

PHÁT TRIỂN VẮC-XIN HIỆU QUẢ CHO *Escherichia coli* SINH NỘI ĐỘC TỐ RUỘT

Escherichia coli sinh nội độc tố ruột (ETEC) là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tiêu chảy ở trẻ em tại các nước thu nhập thấp và trung bình (tiêu chảy ở trẻ em) và du khách quốc tế (tiêu chảy của khách du lịch).¹⁻² Các chủng ETEC tạo ra fimbrial không đồng nhất hoặc chất kết dính phi fimbrial (trong đó có > 25), gắn vi khuẩn vào các thụ thể để xâm nhập vào ruột non của con người và đưa các nội độc tố bền nhiệt và bền vững đến biểu mô ruột non để phá vỡ cân bằng nội môi làm tăng tiết dịch và tiêu chảy ra nước. Tiêm vắc-xin được coi là phương pháp thiết thực và hiệu quả nhất để ngăn ngừa tiêu chảy ETEC vì việc thực hiện các hệ thống vệ sinh và cung cấp nước uống an toàn, có thể ngăn ngừa tiêu chảy do ETEC và các mầm bệnh đường ruột khác không thể nhanh chóng đạt được đối với nhiều quốc gia bị hạn chế tài nguyên. Phát triển vắc-xin hiệu quả cho ETEC là ưu tiên của nhiều viện y tế công cộng, bao gồm cả WHO. Tuy nhiên, thách thức lớn trong việc phát triển vắc-xin ETEC hiệu quả là các chủng ETEC không đồng nhất về mặt miễn dịch.³⁻⁴ Một loại vắc-xin ETEC cần phải tạo ra khả năng miễn dịch của vật chủ để ngăn chặn sự xâm nhập, tối thiểu là sự xâm nhập của các chủng phổ biến nhất và để vô hiệu hóa độc tính của cả hai loại nội độc tố ruột. Cho đến nay, chưa có vắc-xin nào được phép sử dụng cho ETEC.

Trong *The Lancet Infectious Diseases*, Firdausi Qadri và các đồng nghiệp⁵ báo cáo về tính an toàn và khả năng miễn dịch của thử nghiệm pha 1/2 của một ứng cử viên vắc-xin ETEC bất hoạt toàn phần đường uống (ETVAX) đã được chứng minh là an toàn và gây miễn dịch ở người lớn, trẻ em và trẻ sơ sinh tại Bangladesh. Vắc-xin kết hợp bốn chủng *E. coli* tái tổ hợp sản xuất quá mức chất kết dính CFA/I, CS3, CS5 và CS6, trộn với một protein tái tổ hợp LCTBA, là một tiểu đơn vị lai B của độc tố nội sinh ruột chịu nhiệt và độc tố dịch tả.⁶ Các tác giả kết luận rằng ETVAX an toàn và dung nạp tốt ở trẻ 6 – 59 tháng tuổi khi dùng đường uống với một phần tư hoặc một nửa liều người lớn (1×10^{11} vi khuẩn và 1mg LCTBA), bằng chứng là sự lược bỏ các tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan đến điều trị ở những người tham gia trong thời gian nghiên cứu. Các tác dụng phụ nghiêm trọng hơn mức độ nhẹ là nôn và sốt. Nôn mửa chỉ xảy ra ở các nhóm vắc-xin, hầu hết là nhẹ (chỉ ở mức vừa phải khi dùng liều lớn nhất) và có liên quan thuận nghịch với tuổi của trẻ và liều vắc-xin. Nhiều nhất là có 1 trẻ trong mỗi nhóm vắc-xin bị sốt, với tần suất không khác biệt đáng kể so với nhóm dùng giả dược.

Nghiên cứu cho thấy ETVAX là miễn dịch, và khả năng miễn dịch phụ thuộc vào độ tuổi. Trẻ em 12 – 59 tháng tuổi được tiêm $2\frac{1}{2}$ hoặc một phần tư liều vắc-xin mà không có hoặc

chỉ có một nửa liều đơn nội độc tố ruột không bền nhiệt bị đột biến kép (dmLT) như một chất bổ trợ cho sự gia tăng đáng kể các kháng thể IgA do tế bào lympho tiết ra (ALS) nhắm vào cả năm loại kháng nguyên vắc-xin (CFA / I, CS3, CS5, CS6 và LTB). Ngược lại, trẻ em 6 – 11 tháng tuổi có phản ứng ALS và IgA trong phân (IgA bài tiết) đáng kể chỉ có ba kháng nguyên (CFA/I, CS3 và LTB). Phản ứng IgA và IgG huyết tương với LTB đã được phát hiện trong tất cả các nhóm vắc-xin, trong khi phản ứng IgA huyết tương với các yếu tố nội tại chỉ được phát hiện ở trẻ tiêm chủng trên 12 tháng tuổi và chỉ cho hai loại kháng nguyên (CFA/I và CS3); không phát hiện IgA huyết tương đặc hiệu với chất kết dính ở trẻ em 6 - 11 tháng tuổi. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng dmLT bổ trợ không liên quan đến tác dụng phụ và nó cải thiện động lực học của các phản ứng IgA trong phân với các kháng nguyên vắc-xin.

ETVAX dường như là sự tiến bộ của một ứng cử viên vắc-xin bị khai tử trước đó có tên rCTB-CF,⁷ nó gây ra phản ứng miễn dịch đặc hiệu với kháng nguyên ở trẻ em Bangladesh⁸ ² nhưng yếu hoặc không có tác động chống tiêu chảy ETEC ở trẻ em Ai Cập.¹⁰ Bằng cách sử dụng *E coli* tái tổ hợp các chủng sản xuất quá mức bốn chất kết dính ETEC, ETVAX không gây ra tác dụng độc hại liên quan đến rCTB-CF và đã cải thiện khả năng miễn dịch đặc hiệu của kháng nguyên. Dữ liệu động lực từ nghiên cứu này sẽ đưa ETVAX tiến tới các thử nghiệm hiệu quả. Mặc dù hiệu quả của ETVAX chống tiêu chảy ETEC ở trẻ em tại các vùng ETEC đặc hữu vẫn chưa được chứng minh làm một số lo ngại vẫn còn tồn tại. Đầu tiên, ETVAX chỉ nhắm mục tiêu bốn (trong số > 25) chất kết dính ETEC và khả năng miễn dịch chống dính được tạo ra để bảo vệ chống lại các chủng tương đồng nhưng có lẽ không chống được các chủng ETEC phổ biến và độc hại khác tạo ra các chất dính không đồng nhất. Thứ hai, ETVAX tạo ra khả năng miễn dịch đối với các tiểu đơn vị B của độc tố không bền với nhiệt, không phải với tiểu đơn vị A không bền nhiệt, cũng không phải là nội độc tố bền nhiệt, có độc tính cao hơn nội độc tố chịu nhiệt trong bệnh tiêu chảy ở trẻ em.¹ Vắc-xin ETEC có thể không thực sự hiệu quả nếu chúng cũng không tạo ra khả năng miễn dịch bảo vệ chống lại các chủng ETEC sản sinh độc tố bền nhiệt và miễn dịch chống miễn dịch diện rộng chống lại các chủng ETEC sản xuất các chất dính không đồng nhất.
