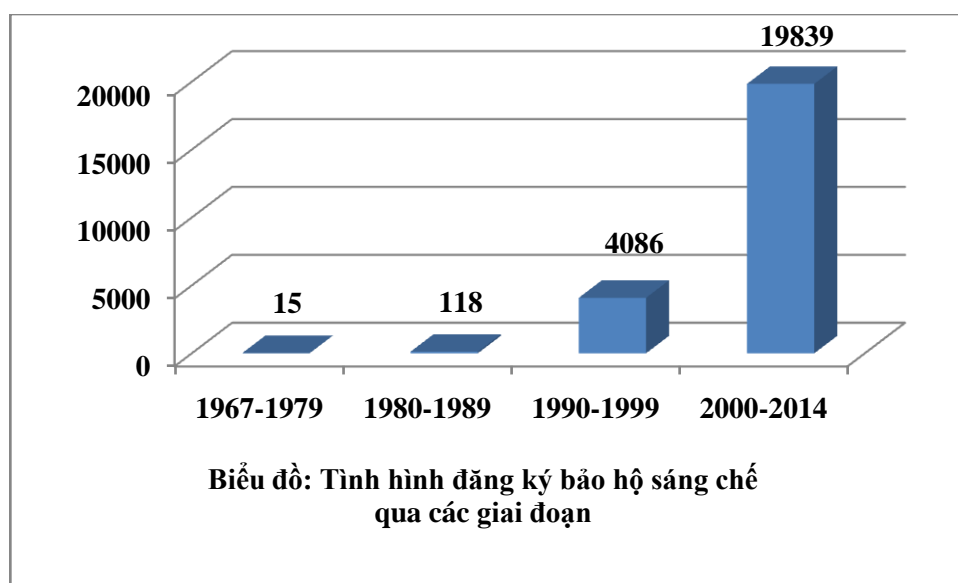
Vấn đề về dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn bắt đầu có sáng chế đăng ký bảo hộ từ thập niên 60. Tuy nhiên, đến cuối thập niên 70, mới bắt đầu có sự đăng ký sáng chế liên tục qua các năm.

Tình hình đăng ký sáng chế về ứng dụng dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn có xu hướng tăng dần theo thời gian, tập trung nhiều trong giai đoạn 2000-2011. Trong giai đoạn này, mỗi năm đều có hơn 1000 sáng chế nộp đơn đăng ký bảo hộ, cụ thể như sau:

Năm	Lượng sáng chế đăng ký bảo hộ
2000	1439
2001	1449
2002	1572
2003	1644
2004	1601
2005	1859

2006	1767
2007	1584
2008	1225
2009	1167
2010	1050
2011	1213

Nhìn qua các thập niên, có thể thấy rõ sự gia tăng lượng sáng chế theo thời gian.

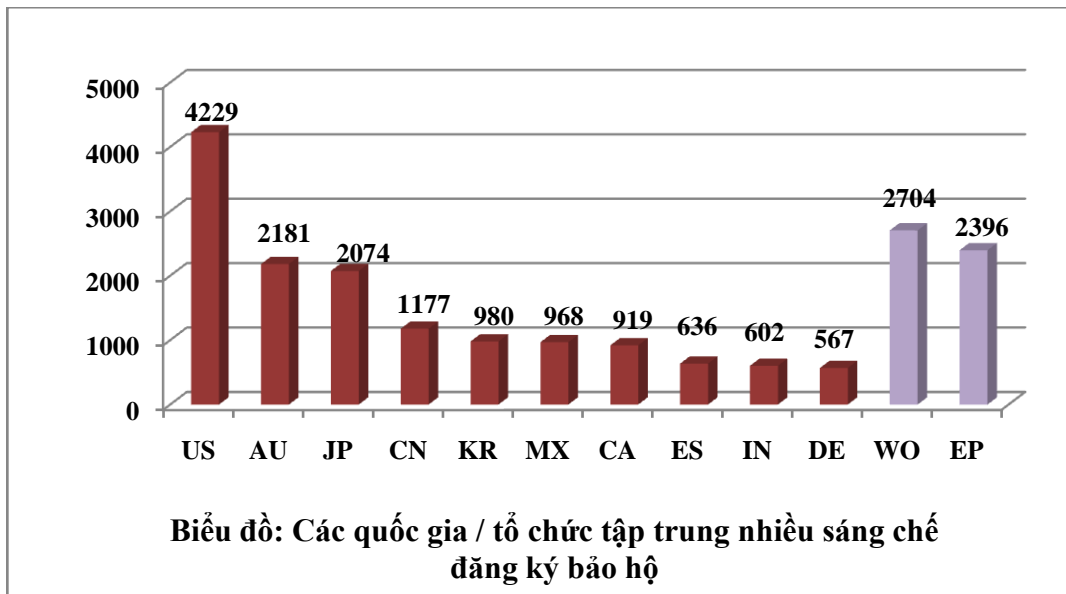


2. Tình hình đăng ký sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn theo quốc gia:

Theo CSDL Thomson Innovation, hiện nay sáng chế về dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn đang được nộp đơn đăng ký bảo hộ ở khoảng 51 quốc gia trên toàn thế giới. Trong đó, 10 quốc gia được các chủ sở hữu sáng chế nộp đơn đăng ký bảo hộ nhiều nhất là: Mỹ (US): 4229 SC, Úc (AU): 2181 SC, Nhật (JP): 2074 SC, Trung Quốc (CN): 1177 SC, Hàn Quốc (KR): 980 SC, Mexico (MX): 968 SC, Canada (CA): 919 SC, Tây Ban Nha (ES): 636 SC, Ấn Độ (IN): 602 SC, Đức (DE): 567 SC.

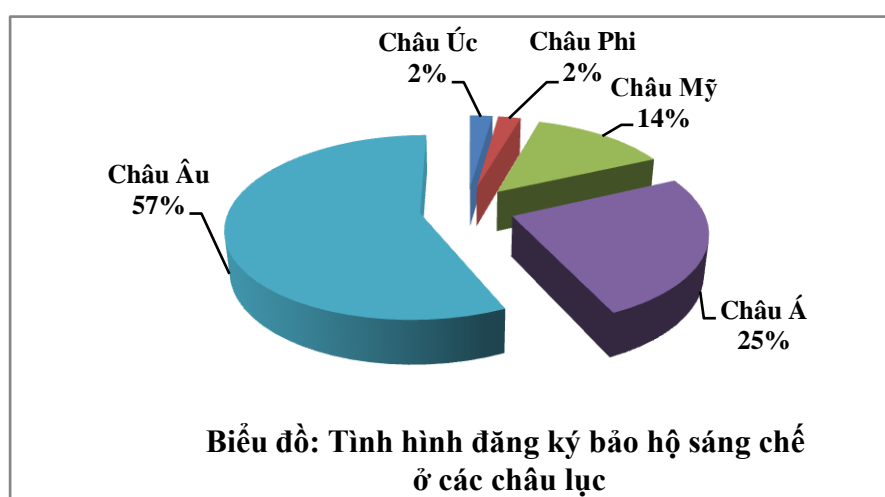
Tổ chức thế giới (WO): có 2704 sáng chế đăng ký bảo hộ

Tổ chức châu Âu (EP): có 2396 sáng chế đăng ký bảo hộ



Hiện nay, sáng chế về ứng dụng dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn đang được đăng ký bảo hộ ở các khu vực như sau:

- ✓ Khu vực châu Âu: chiếm 57% tổng lượng sáng chế đăng ký bảo hộ trên toàn thế giới.
- ✓ Khu vực châu Á: chiếm 25% tổng lượng sáng chế đăng ký bảo hộ trên toàn thế giới, bao gồm 11 quốc gia: Nhật, Trung Quốc, Hàn Quốc, Ấn Độ, Đài Loan, Singapore, Hong Kong, Philipine, Việt Nam, Malaysia, Indonesia,
- ✓ Khu vực châu Mỹ: chiếm 14% tổng lượng sáng chế đăng ký bảo hộ trên toàn thế giới.
- ✓ Khu vực châu Phi: chiếm 2% tổng lượng sáng chế đăng ký bảo hộ trên toàn thế giới.
- ✓ Khu vực châu Úc: chiếm 2% tổng lượng sáng chế đăng ký bảo hộ trên toàn thế giới.



3. Tình hình đăng ký sáng chế theo bảng phân loại sáng chế quốc tế IPC:

Bảng phân loại sáng chế quốc tế IPC (International Patent Classification) là hệ thống nhằm phân loại thống nhất tư liệu sáng chế trên phạm vi toàn thế giới. Mỗi sáng chế sẽ có 1 hay nhiều chỉ số phân loại dựa trên nội dung thông tin, giải pháp kỹ thuật mà sáng chế đó đăng ký bảo hộ.

Với hơn 24.000 sáng chế về dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn mà trung tâm tiếp cận được, khi đưa vào bảng phân loại sáng chế quốc tế IPC, nhận thấy có khoảng 100 chỉ số phân loại sáng chế IPC (group level).

Chúng tôi chọn ra 20 chỉ số phân loại sáng chế IPC (group level) có nhiều sáng chế nhất để tiến hành khảo sát, nhận thấy các sáng chế tập trung nhiều về một số hướng nghiên cứu sau:

✓ Ứng dụng dược sinh học trong việc điều chế dược phẩm chứa thành phần hoạt tính hữu cơ để điều trị các bệnh tự miễn (chỉ số phân loại A61K0031): lượng sáng chế chiếm 10% .

✓ Ứng dụng dược sinh học trong việc điều trị bệnh tự miễn liên quan đến rối loạn miễn dịch hoặc dị ứng (chỉ số phân loại A61P0037): lượng sáng chế chiếm 8%.

✓ Ứng dụng dược sinh học trong việc điều trị bệnh tự miễn liên quan đến việc giúp giảm đau, hạ sốt, chống viêm (chỉ số phân loại A61P0029): lượng sáng chế chiếm 8%.

✓ Ứng dụng dược sinh học trong việc điều chế dược phẩm điều trị bệnh tự miễn có chứa peptit (chỉ số phân loại A61K0038): lượng sáng chế chiếm 6%.

✓ Ứng dụng dược sinh học trong việc điều trị bệnh tự miễn có liên quan về xương (chỉ số phân loại A61P0019): lượng sáng chế chiếm 5%.

✓ Ứng dụng dược sinh học trong việc điều trị bệnh tự miễn có liên quan về đường hô hấp (chỉ số phân loại A61P0011): lượng sáng chế chiếm 5%.

✓ Ứng dụng dược sinh học trong việc điều chế dược phẩm điều trị bệnh tự miễn có chứa kháng nguyên, kháng thể (chỉ số phân loại A61K0039): lượng sáng chế chiếm 5%.

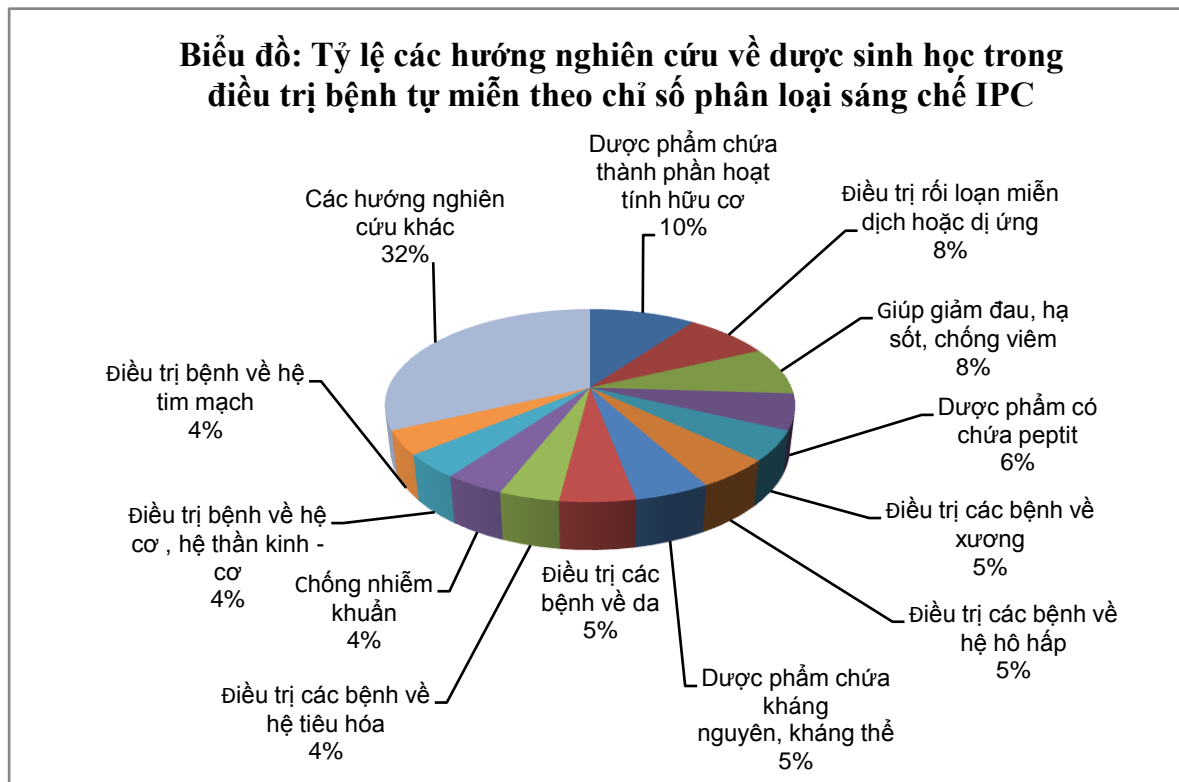
✓ Ứng dụng dược sinh học trong việc điều trị bệnh tự miễn có liên quan về da (chỉ số phân loại A61P0017): lượng sáng chế chiếm 5%.

✓ Ứng dụng dược sinh học trong việc điều trị bệnh tự miễn có liên quan về hệ tiêu hóa (chỉ số phân loại A61P0001): lượng sáng chế chiếm 4%.

✓ Ứng dụng dược sinh học trong việc điều trị bệnh tự miễn có liên quan về việc chống nhiễm khuẩn (chỉ số phân loại A61P0031): lượng sáng chế chiếm 4%.

✓ Ứng dụng dược sinh học trong việc điều trị bệnh tự miễn có liên quan về hệ cơ, hệ thần kinh-cơ (chỉ số phân loại A61P0025): lượng sáng chế chiếm 4%.

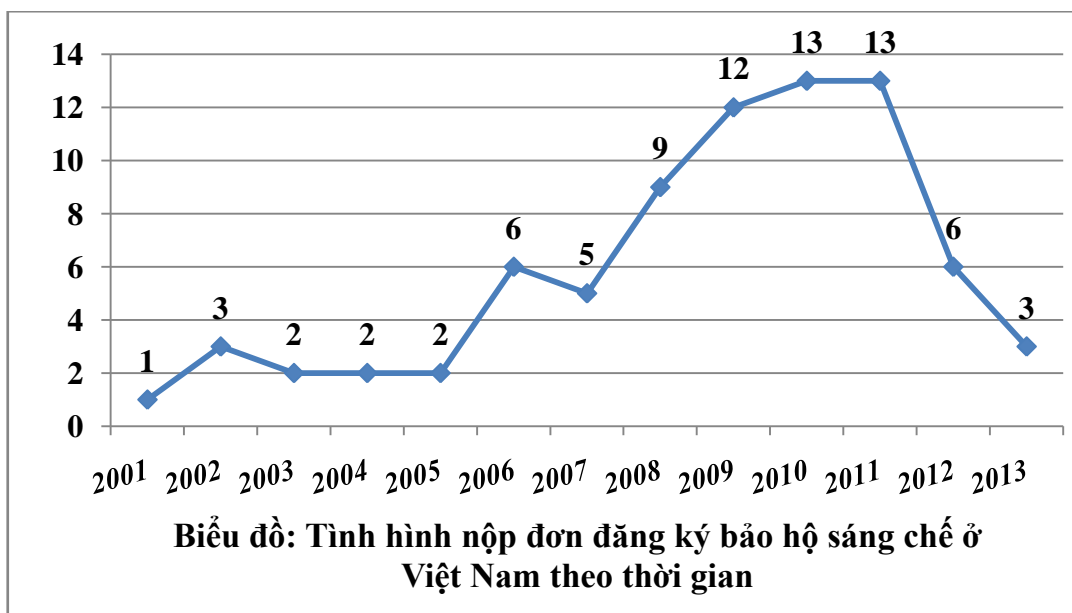
✓ Ứng dụng dược sinh học trong việc điều trị bệnh tự miễn có liên quan về hệ tim mạch (chỉ số phân loại A61P0009): lượng sáng chế chiếm 4%.



4. Tình hình đăng ký sáng chế về dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn ở Việt Nam:

Trong hơn 24.000 sáng chế đăng ký bảo hộ trên thế giới về dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn, có khoảng 77 sáng chế đăng ký bảo hộ tại Việt Nam trong khoảng thời gian 2001-2013.

Tình hình đăng ký bảo hộ sáng chế tại Việt Nam có xu hướng tăng liên tục từ năm 2007 đến năm 2011.



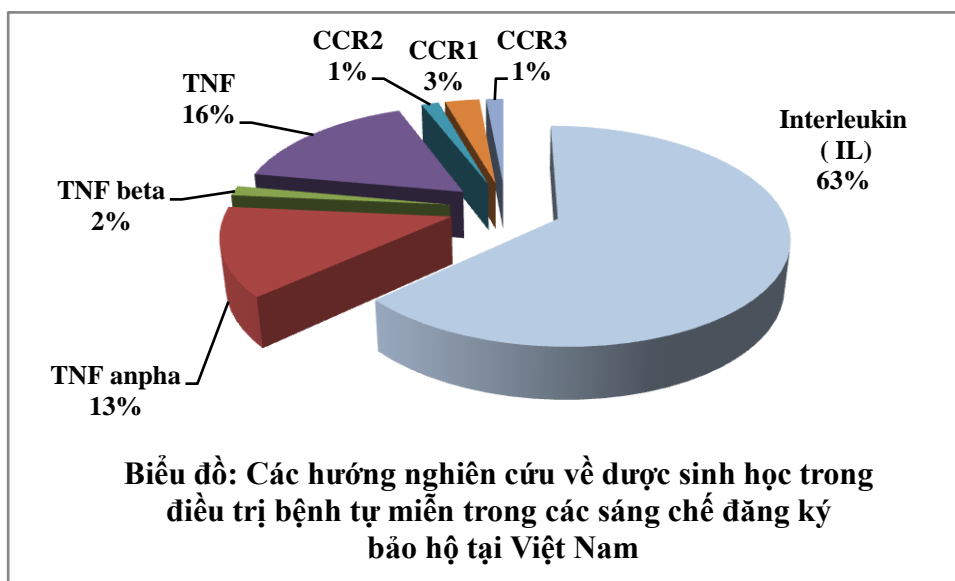
Trong 77 sáng chế đăng ký bảo hộ tại Việt Nam, các hướng nghiên cứu về dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn tập trung về:

✓ Hoạt động và liệu pháp ức chế các Interleukine trong việc điều trị bệnh tự miễn: chiếm 63% tổng lượng sáng chế. Trong đó, các sáng chế đề cập tới một số loại Interleukine, như:

Loại Interleukine	Số sáng chế
IL - 6	6
IL - 12	2
IL - 8	1
IL - 12	4
IL-23	4
IL-17	9
IL-13	7
IL-7	2
IL -25	2
IL-4	5
IL-36	1

✓ Hoạt động và liệu pháp ức chế Tumor necrosis factor (TNF) trong việc điều trị bệnh tự miễn: chiếm 30% tổng lượng sáng chế.

✓ Các nghiên cứu liên quan đến các thụ thể của cytokine trong việc điều trị bệnh tự miễn: chiếm 5% tổng lượng sáng chế.



Chủ sở hữu có nhiều sáng chế về dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn đăng ký bảo hộ tại Việt Nam đa phần đều là các công ty dược lớn, điển hình như:

✓ Boehringer Ingelheim International GMBH: là 1 trong 20 công ty dược phẩm hàng đầu thế giới, được thành lập từ năm 1885 tại Đức. Công ty có 137 chi nhánh hoạt động tại 47 quốc gia trên toàn thế giới. Công ty có 10 sáng chế về dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn đăng ký bảo hộ ở Việt Nam.

✓ Glaxo Group Limited: công ty dược phẩm của Anh, được thành lập vào năm 1935. Hiện nay, công ty tập vào các nhóm sản phẩm sản phẩm như: dược phẩm, dinh dưỡng thể thao, ... Công ty có 6 sáng chế về dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn đăng ký bảo hộ ở Việt Nam.

✓ AbbVie Inc: công ty dược phẩm được tách ra từ Abbott Laboratories vào năm 2013, chuyên nghiên cứu về dược sinh học. Công ty có 6 sáng chế về dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn đăng ký bảo hộ ở Việt Nam.

✓ Sanofi-Aventis: công ty dược phẩm của Pháp, thành lập năm 1973, chuyên về các sản phẩm dược phẩm kê toa, không kê toa và vắc-xin. Công ty có 5 sáng chế về dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn đăng ký bảo hộ ở Việt Nam.

✓ Abbott Laboratories: công ty của Mỹ chuyên về dược phẩm và các sản phẩm chăm sóc sức khỏe, như: thiết bị y tế, thiết bị chẩn đoán, sản phẩm dinh dưỡng. Công ty được thành lập vào năm 1888. Công ty có 4 sáng chế về dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn đăng ký bảo hộ ở Việt Nam.

III. CÁC HƯỚNG NGHIÊN CỨU VỀ DƯỢC SINH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TỰ MIỄN ĐANG ĐƯỢC THỰC HIỆN TẠI TRUNG TÂM CÔNG NGHỆ SINH HỌC TP.HCM

1. Nghiên cứu phát triển protein ức chế hoạt động của IL-33:

IL-33 thuộc họ cytokine tiền viêm IL-1 (IL-1 β , IL-1 α , IL-1Ra, IL-18, IL-33), được phát hiện vào năm 2005 [Schmitz-2005].

IL-33 có vai trò kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh và thích ứng để chống lại tác nhân xâm nhiễm.

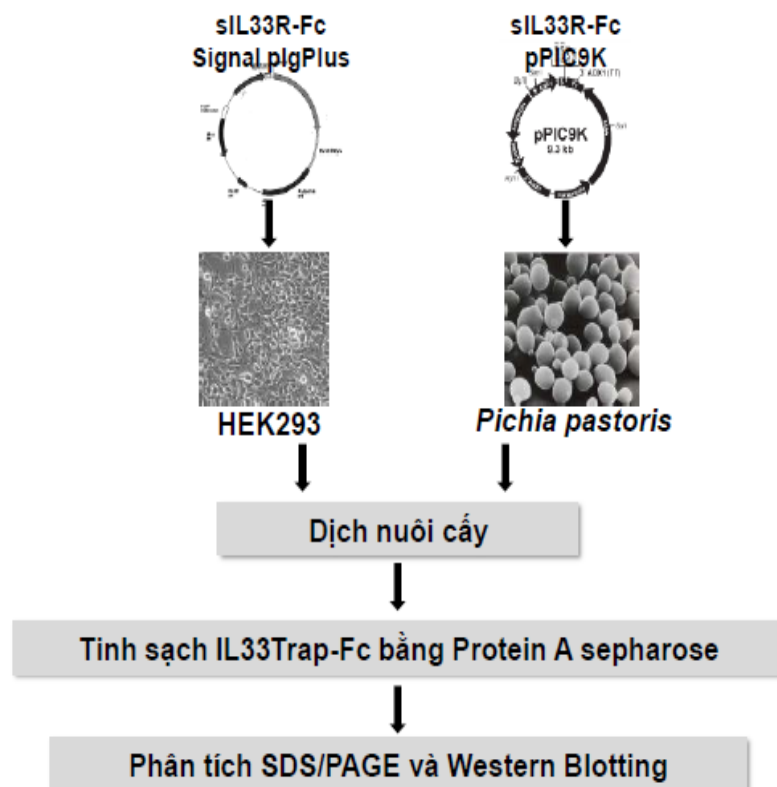
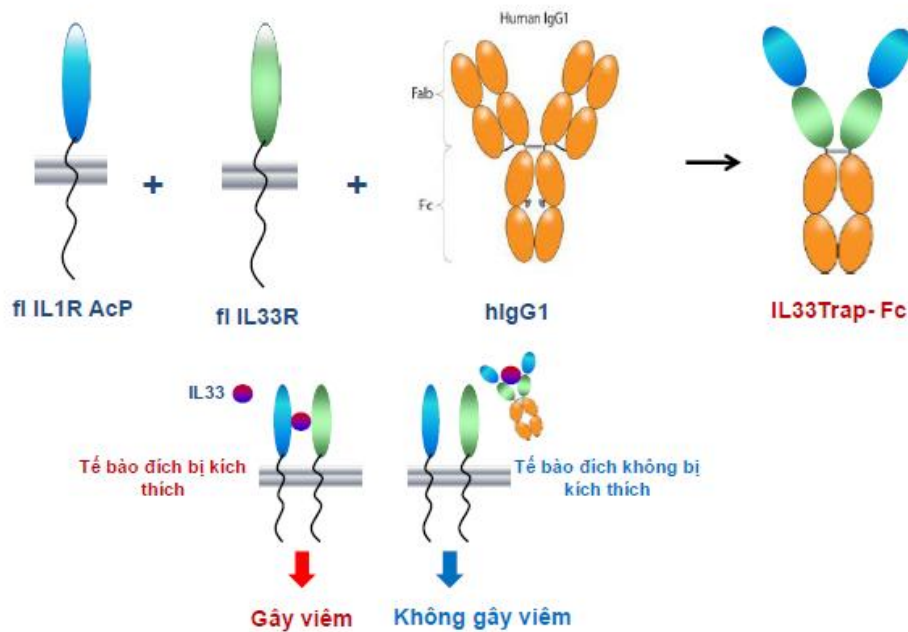
Tế bào tạo IL-33	endothelial cell, epithelial cell, keratinocyte, fibroblast
Tế bào đích IL-33	basophil, eosinophil, mast cell, natural killer cell, Th2 lymphocyte
Chất trung gian gây viêm	histamine, IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-5, IL-13, MCP-1

[Moulin-2007, Smithgall-2008, Xu-2008, Haraldsen-2009, Smith-2010]

IL-33 cũng đã được chứng minh là có liên quan đến nhiều bệnh viêm và tự miễn như viêm khớp dạng thấp, hen suyễn, viêm loét ruột kết mãn tính, sốc quá mẫn, viêm da dị ứng... Trên mô hình thực nghiệm cho thấy, khi ức chế IL-33 sẽ giảm thiểu triệu chứng của các nhóm bệnh này. Có thể xem đây là liệu pháp tiềm năng cho việc điều trị các bệnh như thấp khớp, hen suyễn, dị ứng quá mẫn...

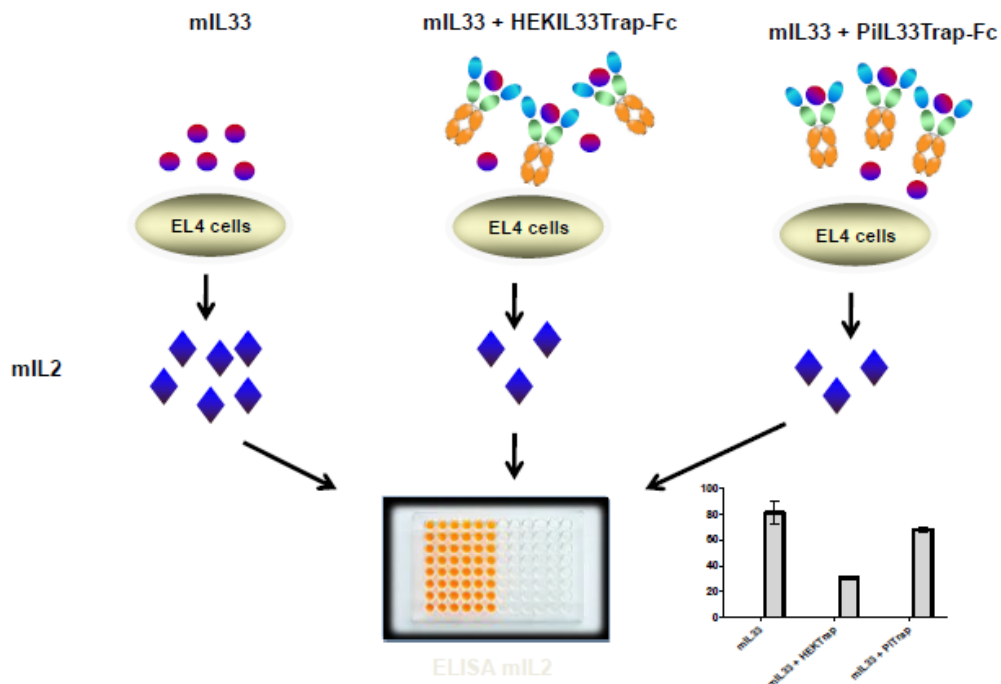


Nhằm ức chế hoạt động của IL-33, nhóm nghiên cứu tại Trung tâm Công nghệ Sinh học Tp.HCM đã phát triển protein tái tổ hợp IL-33 Trap. Protein này có chứa vùng ngoại bào của thụ thể và đồng thụ thể của IL-33 là IL33R và IL-1RAcP cùng với vùng Fc của IgG1. Protein IL-33 Trap đã được biểu hiện thành công trên hệ thống tế bào HEK293 và nấm men *Pichia pastoris*.

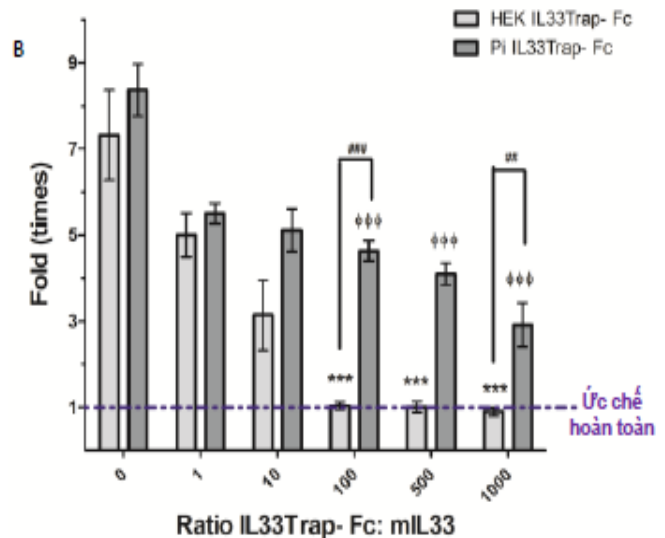


Protein IL-33 Trap đã cho thấy hoạt tính ức chế IL-33 trên mô hình tế bào in vitro.

Thử nghiệm trên tế bào EL-4

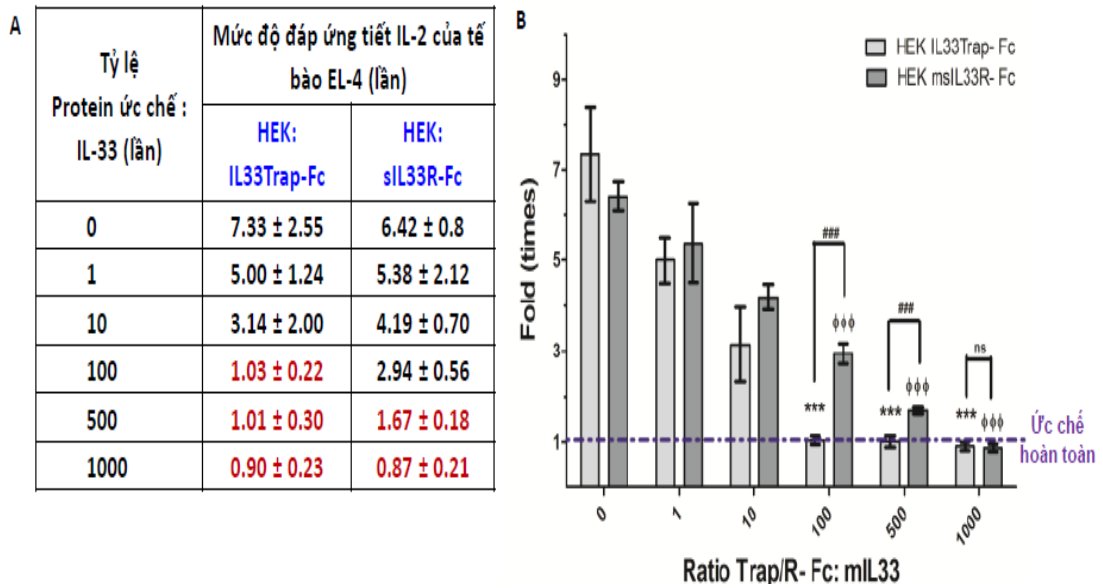


Tỷ lệ IL33Trap-Fc : IL-33 (lần)	Mức độ đáp ứng tiết IL-2 của tế bào EL-4 (lần)	
	HEK293: IL33Trap-Fc	Pichia: IL33Trap-Fc
0	7.33 ± 2.55	8.37 ± 1.49
1	5.00 ± 1.24	5.50 ± 0.60
10	3.14 ± 2.00	5.11 ± 1.22
100	1.03 ± 0.22	4.63 ± 0.57
500	1.01 ± 0.30	4.10 ± 0.62
1000	0.90 ± 0.23	2.92 ± 1.25



So sánh mức độ ức chế hoạt động mIL33 của msIL33Trap: Fc biểu hiện từ P. pastoris và HEK293 trên mô hình tế bào nuôi cấy EL-4.

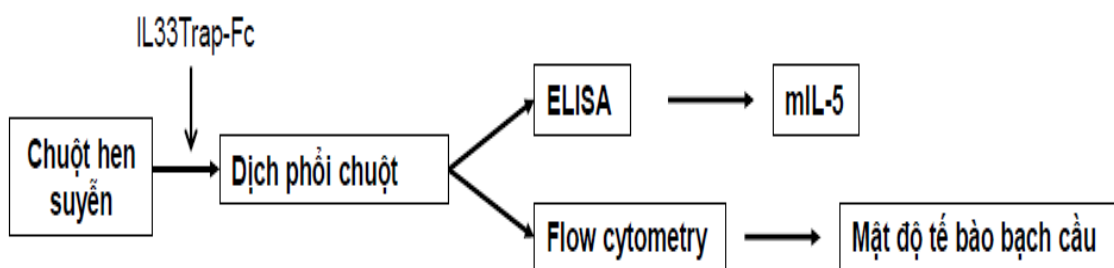
➔ Nhận thấy: IL33Trap-Fc biểu hiện từ nấm men P.pastoris có hoạt tính ức chế IL-33 yếu hơn so với HEK: IL33Trap-Fc trên mô hình tế bào in vitro



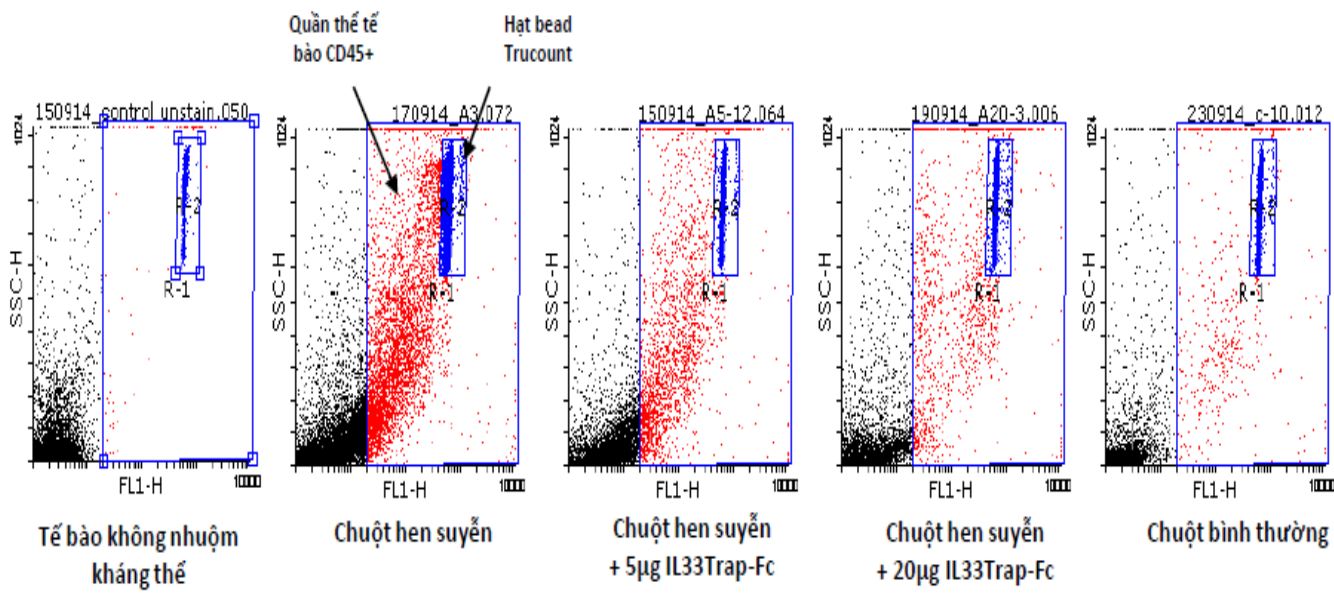
So sánh mức độ ức chế hoạt động mIL33 của msIL33Trap: Fc và sIL33R-Fc biểu hiện từ HEK293 trên mô hình tế bào nuôi cấy EL-4.

➔ Gắn thêm sIL1R-AcP vào phân tử sIL33R-Fc để tạo thành IL33Trap-Fc giúp tăng khả năng tương tác và bắt giữ IL33 của cytokine này

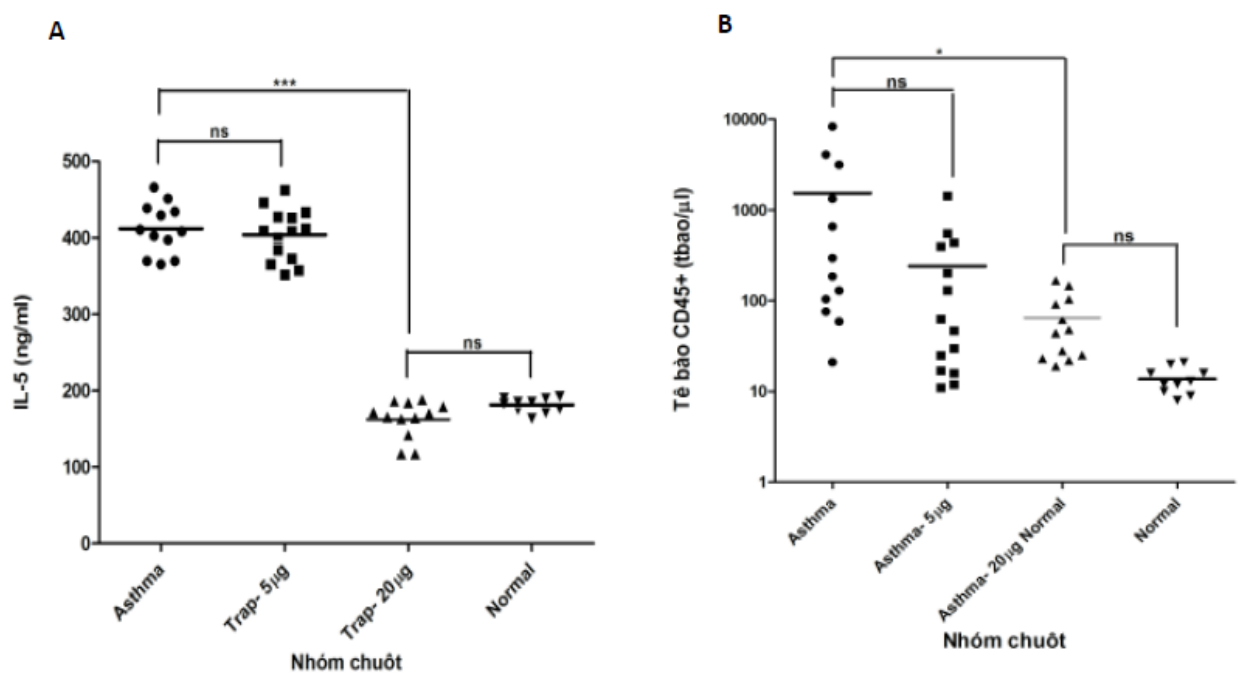
Khi thử nghiệm trên mô hình chuột hen suyễn cảm ứng bởi OVA, IL-33 Trap đã làm giảm đáng kể các dấu hiệu của bệnh ở chuột. Các kết quả đạt được đã bước đầu cho thấy protein IL-33 Trap có tiềm năng ứng dụng trong hỗ trợ điều trị các bệnh tự miễn và viêm. Các bước nghiên cứu tiếp theo trên protein này đang được thực hiện tại Trung tâm CNSH Tp.HCM.



Thử nghiệm trên mô hình chuột hen suyễn cảm ứng OVA



Kết quả phân tích FACS định lượng tế bào CD45+ trong dịch phổi chuột



Hoạt tính sinh học của IL33Trap-Fc trên mô hình chuột hen suyễn được đánh giá bằng chỉ tiêu nồng độ IL-5 (A) và mật độ tế bào bạch cầu (B) trong dịch phổi chuột

Nhận thấy: IL33Trap-Fc có hiệu quả cải thiện triệu chứng bệnh hen suyễn trên mô hình chuột

2. Nghiên cứu phát triển thuốc tương đương sinh học với Rituximab:

Rituximab là kháng thể đơn dòng dạng khảm người – chuột có ái lực với CD20 trên bề mặt tế bào B. Rituximab có tác dụng gây chết tế bào B nên được sử dụng để điều trị ung thư tế bào B và một số bệnh tự miễn. Do bản quyền sản xuất Rituximab đã hết hạn năm 2013 nên Trung tâm Công Nghệ Sinh học TP.HCM đã tiến hành nghiên cứu để phát triển thuốc tương đương sinh học với Rituximab. Trong đề tài này, kháng thể đơn dòng kháng CD20 có trình tự giống Rituximab sẽ được biểu hiện trên hệ thống tế bào động vật CHO. Kháng thể sau đó sẽ được tinh sạch và đánh giá hoạt tính sinh học có so sánh với thuốc gốc Rituximab.

Mục tiêu tổng quát của đề tài nghiên cứu tại Trung tâm Công Nghệ Sinh học TP.HCM: Tạo kháng thể dạng khảm kháng CD20 ở người có hoạt tính sinh học tương đương với sản phẩm thuốc Rituxan.

Mục tiêu cụ thể:

- Giai đoạn 1 (02/2015 – 03/2016): Tạo dòng tế bào CHO có khả năng biểu hiện kháng thể dạng khảm kháng CD20 (mhCD20Ab).
- Giai đoạn 2 (04/2016 – 08/2017): Thu nhận, thử nghiệm hoạt tính của mhCD20Ab.

Nội dung nghiên cứu:

- Nội dung 1 (2/2015 – 5/2015): Tạo plasmid biểu hiện kháng thể dạng khảm kháng CD20 của người (mhCD20Ab).
- Nội dung 2 (5/2015 – 5/2016): Tạo dòng tế bào CHO-DG44 có khả năng tiết mhCD20Ab.
- Nội dung 3 (5/2016 – 12/2016): Thu nhận, tinh sạch mhCD20Ab bằng phương pháp sắc ký ái lực.
- Nội dung 4 (1/2017 – 7/2017): Thử nghiệm hoạt tính của mhCD20Ab.