

Phát triển đàn gia cầm nhờ dược sinh học

✦ ANH THY

Ứng dụng dược sinh học, đặc biệt là interferon, phối hợp với vắc xin đặc hiệu là một trong những biện pháp hữu hiệu để bảo vệ và phát triển đàn gia cầm trong tình hình xuất hiện ngày càng nhiều dòng virus kháng thuốc trên gia cầm hiện nay.



Dược sinh học hay dược phẩm sinh học là những protein, acid nucleic (DNA, RNA, oligonucleotid) dùng để điều trị hoặc chẩn đoán và được sản xuất bằng công nghệ sinh học chứ không phải ly trích từ nguồn sinh học tự nhiên.

Những dược phẩm sinh học đầu tiên được Peter Lobban và cộng sự (Stanford University Medical School) sản xuất năm 1972. Tuy nhiên bản quyền sản xuất dược sinh học đầu tiên - insulin là sáng chế của Công ty Genentech vào năm 1978, sau đó được chuyển giao cho Công ty Eli Lilly. Tiếp theo insulin là hoóc môn tăng trưởng dùng cho trẻ em chậm lớn. Chất này trước đây được ly trích từ xác chết, sau đó vào năm 1981 Công ty Genentech đã sáng chế phương pháp tái tổ hợp và thương mại vào năm 1987. Kể từ đó đến nay, số lượng các dược phẩm sinh học ngày càng tăng.

Các chất dược sinh học chính có thể kể ra là yếu tố nhóm máu (blood factors), thuốc tan cục máu đông (thrombolytic agents), các hoóc môn (insulin, glucagon, gonadotrophins), tác nhân tạo máu, interferons- α , - β , - γ , sản phẩm gốc interleukin (Interleukin-2), vắc xin (kháng nguyên bề mặt hepatitis B), v.v...

Theo số liệu thống kê thì tổng trị giá các protein dược sinh học thế giới ước tính của năm 2010 khoảng 95 tỷ USD. Trong đó, thị trường một số dược phẩm sinh học chính là insulin (12 tỷ), somatropin (3 tỷ), hoóc môn tăng trưởng của người (3,1 tỷ), interferon alpha 2b (2,5 tỷ), interleukin (0,5 tỷ).

Interferon

Một trong các dược sinh học đang được sử dụng rộng rãi là interferon với doanh thu hàng năm khoảng 2,5 tỷ USD. Interferon được xem là cứu cánh cho các bệnh nan y do virus gây ra, thậm chí còn được xem là chất có thể ngăn ngừa một số bệnh ung thư.

Interferon được cho là do hai nhà vi trùng học Yasu-ichi Nagano và Yasuhiko Kojima của Đại học Tokyo phát minh vào năm 1954. Hai tác giả này khi đang nghiên cứu sự nhân lên của virus trên thỏ đã tình cờ phát hiện là virus đã bị ức chế ở vùng da trước đó đã được tiêm một loại virus đã bị bất hoạt bằng tia cực tím. Giả thuyết của họ là có một chất can thiệp "interfer" vào quá trình nhân lên của virus. Phát minh này đã được đăng trên tạp chí Journal de la Société de Biologie nhưng ít được biết đến lúc đó. Sau này có hai nhóm nghiên cứu độc lập khác là Alick Isaacs (người Anh), Jean Lindenmann (người Thụy sĩ) và nhóm của Monto Ho, thuộc Phòng Thí nghiệm John Ender cũng đã thực hiện thí nghiệm tương tự vào năm 1957 trên màng đệm túi niệu của trứng gà cho kết quả tương tự và đặt tên cho hoạt chất đó là "interferon" có nghĩa là tác nhân can thiệp "interfering factor". Từ đó chất gây ức chế quá trình phân chia của virus có tên là "interferon". Tuy nhiên, mãi đến năm 1980, gen mã hóa cho interferon mới được nhân dòng và sau đó được sản xuất đại trà vào năm 1987. Để làm tăng tính bền của interferon trong cơ thể bệnh

nhân, năm 2002, PEG-interferon do F. Hoffmann-La Roche sản xuất đã được đưa ra thị trường và đã giúp giảm đáng kể số lần phải tiêm cho bệnh nhân. Hiện tại Công ty Nanogene của Việt nam cũng đang sản xuất và thương mại sản phẩm tương tự.

Interferon có tác dụng chống virus ở bên trong tế bào, không có tác dụng chống virus bên ngoài tế bào; interferon không trực tiếp mà gián tiếp tác động lên virus. Khi tế bào bị virus tấn công thì tế bào đó tiết ra interferon "báo động". Những tế bào lân cận khi nhận được tín hiệu interferon sẽ lập tức tiết ra một số lượng lớn enzyme PKR (Protein Kinase R) để "ra lệnh" giảm tổng hợp protein, phá hủy ARN của cả virus và của chính tế bào. Đồng thời, interferon sẽ khởi động quá trình sản sinh hàng trăm protein được gọi là các gen kích hoạt sản sinh interferon (ISG) có khả năng kháng virus. Ngoài ra, interferon còn giảm thiểu sự lây nhiễm của virus bằng cách tăng hoạt tính của protein p53 dẫn đến cơ chế tự chết (apoptosis) của những tế bào bị nhiễm virus. Chức năng khác của interferons là tăng sự hiện diện của protein virus lên tế bào bạch cầu, giúp tăng khả năng miễn dịch toàn cơ thể; interferons gamma trực tiếp hoạt hóa những tế bào miễn dịch như đại thực bào, tế bào bạch huyết (lymphocyte). Đối với nhiều virus, hiệu lực chính của interferon là ức chế sự tổng hợp protein virus.

Interferon đóng vai trò là hàng rào bảo vệ đầu tiên của cơ thể chống lại

virus và sự phát triển bất thường của tế bào. Nhìn chung, Interferon có 7 hoạt tính sau: kháng virus, điều hòa miễn dịch, chống tăng sinh khối, kích thích sự biệt hóa tế bào, điều hòa sinh trưởng tế bào, giải độc, kháng đột biến. Từ 7 hoạt tính này, con người đã vận dụng vào việc bào chế các loại thuốc chữa bệnh an toàn và hiệu quả.

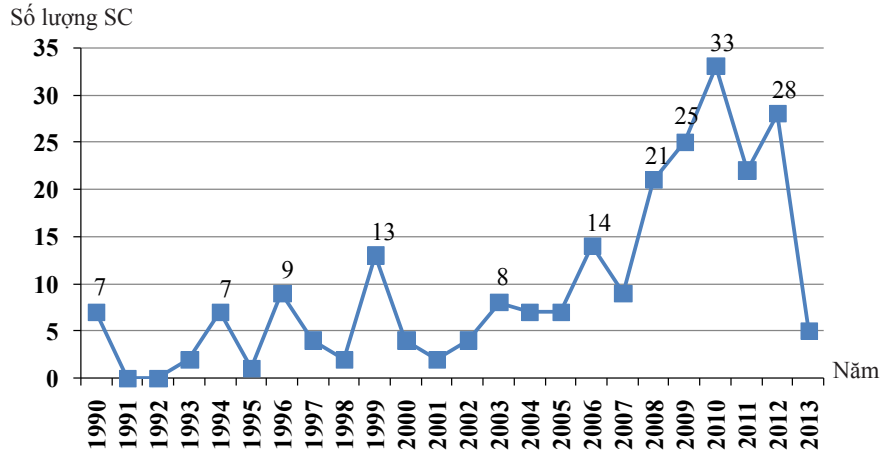
Trong chăn nuôi, tác dụng ngừa và chữa bệnh do virus gây ra của interferon đã được áp dụng rộng rãi và một trong những loại được nghiên cứu, sản xuất nhiều nhất là interferon gà. Ứng dụng nổi bật của interferon gà trong chăn nuôi là dùng để kháng bệnh tổng quát cho gà và sử dụng interferon gamma để giúp tăng trọng. Các nước đang chú trọng đến hướng ứng dụng này nhằm giảm thiểu việc sử dụng kháng sinh và thuốc tăng trọng trong chăn nuôi vốn gây ra nhiều hiệu ứng không mong muốn. Mặt khác, trong tình trạng các dòng virus cúm gia cầm mới xuất hiện ngày càng tăng, việc kết hợp vắc xin và interferon có thể giúp giảm thiểu sự bùng phát các đại dịch cúm gia cầm.

Được sinh học trong phòng và chữa bệnh gia cầm

Theo cơ sở dữ liệu sáng chế (SC) tiếp cận được, đầu thập niên 1990 đã có SC đăng ký về dược sinh học trong phòng, chữa bệnh cho gia cầm, đặc biệt là gà, tính đến 2013 thì có gần 240 SC đăng ký. Các đăng ký SC tăng dần theo thời gian và tăng mạnh trong giai đoạn 2008-2012 (BĐ1). SC lĩnh vực này được đăng ký bảo hộ nhiều ở Trung Quốc, Mỹ, Nhật, Hàn Quốc, Canada (BĐ2); thể hiện hai xu hướng chính là nghiên cứu và ứng dụng interferon và nghiên cứu và ứng dụng các protein tổng hợp khác như cytokine, interleukine, lymphokine, chemokine với tỷ lệ tương ứng là 66% và 34%.

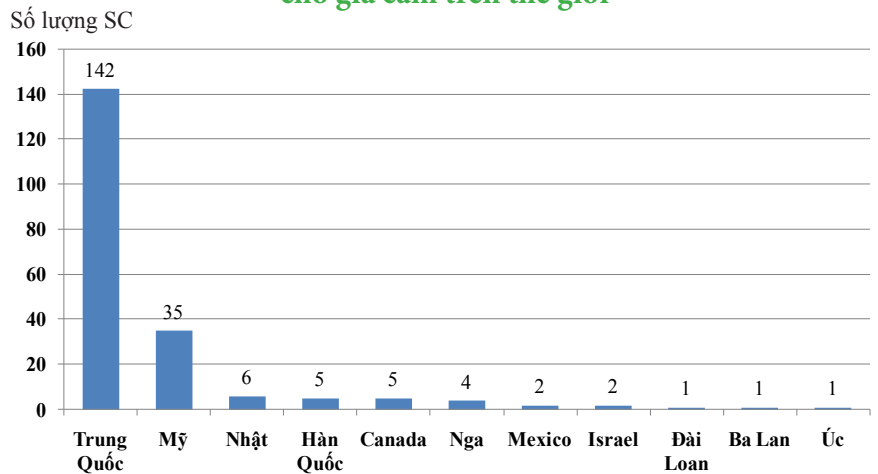
Nghiên cứu và ứng dụng interferon trong phòng và chữa bệnh cho gia cầm tính từ năm 1993 đến nay có 154 đăng ký SC, đặc biệt tăng cao trong khoảng năm 2008-2013 (BĐ3). Được biết SC đăng ký sớm

BĐ1: Phát triển đăng ký SC về nghiên cứu và ứng dụng dược sinh học trong phòng và chữa bệnh cho gia cầm



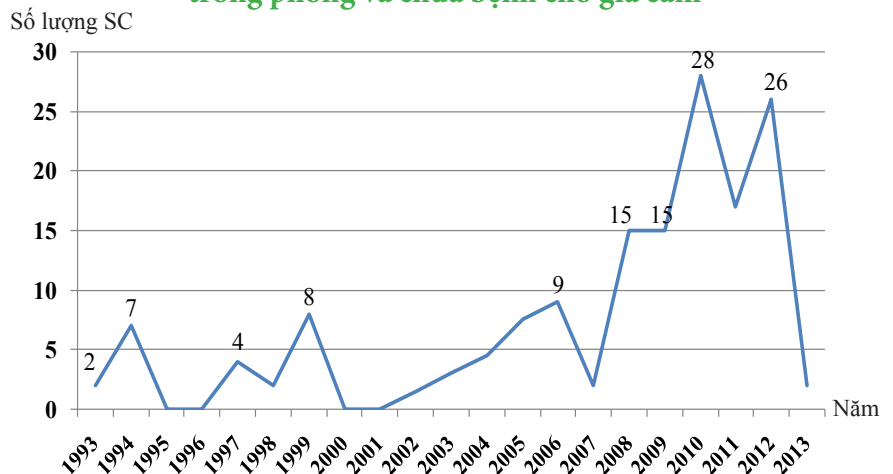
Nguồn: CCTT, Wipglobal.

BĐ2: Đăng ký SC về dược sinh học trong phòng và chữa bệnh cho gia cầm trên thế giới



Nguồn: CCTT, Wipglobal.

BĐ3: Phát triển đăng ký SC nghiên cứu và ứng dụng interferon trong phòng và chữa bệnh cho gia cầm



Nguồn: CCTT, Wipglobal.

nhất ở Mỹ vào năm 1993, để cập tới một đoạn gen mã hóa interferon gà và phương pháp sản xuất chúng. Trong 10 năm gần đây, SC về interferon trong phòng và chữa bệnh gia cầm mới có đăng ký bảo hộ ở các quốc gia khu vực châu Á, như Trung Quốc có SC đăng ký đầu tiên vào năm 2004, Nhật (2006), Hàn Quốc (2009). Trong khi đó, SC đăng ký ở Canada, Nga và Mỹ tập trung nhiều trong giai đoạn 1993-2002.

Trong 5 năm gần đây, các SC về sản xuất interferon trong phòng và chữa bệnh cho gia cầm hướng đến công nghệ vi sinh tái tổ hợp, phương pháp nhân giống, tạo đột biến, kỹ thuật di truyền... đăng ký đa số ở các quốc gia: Mỹ, Nga, Canada, Trung Quốc, Nhật, Hàn Quốc; phương pháp lên men, môi trường lên men để thu sinh khối, tách chiết interferon được đăng ký bảo hộ nhiều ở Trung Quốc và Mỹ.

...Tại Việt Nam

Trong xu thế hội nhập, Việt Nam cần nhanh chóng phát triển và ứng dụng dược sinh học để đưa công nghiệp chăn nuôi lên tầm thế giới. Nhiều đơn vị đã tham gia vào lĩnh vực này như Công ty TNHH Công nghệ sinh học dược NANOGEN đã nghiên cứu thành công quy trình

sản xuất interferon alpha tái tổ hợp dành cho thú y có tên thương mại là NAVET – INTERFERON, có mặt trên thị trường năm 2008. Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM đã triển khai nghiên cứu và đạt được những kết quả về interferon, đồng thời đưa ra hướng ứng dụng của dược sinh học này để phát triển ngành chăn nuôi của nước ta. Có thể kể đến các kết quả nghiên cứu đã đạt được như sau:

– Tạo inteferon alpha và gamma gà tái tổ hợp trên hệ thống Pichia pastoris: hai loại interferon gà được nhân dòng, chuyển nạp vào nấm men Pichia pastoris. Các dòng vi khuẩn chuyển gen tạo ra đã có thể sản xuất một lượng interferon ngoại bào ở mức cao, khoảng 1g inteferon/l môi trường. Interferon chỉ cần qua sơ chế là có thể sử dụng an toàn, giá thành sản xuất thấp.

– Interferon gà tăng tính kháng virus Gumboro và Newcastle của trên gà: thử nghiệm hoạt tính kháng virus Gumboro và Newcastle trên tế bào in vitro và trên gà con cho thấy kết quả rất tốt. Khi kết hợp 2 loại interferon rồi nhỏ mũi cho gà con trước hay sau khi nhiễm virus đều cho kết quả tốt. Hệ số sống sót tương đối (RPS: Relative Percent Survival)

của gà bị bệnh lên tới 80%. Điều đặc biệt là ngừa bệnh hay chữa trị cho gà đều có kết quả tốt.

– Interferon gà làm tăng khả năng đề kháng của vịt đối với virus viêm gan vịt: đối với interferon, đặc hiệu loài thường gây cản trở trên hiệu quả kháng virus khi sử dụng interferon của loài này cho loài khác. Tuy nhiên, do sự tương đồng cấu trúc của cùng một loại interferon trên các loài gia cầm khác nhau rất cao nên việc sử dụng interferon của loài này trên loài khác được cho là có hiệu quả. Ở nước ta, vịt là loại được nuôi nhiều thứ hai sau gà và những thử nghiệm sơ bộ sử dụng interferon gà kháng virus viêm gan cho vịt con ở Đồng bằng sông Cửu Long cho kết quả rất khả quan. Ngoài ra, kết quả về tăng trọng vịt sau 7 ngày thử nghiệm thể hiện rõ nét (38%) ở vịt cho uống interferon so với đối chứng. Kết quả này trùng với một số kết quả mà thế giới đã công bố.

Việt Nam đã sản xuất được interferon với giá thành rẻ để sử dụng vào chăn nuôi nhằm giảm thiểu nhiễm bệnh của gia cầm, làm chất tăng trọng sinh học an toàn thông qua khả năng giảm bệnh của gia cầm, cũng như có thể sử dụng interferon làm thuốc khu trú dịch cúm gia cầm. □

Bài viết được thực hiện trên cơ sở tài liệu của chương trình “Báo cáo phân tích xu hướng công nghệ” tháng 05/2014 tại Trung tâm Thông tin Khoa học và Công nghệ TP. HCM (CESTI) với chuyên đề “Chiến lược phát triển dược sinh học ứng dụng vào ngừa và chữa bệnh do virus gây ra trên gia cầm” với những báo cáo chuyên đề của TS. Nguyễn Quốc Bình – Phó Giám Đốc Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM và chuyên viên CESTI.

Chương trình “Báo cáo phân tích xu hướng công nghệ” được tổ chức thường xuyên tại CESTI với sự tham gia của các chuyên gia hàng đầu trong từng lĩnh vực và tài liệu phân tích được chuẩn bị chu đáo bởi các chuyên gia trong ngành và các chuyên viên khai thác thông tin, đặc biệt là khai thác thông tin sáng chế tại CESTI. Bạn đọc quan tâm tham dự chương trình “Báo cáo phân tích xu hướng công nghệ” liên hệ đăng ký tại phòng Cung cấp Thông tin, điện thoại: (08) 3824 3826.