

# Bước tiến trong điều trị bệnh tự miễn

✦ MI HOÀNG

*Thuốc điều trị bệnh tự miễn được phát triển từ hóa chất. Từ những năm 1970, cách mạng công nghệ sinh học đã tạo nên bước tiến mới: thuốc điều chỉnh đáp ứng sinh học, đang được chứng minh hiệu quả trong việc điều trị bệnh tự miễn, kể cả các loại bệnh nan y như ung thư, HIV... và được các bác sĩ đánh giá cao.*

## Bệnh tự miễn: khi cơ thể nhận bạn là thù

Ở một số người, vì nhiều lý do, hệ thống miễn dịch bị rối loạn chức năng nên thay vì bảo vệ cơ thể chống sự xâm nhập của vi khuẩn (và bệnh tật) thì lại tấn công ngay chính các tế bào của cơ thể, sinh ra các bệnh lý tự miễn dịch. Kết quả là sự hủy diệt các mô, tế bào của chính cơ thể mà hệ miễn dịch đã tấn công, gây ra trên 80 tình trạng bệnh khác nhau. Các bệnh tự miễn rất đa dạng, gặp nhiều nhất là ở hệ thống mô liên kết, hệ thần kinh, hệ nội tiết, hệ thống cơ khớp, hệ tiêu hóa, các tế bào máu, ngoài da và hệ thống mạch máu... Do bệnh có căn nguyên rất phức tạp nên rất khó điều trị.

Theo TS. Nguyễn Đăng Quân – Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM, bệnh tự miễn tác động đến 5 - 7% dân số toàn cầu với 2/3 bệnh nhân là phụ nữ. Mỗi năm, có gần 10 triệu phụ nữ được chẩn đoán mắc mới một trong 7 bệnh tự miễn thường gặp như lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì hệ thống, viêm khớp dạng thấp, xơ cứng rải rác, bệnh Sjogrens, bệnh viêm đường ruột và tiểu đường type 1. Thế giới đang phải đối mặt với tỷ lệ mắc các bệnh tự miễn ngày càng tăng. Theo nghiên cứu tại Mỹ, trong bốn thập kỷ gần đây, tỷ lệ mắc các bệnh lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì hệ thống và viêm đa cơ đã tăng gấp 3 lần. Tại

Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai, thống kê trong 10 năm gần đây cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống và các bệnh tự miễn đến khám và điều trị có xu hướng ngày càng tăng, chiếm gần 60% tổng số bệnh nhân điều trị nội trú.

Để chữa bệnh, dân gian sử dụng các cây thuốc có trong thiên nhiên như đương quy, lõi công đằng, thiên ma.... Đến những năm 1980, các nhà khoa học đã sử dụng các hoạt chất như aspirin, quinine, colchicine để giảm các triệu chứng của bệnh tự miễn. Khi khoa học ngày càng phát triển, các công ty dược đã điều chế được nhiều loại thuốc kháng viêm (có hoặc không có steroid), thuốc kháng viêm khớp giải phóng chậm, và gần đây nhất là thuốc điều chỉnh đáp ứng sinh học. Bác sĩ Phạm Văn Lợi, Bệnh viện Chợ Rẫy, cho biết loại thuốc này là “*cuộc cách mạng trong điều trị bệnh lý tự miễn*”. Ông đã quan sát trên nhiều bệnh nhân tại bệnh viện và thấy rằng phần lớn bệnh nhân có phản ứng tích cực với thuốc.

Thông qua hiểu cơ chế gây bệnh, các loại thuốc điều chỉnh đáp ứng sinh học có thể phát triển để sửa đổi nguyên nhân cơ bản của bệnh, làm thay đổi quá trình bệnh chứ không phải chỉ đơn giản là điều trị triệu chứng, hy vọng sẽ điều trị hiệu quả cho những bệnh hiện chưa có phương pháp chữa trị. Ngày nay, trên thế giới,



*TS. Nguyễn Đăng Quân – Trung tâm Công nghệ Sinh học TP. HCM trình bày về phương pháp điều trị bệnh tự miễn. Ảnh: H.M.*

có gần 200 loại thuốc điều chỉnh đáp ứng sinh học giúp biến đổi cuộc sống của hơn 800 triệu bệnh nhân bị bệnh hiểm nghèo, nhiều loại được nghiên cứu nhằm chữa các bệnh như HIV /AIDS, ung thư, Alzheimer, bệnh tim mạch và rối loạn tự miễn.

## Thuốc điều chỉnh đáp ứng sinh học là gì?

Thuốc điều chỉnh đáp ứng sinh học - Biological Response Modifiers (BRMs) được lấy từ sinh vật sống, chẳng hạn như virus, gen hoặc protein, hoạt động như được tạo ra trong cơ thể, ngăn chặn các protein, các tế bào chịu trách nhiệm về việc tạo phản ứng miễn dịch dẫn đến viêm và tổn thương cơ thể.

Để sản xuất BRMs, người ta dùng công nghệ DNA để chèn loại gen mong muốn hoặc loại bỏ đoạn gen không mong muốn trong một tế bào để tế bào này sản xuất ra protein đặc hiệu cho việc điều trị bệnh. Công nghệ này cũng được dùng để sản xuất các kháng thể đơn dòng điều trị ung thư, insulin để điều trị bệnh tiểu đường và protein, erythropoietin nhằm kích thích việc sản xuất tế bào máu trong điều trị bệnh thiếu máu mãn tính.

Trong trường hợp bệnh tự miễn, BRMs ức chế hoạt động của một số protein đóng vai trò quan trọng trong nguyên nhân gây ra bệnh như TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor): một cytokine tiền viêm đóng vai trò quan trọng khởi sự đáp ứng viêm, có liên quan đến các bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh Crohn, viêm cứng khớp đốt sống, vảy nến; IL-1: một cytokine tiền viêm đóng vai trò quan trọng khởi sự đáp ứng viêm liên quan đến các bệnh viêm khớp dạng thấp, hội chứng định kỳ liên quan đến cryopyrin, Gout, đa xơ cứng; IL-6: một cytokine có phổ hoạt động rộng đóng vai trò quan trọng trong sinh lý và bệnh lý, liên quan đến viêm khớp dạng thấp, viêm thấp khớp thiếu niên, bệnh Crohn, viêm cứng khớp đốt sống; Lympho T và B: đóng vai trò chủ đạo trong miễn dịch thể dịch và tế bào nhưng lại gây ra bệnh viêm thấp khớp và lupus ban đỏ hệ thống.

Tuy nhiên, BRMs cũng có những mặt trái như:

- Tốn kém hơn so với phương pháp điều trị truyền thống;
- Tác dụng phụ thường gặp nhất là đau và phát ban ở chỗ tiêm (30% bệnh nhân, theo thống kê của trang WebMD).
- Có khả năng gây ra các triệu chứng của phản ứng sốc phòng vệ như cúm, sốt, ớn lạnh, buồn nôn, và đau đầu do BRMs thường được truyền qua tĩnh mạch, vì vậy, bệnh nhân nên được theo dõi trong quá trình tiêm thuốc.
- Có thể tạo điều kiện cho một số bệnh mãn tính (như bệnh lao) bùng phát.
- Tăng nguy cơ nhiễm trùng và các bệnh khác, giống như các loại thuốc ức chế hệ thống miễn dịch khác.

Trước những lo ngại về tác dụng phụ của thuốc ức chế bệnh tự miễn, TS. Nguyễn Đăng Quân chia sẻ: "Tuy BRMs cũng gây ra các tác dụng phụ trên người bệnh như gây



Vai trò của cytokine IL-33 trên một số bệnh tự miễn. Nguồn: TS. Nguyễn Đăng Quân.

Một số thuốc ức chế TNF- $\alpha$  dùng trong điều trị được giới thiệu tại báo cáo chuyên đề "Xu hướng ứng dụng liệu pháp được sinh học trong điều trị bệnh tự miễn"

Tên thuốc	Cấu trúc	Điều trị
Infliximab	Kháng thể đơn dòng dạng khảm	Bệnh Crohn, viêm loét ruột kết mạn, viêm thấp khớp, viêm cứng khớp đốt sống, viêm khớp vảy nến, vảy nến
Etanercept	TNFR2-Fc IgG1	Viêm thấp khớp, Viêm thấp khớp thiếu niên, viêm khớp vảy nến, viêm cứng khớp đốt sống, vảy nến.
Adalimumab	Kháng thể đơn dòng người.	Viêm thấp khớp, Viêm thấp khớp thiếu niên, viêm khớp vảy nến, bệnh Crohn, viêm cứng khớp đốt sống
Golimumab	Kháng thể đơn dòng người.	Viêm thấp khớp, viêm khớp vảy nến, viêm cứng khớp đốt sống.
Certolizumab pegol	Fab' của kháng thể người PEG hóa.	Bệnh Crohn, viêm thấp khớp, viêm khớp vảy nến, viêm cứng khớp đốt sống.

ra sự suy giảm hệ miễn dịch ở người bệnh, nhưng những tác dụng phụ này nhẹ hơn nhiều so với thuốc hóa dược thế hệ cũ".

### Quá trình phát triển nghiên cứu BRMs trên thế giới và tại Việt Nam

Đến nay được sinh học chiếm 1/3 thành tựu y học như kháng thể dựa trên - anti- VEGF, anti-IL-12 và IL-23, vắc xin chống virus u nhũ ở người (HPV), liệu pháp gen để phục hồi các tế bào bị hư hỏng ở những bệnh nhân Parkinson... Theo công ty GenScript (Mỹ), chỉ riêng về các liệu pháp sinh học vào kháng thể đơn dòng đặc biệt,

hiện đã có hơn 170 kháng thể đơn dòng trong điều trị bệnh ung thư.

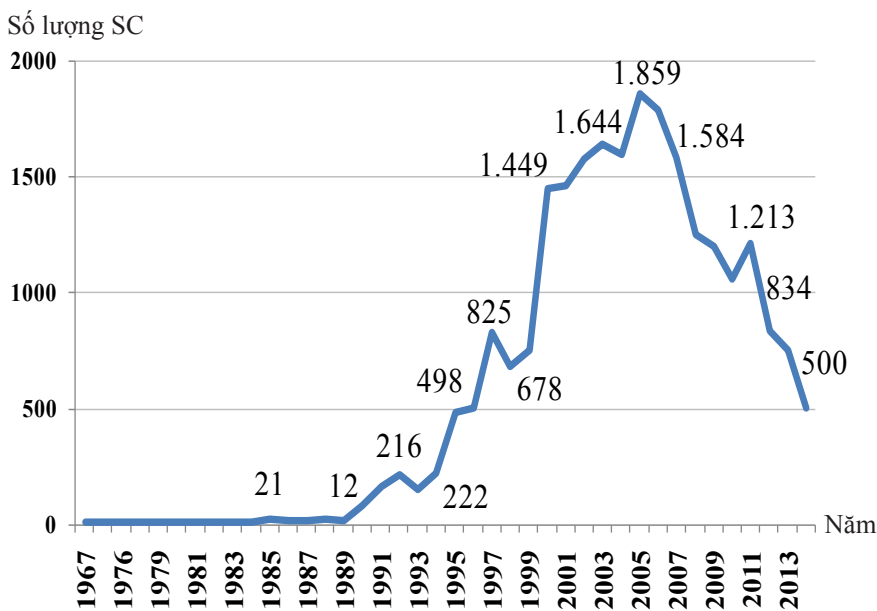
Dựa trên CSDL Thomson Innovation, kết quả khảo sát về tình hình đăng ký sáng chế đối với các nhóm protein: interferon, interleukin, lymphokine, chemokine, tumor necrosis factor (TNF) được công bố tại buổi báo cáo chuyên đề "Xu hướng ứng dụng liệu pháp được sinh học trong điều trị bệnh tự miễn" ngày 31/07/2015 cho thấy, có hơn 24.000 sáng chế đăng ký bảo hộ về ứng dụng liệu pháp được sinh học trong điều trị bệnh tự miễn. Các đăng ký sáng chế ứng dụng được 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 có hơn 1.000 sáng chế đăng ký bảo hộ.

Khu vực châu Á có 11 quốc gia có sáng chế về lĩnh vực này, gồm Nhật, Trung Quốc, Hàn Quốc, Ấn Độ, Đài Loan, Singapore, Hong Kong, Philipine, Việt Nam, Malaysia, Indonesia. Có 77 sáng chế đăng ký bảo hộ tại Việt Nam trong khoảng thời gian 2001-2013, chủ sở hữu sáng chế đa phần đều là các công ty dược lớn nước ngoài như Boehringer Ingelheim International GmbH, Glaxo Group Limited, AbbVie Inc, Abbott Laboratories.

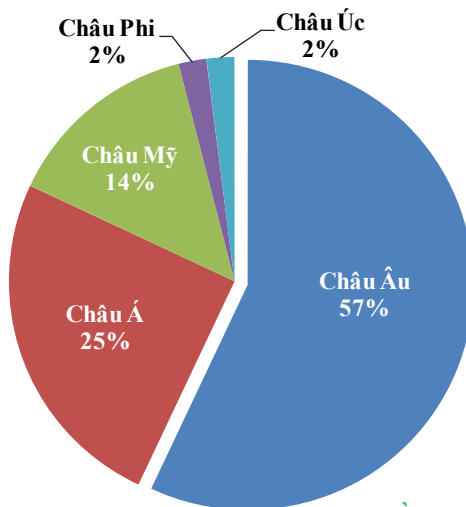
Theo TS. Nguyễn Đăng Quân, hiện Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM đang tiến hành các nghiên cứu về cytokine IL-33, thuộc họ cytokine tiền viêm IL-1 (IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1Ra, IL-18, IL-33) được phát hiện vào năm 2005. Cytokine IL-33 giữ vai trò kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích ứng của cơ thể chống lại tác nhân xâm nhiễm. Ức chế hoạt động của IL-33 có thể là liệu pháp tiềm năng cho việc điều trị các bệnh như thấp khớp, hen suyễn, dị ứng quá mẫn..., ông Quân cho biết, IL-33 là một cytokine ít được nghiên cứu trên thế giới nhưng Việt Nam đã thành công trong việc ứng dụng điều trị hen suyễn ở chuột. Hiện nhóm nghiên cứu của Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM đang hướng đến mục tiêu tạo ra thuốc trị bệnh tự miễn như các loại thuốc ngoại nhập đang có mặt trên thị trường, từng bước tiến đến tự sản xuất thuốc phục vụ cho nhu cầu trong nước. □

Tình hình đăng ký bảo hộ sáng chế theo thời gian



Nguồn: Phòng CCTT - CESTI.

Tình hình đăng ký bảo hộ sáng chế ở các châu lục



Nguồn: Phòng CCTT - CESTI.

Bài viết có tham khảo tài liệu của chương trình “Báo cáo phân tích xu hướng công nghệ” tháng 7/2015 tại Trung tâm Thông tin Khoa học và Công nghệ TP.HCM (CESTI) với chuyên đề “Xu hướng ứng dụng liệu pháp dược sinh học trong điều trị bệnh tự miễn”.

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.