ĐƠN VỊ TỔ CHỨC

ĐƠN VỊ ĐỒNG HÀNH

KỶ YẾU

HỘI THẢO KHOA HỌC TRẺ

"Vaccine COVID-19: Nghiên cứu và ứng dụng"

18/11/2021



(LƯU HÀNH NỘI BỘ)

LỜI GIỚI THIỆU

Nhân kỷ niệm 65 năm Ngày Truyền thống Hội Liên hiệp Thanh niên Việt Nam (15/10/1956 - 15/10/2021), Trung tâm Phát triển Khoa học và Công nghệ Trẻ phối hợp cùng Hội Liên hiệp Thanh niên Việt Nam Thành phố Hồ Chí Minh và Câu lạc bộ Các nhà Khoa học Trẻ tổ chức Hội thảo Khoa học Trẻ "Vaccine Covid-19: Nghiên cứu và Ứng dụng".

Hội thảo là dịp các nhà khoa học, nhà nghiên cứu, chuyên gia chia sẻ những kết quả nghiên cứu mới nhất về vaccine Covid-19. Sau thời gian triển khai, hội thảo tiếp nhận 58 bài tham luận là các nghiên cứu mới về vaccine Covid-19 dưới nhiều góc độ: Y học, Pháp lý, Sinh học….Hội thảo Khoa học Trẻ "Vaccine Covid-19: Nghiên cứu và Ứng dụng" được tổ chức vào ngày 18/11/2021 với sự tham dự của hơn 200 nhà khoa học, nhà nghiên cứu. Năm nay, do ảnh hưởng của dịch bệnh Covid - 19, hội thảo diễn ra dưới hình thức trực tuyến và phát trực tiếp trên fanpage: Trung tâm Phát triển Khoa học và Công nghệ Trẻ, Giải thưởng Sinh viên Nghiên cứu Khoa học-Euréka, Hội Liên hiệp Thanh niên Việt Nam TP.HCM.

Nhằm giới thiệu các bài tham luận có chất lượng tốt và đã được Hội đồng Khoa học của hội thảo thẩm định, Ban tổ chức hội thảo đã biên tập Kỷ yếu Hội thảo Khoa học Trẻ "Vaccine Covid-19: Nghiên cứu và Ứng dụng". Kỷ yếu tập hợp 33 bài tham luận của các tác giả và nhóm tác đến từ các đơn vị nghiên cứu uy tín trong cả nước.

BAN TỔ CHỨC HỘI THẢO

Hội thảo Khoa học Trẻ "Vaccine COVID-19: Nghiên cứu và Ứng dụng"

MỤC LỤC

1. Ảnh hưởng của trải nghiệm dòng chảy đến sự hài lòng khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam.....3
2. Antivirals in COVID-19 treatment guidelines: review and update……13
3. Các nghiên cứu về mối liên kết giữa selen và COVID-19.....27
4. Các thế hệ vaccine COVID-19 41
5. Cập nhật tình hình nghiên cứu vắc xin Covid-19 của Việt Nam.....54
6. Chẩn đoán Covid-19 qua X-quang lồng ngực bằng mô hình học sâu 64
7. Chết tế bào theo chương trình và vai trò trong nhiễm SARS-CoV-2.....72
8. COVID-19 và vắc xin hiện nay được sử dụng ở việt nam.....80

9. COVID-19 Vaccines: An art of manufacturing.....88
10. Đặc điểm các vắc-xin được cấp phép sử dụng tại Việt Nam..... 102
11. Hiệu quả và an toàn của vaccine COVID-19 ở người cao tuổi 124
12. Hoàn thiện pháp luật về hoạt động nghiên cứu sản xuất, thử nghiệm lâm sàng và cấp phép đăng ký, sử dụng vaccine Covid-19 tại Việt Nam 135
13. Impact of COVID-19 vaccination on mortality rate - lessons from the world
..... 144
14. Impacts of the covid-19 pandemic on vietnam's policies on e-government construction in 2020..... 159
15. Khảo sát tỉ lệ phản ứng sau khi tiêm vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) trên sinh viên và học viên Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh
..... 177
16. Miễn dịch kết hợp - Chiến lược tiêm chủng cho người phục hồi sau khi nhiễm COVID-19..... 191
17. Mô hình động vật gặm nhấm trong nghiên cứu vaccine COVID-19..... 204
18. Mối quan hệ giữa sức khỏe tinh thần và hoạt động thể chất trong thời gian dịch Covid-19 của học sinh trường THPT Nguyễn Hùng Sơn..... 210
19. Quan điểm Y học cổ truyền về dự phòng và điều trị bệnh Covid-19 219
20. Review: Vaccine technologies in COVID-19 era. Which one will be the best? 227
21. SARS-CoV-2: Nguồn gốc, đặc điểm và biện pháp kiểm soát dịch bệnh
..... 245

22. Sức khỏe tâm thần trong đại dịch COVID-19 và Hội chứng COVID kéo dài: Tổng quan 263
23. The formation mechanisms and treatment of..... 278
24. Tiên lượng mức độ trầm trọng của bệnh nhân nhiễm Covid-19 bằng chỉ số CD24-CSF1R..... 285
25. Tổng quan các loại vaccine COVID-19 được sử dụng hiện nay 300
26. Tổng quan về các vaccine COVID-19 được phê duyệt tại Việt Nam, tính đến ngày 2 tháng 8/2021 311
27. Triển vọng của Molnupiravir, Remdesivir và Regen-Cov trong điều trị bệnh COVID-19..... 330
28. Vắc – xin Covid-19: Bảo hộ sáng chế và vấn đề bảo vệ lợi ích cộng đồng
..... 342

29. Vaccine Covid-19 cho phụ nữ có thai và đang cho con bú 350
30. Vaccine phòng Covid-19 đối với phụ nữ mang thai..... 364
31. Virus SARS-COV-2 vấn đề nguy cấp cho toàn cầu 369
32. Virus Sars-Cov-2, biến thể mới và vaccine 375
33. Virus SARS-CoV-2, Hệ thống đáp ứng miễn dịch và vắc-xin COVID -19 391

Ảnh hưởng của trải nghiệm dòng chảy đến sự hài lòng khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam

Impact of flow experience on customer satisfaction shopping on omni-platform retail channels during the COVID-19 period in Vietnam

Trần Như Hải My[1*], Nguyễn Văn Hùng[1]
[1]Trường Đại học Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam
[*]Tác giả liên hệ: mytnh19@gmail.com

THÔNG TIN TÓM TẮT

DOI:

Ngày nhận:

Ngày nhận lại:

Duyệt đăng:

Từ khóa:

bán lẻ đa nền tảng, COVID-19, đa nền tảng, trải nghiệm dòng chảy, sự hài lòng.

Keywords:

COVID-19, omni-platform, omni-platform retailing, flow experience, satisfaction.

Dòng chảy là một trạng thái nhận thức tối ưu giúp nâng cao sự thỏa mãn của người tiêu dùng. Bài báo này nhằm mục đích kiểm tra sự ảnh hưởng của trải nghiệm dòng chảy đến sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam. Các câu trả lời được thu thập từ 1146 người trả lời gần đây đã mua hàng trên các kênh bán lẻ đa nền tảng. Sau khi xử lý số liệu và đánh giá trên từng thang đo, các kết quả sẽ được phân tích bằng thống kê mô tả, đánh giá độ tin cậy, phân tích EFA và hồi quy. Kết quả
chỉ ra rằng 07 yếu tố tác động cùng chiều đến sự hài lòng của khách hàng, bao gồm Mục đích truy cập, Mức độ thực tế ảo, Sự tập trung, Phản hồi, Sự vui tươi, Sự biến dạng thời gian và Hành vi khám phá. Nghiên cứu này đã có một số đóng góp nhất định về mặt lý luận phục vụ cho các nghiên cứu trong tương lai, đồng thời cũng chỉ ra phương hướng để các nhà bán lẻ đa nền tảng có thể nâng cao trải nghiệm dòng chảy và sự hài lòng của khách hàng.

ABSTRACT

Flow is an optimal cognitive state that enhances consumer satisfaction. This paper aims to examine the influence of flow experience on customer satisfaction shopping on omni-platform retail channels during the COVID-19 period in Vietnam. Responses were collected from 1146 respondents who had recently made purchases on omni-platform retail channels. After processing data and evaluating each scale, the results will be analyzed by descriptive statistics, reliability test, exploratory factor analysis and regression analysis. The results show that 07 factors have positive impacts on customer satisfaction, including Goal of access, Telepresence, Concentration, Feedback, Ẹnjoyment, Time distortion and Exploratory behavior. This study has certain theoretical contributions that will be valuable for future researches and points out approaches for omni platform retailers to enhance consumers' flow experiences and satisfaction.

1. Giới thiệu

Chúng ta đã và đang chứng kiến sự xuất hiện của thế hệ bán lẻ tiếp theo với một tốc độ phát triển đáng kinh ngạc, cùng với sự bùng nổ của các nền tảng và tiến bộ công nghệ ngày càng tăng theo cấp số nhân, điều này đã làm thay đổi cách các nhà sản xuất và người tiêu dùng tương tác với các nhà bán lẻ và với nhau. Giờ đây, chúng ta đang sống trong một thế giới 'đa nền tảng'. Khi bán lẻ nền tảng phát triển, có khả năng số lượng sản phẩm và dịch vụ ngày càng tăng (chẳng hạn như dịch vụ ngân hàng và tiện ích, dịch vụ du lịch và giáo dục) sẽ được kết hợp với nhau (KPMG, 2017). Bằng cách này, khách hàng sẽ nhận được sự kết hợp tối ưu giữa trải nghiệm, giá trị và sự tiện lợi. Một yếu tố quan trọng và được nghiên cứu kỹ lưỡng về sự thoả mãn các kênh bán lẻ đa nền tảng của người tiêu dùng là trạng thái tâm lý của dòng chảy, một thuật ngữ do Csikszentmihalyi (1975) đặt ra để chỉ một trải nghiệm tối ưu. Mặc dù dòng chảy từ lâu đã được công nhận là một khái niệm lý thuyết có giá trị trong hành vi của người tiêu dùng trực tuyến, nhưng định nghĩa, hệ quả và đo lường kích thước dòng chảy đã cho thấy những kết luận không nhất quán (Choi và cộng sự, 2007). Điều này đã khiến các nhà nghiên cứu đặt câu hỏi về "các đặc tính tâm lý" của cấu trúc dòng chảy (Kaur và cộng sự, 2016).

Mặc khác, sự bùng phát COVID-19 đã thúc đẩy một sự thay đổi căn bản trên diện rộng đối với các kênh thương mại điện tử cũng như thói quen của người tiêu dùng, họ tập trung nhiều hơn vào sức khỏe, việc ăn uống ở ngoài phần lớn đã được thay thế bằng các món ăn mang đi và ăn uống tại nhà. Như vậy, đại dịch đã vô tình khuyến khích hành vi mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng của người tiêu dùng. Do đó, các nhà bán lẻ tại Việt Nam đã phải thay đổi tư duy đối với cách phục vụ các nhu cầu cơ bản của con người, thông qua mô hình kinh doanh dựa trên nền tảng để giảm thiểu các tương tác vật lý và tối đa hóa các tương tác kỹ thuật số nhằm đảm bảo an toàn trước diễn biến phức tạp của dịch bệnh như hiện nay (Deloitte, 2020).

2. Cơ sở lý thuyết

2.1. Trải nghiệm dòng chảy

Thuật ngữ *dòng chảy* lần đầu tiên được định nghĩa bởi Csikszentmihalyi (1975) để chỉ một "cảm giác tổng thể mà con người cảm thấy khi họ hành động với sự tham gia hoàn toàn". Để làm rõ khái niệm về trải nghiệm dòng chảy trong việc định hình trải nghiệm tối ưu trực tuyến hấp dẫn, Hoffman và Novak (1996) đã tập trung vào bản chất của trải nghiệm người tiêu dùng với môi trường trực tuyến và đề xuất một mô hình khái niệm tích hợp để dự đoán trải nghiệm dòng chảy trong bối cảnh điều hướng trang web. Họ chỉ ra rằng một khi người tiêu dùng trực tuyến bước vào trạng thái dòng chảy thì sự phản hồi ngay lập tức là trải nghiệm chủ quan tích cực, chẳng hạn như cảm giác hạnh phúc, vui tươi và thích thú, thúc đẩy mong muốn khám phá.

Hầu hết các nhà nghiên cứu thường không để lại định nghĩa trọng tâm của dòng chảy, mà là một loạt các cấu trúc có thể được trải nghiệm khi một người trải qua dòng chảy. Dựa trên ý tưởng của Csikszentmihalyi (1988) cùng với sự ủng hộ của Mannell, Zuzanek, và Larson (1988); Jackson và Eklund (2002), bảo vệ quan điểm rằng trải nghiệm tối ưu được xác định và đo lường theo chín chiều khác nhau: Cân bằng khả năng và thách thức, Sự hợp nhất ý thức và hành động, Tự đánh mất ý thức, Hoàn toàn tập trung, Cảm giác kiểm soát, Sự biến dạng thời gian, Mục tiêu rõ ràng, Phản hồi và Trải nghiệm tự động. Ngoài ra, Hoffman và Novak (1996) định nghĩa "dòng chảy trực tuyến là trạng thái xảy ra trong quá trình điều hướng mạng, (1) được đặc trưng bởi một chuỗi

phản hồi liền mạch được hỗ trợ bởi sự tương tác của máy móc, (2) về bản chất là rất thú vị, (3) đi kèm với sự mất ý thức và (4) tự củng cố". Nói cách khác, người tiêu dùng điều hướng Internet một cách vô thức từ thời điểm này sang thời điểm khác như thể thời gian đang trôi (Dailey, 2004). Trong nghiên cứu của Huang (2006) lập luận rằng trạng thái dòng chảy có thể được đặc trưng bởi sự đắm chìm hoàn toàn của người tiêu dùng vào hoạt động mua hàng trực tuyến. Điều này xảy ra khi sự chú ý của người tiêu dùng chỉ tập trung vào tương tác với trang web và sự tò mò của họ được kích thích. Ngoài ra, Congwen và ctg (2010) báo cáo rằng nhận thức về sự đổi mới mà các cá nhân liên kết với một trang web cụ thể đã làm tăng lưu lượng người tiêu dùng khi họ tương tác trực tuyến.

2.2. Bán lẻ đa nền tảng

Đa nền tảng (omni-platform) đề cập đến việc kết hợp các kênh truyền thông và truyền thông xã hội cùng với việc cung cấp sản phẩm và các đề xuất sản dịch vụ phụ trợ như giải pháp giao hàng và hậu cần, sản xuất nội dung và thanh toán cơ chế để tạo ra trải nghiệm liền mạch cho khách hàng theo những cách thuận tiện nhất. Theo đó, các nhà bán lẻ có thể nhắm mục tiêu đến người tiêu dùng bằng nhiều đề xuất bằng cách giữ chân họ trong hệ sinh thái và đồng thời tối đa hóa giá trị lâu dài của khách hàng bằng cách sử dụng loại phương pháp tiếp cận toàn diện này. Ngoài ra, nó cũng giúp các nhà bán lẻ tạo ra và duy trì lợi thế cạnh tranh thầm lặng trong các hoạt động cốt lõi của họ thông qua quyền truy cập vào lượng dữ liệu khổng lồ, cũng như cung cấp cho họ khả năng tiếp cận thị trường và khách hàng mới. Khi bán lẻ đa nền tảng phát triển, ngày càng nhiều nền tảng sẽ được gộp lại với nhau và điều này dẫn đến sự kết hợp cuối cùng giữa trải nghiệm, giá trị và sự tiện lợi mà khách hàng nhận được (KPMG, 2017).

Trong vài năm qua đã chứng kiến sự xuất hiện của vô số nền tảng khác nhau, mỗi nền tảng đều tìm cách tạo ra giá trị bằng cách cho phép mạng lưới các nhà cung cấp và người tiêu dùng (cá nhân và doanh nghiệp) trước tiên là tương tác và sau đó là có khả năng giao dịch. Trong khi các nền tảng đang ngày càng hướng tới mục tiêu hợp tác và hội tụ, ngày nay có ít nhất bốn loại nền tảng riêng biệt đang hoạt động (KPMG, 2017), bao gồm: nền tảng thị trường sản phẩm, nền tảng thị trường sản phẩm, nền tảng thị trường dịch vụ và nền tảng thanh toán.

2.3. Mô hình SOR

Mô hình SOR (Stimulus-Organism-Response Model) cho rằng các tính năng thương mại điện tử ảnh hưởng đến sự hài lòng của khách hàng thông qua việc tạo ra trải nghiệm tối ưu, dựa trên mô hình kích thích – chủ thể – phản hồi. Mô hình được phát triển để phân tích tác động của môi trường vật chất lên hành vi của con người, các kích thích (S) (tức là các đặc điểm của môi trường) dẫn đến những thay đổi trong trạng thái cảm xúc bên trong của cá nhân (O), từ đó ảnh hưởng đến phản ứng hành vi (R) (Mehrabian và Russell, 1974). Mô hình đã được áp dụng đặc biệt để giải thích những ảnh hưởng của môi trường bán lẻ đối với hành vi của người tiêu dùng như Eroglu et al. (2001) đã sửa đổi mô hình S-O-R của Mehrabian và Russell's (1974) và đề xuất nền tảng khái niệm cho mô hình S-O-R cho mua sắm trực tuyến. Trong mô hình này, kích thích được định nghĩa là "tổng tất cả các tín hiệu có thể nhìn thấy và nghe được đối với người mua sắm trực tuyến" (Eroglu và cộng sự, 2001).

2.4. Các nghiên cứu trước đây

Nhóm tác giả cũng đã nghiên cứu và kế thừa các nghiên cứu liên quan đến sự hài lòng của khách hàng đối với trải nghiệm dòng chảy như nghiên cứu *"Tiền đề và hậu quả*

của trạng thái dòng chảy trong thương mại điện tử" của Lee và cộng sự (2019); Huang và Liao (2017) với đề tài *"Tạo trải nghiệm mua sắm điện tử đa giác quan thông qua công nghệ tương tác thực tế tăng cường"* và nghiên cứu *"Khám phá trải nghiệm dòng chảy tối ưu của người dùng Web"* của Chen và cộng sự (2014).

2.5. Mô hình nghiên cứu đề xuất

Qua cơ sở lý thuyết đã nêu, các kết quả nghiên cứu trước và kết quả nghiên cứu định tính của nhóm nghiên cứu, mô hình nghiên cứu được nhóm đề xuất như sau:



Trải nghiệm dòng chảy

Mục đích truy cập

Mức độ thực tế ảo

Sự tập trung

Hành vi khám phá

Phản hồi

Sự vui tươi

Sự hài lòng của khách hàng

H4(+)

Sự biến dạng thời gian

Hình 1: Mô hình đề xuất Ảnh hưởng của trải nghiệm dòng chảy đến sự hài lòng khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam

3. Phương pháp nghiên cứu

Bài nghiên cứu này được thực hiện thông qua hai phương pháp nghiên cứu: phương pháp nghiên cứu định tính và phương pháp nghiên cứu định lượng. Phương pháp nghiên cứu định tính được thực hiện bằng việc phỏng vấn trực tiếp các chuyên gia về bán lẻ đa nền tảng và thảo luận nhóm người tiêu dùng đang sinh sống tại Việt Nam. Nghiên cứu này dùng để khám phá, điều chỉnh và bổ sung cho nghiên cứu lý thuyết cũng như các biến quan sát dùng để đo lường các thành phần của nó. Thông qua kết quả nghiên cứu định tính này, các thang đo được đưa và bảng câu hỏi dùng để nghiên cứu định lượng.

Phương pháp nghiên cứu định lượng được thực hiện thông qua việc khảo sát các khách hàng tại Việt Nam. Nghiên cứu này nhằm kiểm tra thang đo và mô hình nghiên cứu. Nhóm tác giả lựa chọn thang đo Likert 5 mức độ, với (1) Hoàn toàn không đồng ý, (2) Không đồng ý, (3) Bình thường, (4) Đồng ý, (5) Hoàn toàn đồng ý. Mỗi câu là một phát biểu về một tiêu chí nào đó trong một khái niệm của mô hình. Bảng câu hỏi khảo sát chính thức bao gồm 34 câu hỏi tương ứng 34 biến quan sát thuộc 08 thang đo trong mô hình nghiên cứu. Bên cạnh đó, 05 câu hỏi về thông tin cá nhân cũng được đưa vào

bảng câu hỏi. Các thang đo được kiểm định bằng phương pháp hệ số Cronbach's Alpha, phân tích các yếu tố khám phá và mô hình hồi quy tuyến tính đa biến. Mẫu trong nghiên cứu được chọn theo phương pháp thuận tiện. Đối tượng khảo sát là những khách hàng đã từng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng tại Việt Nam, họ là những người đã và đang sử dụng các kênh bán lẻ đa nền tảng tại Việt Nam. Sự trải nghiệm của chính khách hàng trên các kênh bán lẻ đa nền tảng ảnh hưởng trực tiếp đến sự hài lòng.

4. Kết quả nghiên cứu

Nghiên cứu định lượng chính thức thực hiện khảo sát 1400 khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam. Kết quả thu về được 1146 phiếu hợp lệ. Cơ cấu mẫu theo các tiêu chí phân loại như trong Bảng 1.

Bảng 1
Cơ cấu mẫu nghiên cứu chính thức

STT	Thông tin mẫu	Số lượng (người)	Tỷ lệ (%)
1	**Giới tính**		
	- Nam	571	49.83
	- Nữ	575	50.17
2	**Độ tuổi**		
	- Từ 16 đến dưới 18 tuổi	186	16.23
	- Từ 18 đến dưới 25 tuổi	555	48.43
	- Từ 25 đến dưới 35 tuổi	323	28.18
	- Từ 35 tuổi trở lên	82	7.16
3	**Nơi ở**		
	- Hà Nội	384	33.51
	- Đà Nẵng	366	31.94
	- TP. Hồ Chí Minh	396	34.55
4	**Thu nhập**		
	- Dưới 5 triệu	272	23.73
	- Từ 5 đến dưới 10 triệu	402	35.08

	- Từ 10 đến dưới 15 triệu	373	32.55
	- Từ 15 triệu trở lên	99	8.64
5	**Nền tảng**		
	- Tiki.vn	294	25.65
	- Lazada.vn	276	24.08
	- Shopee	301	26.27
	- Sendo.vn	275	24.00
	Tổng cộng	1146	100

Kết quả kiểm định thang đo bằng Cronbach's Alpha cho thấy, không có biến quan sát bị loại và cả 06 thang đo đều đạt độ tin cậy. Sau khi phân tích nhân tố khám phá EFA thì thang đo Mục đích truy cập loại một biến quan sát (MD1), thang đo Sự tập trung loại một biến quan sát (TT6) và thang đo Mức độ thực tế ảo loại một biến quan sát (TTA5). Như vậy các giả thuyết H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7 đều được ủng hộ bởi bộ dữ liệu nghiên cứu và xây dựng được mô hình hồi quy tuyến tính đa biến như sau:

Sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam = 0.331*Sự tập trung + 0.215*Sự phản hồi + 0.160*Mục đích

truy cập + 0.136*Mức độ thực tế ảo + 0.130*Sự biến dạng thời gian + 0.090*Sự vui tươi + 0.087*Hành vi khám phá

Bảng 2 đã cho thấy rằng, trong 07 nhân tố tác động đến Sự hài lòng của khách hàng thì Sự tập trung là nhân tố có sự tác động mạnh mẽ nhất, tiếp theo sau đó lần lượt là Sự phản hồi, Mục đích truy cập, Mức độ thực tế ảo, Sự biến dạng thời gian, Sự vui tươi và Hành vi khám phá.

Bảng 2

Các thông số thống kê của bảng Coefficients

Mô hình	Hệ số chưa chuẩn hoá		Hệ số chuẩn hóa	t	Sig.	Thống kê đa cộng tuyến	
	B	Sai số chuẩn	Beta			Hệ số Tolerance	Hệ số phóng đại phương sai
Hằng số	0.459	0.071	0.160	6.494	0.000	0.716	1.396
MD	0.103	0.014	0.136	7.410	0.000	0.723	1.383
TTA	0.099	0.016	0.331	6.321	0.020	0.653	1.531
TT	0.289	0.020	0.215	14.645	0.000	0.714	1.400
PH	0.167	0.017	0.090	9.944	0.000	0.819	1.222
VT	0.049	0.011	0.130	4.467	0.000	0.700	1.428
BDTG	0.097	0.016	0.087	5.936	0.000	0.709	1.411
HVKP	0.058	0.015		4.005	0.000		

Kết quả Bảng 3 cho thấy giá trị hệ số tương quan là 0.788 > 0.5. Đây là mô hình thích hợp để sử dụng đánh giá mối quan hệ giữa biến phụ thuộc sự hài lòng của khách hàng và các biến độc lập. Ngoài ra, giá trị hệ số R^2 hiệu chỉnh là 0.618 có nghĩa là mô hình hồi quy tuyến tính đã xây dựng phù hợp với mức dữ liệu 61.8%. Nói cách khác, 61.8% sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng tại Việt Nam là do mô hình hồi quy giải thích. Các phần còn lại là do sai số và các nhân tố khác.

Bảng 3

Thông số mô hình hồi quy

Mô hình	Hệ số R	Hệ số R^2	Hệ số R^2 – hiệu chỉnh	Sai số chuẩn của ước lượng	Hệ số Durbin – Watson
1	0.788[a]	.621	.618	.31506438	1.714

Theo nghiên cứu của Lee và cộng sự (2019), thang đo Sự tập trung không có tác động đến sự hài lòng của khách hàng, tuy nhiên nhóm nghiên cứu đã kế thừa, hoàn thiện và thu được kết quả cho thấy nhân tố Sự tập trung có tác động mạnh mẽ nhất đến sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam. Ngoài ra, trong nghiên cứu của Lee và cộng sự (2019) cũng đã kết luận Mức độ thực tế ảo tác động ngược chiều đến sự hài lòng. Tuy nhiên, kết quả của nhóm nghiên cứu cho thấy nhân tố này có ảnh hưởng tỷ lệ thuận với sự hài lòng của khách hàng, điều này hoàn toàn phù hợp với lý thuyết mà Csikszentmihalyi (1988) đã đưa ra trước đó. Bên cạnh đó, nhóm nghiên cứu cũng nhận thấy không có sự khác biệt về sự hài lòng giữa các nhóm khách hàng khác nhau về giới tính, nơi ở và nền tảng đã từng mua sắm.

5. Kết luận và hàm ý

5.1. Kết luận

Nghiên cứu về sự ảnh hưởng của trải nghiệm dòng chảy đến sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam được thực hiện nhằm tìm kiếm và xây dựng mô hình các nhân tố của trải nghiệm dòng chảy quyết định sự hài lòng của khách hàng. Nghiên cứu sử dụng phương pháp Nghiên cứu định tính kết hợp với Nghiên cứu định lượng. Nghiên cứu tính toán được thực hiện ở giai đoạn đầu của nghiên cứu quy tắc, thông tin phỏng vấn tay đôi với 07 chuyên gia là các nhà nghiên cứu có trình độ, am hiểu về trải nghiệm dòng chảy và bán lẻ đa nền tảng. Qua đó, các chuyên gia đã đồng ý với mô hình mà nhóm nghiên cứu đề xuất, bổ sung các biến quan sát và kèm theo những góp ý cho các câu hỏi trong khảo sát bảng được xác định nghĩa và dễ hiểu hơn. Kết quả nghiên cứu bộ định dạng cho thấy, không có bất kỳ loại quan sát biến nào. Nghiên cứu chính thức định lượng được thực hiện qua khảo sát 1140 khách hàng từng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng (thu về hợp lệ phiếu 1136). Khi xem xét mức độ tác động của từng yếu tố, trong tiền tố này, cả 07 yếu tố đều có giá trị và ảnh hưởng tích cực đến sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam lần lượt theo thứ tự là: (i) Sự tập trung, (ii) Hành vi khám phá, (iii) Sự vui tươi, (iv) Sự phản hồi, (v) Mục đích truy cập, (vi) Mức độ thực tế ảo, (vii) Sự biến dạng thời gian.

5.2. Hàm ý

5.2.1. Hàm ý lý thuyết

Việc nghiên cứu ảnh hưởng của trải nghiệm dòng chảy đối với sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng thời kỳ COVID-19 tại Việt Nam cũng góp phần cung cấp kiến thức khoa học vào lĩnh vực bán lẻ nói chung và thương mại điện tử nói riêng. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy cả 07 nhân tố đều có ảnh hưởng tỷ lệ thuận tới sự hài lòng của khách hàng. Bên cạnh đó, nghiên cứu đã khẳng định tầm quan trọng của hai nhân tố Sự tập trung và Hành vi khám phá đến sự hài lòng của khách hàng mua sắm trên các kênh bán lẻ đa nền tảng.

5.2.2. Hàm ý đối với Chính phủ và các Bộ ban ngành liên quan

Bán lẻ đa nền tảng là một lĩnh vực rất đặc thù, đó là sự kết hợp giữa công nghệ và thị trường, giữa yếu tố thực và yếu tố ảo, giữa thực thể tồn tại với thực thể trong không gian số. Với bản chất của bán lẻ đa nền tảng là hoạt động thương mại áp dụng các tiến bộ trong công nghệ thông tin và Internet, hoạt động bán lẻ đa nền tảng cũng là lĩnh vực chịu nhiều tác động và thay đổi nhanh chóng. Bên cạnh cần có những quy định mới về chủ thể và cơ chế quản lý hoạt động bán lẻ đa nền tảng thì quy định về hoạt động bán lẻ đa nền tảng có yếu tố nước ngoài cũng được đề ra để giải quyết những vướng mắc, bất cập; cụ thể: Bổ sung quy định chủ thể của hoạt động bán lẻ đa nền tảng, thu gọn đối tượng ứng dụng bán lẻ đa nền tảng phải thực hiện thủ tục hành chính; Công khai thông tin hàng hóa, người mua trên các nền tảng bán lẻ, minh bạch hóa thông tin cho người tiêu dùng, phòng chống gian lận thương mại; Quy định rõ hoạt động bán lẻ đa nền tảng trên mạng xã hội, mạng xã hội được tổ chức hoạt động tương tự như một hình thức bán lẻ đa nền tảng truyền thống; Sửa đổi quy định về cách thức hiện diện của thương nhân, tổ chức nước ngoài hoạt động bán lẻ đa nền tảng trên lãnh thổ Việt Nam.

5.2.3. Hàm ý đối với doanh nghiệp

Các doanh nghiệp nên tập trung vào việc đảm bảo việc mua sắm của khách hàng không bị ngắt đoạn thông qua việc cải thiện sự chuyển đổi giữa các nền tảng diễn ra một

cách trơn tru. Ngoài ra, hiện nay khách hàng đang cảm thấy e ngại bởi sự lây lan của dịch bệnh COVID-19, vì vậy phương thức thanh toán không tiếp xúc hoặc thanh toán qua ví điện tử là giải pháp tối ưu cho vấn đề này. ơn, từ đó nâng cao sự hài lòng của họ đối với nền tảng. Ngoài ra, ngày nay sự phát triển mạnh mẽ của các nền tảng xã hội cũng là cơ hội cho các doanh nghiệp thực hiện quảng bá thương hiệu, tăng tính cạnh tranh. Bên cạnh đó, việc lập trình các trò chơi có sự tương tác giữa các khách hàng trên nền tảng vừa đem lại các lợi ích cho họ như hoàn tiền ảo hoặc nhận mã giảm giá, cũng vừa tăng hứng thú cho họ khi tham gia mua sắm.

Phản hồi của khách hàng không chỉ tạo ra bằng chứng, uy tín cho nền tảng của doanh nghiệp mà còn có nhiều lợi ích khác. Doanh nghiệp phải thấu hiểu và đáp ứng kịp thời nhu cầu của khách hàng bằng cách tăng sự tác động đến mục đích mua hàng của họ thông qua những công cụ chọn lọc sản phẩm, khu vực địa lý, giá cả trên các website hay nền tảng để phục vụ đúng mục đích của khách hàng. Bên cạnh đó, doanh nghiệp có thể dành thời gian nghiên cứu những thói quen chi tiêu thông qua những phần mềm như iPOS CRM, Marketing Automation,... Đó là những phần mềm quản trị quan hệ khách hàng, một công cụ được thiết kế để hỗ trợ doanh nghiệp trong việc tối ưu quy trình chăm sóc khách hàng, gia tăng trải nghiệm và xây dựng lòng trung thành của khách hàng với doanh nghiệp.

Mua sắm là nhu cầu hàng đầu của con người, doanh nghiệp nên tìm cách tăng tính hiện thực trong môi trường đa nền tảng bằng những công nghệ, phương pháp dùng mô phỏng sản phẩm để khách hàng có thể tương tác qua lại với sản phẩm. Đặc biệt, có

thể nói đến là công nghệ AR (thực tế ảo tăng cường) giúp tái hiện các đồ vật 3D ngay trong không gian thật mà khách hàng đang ở bằng cách tổng hợp các dữ liệu, âm thanh hình ảnh đã được mã hóa bằng phần mềm và được hiển thị trên các màn hình các thiết bị điện tử chạy trên hệ điều hành Android hay iOS. Nhờ công nghệ này mà các chiến dịch truyền thông quảng cáo cũng trở nên sáng tạo hơn thay vì chỉ sử dụng những phương pháp hình ảnh video thông thường. Ngoài ra, doanh nghiệp còn có thể cộng tác với các Influencers hay KOLs nhằm mang lại sự tương tác cao, nội dung mang tính hấp dẫn, vui tươi. Cùng với đó tạo uy tín và sự tin cậy của doanh nghiệp đến khách hàng. Hay doanh nghiệp cũng có thể kết hợp cùng với các reviewer (người đánh giá) để giới thiệu với khách hàng về sản phẩm, dịch vụ thông qua những nội dung không gây nhàm chán mà mang tính giải trí cao đến khách hàng.

Tài liệu tham khảo

Aubrey, C. and Judge, D. (2012). Re-imagine retail: Why store innovation is key to a brand's growth in the 'new normal', digitally-connected and transparent world. Journal of Brand, vol. 1, no. 1, January, pp. 31-39.

Ashman, R. and Vazquez, D. (2012). Simulating attachment to pure-play fashion retailers. International Journal of Retail and Distribution Management, vol. 40, no. 12, pp. 975-997.

Ashworth , C.J., Schmidt, R.A., Pioch, E.A. and Hallsworth , A. (2006). An approach to sustainable 'fashion' e-retail: A five-stage evolutionary strategy for 'Clicks and Mortar' and 'Pure-Play' enterprises. Journal of Retailing and Consumer Services, vol. 13, no. 4, pp. 289-299.

Bakker, Demerouti, Euwema (2005). Job Resources Buffer the Impact of Job Demands on Burnout.ournal of Occupational Health Psychology.

Bernstein, F., Song, J. and Zheng, X. (2008). "Bricks-and-mortar" vs. "clicks-and-mortar": An equilibrium analysis. European Journal of Operational Research, vol. 187, pp. 671-690.

Bhalla, R. (2014). The omni-channel customer experience: Driving engagement through digitisation. Journal of Digital and Social Media Marketing , vol. 1, no. 4, pp. 365-372.

Bộ Công Thương (2020). Sách trắng Thương mại điện tử Việt Nam 2020.

Brynjolfsson, E., Hu, J.Y. and Rahman, M.S. (2013). Competing in the age of omnichannel retailing. MIT Sloan Management Review, vol. 54, no. 4.

Cennamo & Santaló (2015). How to avoid platform traps.

https://www.researchgate.net/publication/285611237_How_to_avoid_platform_traps. Chaffey, D. (2009).

E-Business and E-Commerce Management: Strategy, Implementation and Practice. Harlow : Prentice Hall.

Chen, Wigand and Nilan (2014). Exploring Web users' optimal flow experiences. Information Technology & People.

Choi, D.H., Kim, J. and Kim, S.H. (2007). ERP training with a web-based electronic learning system: the flow theory perspective. International Journal of Human-Computer Studies, Vol. 65 No. 3, pp. 223-243.

Clarke, S. G., & Haworth, J. T. (1994). "Flow" experience in the daily lives of sixth-form college students.

British Journal of Psychology, 85(4), 511–523. https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1994.tb02538.

Csikszentmihalyi, M. (1975). Beyond boredom and anxiety. San Francisco: Jossey Bass.

Csikszentmihalyi, (1997). Finding Flow: The Psychology of Engagement with Everyday Life.

Csikszentmihalyi, M. (1988). The Flow Experience and its Significance for Human Psychology.

Csikszentmihalyi, M.; Csikszentmihalyi, I. S. (1988). Optimal Experience: Psychological Studies of Flow in Consciousness, Cambridge: Cambridge University Press, 1988.

Csikszentmihalyi, M. (1990) Flow: The Psychology of Optimal Experience, New York: Harpers Perennial.

Dabholkar, P.A. and Bagozzi, R.P. (2002). An Attitudinal Model of Technology-Based Self-Service: Moderating Effects of Consumer Traits and Situational Factors. Journal of the Academy of Marketing Science, vol. 30, no. 3, pp. 184-201.

Dailey (2004). Socioeconomic Representation in Special Education. Education and Human Development Master's Theses. 372.

Deloitte (2020). Retail in Vietnam: An accelerated shift towards omnichannel retailing. Digital Commerce 360 (2021). US ecommerce grows 44.0% in 2020.

https://www.digitalcommerce360.com/article/us-ecommerce-sales/.

Drapers (2014). Internet Retailing 2014: The journey towards onmichannel is only just beginning. http://www.drapersonline.com/news/internet-retailing-2014-the- journey-towards-onmichannel-is only-just-beginning/5065163.article#.VPtExofw-QY.
Ellis, Voelkl and Morris (1994). Measurement and Analysis Issues with Explanation of Variance in Daily Experience Using the Flow Model. Journal of Leisure Research.
Gawer (2014). Industry Platforms and Ecosystem Innovation. https://doi.org/10.1111/jpim.12105. Ghani and Deshpande (1994). Task Characteristics and the Experience of Optimal Flow in Human Computer Interaction. The Journal of Psychology Interdisciplinary and Applied. Goersch, D. (2002). Multi-Channel Integration and its Implications for retail websites. Proceedings of the 10th European Conference on Information Systems , vol. 6, no. 8, June, pp. 748-758. Gulati, R. and Garino, J. (2000). Get the Right Mix of Bricks and Clicks. Harvard Business Review , vol. 78, no. 3, pp. 107-111.
Hagiu & Wright (2015). Multi-Sided Platforms. International Journal of Industrial Organization, Vol. 43, 2015.
Hart, C., Doherty, N. and Ellis-Chadwick, F. (2000) 'Retailer adoption of the Internet – Implications for retail marketing', European Journal of Marketing, vol. 34, no. 8, pp. 954-974.
Hoffman, D.L. and Novak, T.P. (1996). Marketing in Hypermedia Computer-Mediated Environments: Conceptual Foundations. Journal of Marketing, vol. 60, no.3, pp. 50-68.
Huang and Liao (2017). Creating e-shopping multisensory flow experience through augmented-reality interactive technology. Internet Research.
Jackson, S. A., & Eklund, R. C. (2002). Assessing flow in physical activity: The Flow State Scale-2 and Dispositional Flow Scale-2. Journal of Sport & Exercise Psychology, 24(2), 133–150. Kaur, P., Dhir, A., Chen, S. and Rajala, R. (2016). Flow in context: development and validation of the flow experience instrument for social networking. Computers in Human Behavior, Vol. 59, pp. 358-367. Kotler, P. and Keller, K.L. (2012) Marketing Management. 14th Edition, Pearson Education. KPMG (2017). Next generation retail: The rise of the omni-platform.
Laroche, M., Yang, Z., McDougall, G.H.G. and Bergeron, J. (2005). Internet versus bricks-and- mortar retailers: An investigation into intangibility and its consequences. Journal of Retailing , vol. 4, pp. 251-267.

Levy, M. and Weitz, B.A. (2011) Retailing Management, New York: McGraw Hill Higher Education. Lu, H. and Wang, S. (2008). The role of Internet addiction in online game loyalty: an exploratory study. Internet Research, Vol. 18 No. 5.
Lynch (2018). Examining the Stages of Decision-Making in the Omnichannel Shopping Journey for Young High Involvement Female Fashion Consumers.
Mannell, R. C., Zuzanek, J., & Larson, R. (1988). Leisure states and "flow" experiences: Testing perceived freedom and intrinsic motivation hypotheses. Journal of Leisure Research, 20(4), 289–304. Mastercard study (2020). Digital habits on the rise in Southeast Asia as new normal approaches. https://www.vir.com.vn/mastercard-study-digital-habits-on-the-rise-in-southeast-asia-as-new normal-approaches-77302.html.
McCormick, H., Cartwright, J., Perry, P., Barnes, L., Lynch, S., & Ball, G. (2014). Fashion Retailing - Past, Present and Future. Textile Progress, 46(3), 227-321.
McGoldrick, P.J., 2002. Retail marketing. McGraw-Hill: Maidenhead.
Mehrabian, A. and Russell, J. A. 1974. An Approach to Environmental Psychology. Cambridge, MA., MIT.
Mintel (2014). Top of the Online Shops: Online Fashion Clicks with 70% of Brits. http://www.mintel.com/press-centre/retail-press-centre/top-of-the-online-shops-online-fashion clicks-with-70-of-brit.
Mintel (2015). The Connected Consumer. http://academic.mintel.com/display/715832/. Nicholson, M., Clarke, I. and Blakemore, M. (2002). One brand, three ways to shop: situational variables and multichannel consumer behaviour. The International Review of Retail, Distribution and Consumer Research , vol. 12, no. 2, pp. 131-148.
Oliver R. L, 1977. Effect of Expectation and Disconfirmation on Postexposure Product Evaluations - an Alternative Interpretation. Journal of Applied Psychology, 62(4), p. 480.
Oliver R. L, 1980. A Cognitive Model of the Antecedents and Consequences of Satisfaction Decisions. JMR, Journal of Marketing Research, 17(4), p. 460.
Oxford Dictionaries (2020) http://www.oxforddictionaries.com/definition/english/omni-. Perry , J.T. and Schneider, G.P. (2000). New Perspectives on E-commerce: Introductory. Cambridge: Course Technology Inc.
Piotrowicz, W. and Cuthbertson, R. (2014). Introduction to the Special Issue Information Technology in Retail: Toward Omnichannel Retailing. International Journal of Electronic Commerce , vol. 18, no. 4, pp. 5-16.

Poloian, L.G. (2009) Multichannel Retailing , New York: Fairchild.
Rigby, D. (2011). The future of shopping. Harvard Business Review, vol. 89, no. 12, pp. 65-76.
Schramm-Klein, H., Wagner, G., Steinmann, S. and Morschett, D. (2011) 'Cross-channel integration - is it valued by customers?', The International Review of Retail, Distribution and Consumer Research, vol. 21, no. 5, pp. 501-511.
Skadberg, Y.X. and Kimmel, J.R. (2004). Visitor's Flow Experience While Browsing a Web Site Its Measurement, Contributing Factors and Consequences. Computers in Human Behavior, 20, 403-422.
Statista (2020). eCommerce. https://www.statista.com/outlook/dmo/ecommerce/vietnam. Stone, M., Hobbs, M. and Khaleeli, M. (2002) 'Multichannel customer management: the benefits and challenges', Journal of Database Management, vol. 10, no. 1, pp. 39-52.
Verhoef, Kannan and Inman (2015). From Multi-Channel Retailing to Omni-Channel Retailing. Journal of Retailing.
Webster, J., Trevino, L. K., & Ryan, L. (1993). The dimensionality and correlates of flow in human computer interactions. Computers in Human Behavior, 9(4), 411–426. https://doi.org/10.1016/0747-5632(93)90032-N.
Wolny, J. and Charoensuksai, N. (2014). Mapping customer journeys in multi-channel decision- making. Journal of Direct, Data and Digital Marketing Practice , vol. 15, no. 4, pp. 317-1146. Yun Jung Lee, Sejin Ha and Zachary Johnson (2019). Antecedents and consequences of flow state in e commerce. Journal of Consumer Marketing.
Zhao, B., Sun, J., Zhang, X., Mo, H., Niu, Y., Li, Q., Wang, L., Zhong, Y. (2019). Long-term memory is formed immediately without the need for protein synthesis-dependent consolidation in Drosophila.

Antivirals in COVID-19 treatment guidelines: review and update

Chau Ngoc Trong Nghia[1,*], Dang Thanh Nghia[1], Dinh Cong Dinh[1]

[1]School of Medicine, Vietnam National University - Ho Chi Minh City

*Corresponding author: cntnghia.d2017@medvnu.edu.vn

ARTICLE INFO

DOI:

Received:

Revised:

Accepted:

Keywords:

COVID-19, antiviral drugs, monoclonal antibody, guideline, anti-SARS-CoV-2.

ABSTRACT

The new coronavirus infectious disease (COVID-19) has transformed into a pandemic and posed significant public health and economic burden to all nations. Despite much medication for SARS-CoV 2. Antivirals target the viral structure and its mechanism of host entry as well as RNA replication within the host cells. However, WHO, FDA, EMA, or national guidelines are not unanimous in which antiviral should be used for COVID-19 management. In this work, we provided a review on some of the current antivirals recommended in other countries and international guidelines as well as those currently under clinical trial to suggest future strategies for anti-SARS-CoV 2 agents to treat COVID-19 patients in Vietnam.

1. Introduction

knowledge has been known about the virus biology and pathogenesis, there is no specific

The coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19) is elicited by the new corona virus SARS-CoV-2 (Zhu et al., 2020). Since its first emergence around the end of 2019, the disease has become global-spread and presented an unprecedented challenge to the national healthcare system. Vietnam is going through the fourth wave of the pandemic and experiencing constantly emerging cases, over 1 million cases as of November 12, 2021 (V. M. o. Health, 2021c).

A vigorous effort has been made to elucidate the biology, the pathogenesis, and the appropriate treatments for COVID-19. SARS-CoV-2 host recognition is facilitated by the interaction between its C-terminal domain of the spike protein and the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), a surface molecule abundantly expressed on respiratory epithelial cells. Viral entry into the host cells harbors the host's protease including transmembrane protease serine protease 2, cathepsin L, and furin for spike protein cleavage and membrane fusion between the virus and the host. Viral RNA synthesis starts with the genomic RNA translation using the host's ribosomes to produce polyproteins and proteases. One main proteolytic enzyme responsible for cleaving polyproteins is the 3-chymotrypsin like protease (3CLp). One of the protein products after cleavage is the RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) which transcribes non-sense RNA and subgenomic RNA coding for the viral proteins (V'Kovski et al., 2021). The viral invasion provokes secretion of inflammatory cytokines and acute immune response to clear the virus. However, prolonged immune reaction, characterized by elevation of interleukin-6 (IL-6), IL-2, IL-7, IL-10, interferon-gamma (IFN-γ), macrophage inflammatory protein

alpha, and tumor necrosis factor, is pathological and responsible for the symptoms in moderate to severe COVID-19 cases (Bohn et al., 2020; Soy et al., 2020). Despite the current extensive knowledge on the viral structure and life cycle, there is no specific therapy for COVID-19 patients. The current vaccination campaign has proven to be less effective against SARS-CoV-2 infection. The protection effect against COVID-19 infection declined for all vaccine types observed on the United States (US) veterans (Cohn et al., 2021). The overall vaccine protection declined from 87.9% to 48.1%; in particular, the decline was highest for the Janssen from 86.4% to 13.1%, PfizerBioNTech were from 86.9% to 43.3%, and Moderna were from 89.2% to 58% (Cohn et al., 2021). Therefore, it is essential to research antiviral drugs for a long-term response to the pandemic. According to the Ministry of Health (MoH) of Vietnam, for drugs that have been recommended by the World Health Organization (WHO), licensed for circulation, and licensed for emergency use in at least one country in the world, the antivirals can be indicated for treatment according to the patient's pathology (V. M. o. Health, 2021b).

This review article aims to provide the mechanism and brief summary of updated clinical trials results of current guidelines and promising antivirals. It is expected to propose future strategies for anti-SARS-CoV-2 agents to treat COVID-19 in Vietnam. **Summarize antivirals in COVID-19 treatment guidelines**

The pathophysiology of SARS-CoV-2 presented two main pharmacological approaches, one of which is antiviral therapy preventing the virus-host interaction, viral RNA synthesis and spreading (Figure 1).

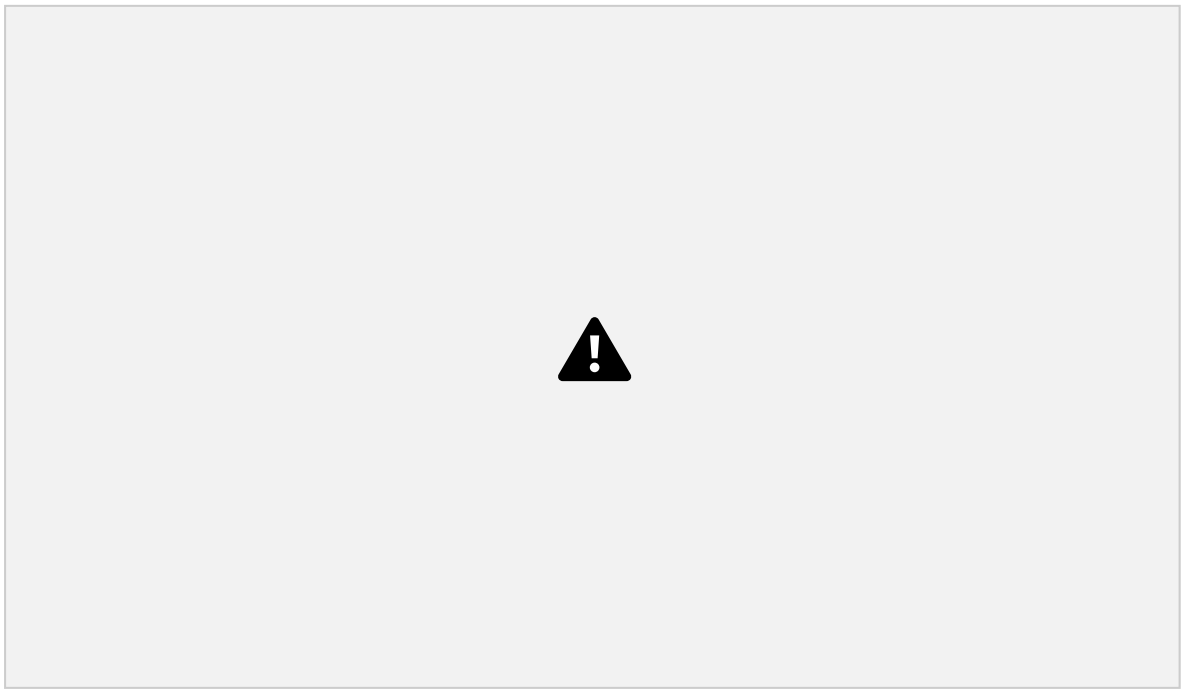


Figure 1: Pathophysiology of SARS-CoV-2 and antiviral interventions According to the US National Institutes of Health (NIH), antivirals were mainly divided into small molecule drugs and anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies (NIH, 2021). Small molecules included in this paper are remdesivir, molnupiravir, favipiravir, ribavirin, which are nucleoside analogs targeting the viral RdRp; lopinavir/ritonavir,

which inhibited 3CLp's proteolytic activities to form RdRp; and umifenovir, which interferes with the interaction between the viral spike protein and ACE2 as well as membrane fusion. Monoclonal antibody antivirals include casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab, sotrovimab, and regdanvimab whose main function is to bind the viral spike proteins and to prevent with the host recognition mechanism (EMA, 2021b; NIH, 2021). Table 1 summarizes the number of antivirals in treatment COVID 19 of international organizations and national COVID-19 treatment guidelines. **Table 1**

Antivirals in treatment COVID-19

Treatment guideline	**Small molecule antiviral drugs**							**Monoclonal antibodies**			
	r e m d e s i v i r	r i b a v i r i n / r i b a v i r i n p o L	f a v i p i r a v i r	l o p i n a v i r / r i t o n a v i r	n i t a z o x a n i d e	n i c l o s a m i d e	f a v i p i r a v i r M	b a m l a n i v i m a b / e t e s e v i m a b S	b a m l a n i v i m a b / b a m l a n i v i m a b c	b a m l a n i v i m a b / e t e s e v i m a b / c a s i r i v i m a b / i m d e v i m a b	b a m l a n i v i m a b R

International organization guidelines	WHO	-	×				×			!		
	FDA	🌲					×		!	!	!	
	EMA	🌲						!	!	!	!	!
Americas	Canada	🌲							🌲	🌲	🌲[1]	
	USA	🌲	×				-[2]		🌲	🌲	!	
Eastern Mediterranean	Egypt		🌲									
	SA	🌲		🌲					🌲	🌲		
	UAE	🌲		🌲		🌲					🌲[1]	
Europe	France	🌲	🌲									
	Italy	🌲	×						!	!	!	
	Spain	🌲	🌲									
	UK	!						🌲		🌲		
Asia	India	🌲					🌲					
	Thailand		🌲	🌲								
	China		🌲		🌲	🌲						
	Singapore	🌲	×	×		×	×		🌲	🌲		
	Malaysia	🌲	🌲									
	Australia	!	×	×	×		×		!	!	×	
	Vietnam	🌲		🌲				🌲	🌲	🌲	🌲	
Africa	Nigeria	×	×	×	×							

🌲recommended; ! emergency use authorization/rolling review/consider/conditional recommendation; - conditional recommendation against; × recommendation against/only in research settings; blank cell: not mentioned; [1]bamlanivimab is administered as a single; [2]insufficient evidences to recommend either for or against using ivermectin; [3]darunavir is administered as a single. *Source:* World Health Organization—WHO (WHO, 2021a); Food and Drug Administration—FDA (FDA, 2021a, 2021b, 2021c); European Medicines Agency—EMA (EMA, 2021b);

Canada (Canada, 2021); The United States—USA (NIH, 2021); Egypt (E. M. o. H. a. Prevention, 2021); Saudi Arabia—SA (S. M. o. Health, 2021); The United Arab

Emirates—UAE (GHDx, 2021); France (HCSP, 2020); Italy (AIFA, 2021); Spain (AEMPS, 2020); The United Kingdom—UK (NICE, 2021); India (MoHFW, 2021); Thailand (DDC, 2020); China (SATCM, 2020; The First Affiliated Hospital, 2020; Wei, 2020); Singapore (NCID, 2021); Malaysia (M. M. o. Health, 2021); Australia (Taskforce, 2021); Vietnam (V. M. o. Health, 2021b); Nigeria (NCDC, 2020). Accessed on November 12, 2021.

Small molecule antiviral drugs

Remdesivir

Remdesivir is a broad-spectrum antiviral drug whose mechanism is to inhibit viral RNA synthesis (Agostini et al., 2018). The active form of remdesivir is an adenosine nucleotide analog that acts as a substrate for RdRp and is able to avoid proofreading by viral exonuclease; in doing so, the drug stop adding nucleotides to the ongoing
synthesized RNA (Saha et al., 2020). Remdesivir is the only drug approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for hospitalized COVID-19 patients who require only minimal oxygen therapy (FDA, 2021b). The Adaptive COVID-19 Treatment Trial has shown a reduction in time to recovery in the experimental group who received intravenous remdesivir at 200 mg on the first day of hospitalization, then continued at 100 mg for up to 9 days (Beigel et al., 2020). With the evidence from the SOLIDARITY trial, WHO recommends against the use of remdesivir, yet the trial is continued with the addition of 11,266 randomized patients, and the result has the potential to change practice (WHO, 2021a). On October 6, 2021, the updated COVID-19 guideline issued by MoH of Vietnam has allowed for prescription of remdesivir for hospitalized patients with respiratory distress and requirement for non-invasive ventilation, or high-risk patients (V. M. o. Health, 2021b).

Lopinavir plus Ritonavir

Lopinavir is an antiviral drug targeting 3CLp and prevents viral RNA synthesis (Nutho et al., 2020). The drug is administered in combination with ritonavir for aiding inhibition of lopinavir metabolism by CYP3A4 (Zeldin et al., 2004). Lopinavir/ritonavir are not approved by the NIH. However, because it demonstrated antiviral and mitigating effect on severe acute respiratory syndrome during previous SARS pandemic (Chu, 2004), some guidelines allow for lopinavir/ritonavir in combination with other antimalarials and antimicrobials instead of lopinavir/ritonavir monotherapy. The medication is allowed in Nigeria, SA, and the UAE for clinical trial settings or therapy in combination with hydroxychloroquine/chloroquine and azithromycin depending on the patient's severity. The results of three clinical trial, LOTUS, RECOVERY, and SOLIDARITY have illustrated the same insignificant effect of lopinavir in improving the patients' clinical outcome (Cao et al., 2020; Consortium, 2020; Horby et al., 2020). Currently, there are 12 recruiting clinical trials carried out to evaluate the benefit of lopinavir/ritonavir monotherapy as well as of combining lopinavir/ritonavir with other antivirals.

Favipiravir

Favipiravir is also a guanine analog. Its active form, phosphoribosylated favipiravir, blocks RdRp and alters viral RNA synthesis within the host cell inducing

mutation that renders a nonviable viral phenotype (Furuta et al., 2017). Currently, the drug is approved for COVID-19 antiviral therapy in Saudi Arabia, the UAE, Thailand, and Vietnam (Table 1). The UAE recommends starting treatment for patients with confirmed COVID-19, either with or without pneumonia, at 1,600 mg per os (PO) twice

daily then 600 mg PO twice daily for 5 days or 7 days depending on the disease severity (U. M. o. H. a. Prevention, 2021). There are 14 registered clinical trials recruiting to evaluate the efficacy of favipiravir as a pharmacological intervention for COVID-19. In many trials, favipiravir improved the patients' clinical status and was associated with less need for supplemental oxygen therapy, yet the therapy does not significantly reduce the mortality rate in those with mild to moderate COVID-19 (Hassanipour et al., 2021). The same updated guideline in Vietnam has also permitted favipiravir for mild COVID-19 patients with initial doses of 1,600 mg twice daily and 600 mg twice daily for the next 7- 14 consecutive days (V. M. o. Health, 2021b).

Umifenovir

Umifenovir blocks the trimerization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and interferes with the viral interaction with ACE2 (Vankadari, 2020). The drug also impedes membrane fusion of the viral envelop and host cells by inhibiting clathrin-mediated endocytosis (Blaising et al., 2013). Umifenovir is only recommended in China in combination with lopinavir/ritonavir (The First Affiliated Hospital, 2020). In an open
labeled, randomized control trial conducted at the Israel University of Medical Science, COVID-19 patients with pneumonia and SpO2 < 94% were randomized into one group treated with hydroxychloroquine followed by umifenovir, and the other one treated hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir. The former combination showed a shorter hospital stay, improvement of pneumonia based on CT scan, and better laboratory results including peripheral oxygen saturation, white blood cell count, and erythrocyte sedimentation rate (Nojomi et al., 2020).

Ribavirin

Ribavirin, originally used to treat hepatitis C, is a guanidine analog that also targets RdRp and inhibits the viral RNA transcription within the host cell as well as induces mutagenesis that engenders dysfunction viral phenotype (Te, 2007). Ribavirin is recommended in a triple therapy including ribavirin, lopinavir/ritonavir, and subcutaneous IFN β-1b for COVID-19 treatment in the UAE and China (Table 1). This combination, in the UEA, is used for critically ill patients or those with severe pneumonia, with doses of lopinavir/ritonavir at 200/50 mg PO twice daily and of ribavirin at 400 mg PO twice daily for seven days (Authority, 2021). A triple combination mentioned is shown in the phase II clinical trial to alleviate symptoms and shorten the time duration to viral clearance as well as reduce hospital stay for patients with mild to moderate COVID-19 (Hung et al., 2020). The drug is contraindicated for those with kidney failure and hepatopathy as well as in pregnancy due to its teratogenic property (GHDx, 2021). Currently, there are four recruiting clinical trials studying the benefit of ribavirin on COVID-19 (NCT04494399, NCT04563208, NCT04959786, NCT04757272).

Ivermectin

Ivermectin is an FDA-approved antiparasitic drug that has been shown to halt the replication of SAR-CoV-2 *in vitro*, as indicated by a several-fold reduction in viral RNA ivermectin-treated samples (Caly et al., 2020). Host-responsive immunoregulation is

another mechanism by which ivermectin may act achieved by neutrophil activation, increased C-reactive protein, and IL-6 levels (Kaur et al., 2021). Ivermectin is not recommended by WHO for COVID-19 treatment unless in clinical trials because of low quality data (WHO, 2021b). In a retrospective study in Bangladesh, hospitalized adult patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection were treated with a single

dose of ivermectin 12 mg within 24 h of hospital admission. Ivermectin's association with faster viral clearance and better clinical outcomes was observed (Khan et al., 2020). In a prospective clinical study, ivermectin may improve the laboratory parameters' prognosis and reduce mortality even when used in patients with severe COVID-19. Therefore, ivermectin should be considered as an alternative drug in the treatment of COVID-19 disease (Okumus et al., 2021). The Indian guideline considers using ivermectin for patients with mild cases from three to five days and avoids it in pregnant and lactating women (Welfare, 2021).

Nitazoxanide

Nitazoxanide is a broad-spectrum anti-infective drug that markedly modulates the survival, growth, and proliferation of a range of extracellular and intracellular protozoa, helminths, anaerobic and microaerophilic bacteria, in addition to viruses (NCBI, 2021). The biological activity against influenza and other respiratory viruses of nitazoxanide is demonstrated by its blockage of the maturation of viral hemagglutinin at the post

translational stage. In addition, nitazoxanide enhances type 1 IFN (α, β) production produced by host fibroblasts after stimulation by the influenza virus (Rossignol, 2014). A clinical trial in Florida and New York treating 1,092 COVID-19 patients with two nitazoxanide 300 mg tablets administered orally twice daily with food for 5 days showed that nitazoxanide could reduce the rate of progression to severe disease compared with placebo. In patients with mild COVID-19, symptom relief was not different between the nitazoxanide and placebo groups after 5 days of treatment. However, early nitazoxanide therapy was safe and reduced viral load significantly (Rocco et al., 2021). In all 17 phase II and phase III clinical trials, including recruiting and activated but not recruiting, registered on the US National Library of Medicine, has 10 trials involving nitazoxanide. These trials have mostly taken place in the US and Egypt.

Molnupiravir

Molnupiravir was developed by Merck and Ridgeback Biotherapeutics in treatment for mild to moderate COVID-19 patients (Biotherapeutics, 2021). The orally administered form of molnupiravir is a nucleoside analog β-d-N4-hydroxycytidine targeting RdRp and incorporating itself into the genomic RNA transcription (Kabinger et al., 2021). In doing so, the chemical induces mutagenesis of sub-genomic RNA by adding either guanine or adenine instead of uracil or cytosine. Molnupiravir monotherapy for COVID-19 patients provided superior benefit in reducing the viral load (Fischer et al., 2021). Participants in the study experienced at least one symptom, such as fever, cough, or shortness of breath, and the effect of molnupiravir is evaluated by SAR-CoV 2 viral load and presence of adverse effects during the therapy. The experimental group was randomized to receive molnupiravir at 200 mg, 400 mg, or 800 mg twice daily for five days. The treated group had a greater proportion of patients with reduced viral isolation and a shorter time to viral clearance as compared to the placebo group. Those receiving higher doses of molnupiravir demonstrated quicker viral clearance, and the group prescribed with higher dose had fewer people remaining infectious after three days of therapy. There was no observed dose-related hematologic, renal, or hepatic toxicity.

At the beginning of September 2021, Merck and Ridgeback Biotherapeutics initiated a multicenter, randomized, double-blind, phase III clinical trial called MOVe AHEAD (NCT04939428) to assess the prophylactic potential in participants sharing the same household with infected patients (Merck, 2021a). A concurrent phase III trial

MOVe-OUT has also been conducted since April 2021 to evaluate molnupiravir's efficacy in outpatient COVID-19 care. On October 1, 2021, the initial data of the study showed a 50% reduction in risk of hospitalization or death in the experiment group. It was also reported that molnupiravir effectiveness is consistent across viral variants Gamma, Delta, and Mu. Merck is currently seeking emergency use authorization of molnupiravir for non-hospitalized treatment with the FDA. They announced the EMA has initiated a rolling review of the company's marketing authorization application (Merck, 2021b). On November 4, 2021, the UK became the first country to authorize molnupiravir under the brand name Lagevrio (UK, 2021). The Government of the UK approved just over a month after Merck announced that molnupiravir helps reduce the risk of hospitalization in people with mild or moderate of COVID-19.

Since August 2021, the MoH of Vietnam approved an open-label, randomized, phase II/III clinical trial to evaluate the safety and efficacy of molnupiravir capsules in combination with standard therapy for mild COVID-19 patients, who are confirmed by RT-PCR (Training, 2021). Eligible participants adopt a home-based care with 400 mg molnupiravir twice daily for five consecutive days (H. D. o. Health, 2021; Training, 2021). As of November 11, 2021, Vietnam National Lung Hospital and Thong Nhat Hospital have announced that the rate of viral negatives within five days of using molnupiravir is above 70%, while negative rate at 14 days post-treatment reach 100%, and no mortality reported (Agency, 2021). According to the protocol "Guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19" of the MoH of Vietnam dated October 6, 2021, molnupiravir is approved for treatment of mild COVID-19 patients at a dose of 400 mg (V. M. o. Health, 2021b). In November, 2021, the MoH informed about the results of the mid-term report of the program in 22 provinces/cities showing that the drug has high safety, good tolerability, obvious effectiveness in reducing viral load, reducing spread, reducing severe transfer, and shortening treatment time (V. M. o. Health, 2021a).

Novel protease inhibitor Pfizer's Paxlovid

Paxlovid is a novel oral antiviral drug developed by Pfizer which is a combination of PF-07321332 and ritonavir to act specifically against the 3CLp of SARS-CoV-2 (Pfizer, 2021a). A molecular study exploring the interaction between PF-07321332 and 3CLp revealed that the small molecule had a strong affinity and stable connection with the catalytic dyad His41-Cys145 of the protease (Ahmad et al., 2021). In the experiment, chemical interaction was compared among four candidates including PF-07321332, alpha-ketoamide, lopinavir, and ritonavir, PF-07321332 has the highest energy binding to 3CLp and the least fluctuating hydrogen bonds. Using ritonavir is anticipated to protect PF-07321332 from metabolism or breakdown in the body, therefore it prolongs and ensures sufficient PF-07321332 bioavailability to aid against SARS-CoV-2 (Pfizer, 2021c). Pfizer started phase II/III trial EPIC-HR to evaluate the efficacy and safety in COVID-19 participants who are at high risk of progression to severe illness as well as phase II/III trial EPIC-PEP to assess the drug's preventive ability for COVID-19 infection on July, 2021 and September, 2021, respectively (Pfizer, 2021b). On November 05, 2021, according to an interim analysis of phase II/III trial EPIC-HR, Pfizer announced that its antiviral drug Paxlovid could significantly reduce the risk of

hospitalization or death by 89% compared to placebo in non-hospitalized high-risk adults with COVID-19 (Pfizer, 2021c). Pfizer is preparing the necessary data and submission to FDA for an emergency use authorization (Pfizer, 2021c).

Promising vipdervir antiviral drugs in Vietnam

Vietnam Academy of Science and Technology has conducted a preclinical trial

of vipdervir on livestock and announced the results on August 10, 2021. Vipdervir is a herbal medicine limiting the proliferation of H5N1 virus, and SARS-CoV-2 with the following three mechanisms: (1) blocking the spike protein of SARS-CoV-2 and ACE2 receptor on the host cell to prevent viral contact and host entry, (2) affecting the replication of SARS-CoV-2 by inhibiting necessary enzymes of the process, (3) activating the patient's immune system against the virus. These mechanisms will synergize to help prevent and treat COVID-19. Currently, the drug has not been used in humans because it is underway in a clinical trial, which is expected to be licensed for treatment by the end of 2021 (VAST, 2021).

Anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies

Sotrovimab

Sotrovimab is a monoclonal antibody originally identified from an individual who had recovered from SARS-CoV 2003 (Dolgin, 2021). It targets an epitope in the receptor binding domain (RBD) of the SARS-CoV-2 spike protein (EMA, 2021c). It contains a two-amino acid Fc modification that increases the half-life and improves bioavailability (Gupta et al., 2021). Sotrovimab started rolling review on May 7, 2021 by EMA (EMA, 2021b). FDA emergency authorized sotrovimab on May 26, 2021 for mild to moderate COVID-19 adults and pediatric patients and who are at high risk for progression to severe COVID-19 (FDA, 2021b). Phase III COMET-ICE trial was reinforced evidence for FDA licensing for sotrovimab. The results presented a 6% absolute reduction and an 85% relative reduction in hospitalizations or death among the sotrovimab recipients compared to the placebo recipients (NCT04545060) (Gupta et al., 2021). Currently, sotrovimab was recommended for the treatment COVID-19 patients in Canada, the USA, Saudi Arabia, Singapore, Australia, and Vietnam (Table 1). There are currently two recruiting clinical trials phase III assessing the benefit of sotrovimab (NCT04913675 and NCT04790786). ***Casirivimab plus Imdevimab***

Casirivimab/imdevimab (formerly known as REGN-COV2) are human immunoglobulin G-1 (IgG1) directly bound to non-overlapping epitopes of the spike protein RBD of SARS-CoV-2 to block virus entry into host cells (Razonable et al., 2021). The therapy had significantly lower all-cause hospitalization rates at days 14, 21, and 28 (Razonable et al., 2021). Ganesh et al confirmed a low rate of all-cause hospitalization after treatment with anti-spike monoclonal antibody casirivimab/imdevimab of a large cohort of high-risk patients with mild to moderate COVID-19 (Ganesh et al., 2021). The combination of casirivimab/imdevimab received FDA emergency use authorization for the outpatient treatment of high-risk patients with mild to moderate COVID-19. Subsequently, EMA started a rolling review of antibody casirivimab/imdevimab in early February 2021 (EMA, 2021b). The MoH of Vietnam added casirivimab/imdevimab to the list of antiviral drugs for the treatment of COVID-19 in the most updated guidelines. The dose of casirivimab/imdevimab combination was recommended at 600 mg/600 mg intravenously (NIH, 2021). There are currently two recruiting clinical trials phase III (NCT04790786 and NCT04425629) and one active clinical trial (NCT04452318) to

evaluate the safety and efficacy of anti-spike SARS-CoV-2 monoclonal antibodies casirivimab plus imdevimab.

Bamlanivimab plus Etesevimab

Bamlanivimab/etesevimab, a neutralizing IgG1 developed by Eli Lilly was permitted as emergency use by FDA for treatment of mild to moderate COVID-19 in adults and pediatric patients, and who are at high risk for progression to severe COVID

19 (Company, 2021). Bamlanivimab/etesevimab was designated to bind to distinct yet overlapping epitopes within the RBD of the spike protein. The safety and efficacy of bamlanivimab/etesevimab has been indicated in four clinical trials NCT04427501, NCT04411628, NCT04497987, and NCT04634409 clinical trials (Nathan et al., 2021). EMA is yet to issue a marketing authorization but has started a review of the data on March 11, 2021. In Canada and the UAE, bamlanivimab is administered as a single medication (Table 1). The NIH panel recommended against the use of bamlanivimab/etesevimab in June, 2021 because both agents were reduced susceptibility to the Gamma and Beta variants (NIH, 2021). However, bamlanivimab plus etesevimab retains activity against the Delta variant, the NIH panel decided to include it for the treatment of nonhospitalized patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk for clinical progression on October 19, 2021. In Vietnam, bamlanivimab/etesevimab is recommended for the treatment of COVID-19 patients with mild to moderate onset less than 10 days and a high risk of severe progression (Caracciolo et al.).

Regdanvimab

Regdanvimab (formerly known as CT-P59) is a monoclonal antibody developed by Celltrion, Korea with activity against SARS-CoV-2 (EMA, 2021b). Regdanvimab has been designed to attach to the spike protein of SARS-CoV-2 inhibiting the interaction between the SARS-CoV-2 RBD and the ACE2 receptor by this means the ability of the virus to enter the body's cells is reduced (EMA, 2021a). Based on an interim report from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial phase II/III trial study of 325 non-hospitalized COVID-19 patients, EMA decided to start rolling review regdanvimab in late February 2021. According to a press release of Celltrion on February 5, 2021, patients treated with regdanvimab were reported a significantly reduced risk of COVID-19 associated hospitalization, progression rates to severe COVID-19 were reduced by 54% for mild-to-moderate symptoms patients and 68% for moderate patients aged 50 years and over (Celltrion, 2021). Ryu et al. demonstrated that regdanvimab could reduce viral load in South African variant-infected ferrets by therapeutic dosage (Ryu et al., 2021). The Korean Ministry of Food and Drug Safety approved regdanvimab for extended use in adults and people aged 50 years or above with COVID-19 on September 20, 2021 (Technology, 2021). There is currently one recruiting clinical trials phase II/III study to assess the efficacy of CT-P59 to the mild to moderate SARS-CoV-2 infected patients under identifier NCT04602000.

Conclusions & recommendations

Effort in designing new and specific antivirals for SARS-CoV-2 has been put forth since the beginning of the pandemic. This review presents a summary on what antiviral therapies are currently considered, and which one is germane to the context of the pandemic in Vietnam. There have been many candidates, most of which are repurposing medication in other infectious diseases, yet, a few drugs arise as the potential medications for COVID-19. These include small-molecule drugs, such as molnupiravir,

remdesivir, and favipiravir as well as monoclonal antibodies such as sotrovimab, casirivimab/imdevimab, and bamlanivimab/etesevimab. With the updated result, molnupiravir is expected to be the first specific oral drug for SARS-CoV-2. Vietnam has also approved three small molecule drugs and three antibodies. Especially, using molnupiravir in the treatment of the mild to moderate COVID-19 community demonstrates the speedy adaptation of Vietnam's health system in efforts to reverse the epidemic. In the long-term, vaccination may be the optimal approach but it is not a guarantee against virus variants. Therefore, COVID-19 treatment drugs are the

fundamental solution, in which antiviral therapy is a promising therapeutic against SARS-CoV-2 in the future.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Assoc. Prof. Dr. Le Minh Tri, Vice Dean of the VNU-HCM School of Medicine and Dr. Nguyen Minh Hien, VNU-HCM School of Medicine for review and for valuable comments and suggestions involved in the manuscript.

References

AEMPS. (2020). Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Retrieved from https://www.aemps.gob.es/laaemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en

Agency, V. N. (2021). COVID-19 epidemic: The antiviral drug Molnupiravir has a high rate of viral negatives. Retrieved from https://ncov.vnanet.vn/tin-tuc/dich-covid-19-thuoc-khang-virus molnupiravir-co-ty-le-am-hoa-virus-cao/d2e7c557-cc3c-4c12-bc44-35f32a75175b

Agostini, M. L., Andres, E. L., Sims, A. C., Graham, R. L., Sheahan, T. P., Lu, X., . . . Denison, M. R. (2018). Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio, 9*(2). doi:10.1128/mBio.00221-18

Ahmad, B., Batool, M., Ain, Q. U., Kim, M. S., & Choi, S. (2021). Exploring the Binding Mechanism of PF-07321332 SARS-CoV-2 Protease Inhibitor through Molecular Dynamics and Binding Free Energy Simulations. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(17). doi:10.3390/ijms22179124

AIFA. (2021). Emergenza COVID-19. Retrieved from https://www.aifa.gov.it/web/guest/emergenza covid-19

Authority, D. H. (2021). National Guidelines for Clinical Management and Treatment of COVID-19, 2020, 19(V4): 1–61. Retrieved from https://www.dha.gov.ae/en/HealthRegulation/Documents/National_Guidelines_of_COVID_19_1st_June_2020.pdf

Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., . . . Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine, 383*(19), 1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764

Biotherapeutics, R. (2021). Molnupiravir. Retrieved from https://ridgebackbio.com/pipeline/molnupiravir/

Blaising, J., Lévy, P. L., Polyak, S. J., Stanifer, M., Boulant, S., & Pécheur, E.-I. (2013). Arbidol inhibits viral entry by interfering with clathrin-dependent trafficking. *Antiviral Research, 100*(1), 215- 219. doi:10.1016/j.antiviral.2013.08.008

Bohn, M. K., Hall, A., Sepiashvili, L., Jung, B., Steele, S., & Adeli, K. (2020). Pathophysiology of COVID 19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology, 35(5)*, 288–301. doi:10.1152/physiol.00019.2020

Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research, 178*, 104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787

Canada, G. o. (2021). Drug and vaccine authorizations for COVID-19: List of authorized drugs, vaccines and expanded indications. Retrieved from https://www.canada.ca/en/health-

canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines treatments/authorization/list-drugs.html

Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., . . . Wang, C. (2020). A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine, 382*(19), 1787-1799. doi:10.1056/NEJMoa2001282

Caracciolo, M., Macheda, S., Labate, D., Tescione, M., La Scala, S., Vadala, E., . . . Oliva, E. N. (2020). Case Report: Canakinumab for the Treatment of a Patient With COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in Immunology, 11*, 1942. doi:10.3389/fimmu.2020.01942

Celltrion, H. (2021). Celltrion's COVID-19 Treatment Candidate Receives Korean MFDS Conditional Marketing Authorisation. Retrieved from https://www.celltrionhealthcare.com/en us/board/newsdetail?modify_key=442

Cohn, B. A., Cirillo, P. M., Murphy, C. C., Krigbaum, N. Y., & Wallace, A. W. (2021). SARS-CoV-2

vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. *Science*, eabm0620. doi:doi:10.1126/science.abm0620

Company, E. L. a. (2021). Fact Sheet for Patients, Parents and Caregivers Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab and Etesevimab for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Retrieved from https://www.fda.gov/media/145803/download

Consortium, W. S. T. (2020). Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine, 384*(6), 497-511. doi:10.1056/NEJMoa2023184 DDC, T. (2020). Corona Virus Disease (COVID-19). Retrieved from https://ddc.moph.go.th/viralpneumonia/eng/guidelines.php

Dolgin, E. (2021). 'Super-antibodies' could curb COVID-19 and help avert future pandemics. *Nature biotechnology, 39*(7), 783-785. doi:10.1038/s41587-021-00980-x

EMA. (2021a). ANNEX I-Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring adressed to member states for unauthorised product regkirona (regdanvimab) available for use. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid 19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf

EMA. (2021b). COVID-19 treatments. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/human regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments vaccines/covid-19-treatments

EMA. (2021c). EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19 FDA. (2021a). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Resources for Health Professionals. Retrieved from https://www.fda.gov/health-professionals/coronavirus-disease-2019-covid-19-resources-health professionals#testing

FDA. (2021b). Emergency Use Authorization. Retrieved from https://www.fda.gov/emergency preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use authorization#coviddrugs

FDA. (2021c). Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. Retrieved from https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or prevent-covid-19

Fischer, W., Eron, J. J., Holman, W., Cohen, M. S., Fang, L., Szewczyk, L. J., . . . Painter, W. P. (2021). Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv*. doi:10.1101/2021.06.17.21258639

Furuta, Y., Komeno, T., & Nakamura, T. (2017). Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy, Series B, 93*(7), 449-463. doi:10.2183/pjab.93.027

Ganesh, R., Philpot, L. M., Bierle, D. M., Anderson, R. J., Arndt, L. L., Arndt, R. F., . . . Monoclonal Antibody Treatment, P. (2021). Real-World Clinical Outcomes of Bamlanivimab and Casirivimab-Imdevimab Among High-Risk Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases*. doi:10.1093/infdis/jiab377

GHDx. (2021). National Guidelines for Clinical Management and Treatment of COVID-19 (Version 5.1, February 18th, 2021). Retrieved from https://www.dha.gov.ae/en/HealthRegulation/Documents/NationalGuidelinesforClinicalManage mentandTreatmentofCOVID-19.pdf

Gupta, A., Gonzalez-Rojas, Y., Juarez, E., Casal, M. C., Moya, J., Falci, D. R., . . . for the, C.-I. C. E. I. (2021). Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *medRxiv*, 2021.2005.2027.21257096. doi:10.1101/2021.05.27.21257096

Hassanipour, S., Arab-Zozani, M., Amani, B., Heidarzad, F., Fathalipour, M., & Martinez-de-Hoyo, R. (2021). The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Scientific Reports, 11*(1), 11022. doi:10.1038/s41598-021-90551-6

HCSP. (2020). Avis relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV2. Retrieved from https://www.vie-publique.fr/rapport/273958-avis-relatif-la-prise-en-charge-des cas-confirmes-dinfection-au-virus

Health, H. D. o. (2021). Cập nhật "Hướng dẫn gói chăm sóc sức khỏe tại nhà cho người F0" (phiên bản 1.4). Retrieved from http://file.medinet.gov.vn//data/soytehcm/vanphongso/attachments/2021_8/6002-syt nvysigned_258202118.pdf

Health, M. M. o. (2021). Annex 2e : Clinical Management Of Confirmed COVID-19 Case In Adult and Paediatric - 13/08/2021. Retrieved from https://covid-19.moh.gov.my/garis-panduan/garis panduan-kkm

Health, S. M. o. (2021). Saudi MoH Protocol for Patients Suspected of/Confirmed with COVID-19 (Version 3.1) August 19th, 2021. Retrieved from https://www.moh.gov.sa/Ministry/MediaCenter/Publications/Documents/MOH-therapeutic protocol-for-COVID-19.pdf

Health, V. M. o. (2021a). Bộ Y tế: Thuốc Molnupiravir có tính an toàn cao, hiệu quả rõ rệt trong điều trị COVID-19 thể nhẹ. Retrieved from https://moh.gov.vn/tin-tong-hop/-/asset_publisher/k206Q9qkZOqn/content/bo-y-te-thuoc-molnupiravir-co-tinh-an-toan-cao-hieu qua-ro-ret-trong-ieu-tri-covid-19-the-nhe

Health, V. M. o. (2021b). Guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19 according to Decision 4689/QD-BYT dated October 06, 2021. Retrieved from https://kcb.vn/quyet-dinh-so-4689-qd byt-ngay-06-10-2021-huong-dan-chan-doan-va-dieu-tri-covid-19-cap-nhat-lan-thu-7.html

Health, V. M. o. (2021c). Portal of the Ministry of Health on the COVID-19 pandemic. Retrieved from https://covid19.gov.vn/

Horby, P. W., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Emberson, J., . . . Landray, M. J. (2020). Lopinavir&ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet, 396*(10259), 1345-1352. doi:10.1016/S0140-6736(20)32013-4

Hung, I. F.-N., Lung, K.-C., Tso, E. Y.-K., Liu, R., Chung, T. W.-H., Chu, M.-Y., . . . Yuen, K.-Y. (2020). Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir&ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet, 395*(10238), 1695-1704. doi:10.1016/S0140-6736(20)31042-4

Kabinger, F., Stiller, C., Schmitzova, J., Dienemann, C., Kokic, G., Hillen, H. S., . . . Cramer, P. (2021). Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature Structural & Molecular Biology, 28*(9), 740-746. doi:10.1038/s41594-021-00651-0

Kaur, H., Shekhar, N., Sharma, S., Sarma, P., Prakash, A., & Medhi, B. (2021). Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-sync review with clinical and computational attributes. *Pharmacological Reports, 73*(3), 736-749. doi:10.1007/s43440-020-00195-y

Khan, M. S. I., Khan, M. S. I., Debnath, C. R., Nath, P. N., Mahtab, M. A., Nabeka, H., . . . Akbar, S. M. F. (2020). Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. *Arch Bronconeumol (Engl Ed), 56*(12), 828-830. doi:10.1016/j.arbres.2020.08.007

Merck. (2021a). Merck and Ridgeback Biotherapeutics Announce Initiation of Pivotal Phase 3 MOVe AHEAD Study Evaluating Molnupiravir for Post-Exposure Prophylaxis of COVID-19 Infection. Retrieved from https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-announce initiation-of-pivotal-phase-3-move-ahead-study-evaluating-molnupiravir-for-post-exposure prophylaxis-of-covid-19-infection/

Merck. (2021b). Merck and Ridgeback's Molnupiravir, an Oral COVID-19 Antiviral Medicine, Receives First Authorization in the World. Retrieved from https://www.merck.com/news/merck-and ridgebacks-molnupiravir-an-oral-covid-19-antiviral-medicine-receives-first-authorization-in the-world/

MoHFW. (2021). Clinical management protocol for COVID-19. Retrieved from https://www.mohfw.gov.in/pdf/UpdatedDetailedClinicalManagementProtocolforCOVID19adult sdated24052021.pdf

Nathan, R., Shawa, I., De La Torre, I., Pustizzi, J. M., Haustrup, N., Patel, D. R., & Huhn, G. (2021). A Narrative Review of the Clinical Practicalities of Bamlanivimab and Etesevimab Antibody Therapies for SARS-CoV-2. *Infectious Diseases and Therapy*. doi:10.1007/s40121-021-00515-6

NCBI. (2021). Nitazoxanide. *PubChem Compound Summary for CID 41684.* Retrieved from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nitazoxanide

NCDC. (2020). National Interim Guidelines for Clinical Management of COVID-19. Retrieved from https://covid19.ncdc.gov.ng/media/files/COVIDCaseMgtVersion4.pdf

NCID. (2021). Treatment Guidelines for COVID-19 (Version 7.0, dated 28 July 2021). Retrieved from https://www.ncid.sg/Health-Professionals/Diseases-and Conditions/Documents/Treatment%20Guidelines%20for%20COVID 19%20v7%20Final%20%20%2828-7-2021%29.pdf

NICE. (2021). COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. Retrieved from https://www.nice.org.uk/guidance/ng191

NIH. (2021). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Retrieved from https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf Nojomi, M., Yassin, Z., Keyvani, H., Makiani, M. J., Roham, M., Laali, A., . . . Ranjbar, M. (2020). Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases, 20*(1), 954. doi:10.1186/s12879-020-05698-w

Nutho, B., Mahalapbutr, P., Hengphasatporn, K., Pattaranggoon, N. C., Simanon, N., Shigeta, Y., . . . Rungrotmongkol, T. (2020). Why Are Lopinavir and Ritonavir Effective against the Newly Emerged Coronavirus 2019? Atomistic Insights into the Inhibitory Mechanisms. *Biochemistry, 59*(18), 1769-1779. doi:10.1021/acs.biochem.0c00160

Okumus, N., Demirturk, N., Cetinkaya, R. A., Guner, R., Avci, I. Y., Orhan, S., . . . Taskin, G. (2021). Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infectious Diseases, 21*(1), 411. doi:10.1186/s12879-021-06104-9

Pfizer. (2021a). Pfizer Initiates Phase 1 Study of Novel Oral Antiviral Therapeutic Agent Against SARS CoV-2 Retrieved from https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer initiates-phase-1-study-novel-oral-antiviral

Pfizer. (2021b). Pfizer starts Global phase 2/3 EPIC-PEP study of novel covid-19 oral antiviral candidate for post-exposure prophylaxis in adults. Retrieved from https://www.pfizer.com/news/press release/press-release-detail/pfizer-starts-global-phase-23-epic-pep-study-novel-covid-19

Pfizer. (2021c). Pfizer's Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk Of Hospitalization Or Death By 89% In Interim Analysis Of Phase 2/3 EPIC-HR Study. Retrieved from https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate

Prevention, E. M. o. H. a. (2021). Egyptian National guidelines for COVID-19. Retrieved from https://hiph.alexu.edu.eg/images/egyptian_national_guidelines_covid-19.pdf

Prevention, U. M. o. H. a. (2021). National Guidelines for Clinical Management and Treatment of COVID 19 (Version 4, June 1st, 2020). Retrieved from https://www.dha.gov.ae/en/HealthRegulation/Documents/National_Guidelines_of_COVID_19_1st_June_2020.pdf

Razonable, R. R., Pawlowski, C., O'Horo, J. C., Arndt, L. L., Arndt, R., Bierle, D. M., . . . Ganesh, R. (2021). Casirivimab–Imdevimab treatment is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease-19. *EClinicalMedicine*, 101102. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101102

Rocco, P. R. M., Silva, P. L., Cruz, F. F., Melo-Junior, M. A. C., Tierno, P., Moura, M. A., . . . investigators, S.-. (2021). Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *European Respiratory Journal, 58*(1). doi:10.1183/13993003.03725-2020

Rossignol, J. F. (2014). Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Research, 110*, 94-103. doi:10.1016/j.antiviral.2014.07.014

Ryu, D.-K., Song, R., Kim, M., Kim, Y.-I., Kim, C., Kim, J.-I., . . . Lee, S.-Y. (2021). Therapeutic effect of CT-P59 against SARS-CoV-2 South African variant. *Biochemical and biophysical research communications, 566*, 135-140. doi:10.1016/j.bbrc.2021.06.016

Saha, A., Sharma, A. R., Bhattacharya, M., Sharma, G., Lee, S.-S., & Chakraborty, C. (2020). Probable Molecular Mechanism of Remdesivir for the Treatment of COVID-19: Need to Know More. *Archives of Medical Research, 51*(6), 585-586. doi:10.1016/j.arcmed.2020.05.001

SATCM, N. a. (2020). Chinese Pharmaceutical Association Hospital Pharmacy Professional Committee Expert Consensus on Rational Drug Use in Clinical Practice for COVID-19. Retrieved from https://www.fip.org/files/content/priority areas/coronavirus/CHINA_Expert_Consensus_on_Rational_Drug_Use_in_Clinical_Practice_for_COVID-19.pdf

Soy, M., Keser, G., Atagunduz, P., Tabak, F., Atagunduz, I., & Kayhan, S. (2020). Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical Rheumatology, 39*(7), 2085-2094. doi:10.1007/s10067-020-05190-5

Taskforce, N. C.-C. E. (2021). Caring for people with COVID-19. Retrieved from https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines

Te, H. S., Randall, G., & Jensen, D. M. . (2007). Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology & Hepatology, 3(3)*, 218–225.

Technology, P. (2021). Korean MFDS approves Celltrion's regdanvimab for Covid-19 treatment. Retrieved from https://www.pharmaceutical-technology.com/news/mfds-celltrion-regdanvimab

covid-19/
The First Affiliated Hospital, Z. U. S. o. M. (2020). Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Retrieved from https://covid19.conacyt.mx/jspui/bitstream/1000/25/1/Handbook_of_COVID_19_Prevention_en_Mobile.pdf
Training, V. A. o. S. T. a. (2021). Thử nghiệm lâm sàng đánh giá tính an toàn và hiệu quả của viên nang Molnupiravir. Retrieved from http://asttmoh.vn/thu-nghiem-lam-sang-danh-gia-tinh-an-toan-va hieu-qua-cua-vien-nang-molnupiravir/
UK, G. o. t. (2021). Regulatory approval of Lagevrio (molnupiravir). Retrieved from https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir V'Kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology, 19*(3), 155-170. doi:10.1038/s41579-020-00468-6
Vankadari, N. (2020). Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein. *International Journal of Antimicrobial Agents, 56*(2), 105998. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105998
VAST. (2021). Vietnam Academy of Science and Technology holds an online press conference to announces the results of preclinical research on COVID-19 medicine. Retrieved from https://vast.gov.vn/web/vietnam-academy-of-science-and-technology/tin-chi-tiet/-/chi tiet/vietnam-academy-of-science-and-technology-holds-an-online-press-conference-to announces-the-results-of-preclinical-research-on-covid-19-medicine-20166-871.html
Wei, P.-F. (2020). Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chinese Medical Journal, 133*(9), 1087-1095. doi:10.1097/cm9.0000000000000819 Welfare, I. M. o. H. a. F. (2021). Clinical management protocol for COVID-19 (In adult). Retrieved from https://www.mohfw.gov.in/pdf/UpdatedDetailedClinicalManagementProtocolforCOVID19adult sdated24052021.pdf
WHO. (2021a). Therapeutics and COVID-19: living guideline v6.1, published on 07/07/2021. Retrieved from https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E
WHO. (2021b). WHO advises that ivermectin only be used to treat COVID-19 within clinical trials. Retrieved from https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials
Zeldin, R. K., & Petruschke, R. A. (2004). Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 53*(1), 4-9. doi:10.1093/jac/dkh029
Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., . . . Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine, 382*(8), 727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017

DOI:

Các nghiên cứu về mối liên kết giữa selen và COVID-19 Studies on the link between selenium and COVID-19

Nguyễn Thị Liễu, Nguyễn Thị Dung*, Lê Thị Huyền, Võ Nguyễn Thanh Thảo, Lê Quang Luân

[1]Trung tâm Công nghệ Sinh học Thành phố Hồ Chí Minh

[*]Tác giả liên hệ: thuydung9810@gmail.com

THÔNG TIN TÓM TẮT

Bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19) được gọi là hội
chứng hô hấp cấp do một loại virus có tên là coronavirus 2

Ngày nhận:

Ngày nhận lại:

Duyệt đăng:

Từ khóa:

Covid-19, Coronavirus, SARS COV-2, Selen, Virus

Keywords:

Covid-19, Coronavirus, SARS COV-2, Selenium, Virus

(SARS-CoV-2) gây ra, được phát hiện năm 2019 nhưng hiện đang lây lan nhanh chóng, ảnh hưởng đến hàng trăm triệu người trên toàn thế giới, dẫn đến hàng triệu người tử vong. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, bổ sung và cân bằng dinh dưỡng cho cơ thể có thể quyết định một phần giảm nguy cơ mắc phải và kết quả hồi phục của bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2. Selen là một trong những nguyên tố vi lượng chính cần thiết cho cơ thể với nhiều hoạt tính quan trọng trong hỗ trợ tăng cường miễn dịch, chống oxy hóa và ngăn ngừa nhiễm virus, đặc biệt là selen ở dạng nano. Mục đích của bài viết này nhằm tổng hợp kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới đến thời điểm hiện tai về vai trò của selen và nano selen trong cuộc chiến chống COVID-19. Từ đó cung cấp thêm cơ sở lý luận cho những nghiên cứu trong tương lai về ứng dụng selen và nano selen trong phòng và điều trị COVID- 19.

ABSTRACT

Type Coronavirus 2019 (COVID-19), an acute respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was discovered in 2019. However, it spreads quickly and creates many dangerous strains affecting hundreds of millions of people worldwide, with high mortality rates. Recent studies show that balancing and supplementing the body with nutrition determines the risk of contracting and recovering from SARS-CoV-2 infection. Selenium is one of the main trace elements needed by the body with many essential activities in supporting immunity, antioxidant and preventing viral infections, especially selenium in nano form. The review reveals several worldwide studies to date on the role of nano selenium in the fight against COVID 19. Thereby provides a rationale for future studies on selenium and nano selenium applied in the prevention and treatment of COVID-19.

1. Giới thiệu COVID-19

COVID-19 là một căn bệnh xuất hiện từ tháng 12 năm 2019, ảnh hưởng đến hàng trăm triệu người trên toàn thế giới và dẫn đến hàng triệu ca tử vong. Bệnh này do coronavirus 2 (SARS-CoV-2) gây ra hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng. Đây là một loại virus rất dễ lây nhiễm ở người hoặc động vật, chủ yếu lây lan qua đường hô hấp dưới dạng giọt bắn (Adnan và cs, 2020). Hiện nay, Coronavirus được tìm thấy ở nhiều biến thể khác nhau: alpha, beta, gamma và delta. Coronavirus có cấu trúc màng tế bào gồm ba loại protein: glycoprotein gai (S, Spike Protein), glycoprotein vỏ (E, Envelope Protein) và glycoprotein màng (M, Protein màng) và một số loại có hemagglutinin glycoprotein (protein HE, Haemaglutinin-esterase) (Schoeman và cs,

2019). Acid nucleic của coronavirus là một RNA sợi đơn, có nhiều khả năng tồn tại hơn các virus DNA (Cascella và cs, 2020).

Bệnh COVID-19 thường có biểu hiện các triệu chứng như sốt, ho khan và mệt mỏi. Các triệu chứng khác có thể bao gồm đau nhức, nghẹt mũi, thiếu máu, đau họng và tiêu chảy (Cascella và cs, 2020; Guan và cs, 2020). Biểu hiện lâm sàng của bệnh có sự khác nhau giữa các cá nhân và hơn 80% người mắc bệnh có thể không có triệu chứng hoặc biểu hiện các triệu chứng nhẹ. Những trường hợp này, cá nhân hoạt động như một người bình thường mang mầm bệnh một cách thầm lặng (Guan và cs, 2020). Bên cạnh đó, virus SARS-CoV-2 có khả năng tồn tại cao trong môi trường bên ngoài và có thể duy trì khả năng hoạt động tối đa 3 ngày trên bề mặt kim loại và nhựa, điều này làm tăng khả
năng lây nhiễm cho nhiều người từ một nguồn lây nhiễm duy nhất (Van và cs, 2020). COVID-19 là một bệnh tác động lên hệ thống hô hấp, đặc biệt khi virus xâm nhập vào phổi, có thể gây nên bệnh viêm phổi và dẫn đến hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS). Các nghiên cứu mới đã phát hiện ra rằng, SARS-CoV-2 cũng lây nhiễm ở các mô và các cơ quan khác ngoài phổi và có thể dẫn đến tổn thương đa cơ quan (Gupta và cs, 2020). Những biểu hiện của bệnh này bao gồm tắc mạch máu, rối loạn chức năng và rối loạn nhịp tim, hội chứng tim mạch vành cấp tính, chấn thương thận cấp tính, các triệu chứng về tiêu hóa, tổn thương tế bào gan, tăng đường huyết và nhiễm toan ceton, các triệu chứng thần kinh, các bệnh ở mắt và các biến chứng da liễu.

2. Stress oxy hóa trong COVID-19

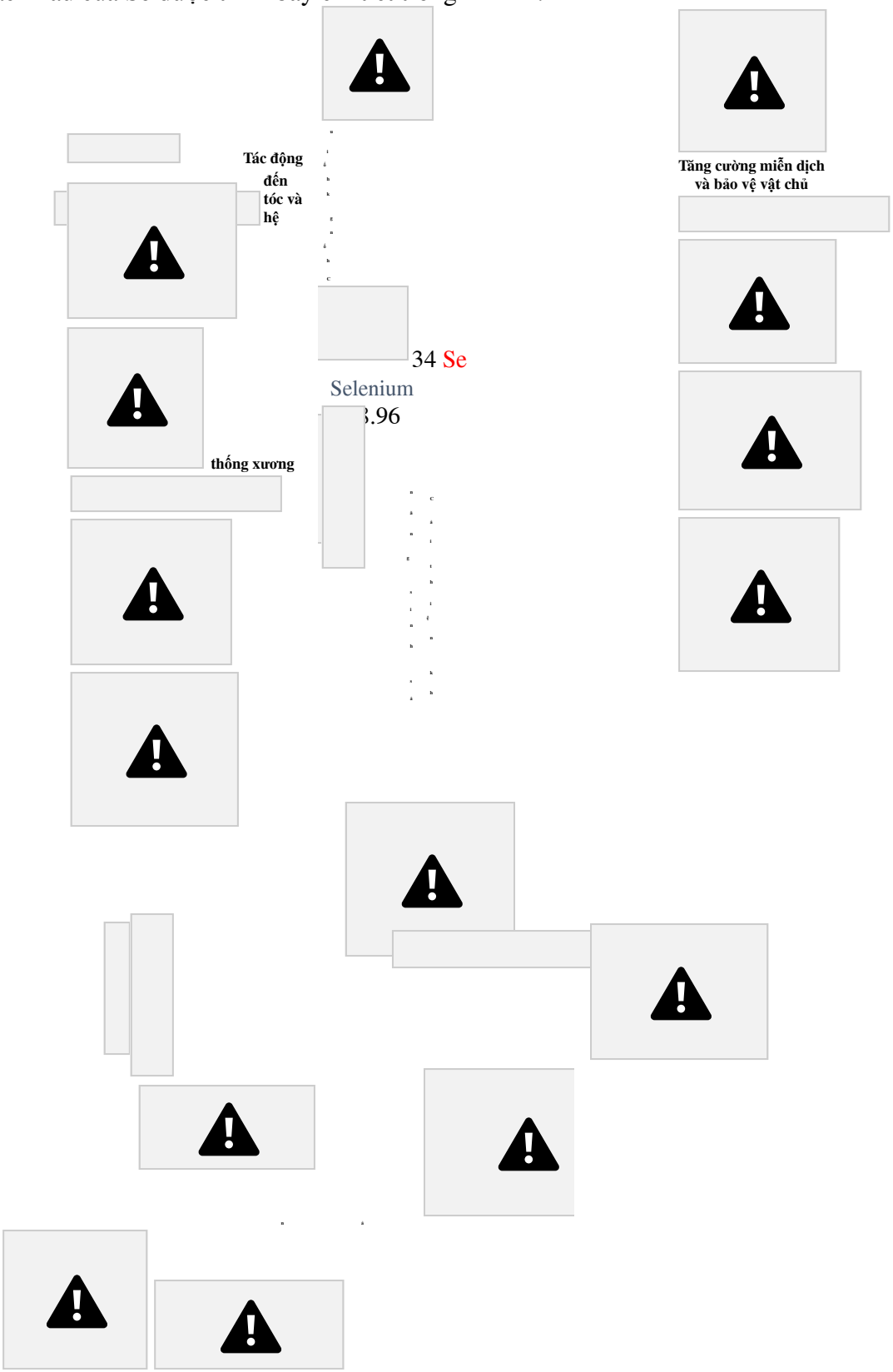
Stress oxy hóa là tình trạng mất cân bằng giữa quá trình tạo gốc tự do và khả năng chống oxy hóa. Việc quá tải các gốc tự do như gốc hydroxyl (OH^+), gốc anion superoxide (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2) và peroxyl (ROO) là độc hại vì chúng có khả năng phản ứng và làm hỏng các phân tử sinh học như DNA, RNA, protein, carbohydrate và lipid. Sự dư thừa của các gốc tự do làm tổn hại đến các tế bào và mô, gây ra tình trạng viêm. Việc kích hoạt các con đường viêm càng làm tăng thêm căng thẳng oxy hóa (Liguori và cs, 2018). Trong khi các loại oxy phản ứng (ROS) như superoxide là một thành phần không thể thiếu của các cơ chế bảo vệ miễn dịch và tín hiệu tế bào, việc sản xuất quá nhiều ROS có hại cho sức khỏe. Sự xâm nhập của virus SARS-CoV-2 vào tế bào phổi có thể gây stress oxy hóa tế bào vì virus sử dụng máy móc của tế bào chủ, cản trở quá trình trao đổi chất và sinh lý nội tại của tế bào. Các hoạt động của virus sẽ tạo ra phản ứng căng thẳng cho tế bào. Sự nảy chồi của virion virus từ tế bào chủ sẽ tiếp tục phá vỡ màng tế bào và có thể gây ly giải tế bào. Trong COVID-19, có sự mất cân bằng trong trạng thái oxy hóa khử của tế bào với quá nhiều gốc tự do, đặc biệt là sản xuất ROS và kích hoạt các con đường truyền tín hiệu viêm sẽ tiếp tục kích hoạt sự tạo ra các gốc tự do gây tổn thương mô (Checconi và cs, 2020). Do đó, các dấu hiệu của quá trình oxy hóa tế bào và quá trình stress ước tính sẽ tăng lên ở những người nhiễm COVID-19. Theo đó, mức độ

trong máu của các phân tử gây viêm bao gồm protein phản ứng C (CRP) và peptit có nguồn gốc Nox2 trong huyết thanh góp phần gây ra stress oxy hóa đã được phát hiện tăng lên ở những người nhiễm COVID-19 (Guan và cs, 2020; Jing và cs, 2020; Violi và cs, 2020).

3. Giới thiệu về Selen

Selen (Se) là nguyên tố vi lượng quan trọng trong cơ thể con người và động vật. Sự thiếu hụt selen trong chế độ ăn uống có thể gây ra nhiều bệnh. Từ nghiên cứu của Scott và cộng sự (1973), đã khẳng định hoạt tính sinh học của selen và tầm quan trọng của nó trong dinh dưỡng của người và động vật. Selen có tác động tích cực đến hệ thống miễn dịch từ đó giúp cải thiện sức khỏe. Selen được khuyến nghị trong chế độ ăn hàng

ngày là 55 µg/ngày ở người lớn và liều gây độc của selen là trên 400 µg/ngày đến 700 µg/ngày (Mehdi và cs, 2013). Se thực hiện các chức năng khác nhau trong cơ thể: giúp tăng cường hệ miễn dịch, hoạt động như một tác nhân chống lại stress oxy hóa, điều chỉnh nội tiết, cải thiện khả năng sinh sản. Selen có thể cải thiện chức năng miễn dịch của cơ thể bằng cách tăng cường vai trò của tế bào T (T cell) và tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK cell), do đó có khả năng tiêu diệt các tế bào khối u (Bano và cs, 2021). Các chức năng khác nhau của Se được trình bày chi tiết trong Hình 1.



Hình 1: **Hoạt tính sinh học của selen đối với các hoạt động cơ thể.**

Ghi chú: Bano và cộng sự, 2021.

Selen tồn tại chủ yếu trong đất và nước, tuy nhiên chúng cũng được tìm thấy trong các cơ thể sống như động vật, thực vật và vi sinh vật (Navarro và cs, 2008). Ngoài ra, selen còn tìm thấy ở trong nhiều thực phẩm như các loại hải sản (Navarro và cs,

2008), ngũ cốc, nấm, thịt, trứng, …Trong cơ thể sống, selen chủ yếu tồn tại ở dạng aminoacid như selencystin, selencystein, selenmethionin, selenglutathion và các selenoprotein

(Shibata và cs, 1992; Pyrzyńska và cs, 1998; Lobinski và cs, 2000). So với các dạng Se khác, nano-selen (nanoSe) có độc tính thấp, sinh khả dụng và hiệu quả cao trong việc ngăn ngừa tổn thương do oxy hóa và tăng cường chức năng miễn dịch (Huang và cs, 2003; Zhang và cs, 2007; Hosnedlova và cs, 2018; Khurana và cs, 2019). NanoSe có thể quét các gốc tự do hiệu quả ở nồng độ nhỏ hơn 0,5 mM (Huang và cs, 2003). Nhiều nghiên cứu phát hiện ra rằng, nanoSe với kích thước nhỏ hơn (5-15 nm) có khả năng loại bỏ các gốc tự do tốt hơn, được sử dụng trong điều trị nhiều bệnh bao gồm ung thư, các bệnh viêm nhiễm, xơ hóa gan và cải thiện tình trạng bệnh do virus gây ra (Wang và cs, 2005; Li và cs, 2011; Huang và cs, 2013; Kumar và cs, 2014).

4. Liên kết giữa Selen và COVID-19

Sự thiếu hụt selen dường như phổ biến ở bệnh nhân mắc COVID-19. Điều này được chỉ ra bởi nghiên cứu của Im và cộng sự (2020) ở Hàn Quốc, nơi tỷ lệ thiếu hụt selen cao dựa trên việc đo lượng selen trong máu của bệnh nhân COVID-19. Moghaddam và cộng sự (2020), một trong những nghiên cứu đầu tiên liên quan đã nhận định rằng, thiếu hụt selen có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn ở bệnh nhân COVID-19. Ở những bệnh nhân nhập viện, tình trạng thiếu hụt chất dinh dưỡng rất phổ biến và tình trạng bệnh COVID-19 trở nên nghiêm trọng, do đó tình trạng thiếu hụt selen khá phổ biến. Việc hấp thụ không đủ selen vẫn tồn tại trong một tỷ lệ lớn dân số thế giới ở một số quốc gia và điều này có thể có tác động đáng kể đến sự lây nhiễm COVID-19. Zhang và cộng sự
(2020) đã nghiên cứu ở Trung Quốc cho thấy, có sự liên quan giữa lượng selen được hấp thụ đến tỷ lệ chữa khỏi của bệnh COVID-19. Hơn nữa, các bệnh do virus truyền nhiễm như HIV, cúm và Ebola có nhiều khả năng tiến triển và lây lan ở những khu vực thiếu selen (Harthill và cs, 2011).

Selen và selenoprotein góp phần làm giảm nguy cơ cao gây tổn thương phổi do quá trình oxy hóa trong COVID-19. Selen cũng được phát hiện là có liên kết trực tiếp với COVID-19. Ví dụ, người ta thấy rằng tỷ lệ chữa khỏi của bệnh nhân COVID-19 ở Enshi là 36,4%, trong khi tỷ lệ chữa khỏi trung bình các thành phố ở Hồ Bắc là 13,1% (Zhang và cs, 2020). Các nghiên cứu cho thấy mức Se trong các mẫu tóc ở Enshi là 3,13 ± 1,91 mg/kg đối với phụ nữ và 2,21 ± 1,14 mg/kg đối với nam giới (Huang và cs, 2013), trong khi mức độ Se ở các vùng khác nhau của Hồ Bắc chỉ là 0,55 mg/kg (Li và cs, 2014). Liều lượng dung nạp Se ở Enshi được báo cáo là 550 µg/ngày vào năm 2013 (Huang và cs, 2013). Ngược lại, tỉnh Hắc Long Giang ở Đông Bắc Trung Quốc có tỷ lệ tử vong cao 2,4% do COVID-19 (Zhang và cs, 2020) so với các tỉnh khác ngoại trừ Hồ Bắc, nơi được báo cáo lượng selen được dung nạp là 16 µg/ngày vào năm 2018 (Dinh và cs, 2018) và mức Se trong tóc ở tỉnh Hắc Long Giang chỉ là 0,26 mg/kg (Li và cs, 2014; Dinh và cs, 2018). Những khảo sát này chỉ ra rằng, tỷ lệ bệnh nhân khỏi bệnh ở các thành phố bên ngoài Hồ Bắc có tương quan đáng kể với lượng Se hấp thụ trong cơ thể. Cụ thể, hàm lượng Se trong cơ thể bệnh nhân càng cao thì tỷ lệ khỏi bệnh COVID-19 càng lớn. Moghaddam và cộng sự (2020) đã phát hiện ra rằng, nồng độ Se trong mẫu huyết thanh của những bệnh nhân COVID-19 sống sót cao hơn những người không sống sót (tương ứng với selen là 53,3 ± 16,2 và 40,8 ± 8,1 µg/L, selenoprotein là 3,3 ± 1,3 và 2,1 ± 0,9 mg/L).

Ebselen là một loài Se hữu cơ, đã được chứng minh có khả năng ức chế COVID 19 bằng cách liên kết cộng hóa trị với COVID-19 virion M^{pro} qua màng tế bào (Jin và cs, 2020). Ebselen không gây độc tế bào và đã được chứng minh là an toàn ở người (Lynch

và cs, 2009; Masaki và cs, 2016; Kil và cs, 2017). Ebselen có hiệu quả nhất ở nồng độ 10 μM với các tế bào Vero bị nhiễm COVID-19 (Jin và cs, 2020). Tuy nhiên, nó cũng

được báo cáo gây ra nguy cơ tổn thương gan nghiêm trọng xảy ra trong trường hợp COVID-19 (Feng và cs, 2020). Mặt khác, Ebselen đã được tìm thấy là chất ức chế tổn thương gan khi cơ thể bị kích thích bởi nhiều loại hóa chất và vi trùng.

Tổn thương mô phổi có thể bắt đầu phản ứng bệnh lý miễn dịch, được gọi là cơn bão cytokine ở những người bệnh COVID-19. Trạng thái này được đặc trưng bởi sự gia tăng sản xuất các gốc tự do, viêm nhiễm và phóng thích quá mức các cytokine, tất cả đều gây viêm và tổn thương cơ quan (Bhaskar và cs, 2020). Cho đến nay, không có bằng chứng trực tiếp từ bệnh nhân COVID-19 khi selen làm hạn chế hình thành cơn bão cytokine; tuy nhiên, bằng chứng từ các nghiên cứu khác trên động vật và các nhà nghiên cứu ủng hộ vai trò của selen trong quá trình hình thành miễn dịch của COVID-19 (Jaspers và cs, 2007; Tseng và cs, 2012; Khoso và cs, 2018). Hơn nữa, selen tồn tại ở phổi thấp có thể cản trở quá trình sửa chữa và chữa lành của phổi. Trong tình trạng bệnh lý miễn dịch, sẽ có nguy cơ thiếu hụt selen và theo đó selen trong máu có khả năng giảm so với những bệnh nhân bình thường. Ngược lại, trong điều kiện thiếu selen, mức cytokine gây viêm trong máu tăng. Trong một nghiên cứu ở những người cao tuổi, những người có mức độ cao hơn của cytokine gây viêm IL-6, sự thiếu hụt selen có tỷ lệ cao và selen huyết thanh có liên quan nghịch với IL-6 (Tseng và cs, 2012). Ở gà, sự thiếu hụt selen làm giảm sự biểu hiện của các gen selenoprotein trong lách và tăng mức cytokine gây viêm (Khoso và cs, 2018). Trong các dòng tế bào biểu mô phế quản của người bị nhiễm virus cúm, các tế bào thiếu selen tạo ra nhiều IL-6 hơn hơn tế bào có đủ selen (Jaspers và cs, 2007). Các bằng chứng khác cho thấy tính đa hình (105G/A) ở một trong những selenoprotein quan trọng như selenoprotein S, có liên quan chặt chẽ với mức độ hoạt động của các cytokine gây viêm gồm IL-1β, IL-6 và TNF-α (Curran và cs, 2005). Nghiên cứu này cho thấy tầm quan trọng của selenoprotein đến phản ứng viêm.

Nhiễm trùng máu là một trong những tình trạng bệnh lý miễn dịch phổ biến được đặc trưng bởi cơn bão cytokine và tình trạng viêm nặng và stress oxy hóa thường được bắt đầu bởi các kháng nguyên được giải phóng từ vi sinh vật sau khi nhiễm trùng. Thiếu hụt selen khá phổ biến ở bệnh nhân nhiễm trùng máu và mức độ thiếu hụt thường liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh (Huang và cs, 2012; Belsky và cs, 2018). Trong một nghiên cứu trên người, nồng độ selen trong huyết tương thấp được tìm thấy ở những bệnh nhân bị bệnh nặng, nồng độ selen trong huyết tương ở những bệnh nhân nhiễm trùng máu sẽ giảm hơn so với những người không bị nhiễm trùng. So với bệnh nhân không nhiễm trùng máu, bệnh nhân nhiễm trùng máu có stress oxy hóa tăng do chỉ định GPx3 trong huyết tương thấp hơn nhưng hydroperoxit lipid và myeloperoxidase cao hơn và mức độ cao hơn của dấu hiệu viêm, CRP và thụ thể hoạt hóa plasminogen loại urokinase hòa tan (Mertens và cs, 2015). Bằng chứng từ các nghiên cứu trên động vật và con người cho thấy rằng, tình trạng selen tối ưu hoặc việc sử dụng selen có thể ngăn chặn việc sản xuất quá nhiều cytokine. Ở những bệnh nhân nặng với ARDS, bổ sung selen qua đường tĩnh mạch và bổ sung mức selen trong máu làm tăng khả năng chống oxy hóa của phổi và các chức năng của phổi. Hơn nữa, nồng độ IL-1 và IL-6 trong huyết thanh tương quan nghịch với selen huyết thanh (Mahmoodpoor và cs, 2018). Theo các kết quả nghiên cứu này, bổ sung selen có thể hình thành miễn dịch đối với SARS-CoV-2 và selen liên quan đến tỷ lệ tử vong và tỷ lệ chữa khỏi của COVID 19 (Moghaddam và cs, 2020; Zhang và cs, 2020).

Một số chức năng chính của selen bao gồm ngăn ngừa nhiễm virus, giảm khả năng gây bệnh của virus, tăng cường miễn dịch, giảm stress oxy hóa, giảm viêm và cơ chế sinh bệnh của COVID-19, chúng tôi thảo luận chi tiết về các chức năng này bên dưới.

4.1. Kết quả nghiên cứu

4.1.1. Bảng

Tất cả các bảng phải được canh giữa và phải được đặt ngay sau nội dung đề cập đến chúng. Bảng được đánh số thứ tự theo sự xuất hiện của chúng trong bài viết. Viết hoa tiêu đề của các bảng khi đề cập đến chúng trong văn bản (ví dụ: "xem Bảng 1").

Bảng 1
Tiêu đề bảng

Tiêu đề cột	Tiêu đề cột	Tiêu đề cột
Dòng 1	1	2
Dòng 2	3	4
Dòng 3	5	6

Nguồn: Cần dẫn nguồn (theo chuẩn APA 6th). Định dạng TNR, cỡ chữ 10
Ghi chú: Phần ghi chú (nếu có) phải được đặt ở cuối bảng

4.1.2. Hình

4.1.3. Công thức

5. Selen ức chế một số loại virus

Bằng chứng đầu tiên cho thấy vai trò của selen đối với các bệnh nhiễm trùng do virus là bệnh Keshan do virus Coxsackie gây ra. Trong đó, hàm lượng selen thấp là một trong những nguyên nhân dẫn đến nhiễm bệnh (Steinbrenner và cs, 2015). Để virus có thể lây nhiễm vào tế bào chủ, nó phải tìm được một thụ thể thích hợp để gắn kết. Trong trường hợp virus SARS-CoV-2, thụ thể chính là thụ thể ACE2. Sau khi gắn kết thụ thể, virus được đưa vào bên trong tế bào chủ thông qua quá trình nội bào, nơi xảy ra sự nhân lên của virus. Selen và selenoprotein ảnh hưởng gián tiếp đến các hoạt động của virus bằng cách góp phần vào một số cơ chế miễn dịch. Selen hỗ trợ tính toàn vẹn cấu trúc của hàng rào biểu mô hô hấp, hàng rào này sẽ làm giảm sự xâm nhập của virus vào các tế bào hô hấp.

Arbidol là một tác nhân kháng virus hiệu quả, ứng dụng lâm sàng của arbidol bị hạn chế bởi sự xuất hiện của các virus kháng thuốc. Để khắc phục hạn chế kháng thuốc, Li và cộng sự (2019) đã sử dụng các hạt nano biến tính với các vật liệu sinh học để khám phá các loại thuốc chống cúm mới. Hoạt động kháng virus của các hạt nano selen (SeNPs) đã thu hút sự chú ý ngày càng tăng trong lĩnh vực y sinh. Các SeNPs được biến đổi bề mặt bằng arbidol (Se@ARB) với các đặc tính kháng virus vượt trội theo hướng kháng thuốc được tổng hợp trong nghiên cứu hiện tại. Arbidol kết hợp SeNPs (Se@ARB) với ít độc tính hơn và đã ức chế được sự lây nhiễm H_1N_1. Se@ARB can thiệp vào sự tương tác giữa virus cúm H_1N_1 và tế bào vật chủ bằng cách ngăn chặn hoạt động của hemagglutinin (HA) và neuraminidase (NA). Se@ARB có thể ngăn H_1N_1 lây nhiễm vào các tế bào thận Madin-Darby (MDCK), ngăn chặn sự phân mảnh DNA và sự ngưng tụ
chất nhiễm sắc. Hơn nữa, Se@ARB đã ức chế quá trình tạo ra các loại phản ứng oxy (ROS). *Các* thí nghiệm *in vivo* cho thấy, Se@ARB ngăn ngừa tổn thương phổi ở chuột nhiễm H_1N_1 thông qua nhuộm hematoxylin và eosin. Thử nghiệm TUNEL của các mô phổi cho thấy tổn thương DNA đạt mức cao nhưng giảm đáng kể khi điều trị bằng

Se@ARB. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch cho thấy việc kích hoạt các con đường tín hiệu caspase-3, AKT và MAPK đã bị hạn chế bởi điều trị Se@ARB. Những kết quả này chứng

minh rằng, Se@ARB là một ứng cử viên dược phẩm kháng virus đầy hứa hẹn để ức chế virus cúm H_1N_1.

Bằng chứng mới nhất về khả năng ảnh hưởng của selen tới các bệnh do virus cho thấy mối liên hệ giữa selen và các bệnh nhiễm virus. Một nghiên cứu ở Trung Quốc đã chỉ ra rằng, thiếu hụt selen làm tăng khả năng nhiễm hantavirus ở cả loài gặm nhấm và con người (Fang và cs, 2015). Hơn nữa, trong điều kiện thiếu selen, virus được phát hiện biến đổi nhanh chóng để trở nên độc hơn và khi bổ sung đủ hàm lượng selen, khả năng gây đột biến của virus giảm từ đó giảm độc lực của chúng (Beck và cs, 1994 và 2001; Steinbrenner và cs, 2015). Do đó, selen đóng một vai trò quan trọng trong việc giảm khả năng gây bệnh của virus và tỷ lệ nhiễm trùng cơ thể. Một số nghiên cứu đã phát hiện selen có liên quan trực tiếp đến khả năng chống lại các loại virus khác nhau như một số
loại virus cúm, virus herpes simplex loại 1 (HSV-1), virus viêm gan C (HCV), virus coxsackie và virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) được thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 1:

Một số nghiên cứu selen chống lại virus trên thế giới

Thí nghiệm	Virus	Kết quả	Tác giả
Thí nghiệm trên 35 trẻ nhỏ dưới một tuổi nhập viện vì viêm phổi hoặc viêm tiểu phế quản do virus hợp bào hô hấp (RSV)	Respiratory syncytial virus (RSV)	Việc bổ sung Se làm tăng đáng kể mức Se và glutathione peroxidase trong huyết tương và các tế bào bạch cầu, cho thấy Se có thể thúc đẩy sự phục hồi của cơ thể sau khi mắc bệnh nhiễm trùng đường hô hấp dưới cấp tính do virus hợp bào hô hấp (RSV) gây ra.	Liu và cộng sự (1997)
Thí nghiệm trên tế bào lympho B máu rốn	Epstein Barr virus early antigen (EBV-EA)	Sự biến đổi của tế bào lympho B trong máu rốn được kích thích bởi virus Epstein-Barr và biểu hiện của kháng nguyên sớm EBV (EBV-EA) trong tế bào Raji có thể bị ức chế đáng kể bởi chiết xuất gạo giàu Se. Nghiên cứu cho thấy, gạo giàu Se có thể được sử dụng để ngăn ngừa ung thư biểu mô vòm họng.	Jian và cộng sự (2003)
Thí nghiệm trên tế bào trong ống nghiệm	West Nile virus (WNV)	Bổ sung selen đầy đủ có thể là chìa khóa để bảo vệ các tế bào bị nhiễm West Nile virus (WNV) chống lại sự chết của tế bào do virus gây ra.	Verma và cộng sự (2008)

Thí nghiệm trên chuột	Coxsackie virus	Hàm lượng Se thích hợp có thể giúp cải thiện hoạt động của peroxidase lipid và giảm sản xuất các sản phẩm peroxid hóa lipid, do đó giảm tổn thương tế bào cơ tim do nhiễm virus coxsackie.	Zhang và cộng sự (2009)

Thí nghiệm trên tế bào trong ống nghiệm	Human immunodef iency virus (HIV)	Nghiên cứu cho thấy bổ sung selen có thể làm giảm tải lượng virus HIV, tăng số lượng tế bào T CD4, giảm nguy cơ tiêu chảy. Từ đó, giảm nguy cơ nhập viện và cải thiện các triệu chứng của hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) của bệnh nhân.	Stone và cộng sự (2010)
Thí nghiệm trên chuột	A/NWS/33 influenza virus (H_1N_1)	Bổ sung selen với nồng độ thích hợp có thể làm giảm tỉ lệ tử vong ở chuột bị nhiễm virus, làm tăng chi số miễn dịch TNF-α và IFN-γ *in vivo*, do đó cải thiện phản ứng miễn dịch chống lại virus cúm A/NWS/33 (H_1N_1).	Yu và cộng sự (2010)
Thí nghiệm trên bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính liên quan đến HCV (CLD)	Hepatitis C virus (HCV)	Mức độ thiếu hụt selen liên quan đến sự tăng lên trầm trọng của hiện tượng xơ hóa gan ở bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính (CLD) liên quan đến HCV. Hơn nữa, nồng độ Se trong huyết thanh có tỉ lệ nghịch với mô hình cân bằng nội môi đối với các giá trị kháng insulin (r = - 0,304, p = 0,0338). Vì vậy, thiếu Se dường như góp phần vào việc đề kháng insulin.	Himoto và cộng sự (2011)
Thí nghiệm trên mô hình tế bào và quá trình apoptosis trong ống nghiệm	Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)	Selen chống lại HSV-1 trong ống nghiệm bằng cách ức chế hiệu ứng tế bào và thúc đẩy quá trình chết của tế bào.	Wang và cộng sự (2012)

Do đó, selen có thể nâng cao khả năng miễn dịch và chống oxy hóa cho cơ thể con người, là cơ sở để giúp ngăn ngừa và điều trị các bệnh do virus gây ra. Bổ sung đủ selen có thể tăng cường hoạt động miễn dịch của con người và thúc đẩy quá trình kháng oxy hóa giúp tăng khả năng điều tiết để chống lại sự xâm nhập của các mầm bệnh.

6. Vai trò của Selen trong cân bằng oxy hóa khử

Selenoprotein có một vai trò quan trọng trong việc duy trì sự cân bằng oxy hóa khử trong tất cả các mô. Trong điều kiện thiếu selen, sẽ dẫn đến gia tăng rõ stress oxy hóa trong máu và mô ở động vật (Yang và cs, 2017). Trong số những trẻ nhiễm H_1N_1 của đại dịch 2009–2010, người ta thấy sự gia tăng mức độ peroxy hóa lipid và protein

phản ứng C, nồng độ selen ở các đối tượng này khá thấp trong huyết tương và hồng cầu cũng như các hoạt động GPx1, GPx3 và TrxR (Erkekoğlu và cs, 2013). Ngược lại, bổ sung selen đã được chứng minh có khả năng làm giảm stress oxy hóa và hỗ trợ kiểm soát của các bệnh nhân bị bệnh nặng trong ICU (Mahmoodpoor và cs, 2018; Zhang và cs, 2020; Fakhrolmobasheri và cs, 2021). Nói chung, selenoprotein có chức năng chống oxy hóa gồm: hệ thống thioredoxin bao gồm thioredoxin, peroxidase thioredoxin, TrxRs và hệ thống oxy hóa khử thiol bao gồm glutathione (GSH), GSH reductase, glutaredoxin, GPxs

(Labunskyy và cs, 2014). Các selenoprotein này nằm ở các vị trí khác nhau trong tế bào như bào quan, tế bào chất và không gian ngoại bào. Nhìn chung, chức năng chính của selenoprotein là bảo vệ tế bào khỏi stress oxy hóa.

COVID-19 biểu hiện hoạt động gia tăng tần suất oxy hóa; do đó, bổ sung selen có lợi cho quá trình làm giảm quá trình oxy hóa. Việc sản xuất quá nhiều ROS và các gốc tự do khác là nguyên nhân gây tổn thương phổi, từ đó có thể tiến triển một số bệnh hiểm nghèo ở bệnh nhân COVID-19 (Yang, 2017). Một số bằng chứng cho thấy rằng, các loại selen có tính oxy hóa khử hoạt động có khả năng phản ứng với protease chính M^{pro} của SARS-CoV-2. Zhang và cộng sự (2020) cho rằng, các hợp chất selen phân tử thấp như metyl selenol, dimetyl selen và các hạt nano selen, có thể sửa đổi cysteine 145 dư lượng của protein M SARS-CoV-2. Việc sửa đổi này có thể ngăn chặn sự nhân lên của virus bằng cách giảm vòng đời của virus. Trong một loại virus RNA liên quan bệnh cúm, các hạt nano selen có chức năng trong thuốc amantadine làm giảm sự hình thành ROS trong dòng tế bào thận khi chúng bị nhiễm bệnh với virus cúm (Li và cs, 2019). Việc sử dụng selen có thể làm giảm stress oxy hóa, là một biện pháp đầy triển vọng ở những người nhiễm COVID-19. Vì vậy, ngoài selen, một số hợp chất khác có chức năng chống oxy hóa hiện đang được thử nghiệm. Một báo cáo từ thử nghiệm giai đoạn I trên các bệnh nhân COVID-19 bị bệnh nặng cho thấy, việc sử dụng thuốc nhuộm xanh methylen, cùng với các chất chống oxy hóa: vitamin C và N-acetyl cysteine đã cải thiện đáng kể các dấu hiệu của stress oxy hóa (Alamdari và cs, 2020).

7. Selen hỗ trợ tăng cường miễn dịch tiềm năng chống lại SARS-CoV-2 ?

Miễn dịch là cơ chế bảo vệ cơ thể chống lại nhiễm trùng bao gồm khả năng miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch mắc phải, cả hai đều bao gồm nhiều thành phần. Tuyến phòng thủ bẩm sinh đầu tiên chống lại virus bao gồm cơ chế bảo vệ không đặc hiệu và các rào cản hóa học được tạo thành từ các tế bào biểu mô còn nguyên vẹn trên bề mặt da và niêm mạc sẽ không cho phép virus dễ dàng xâm nhập vào cơ thể. Trên bề mặt niêm mạc của đường hô hấp, các tế bào biểu mô được bao bọc bằng chất lỏng và chất nhầy, giúp giảm thiểu sự bám dính trực tiếp của virus. Hơn nữa, chất lỏng bao gồm các peptit và các enzym có thể tiêu diệt các tác nhân xâm nhập thông thường (Marshall và cs, 2018). Selen tăng cường tổng hợp các protein phòng thủ và các enzyme chống oxy hóa có trên bề mặt niêm mạc (Shi và cs, 2019). Selen cần thiết cho các hoạt động của tế bào thực bào. Tế bào thực bào là một thành phần chính của hệ thống miễn dịch bẩm sinh. Việc hấp thụ không đủ selen làm giảm mức selen trong tế bào thực bào, có thể làm giảm quá trình oxy hóa trong bạch cầu trung tính ở chuột thiếu selen (Huang và cs, 2012). Trong một nghiên cứu trên heo, các bạch cầu trung tính từ động vật thiếu selen biểu hiện sự giảm hoạt động thực bào so với động vật đối chứng (Yang và cs, 2017). Ở chuột, các gốc oxy tự do dư thừa được sản sinh nhiều hơn do thiếu selen gây ra, làm giảm khả năng thực bào của đại thực bào trong phúc mạc, suy yếu khả năng chống oxy hóa và tăng biểu hiện của các dấu hiệu viêm bao gồm cảm ứng nitric oxide synthase (iNOS), IL-1β, IL-12, IL-10, prostaglandin E synthase (PTGE) và yếu tố hạt nhân kappa beta (NF-κB) (Xu và cs, 2019). Vì vậy, trong điều kiện thiếu selen, các tế bào bị giảm khả năng thực bào và khả năng loại bỏ virus xâm nhập.

Ở những người nhiễm COVID-19, tổng số tế bào lympho gồm tế bào CD4+ T, tế bào CD8+ T, tế bào B và tế bào NK được phát hiện giảm mạnh và những trường hợp nặng có số lượng tế bào này thấp hơn so với những trường hợp nhẹ (Wang và cs, 2020). Tình trạng thiếu selen có thể ảnh hưởng đến một số thông số này, chẳng hạn như chức năng của tế bào B, sự biệt hóa và chức năng của tế bào T (Huang và cs, 2012). Selen

được nghiên cứu cho thấy có khả năng điều chỉnh mức độ thiol tự do và kích hoạt tế bào T. Ở chuột, thiếu hụt selen làm giảm sự tăng sinh tế bào T, trong khi bổ sung selen làm tăng hoạt hóa và biệt hóa tế bào T (Hoffmann và cs, 2010). Trong một nghiên cứu ở người khỏe mạnh, nhóm được bổ sung selen tạo ra hiệu suất cao của kháng thể chống lại bạch hầu so với nhóm không bổ sung bằng đường tiêm (Hawkes và cs, 2001). Trong quá trình thiếu hụt selen, không phải tất cả các mô đều được cung cấp tương đương với lượng selen thấp và các tế bào miễn dịch là một trong những mô đầu tiên phải đối mặt với sự
suy giảm selen nhanh chóng dẫn đến tổng hợp selenoprotein ít hơn. Điều này sẽ làm tăng nguy cơ bị nhiễm SARS-CoV-2 ở những người thiếu selen.

8. Sử dụng nano-selen để chống lại COVID-19 ?

Mối quan tâm chính của việc sử dụng Se để chống lại các loại virus khác nhau là độc tính của nó ở liều lượng cao. Do đó, Se có độc tính thấp được kỳ vọng đạt được mức tương đương khả năng kháng virus. NanoSe đã được đề xuất để điều trị các bệnh khác nhau như ung thư (Pi và cs, 2017) và bệnh Huntington (Cong và cs, 2019). NanoSe cũng được phát hiện là ít độc hơn và có tính sinh khả dụng cao hơn các hợp chất Se khác. Ví dụ: liều gây chết trung bình (LD_{50}) của nanoSe (113,0 mg/kg thể trọng) ở chuột cao hơn bảy lần so với selen hóa học (15,7 mg/kg thể trọng) và cao hơn bốn lần so với hợp chất Se hữu cơ như SeMet (25,6 mg/kg thể trọng) (Zhang và cs, 2001; Wang và cs, 2007). NanoSe cũng có thể làm tăng hiệu quả các tế bào giết tự nhiên do cytokine gây ra (CIK) trong máu ngoại vi của cơ thể. Ví dụ, bằng cách kết hợp các tế bào với nanoSe và CIK, nhiều tế bào giết tự nhiên NK có thể được tạo ra để thâm nhập vào khối u, điều này gây ra phản ứng miễn dịch mạnh mẽ cho liệu pháp miễn dịch ung thư hiệu quả (Liu và cs, 2020). Liu và cộng sự (2020) cũng đã phát hiện ra rằng, selenocystine thúc đẩy liệu pháp miễn dịch ung thư dựa trên tế bào NK. Hu và cộng sự (2019) đã chỉ ra rằng, nanoSe có thể tăng cường khả năng gây độc tế bào chống khối u của tế bào T Vγ9Vδ2 với hoạt tính chống khối u tuyệt vời. NanoSe có triển vọng lâm sàng rộng rãi trong liệu pháp miễn dịch. NanoSe có thể được chuyển hóa thành selenocystine, do đó điều chỉnh sự biểu hiện của nhiều loại protein và các chất chuyển hóa khác trong CIK và tế bào khối u, giúp thúc đẩy liệu pháp CIK (Liu và cs, 2020). Bên cạnh đó, nanoSe đã được chức năng hóa cũng có thể được phát triển để cải thiện hiệu quả của chúng trong việc chống lại SARS-CoV 2 (Yang và cs, 2017). NanoSe cũng có được phát hiện có khả năng tương thích sinh học tốt (Yang và cs, 2017; Huang và cs, 2019; Li và cs, 2020; Gao và cs, 2020) và cũng có thể được sử dụng như một chất vận chuyển thuốc kháng virus. Do đó, xét về những ưu điểm này của nanoSe, nó có triển vọng trong việc chống lại COVID-19.

9. Kết luận và kiến nghị

COVID-19 là một căn bệnh mới xuất hiện nhanh chóng có thể dẫn đến nguy kịch với biểu hiện suy hô hấp nghiêm trọng. Tăng stress oxy hóa và sản xuất quá mức các cytokine gây viêm là một phản ứng nghiêm trọng của bệnh COVID-19. Với hoạt tính chống oxy hóa cao và khả năng tăng cường khả năng miễn dịch cũng như các lợi ích khác của selen, đặc biệt là nanoSe. Việc xem xét đánh giá thêm các hướng nghiên cứu sử dụng selen trong cuộc chiến chống lại virus SARS-CoV-2 và phương pháp bổ sung selen để hỗ trợ cải thiện sức khỏe của bệnh nhân COVID-19 là điều mong muốn

hợp lý nhằm cải thiện sức khỏe của bệnh nhân COVID-19. Chúng tôi hy vọng rằng Se và đặc biệt là nanoSe có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc chống lại COVID-19 trong tương lai gần.

Tài liệu tham khảo

Adnan, S., M., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N. & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research.* doi:10.1016/j.jare.2020.03.005

Alamdari, D. H., Moghaddam, A. B., Amini, S., Keramati, M. R., Zarmehri, A. M., Alamdari, A. H., Koliakos, G. (2020). Application of methylene blue - vitamin C – N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial. *European Journal of Pharmacology,* 173494. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173494

Bano, I., Baloch, A. R., Sajjad, H., Talpur, M. S. H., Khalid, A. (2021). A Novel Concept for Nano-Selenium Supplementation to Fight against COVID-19. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine Research*, 5(3), 264-268. doi: 10.26855/ijcemr.2021.07.006

Beck, M. A., Kolbeck, P. C., Rohr, L. H., Shi, Q., Morris, V. C., & Levander, O. A. (1994). Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. *Journal of Medical Virology, 43(2),* 166– 170. doi:10.1002/jmv.1890430213

Beck, M. A., Nelson, H. K., Shi, Q., Van Dael, P., Schiffrin, E. J., Blum, S., … Levander, O. A. (2001). Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *The FASEB Journal, 15(8),* 1481– 1483. doi:10.1096/fj.00-0721fje

Belsky, J. B., Wira, C. R., Jacob, V., Sather, J. E., & Lee, P. J. (2018). A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, l-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D. *Nutrition Research Reviews,* 1– 10. doi:10.1017/s0954422418000124

Bhaskar, S., Sinha, A., Banach, M., Mittoo, S., Weissert, R., Kass, J. S., … Kutty, S. (2020). Cytokine Storm in COVID-19 Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Frontiers in Immunology, 11.* doi:10.3389/fimmu.2020.01648

Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., Napoli, R. D., (2020). Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Checconi, P., De Angelis, M., Marcocci, M. E., Fraternale, A., Magnani, M., Palamara, A. T., & Nencioni, L. (2020). Redox-Modulating Agents in the Treatment of Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences, 21(11),* 4084. doi:10.3390/ijms21114084

Cong, W., Bai, R., Li, Y.-F., Wang, L., & Chen, C. (2019). Selenium Nanoparticles as an Efficient Nanomedicine for the Therapy of Huntington's Disease. *ACS Applied Materials & Interfaces.* doi:10.1021/acsami.9b12319

Curran, J. E., Jowett, J. B. M., Elliott, K. S., Gao, Y., Gluschenko, K., Wang, J., … Blangero, J. (2005). Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response. *Nature Genetics, 37(11),* 1234– 1241. doi:10.1038/ng1655

Dinh, Q. T., Cui, Z., Huang, J., Tran, T. A. T., Wang, D., Yang, W., … Liang, D. (2018). Selenium distribution in the Chinese environment and its relationship with human health: A review. *Environment International, 112,* 294–309. doi:10.1016/j.envint.2017.12.035

Erkekoğlu, P., Aşçı, A., Ceyhan, M., Kızılgün, M., Schweizer, U., Ataş, C., (2013). Selenium levels, selenoenzyme activities and oxidant/antioxidant parameters in H1N1-infected children. *The Turkish journal of pediatrics. 55(3),* 271–82.

Fakhrolmobasheri, M., Nasr-Esfahany, Z., Khanahmad, H., Zeinalian, M. (2021). Selenium supplementation can relieve the clinical complications of COVID-19 and other similar viral infections. *Int J Vitam Nutr Res, 91(3-4),* 197-199. doi: 10.1024/0300-9831/a000663.

Fang, L.-Q., Goeijenbier, M., Zuo, S.-Q., Wang, L.-P., Liang, S., Klein, S., … de Vlas, S. (2015). The Association between Hantavirus Infection and Selenium Deficiency in Mainland China. *Viruses, 7(1),* 333–351. doi:10.3390/v7010333

Feng, G., Zheng, I. K., Yan, Q., Rios, R. S.,…Zheng, M-H. (2020). COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol* 8:18-24. doi: 10.14218/JCTH.2020.00018

Gao, S., Li, T., Guo, Y., Sun, C., Xianyu, B., & Xu, H. (2020). Selenium- Containing Nanoparticles Combine the NK Cells Mediated Immunotherapy with Radiotherapy and Chemotherapy. *Advanced Materials,* 1907568. doi:10.1002/adma.201907568

Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., … Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine, 382(18),* 1708– 1720. doi:10.1056/nejmoa2002032

Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., … Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-*19. Nature Medicine, 26(7),* 1017–

1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3

Harthill, M. (2011). Review: Micronutrient Selenium Deficiency Influences Evolution of Some Viral Infectious Diseases. *Biological Trace Element Research, 143(3),* 1325–1336. doi:10.1007/s12011-011-8977-1 Hawkes, W. C., Kelley, D. S., & Taylor, P. C. (2001). The Effects of Dietary Selenium on the Immune System in Healthy Men. *Biological Trace Element Research, 81(3),* 189–213. doi:10.1385/bter:81:3:189 Himoto, T., Yoneyama, H., Kurokohchi, K., Inukai, M., Masugata, H., Goda, F., … Masaki, T. (2011). Selenium deficiency is associated with insulin resistance in patients with hepatitis C virus–related chronic liver disease. *Nutrition Research, 31(11),* 829–835. doi:10.1016/j.nutres.2011.09.021

Hoffmann, F. W., Hashimoto, A. C., Shafer, L. A., Dow, S., Berry, M. J., & Hoffmann, P. R. (2010). Dietary Selenium Modulates Activation and Differentiation of CD4+ T Cells in Mice through a Mechanism Involving Cellular Free Thiols. *The Journal of Nutrition, 140(6),* 1155– 1161. doi:10.3945/jn.109.120725

Hosnedlova, B., Kepinska, M., Skalickova, S., Fernandez, C., Ruttkay-Nedecky, B., Peng, Q., … Kizek, R. (2018). Nano-selenium and its nanomedicine applications: a critical review. *International Journal of Nanomedicine, Volume 13,* 2107–2128. doi:10.2147/ijn.s157541

Hu, Y., Liu, T., Li, J., Mai, F., Li, J., Chen, Y., … Wu, Y. (2019). Selenium nanoparticles as new strategy to potentiate γδ T cell anti-tumor cytotoxicity through upregulation of tubulin-α acetylation. *Biomaterials, 119397.* doi:10.1016/j.biomaterials.2019.1

Huang, B., Zhang, J., Hou, J., & Chen, C. (2003). Free radical scavenging efficiency of Nano-Se in vitro. *Free Radical Biology and Medicine, 35(7),* 805–813. doi:10.1016/s0891-5849(03)00428-3 Huang, J., Huang, W., Zhang, Z., Lin, X., Lin, H., Peng, L., & Chen, T. (2019). Highly Uniform Synthesis of Selenium Nanoparticles with EGFR Targeting and Tumor Microenvironment Responsive Ability for Simultaneous Diagnosis and Therapy of Nasopharyngeal Carcinoma. *ACS Applied Materials & Interfaces.* doi:10.1021/acsami.8b22678

Huang, Y., He, L., Liu, W., Fan, C., Zheng, W., Wong, Y.-S., & Chen, T. (2013). Selective cellular uptake and induction of apoptosis of cancer-targeted selenium nanoparticles. *Biomaterials, 34(29),* 7106– 7116. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.0

Huang, Y., Wang, Q., Gao, J., Lin, Z., Bañuelos, G., Yuan, L., & Yin, X. (2013). Daily Dietary Selenium Intake in a High Selenium Area of Enshi, China. *Nutrients, 5(3),* 700–710. doi:10.3390/nu5030700 Huang, Z., Rose, A. H., & Hoffmann, P. R. (2012). The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling, 16(7),* 705– 743. doi:10.1089/ars.2011.4145

Im, J. H., Je, Y. S., Baek, J., Chung, M.-H., Kwon, H. Y., & Lee, J.-S. (2020). Nutritional status of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *International Journal of Infectious Diseases.* doi:10.1016/j.ijid.2020.08.018

Jaspers, I., Zhang, W., Brighton, L. E., Carson, J. L., Styblo, M., & Beck, M. A. (2007). Selenium deficiency alters epithelial cell morphology and responses to influenza. *Free Radical Biology and Medicine, 42(12),* 1826–1837. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.

Jian, S., Mei, C., Liang, Y., Li, D., Chen, Q., . (2003). Influence of selenium-rich rice transformation of umbilical blood B lymphocytes by Epstein-Barr virus and Epstein-Barr virus early antigen expression. *Chin J Cancer* 22(1), 26-29

Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., … Yang, H. (2020). Structure of M^{pro} from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *Nature.* doi:10.1038/s41586-020-2223-y

Jing, L., J., Liu, J., Chen, Y., Ye, B., Li, N., Wang, X., … Shao, J. (2020). Characteristics of laboratory findings of COVID-19 patients with comorbid diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice, 108351.* doi:10.1016/j.diabres.2020.108351

Khoso, P. A., Zhang, Y., Yin, H., Teng, X., & Li, S. (2018). Selenium Deficiency Affects Immune Function by Influencing Selenoprotein and Cytokine Expression in Chicken Spleen. *Biological Trace Element Research.* doi:10.1007/s12011-018-1396-9

Khurana, A., Tekula, S., Saifi, M. A., Venkatesh, P., & Godugu, C. (2019). Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 111,* 802–812. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.146 Kil, J., Lobarinas, E., Spankovich, C., Griffiths, S. K., Antonelli, P. J., Lynch, E. D., & Le Prell, C. G. (2017). Safety and efficacy of ebselen for the prevention of noise-induced hearing loss: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet, 390(10098),* 969–979. doi:10.1016/s0140- 6736(17)31791-9

Kumar, G. S., Kulkarni, A., Khurana, A., Kaur, J., & Tikoo, K. (2014). Selenium nanoparticles involve HSP-70 and SIRT1 in preventing the progression of type 1 diabetic nephropathy. *Chemico-Biological Interactions, 223,* 125–133. doi:10.1016/j.cbi.2014.09.017

Labunskyy, V. M., Hatfield, D. L., & Gladyshev, V. N. (2014). Selenoproteins: Molecular Pathways and Physiological Roles. *Physiological Reviews, 94(3),* 739–777. doi:10.1152/physrev.00039.2013

Li, S., Bañuelos, G., Wu, L., & Shi, W. (2014). The Changing Selenium Nutritional Status of Chinese Residents. *Nutrients, 6(3),* 1103–1114. doi:10.3390/nu6031103

Li, T., Pan, S., Gao, S., Xiang, W., Sun, C., Cao, W., & Xu, H. (2020). Diselenide–Pemetrexed Assemblies for Combined Cancer Immuno- , Radio- , and Chemotherapies. *Angewandte Chemie International Edition*, *59(7),* 2700–2704. doi:10.1002/anie.201914453

Li, Y., Li, X., Wong, Y.-S., Chen, T., Zhang, H., Liu, C., & Zheng, W. (2011). The reversal of cisplatin-induced nephrotoxicity by selenium nanoparticles functionalized with 11-mercapto-1-undecanol by inhibition of ROS-mediated apoptosis. *Biomaterials, 32(34),* 9068–9076. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.0

Li, Y., Lin, Z., Gong, G., Guo, M., Xu, T., Wang, C., … Zhu, B. (2019). Inhibition of H1N1 influenza virus induced apoptosis by selenium nanoparticles functionalized with arbidol through ROS-mediated signaling pathways. *Journal of Materials Chemistry B.* doi:10.1039/c9tb00531e

Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., … Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging, Volume 13,* 757–772. doi:10.2147/cia.s158513 Liu, C., Lai, H., & Chen, T. (2020). Boosting Natural Killer Cell-Based Cancer Immunotherapy with Selenocystine/Transforming Growth Factor-Beta Inhibitor-Encapsulated Nanoemulsion. *ACS Nano.* doi:10.1021/acsnano.9b10103

Liu, T., Xu, L., He, L., Zhao, J., Zhang, Z., Chen, Q., & Chen, T. (2020). Selenium nanoparticles regulates selenoprotein to boost cytokine-induced killer cells-based cancer immunotherapy. *Nano Today, 35,* 100975. doi:10.1016/j.nantod.2020.100975

Liu, X., Yin, S., Li, G., Gao, H., Fang, H. (1997). Effects of selenium supplement on acute lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Chin J Prev Med, 31(6),* 358-361. Lobinski, R., Edmonds, J. S., Suzuki, K. T., & Uden, P. C. (2000). Species-selective determination of selenium compounds in biological materials (Technical Report*). Pure and Applied Chemistry, 72(3),* 447– 461. doi:10.1351/pac200072030447

Lynch, E., & Kil, J. (2009). Development of Ebselen, a Glutathione Peroxidase Mimic, for the Prevention and Treatment of Noise-Induced Hearing Loss. *Seminars in Hearing, 30(01),* 047–055. doi:10.1055/s-0028-1111106

Mahmoodpoor, A., Hamishehkar, H., Shadvar, K., Ostadi, Z., Sanaie, S., Saghaleini, S. H., & Nader, N. D. (2018). The Effect of Intravenous Selenium on Oxidative Stress in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Immunological Investigations,* 1– 13. doi:10.1080/08820139.2018.1496098

Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 14(S2).* doi:10.1186/s13223-018-0278-1 Masaki, C., Sharpley, A. L., Cooper, C. M., Godlewska, B. R., Singh, N., Vasudevan, S. R., … Cowen, P. J. (2016). Effects of the potential lithium-mimetic, ebselen, on impulsivity and emotional processing. *Psychopharmacology, 233(14),* 2655–2661. doi:10.1007/s00213-016-4319-5

Mehdi, Y., Hornick, J.-L., Istasse, L., & Dufrasne, I. (2013). Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions. *Molecules, 18(3),* 3292–3311. doi:10.3390/molecules18033292 Mertens, K., Lowes, D. A., Webster, N. R., Talib, J., Hall, L., Davies, M. J., … Galley, H. F. (2015). Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *British Journal of Anaesthesia, 114(6),* 990–999. doi:10.1093/bja/aev073

Moghaddam, A., Heller, R. A., Sun, Q., Seelig, J., Cherkezov, A., Seibert, L., … Schomburg, L. (2020). Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients, 12(7),* 2098. doi:10.3390/nu12072098

Navarro-Alarcon, M., & Cabrera-Vique, C. (2008). Selenium in food and the human body: A review. *Science of The Total Environment, 400(1-3),* 115–141. doi:10.1016/j.scitotenv.2008.06.6

Pi, J., Jiang, J., Cai, H., Yang, F., Jin, H., Yang, P., … Chen, Z. W. (2017). GE11 peptide conjugated selenium nanoparticles for EGFR targeted oridonin delivery to achieve enhanced anticancer efficacy by inhibiting EGFR-mediated PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. *Drug Delivery, 24(1),* 1549–1564. doi:10.1080/10717544.2017.1386729

Pyrzynska, K. (1998). Speciation of Selenium Compounds. *Analytical Sciences, 14(3),* 479–483. doi:10.2116/analsci.14.479

Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal, 16*(1). doi:10.1186/s12985-019-1182-0

Scott, M. L. (1973). The Selenium Dilemma. *The Journal of Nutrition, 103(6),* 803–810. doi:10.1093/jn/103.6.803

Shi, X., Wang, W., Zheng, S., Zhang, Q., & Xu, S. (2019). Selenomethionine relieves inflammation in the chicken trachea caused by LPS though inhibiting the NF-κB pathway. *Biological Trace Element Research.* doi:10.1007/s12011-019-01789-1

Shibata, Y. (1992). Selenium and arsenic in biology: Their chemical forms and biological functions. *Advances in Biophysics, 28,* 31–80. doi:10.1016/0065-227x(92)90022-j

Steinbrenner, H., Al-Quraishy, S., Dkhil, M. A., Wunderlich, F., & Sies, H. (2015). Dietary Selenium in Adjuvant Therapy of Viral and Bacterial Infections. *Advances in Nutrition, 6(1),* 73– 82. doi:10.3945/an.114.007575

Stone, C. A., Kawai, K., Kupka, R., & Fawzi, W. W. (2010). Role of selenium in HIV infection. *Nutrition Reviews, 68(11),* 671–681. doi:10.1111/j.1753-4887.2010.00337.x

Tseng, C.-K., Ho, C.-T., Hsu, H.-S., Lin, C.-H., Li, C.-I., Li, T.-C., … Lin, W.-Y. (2012). Selenium is inversely associated with interleukin-6 in the elderly. *The Journal of Nutrition, Health & Aging, 17(3),* 280– 284. doi:10.1007/s12603-012-0376-6

Van, D., N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine, 382(16),* 1564–1567. doi:10.1056/nejmc2004973

Verma, S., Molina, Y., Lo, Y. Y., Cropp, B., Nakano, C., Yanagihara, R., & Nerurkar, V. R. (2008). In vitro effects of selenium deficiency on West Nile virus replication and cytopathogenicity. *Virology Journal, 5(1),* 66. doi:10.1186/1743-422x-5-66

Violi, F., Oliva, A., Cangemi, R., Ceccarelli, G., Pignatelli, P., Carnevale, R., … Mastroianni, C. M. (2020). Nox2 activation in Covid-19. *Redox Biology, 36, 101655.* doi:10.1016/j.redox.2020.101655 Wang, A., Yu, K., Zou, W., Song, K. (2012). Anti-herpes simplex virus type 1 activity of trace element selenium *in vitro*. *J Nanchang Univ* 52(9), 1-4.

Wang, F., Nie, J., Wang, H., Zhao, Q., Xiong, Y., Deng, L., … Zhang, Y. (2020). Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases.* doi:10.1093/infdis/jiaa150

Wang, H., Wei, W., Zhang, S.-Y., Shen, Y.-X., Yue, L., Wang, N.-P., & Xu, S.-Y. (2005). Melatonin-selenium nanoparticles inhibit oxidative stress and protect against hepatic injury induced by Bacillus Calmette Guérin/lipopolysaccharide in mice. *Journal of Pineal Research, 39(2),* 156–163. doi:10.1111/j.1600-079x.2005.00231.x

Wang, H., Zhang, J., & Yu, H. (2007). Elemental selenium at nano size possesses lower toxicity without compromising the fundamental effect on selenoenzymes: Comparison with selenomethionine in mice. *Free Radical Biology and Medicine, 42(10),* 1524–1533. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.

Xu, J., Gong, Y., Sun, Y., Cai, J., Liu, Q., Bao, J., … Zhang, Z. (2019). Impact of Selenium Deficiency on Inflammation, Oxidative Stress, and Phagocytosis in Mouse Macrophages. *Biological Trace Element Research.* doi:10.1007/s12011-019-01775-7

Yang, T., Zhao, Z., Liu, T., Zhang, Z., Wang, P., Xu, S., … Shan, A. (2017). Oxidative stress induced by Se deficient high-energy diet implicates neutrophil dysfunction via Nrf2 pathway suppression in swine. *Oncotarget, 8(8).* doi:10.18632/oncotarget.14550

Yang, Y., Xie, Q., Zhao, Z., He, L., Chan, L., Liu, Y., … Chen, T. (2017). Functionalized Selenium Nanosystem as Radiation Sensitizer of 125I Seeds for Precise Cancer Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces, 9(31),* 25857–25869. doi:10.1021/acsami.7b07167

Yang, Y., Xie, Q., Zhao, Z., He, L., Chan, L., Liu, Y., … Chen, T. (2017). Functionalized Selenium Nanosystem as Radiation Sensitizer of 125I Seeds for Precise Cancer Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces, 9(31),* 25857–25869. doi:10.1021/acsami.7b07167

Yu, L., Sun, L., Nan, Y., & Zhu, L.-Y. (2010). Protection from H1N1 Influenza Virus Infections in Mice by Supplementation with Selenium: A Comparison with Selenium-Deficient Mice. *Biological Trace Element Research, 141(1-3),* 254–261. doi:10.1007/s12011-010-8726-x

Zhang, J.-S., Gao, X.-Y., Zhang, L.-D., & Bao, Y.-P. (2001). Biological effects of a nano red elemental selenium. *BioFactors, 15(1),* 27–38. doi:10.1002/biof.5520150103

Zhang, F., Wang, H., Zhao, L., Duan, Y. & Gao, Y. (2009). Effect of selenium on lipid peroxidation of coxsackie venereal myocarditis in mice. *Chin J Appl Physiol 26(1),* 70-71.

Zhang, J., Saad, R., Taylor, E. W., & Rayman, M. P. (2020). Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biology, 37,* 101715. doi:10.1016/j.redox.2020.101715 Zhang, J., Taylor, E. W., Bennett, K., Saad, R., & Rayman, M. P. (2020). Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition.* doi:10.1093/ajcn/nqaa095

Zhang, J., Wang, X., & Xu, T. (2007). Elemental Selenium at Nano Size (Nano-Se) as a Potential Chemopreventive Agent with Reduced Risk of Selenium Toxicity: Comparison with Se Methylselenocysteine in Mice. *Toxicological Sciences, 101(1),* 22–31. doi:10.1093/toxsci/kfm221

DOI:

Các thế hệ vaccine COVID-19

COVID-19 vaccine generations

Mai Quốc Gia, Lê Thị Xuân Trang, Đào Mỹ Linh, Trần Văn Hiếu* PTN. Cảm biến sinh học, Khoa Sinh học-Công nghệ Sinh học
Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM
*Tác giả liên hệ: tvhieu@hcmus.edu.vn

THÔNG TIN TÓM TẮT

Ngày nhận:

Ngày nhận lại:

Duyệt đăng:

Từ khóa:

COVID-19, vaccine đường tiêm, vaccine niêm mạc

Keywords:

COVID-19, injection vaccine, mucosal vaccine

biến thể virus mới thuộc chi *Betacoronavirus*, được gọi là SARS-CoV-2. Nhờ vào những hiểu biết về virus, các nhà khoa học đã và đang phát triển vaccine phòng COVID-19 nhằm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong. Hiện tại, 18 loại vaccine được chấp nhận trên thế giới, trong đó có sáu loại được cấp phép lưu hành tại Việt Nam. Các vaccine này thuộc vaccine thế hệ thứ nhất, thứ hai, và thứ ba. Trong bài đánh giá này, chúng tôi đã trình bày sơ lượt về cấu trúc, cơ chế xâm nhiễm và gây bệnh của SARS-CoV-2. Sau đó, đưa ra một số nhận định về ưu, nhược điểm của các thế hệ vaccine COVID-19 đang được sử dụng ở Việt Nam. Ngoài ra, một số chiến lược phát triển vaccine được trình bày. Trong đó, nổi bật là vaccine niêm mạc, hứa hẹn sẽ mang lại những cải tiến vượt bậc trong công cuộc phòng ngừa COIVD-19.

ABSTRACT

COVID-19 pandemic is curently threatening human life and causing serious damage to socio-economic all over the world. The disease caused by a new virus variant of the *Betacoronavirus*, also known as SARS-CoV-2. In order to reduce morbidity and mortality, scientists worldwide are working their best to develop vaccines against this disease. There are 18 vaccines have been approved for emergency use by at least one regulatory authority in the world, of which six have been approved in Vietnam at this moment. These approvals belong to three generations: first, second, and third-generation vaccines. This article will briefly discuss about the structure, mechanism of infection, and pathogenicity of SARS CoV-2. We also evaluated the strengths and weaknesses of those COVID-19 vaccines are being used in Vietnam. Besides, we also mentioned about other vaccine development strategies with the prominent

mucosal vaccine which is promising to bring a great improvement in the prevention of COVID-19.

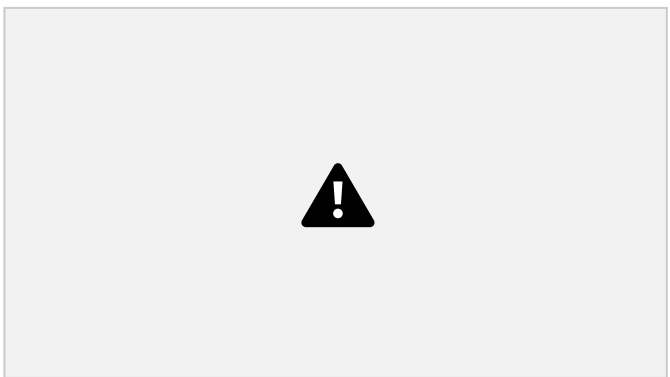
1. Đại dịch COVID-19

Bệnh COVID-19 lần đầu tiên được phát hiện tại thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc vào cuối năm 2019. Bệnh lây lan, và gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến y tế, kinh tế, xã hội toàn cầu. Tính đến 22/8/2021, có khoảng 211 triệu người mắc COVID 19, hơn 4,4 triệu bệnh nhân tử vong, các con số này không ngừng tăng lên (Organization, 2021c). Đến 09/9/2021, nước ta có 576.096 ca nhiễm, dẫn đến 14.470 trường hợp tử vong. Thống kê cho thấy bệnh nhân mắc COVID có các biểu hiện lâm sàng như sốt, ho, đau họng, viêm mũi, khó thở, mệt mỏi, tiết đờm, đau cơ, tiêu chảy... Trong đó biểu hiện sốt, ho, khó thở là triệu chứng được tìm thấy ở nhiều bệnh nhân nhất.

Từ ca nhiễm đầu tiên, các nhà khoa học đã xác định được tác nhân chính gây ra đại dịch này là coronavirus 2 (SARS-CoV- 2). Virus này được tìm thấy nhiều ở dơi. Nó đã tiến hóa vượt qua rào cản về loài để gây bệnh trên người. Virus này có khả năng lây lan nhanh qua giọt bắn, khí dung đường hô hấp; tiếp xúc trực tiếp với người bệnh hoặc qua các bề mặt nhiễm virus.

2. **Tác nhân gây bệnh**

Coronavirus (CoVs) là virus RNA sợi dương (+ssRNA) mang gai glycoproteins trên vỏ. Chúng có hình dáng như chiếc vương miện (corona/crown) dưới kính hiển vi nên tên chúng cũng được xuất phát từ đây. CoVs thuộc phân họ Coronavirinae, và bao gồm bốn chi: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus*, và *Gammacoronavirus* (Pal et al., 2020). SARS-CoV-2 thuộc chi *Betacoronavirus*, cùng chi với chủng virus gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS hay SARS-CoV-1), và chủng gây hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS). Cấu trúc của virus SARS-CoV-2 bao gồm màng lipid kép bên ngoài, chứa protein gai (Spike - S), protein vỏ (Envelope - E), và protein màng (Membrane - M); vật chất di truyền bên trong là RNA, được liên kết với protein Nucleocapsid (N); và 16 protein không cấu trúc (Nonstructural Protein - nsp) (**Hình 1**) (Zhang et al., 2021).



Hình 1: Cấu trúc SARS-CoV–2 (Zhang et al., 2021)

Protein S là glycoprotein xuyên màng, hình thành homotrimers nhô ra khỏi bề mặt virus. Protein này gồm hai tiểu đơn vị S1 và S2. S1 chứa vùng chức năng đầu N (N-terminal Domain - NTD), và vùng liên kết thụ thể (Receptor Binding Domain - RBD). Vùng NTD chứa các vị trí quan trọng, hỗ trợ cho RBD. Vùng RBD gồm hai phần: cấu trúc lõi và mô-típ liên kết thụ thể (Receptor Binding Motif – RBM). Cấu trúc

năm phiến β, và ba xoắn α; RBM được hình thành từ hai phiến β và hai xoắn α. RBM chứa các vị trí liên kết với thụ thể ACE2 trên tế bào chủ, mở đầu cho quá trình xâm nhiễm (Seyran et al., 2021). S2 gồm peptide dung hợp (Fusion Peptide - FP), Heptad Repeat 1 (HR1), xoắn trung tâm (Central Helix – CH), vùng kết nối (Connector Domain – CD), Heptad Repeat 2 (HR2), vùng xuyên màng (Transmembrane Domain – TM), và đuôi nội bào (Cytoplasmic Tail – CT) **(Hình 2)**. Protein S có hai vị trí phân cắt quan trọng là S1/S2 (vị trí phân cắt Furin – FCS), giúp phân ly hai tiểu đơn vị trong quá trình xâm nhiễm; và vị trí phân cắt S2' để bộc lộ FP. Chức năng chính của S2 là hợp nhất màng tế

bào virus với màng tế bào chủ (Huang et al., 2020; Yuan & Wen, 2021).



Hình 2: Cấu trúc cơ bản của protein gai (Wang et al., 2020)

Prorein E là protein xuyên màng, kích thước khoảng 76-109 axit amin. Protein này có đầu N ngắn, dài khoảng 7-12 axit amin, và ưa nước; tiếp đến là một vùng xuyên màng kỵ nước khoảng 25 axit amin; và cuối cùng là một đầu C dài, ưa nước (Sarkar & Saha, 2020). Vùng xuyên màng kỵ nước chứa một chuỗi xoắn α lưỡng cực, được dự đoán có vai trò như kênh vận chuyển ion (Kuzmin et al., 2021).

Protein N dài 419 axit amin, có ba vùng chức năng là vùng đầu N (N-terminal Domain – NTD), vùng giàu Ser/Arg (SR-rich – SR-R), và vùng đầu C (C-terminal domain – CTD). Trong đó, NTD là vùng liên kết với RNA thông qua một cấu trúc "loop-phiến β-loop", SR-R chịu trách nhiệm quá trình phosphoryl hóa sơ cấp, và CTD có vai trò chính trong quá trình oligome hóa (**Hình 3**) (Matsuo, 2021). Protein N bao bọc bộ RNA, giúp duy trì cấu trúc RNA, đồng thời hỗ trợ cho quá trình phiên mã, sao chép RNA virus (Bai et al., 2021).

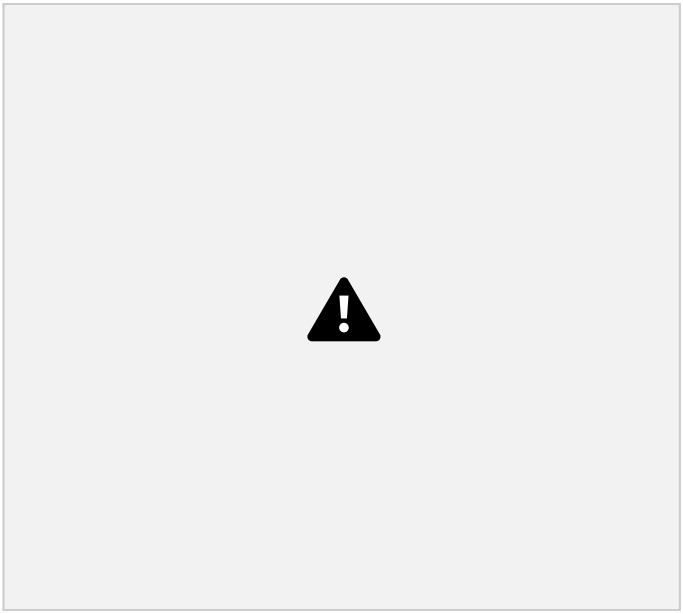


Hình 3: Cấu trúc protein N của SARS-CoV-2 (Matsuo, 2021)

Cấu trúc protein màng M đặc trưng bởi một cụm ba xoắn (triple-helix bundle), tạo thành khu vực có ba vùng xuyên màng; vùng đầu N ngắn, nằm bên ngoài vỏ; và vùng đầu C khá dài, nằm phía bên trong. Cấu trúc protein M có sự tương đồng với protein vận chuyển đường ở sinh vật nhân sơ (SemiSWEET), từ đó các nhà khoa học cho rằng protein M hỗ trợ tăng sinh, sao chép, và tránh né hệ miễn dich của vật chủ. Ngoài ra, protein M cũng có sự liên kết với các protein khác. Sự liên kết giữa protein M với protein N giúp ổn định, và thúc đẩy quá trình lắp ráp virus. Đột biến trong liên kết giữa protein M và protein E làm ảnh hưởng đến khả năng bám và xâm nhập vào tế bào chủ (Bianchi et al., 2020).

SARS-CoV-2 bắt đầu xâm nhập vào tế bào chủ bằng cách gắn vùng S1 với thụ thể Angiotensin-converting Enzyme 2 (ACE2) trên các tế bào biểu mô hô hấp (Gadanec et al., 2021). Sau đó, chúng dung hợp với màng tế bào, hoặc nhập bào với sự

hỗ trợ của protease Cathepsin-L (Huang et al., 2006). Khi giải phóng vào tế bào chất, RNA virus được dịch mã, và tạo ra các polyprotein (pp1a và pp1b). Protease của virus sẽ cắt các polyprotein này thành phức hợp protein sao chép phi cấu trúc, quan trọng nhất là RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). Để bắt đầu cho sự nhân đôi, virus tạo ra túi màng kép (Double-membrane Vesicles – DMV) từ mạng lưới nội chất; và các (-RNA) từ (+RNA) của virus. Các (-RNA) này là khuôn để tạo genome của virus, và các subgenomic (sgRNA). Các sgRNA chịu trách nhiệm dịch mã các protein cần thiết khác như: protein N, protein E,… Sau cùng, virus mới được lắp ráp thông qua bộ máy Golgi, và tiết ra bên ngoài (**Hình 4**) (V'Kovski, et al., 2021).



Hình 4: Quy trình sao chép của SARS-CoV-2 (Wit et al., 2016)

Hiện nay, nhiều biện pháp phòng ngừa được thực hiện như mang khẩu trang, khử khuẩn, giữ khoảng cách, cách ly bệnh nhân hay người nghi nhiễm. Nhưng chúng đều là biện pháp thụ động, nguy cơ lây nhiễm vẫn rất cao. Do đó, phòng bệnh bằng vaccine là liệu pháp tối ưu nhất hiện nay. Có 18 loại vaccine COVID-19 đã được chấp nhận và sử dụng ở các quốc gia khác nhau trên thế giới như: Pfizer, AstraZeneca, Janssen, Moderna, Vero Cell, Sputnik V, Covax, Novavax, Covivax, VBC-COV19-154,…(Organization, 2021b). Trong đó, có bảy loại được cấp phép sử dụng tại Việt Nam, bao gồm: Hayat-vax, Vero Cell, AstraZeneca, Janssen, Sputnik V, Pfizer/BioNTech, và Moderna.

3. Vaccine phòng SARS-CoV-2

Vaccine là chế phẩm sinh học, có khả năng kích thích cơ thể tạo các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chủ động. Vaccine chứa mầm bệnh, hoặc thành phần của mầm bệnh, được xử lý nhằm đảm bảo tính an toàn, những vẫn giữ tính sinh miễn dịch. Nhìn chung, vaccine được chia thành ba thế hệ: vaccine thế hệ thứ nhất, thứ hai, và thứ ba.

3.1. Vaccine thế hệ thứ nhất – Toàn phần

Vaccine toàn phần gồm hai loại là: vaccine nhược độc và vaccine bất hoạt. Thông qua một số phương pháp, virus được làm giảm, hoặc mất độc lực, và hình thành vaccine nhược độc (Minor, 2015). Sau khi bị làm yếu, virus vẫn có khả năng nhân lên, nhưng mất khả năng gây bệnh. Vaccine này cho hiệu quả tương đối cao, tạo được miễn dịch dịch thể, và miễn dịch tế bào, thời gian miễn dịch lâu dài. Tuy nhiên, độ an toàn của

vaccine này là không cao. Số ít virus đã xử lý những vẫn chưa hết độc lực. Khi được tiêm vào người bị ức chế miễn dịch, chúng có khả năng phục hồi và gây nguy hiểm. Do thông tin về SARS-CoV-2 là chưa đầy đủ cũng như độc lực cao, nên ít vaccine nhược độc được phát triển (Kyriakidis et al., 2021).

Thay vì làm giảm độc lực, các nhà nghiên cứu tiến hành giết chết mầm bệnh bằng các tác nhân hóa, lý để tạo ra vaccine bất hoạt. Các mầm bệnh đã bị tiêu diệt, không còn khả tăng sinh, nên tính ao toàn của loại này rất cao. Tuy nhiên, loại vaccine này vẫn còn một số yếu điểm. Vẫn có xác suất (dù rất nhỏ) mầm bệnh không chết, có thể gây biến chứng (Tahamtan et al., 2017). Mầm bệnh mất khả năng tăng sinh nên hầu như không tạo miễn dịch tế bào; cũng như dễ dàng bị loại bỏ khỏi cơ thể, làm giảm hiệu quả vaccine. BBIBP-CorV của Sinopharm (hay còn gọi là Vero cell) là vaccine dạng này. BBIBP-CorV dựa chủng 19nCoV-CDC-Tan-HB02 (HB02), và được phát triển bởi Viện Sinh phẩm Bắc Kinh (Xia et al., 2021). Chủng HB02 đã được thu nhận và chuyển vào dòng tế bào Vero để tạo ra sản phẩm vaccine. BBIBP-CorV cho năng suất cao, với các đặt tính di truyền ổn định.Trong thử nghiệm giai đoạn I, liều cao (8 µg/liều) cho lượng kháng thể cao hơn liều trung bình (4 µg/liều) ở ngày 14 sau tiêm. Đến ngày 28, lượng kháng thể trung hòa ở hai liều là tương tự nhau. Thử nghiệm sàng giai đoạn II, liều trung bình đươc tiêm hai lần (ngày 0 và 21) đã tạo lượng kháng thể trung hòa rất cao (Yan et al., 2021). Gần đây, một số biến thể SARS-CoV-2 đáng lo ngại đã được tìm thấy, đặc biệt là 501Y.V2, làm dấy lên lo ngại về hiệu quả của vaccine. Một thử nghiệm đã cho thấy các mẫu huyết thanh từ 12 người tiêm BBIBP-CorV đã trung hòa được biến thể này (Huang et al., 2021).

Ưu điểm chung của vaccine thế hệ thứ nhất là có khả năng kích thích miễn dịch mạnh mẽ mà không cần tá dược (Frederiksen et al., 2020). Đây cũng là thế hệ vaccine được sản xuất phổ biến nhất, và được thẩm định kỹ càng bởi WHO.

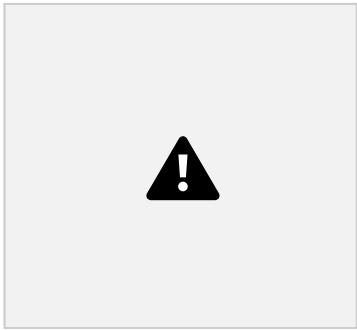
3.2 Vaccine thế hệ thứ hai – Tiểu đơn vị

Vaccine thế hệ thứ nhất sử dụng toàn bộ virus để làm kháng nguyên, có thể dẫn đến một số trường hợp virus hồi tính. Nhằm khắc phục các nhược điểm này, nhiều vaccine COVID-19 đang được phát triển theo vaccine thế hệ hai.

Ở vaccine này, kháng nguyên là các thành phần của virus chứ không phải virus toàn vẹn. Chiến lược này loại bỏ mọi nguy cơ tiềm tàng ở vaccine toàn phần, nhưng nó đòi hỏi tăng lượng, tăng liều, và sự hỗ trợ của tá dược. Bản chất của kháng nguyên có thể là protein, polysaccharide,… Với sự phát triển vượt bật của công nghệ protein, kháng nguyên protein ngày càng được sử dụng phổ biến, và được thu nhận bằng các phương pháp protein tái tổ hợp, hoặc thu nhận và tinh sạch protein trực tiếp từ mầm bệnh. Ở SARS-CoV-2, cơ chế xâm nhập phụ thuộc protein S, do đó, protein S trở thành mục tiêu của các kháng thể. Kháng nguyên có thể là toàn bộ protein S, hoặc vùng RBD của nó. Một số vaccine dạng này đang được thử nghiệm lâm sàng trên người, ví dụ dễ thấy nhất chính là Nanocovax, do công ty Nanogen Việt Nam phát triển. Nanocovax đã tạo thành công kháng thể IgG kháng đặt hiệu protein S, có khả năng chống lại chủng gốc ở Vũ Hán, và biến thể B.1.1.7 của Anh. Các kết quả thử nghiệm đã cho thấy độ an toàn của Nanocovax, các phản ứng phụ là rất nhỏ, sẽ biến mất trong vòng 48 giờ. Tuy nhiên, tín hiệu của miễn dịch tế bào là không rõ ràng, đáp ứng thiên về hướng Th2, điều nay có thể do tác động của tá dược nhôm.

Tuy nhiên, protein có kích thước nhỏ, dễ bị phân huỷ trước khi sinh miễn dịch. Do đó, chúng thường được trộn với tá dược, hoặc đính lên các vật mang. Vật mang

thường thấy là hạt Virus-like particle (VLP). Các hạt này có cấu tạo giống virus, không chứa vật liệu di truyền bên trong, và đính kháng nguyên bên ngoài. Cấu hình giống nhưng không phải virus, VLP cho tính an toàn tuyệt đối, và có khả năng kích hoạt phản ứng miễn dịch mạnh mẽ. Quy trình phức tạp, với công nghê cao chính là khó khăn lớn nhất của vaccine này. Novavax là vaccine sử dụng VLP, được phát triển bởi công ty Novavax (Mỹ). Vaccine được xây dựng bằng cách thu nhận protein S tái tổ hợp từ baculovirus gắn chúng vào lên hạt nano lipid, và kết hợp cùng tá dược Matrix-M (Tian et al., 2021). Cấu trúc protein S được ổn định bằng cách đột biến vị trí phân cắt FCS (Pallesen et al., 2017), và Matrix-M là tá dược có khả năng hỗ trợ miễn dịch mạnh (Reimer et al., 2012). Novavax đã kích thích tạo IgG kháng đặc hiệu protein S, đồng thời phản ứng miễn dịch tế bào hướng Th1 cũng được nhận thấy (Keech et al., 2020). Một nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả của Novavax cho thấy khả năng chống lại SARS-CoV-2 là 89,7% ở những người tiêm hai mũi, và có phép cơ thể kháng lại biến thể B.1.1.7 của Anh (Heath et al., 2021). Ví dụ mô phỏng về hình ảnh một VLP được minh hoạ trong Hình 5.



Hình 5: Trái châu Noel được đính gai protein virus. (GS. Liz Klein ở College of Public Health, Ohio State University)

3.3 Vaccine thế hệ thứ ba – Vector virus và Nucleic acid

Khác với các loại trên, ở vaccine thế hệ thứ ba, kháng nguyên protein không được thu từ vi sinh vật, mà được sản xuất ngay trong tế bào chủ (Rauch et al., 2018). Vaccine này bao gồm vaccine vector virus và vaccine nucleic acid. Nguyên tắc chung của loại này là dựa vào các tài nguyên sẵn có, và vật liệu di truyền từ vaccine, protein kháng nguyên sẽ được sản xuất ngay bên trong tế bào chủ. Sau khi nhập bào, DNA/mRNA sẽ được phiên mã, dịch mã thành kháng nguyên protein. Protein này bị phá vỡ thành các đoạn nhỏ, hoặc biểu hiện lên bề mặt tế bào. Các đoạn nhỏ trong tế bào chất sẽ kích thích miễn dịch qua trung gian tế bào, hoạt hóa tế bào T gây độc (TCD8) (Kim et al., 2021). Các protein S trên bề mặt tế bào sẽ được nhận diện và trình diện trên MHC-II, giúp hoạt hóa tế bào T hỗ trợ (TCD4), kích hoạt đáp ứng miễn dịch dịch thể, hoạt hóa và kích thích tế bào B tạo kháng thể.

Ở vaccine vector virus, vector được sử dụng thương là adenovirus, retrovirus, hay lentivirus (Ura et al., 2014), và các chủng này có hoặc mất khả năng sao chép. Với virus có khả năng sao chép, liệu lượng sử dụng dù thấp vẫn tạo được đáp ứng miễn dịch mạnh. Ở virus không sao chép, lượng sử dụng cần nhiều hơn do chúng không thể tự lan truyền. Dù lượng sử dụng nhiều hơn, nhưng virus không sao chép có độ an toàn cao hơn. Nhược điểm của vaccine virus này đến từ bản chất của vector. Khi cơ thể đã có sẵn các kháng thể chống lại vector này, hiệu quả miễn dịch của vaccine sẽ giảm xuống đáng kể (Callaway, 2020). Vấn đế này sẽ được giải quyết một cách đơn giản là sử dụng các vector không xuất hiện ở người. Một số vaccine virus SARS-CoV-2 có khả năng sao chép đang

được thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, chỉ loại không sao chép mới được thương mại hóa, hay thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III. Các vaccine này cũng sử dụng kháng nguyên là protein S, tiêu biểu là: Astrazeneca, SpunikV hay Janssen.

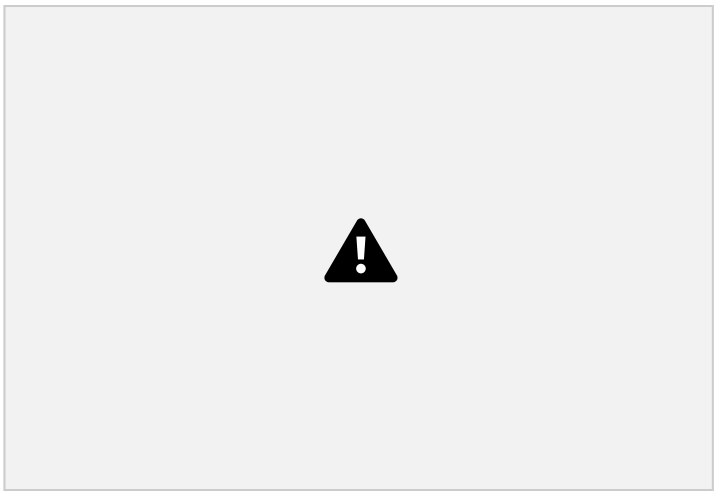
Vaccine Astrazeneca sử dụng adenovirus không sao chép ChAdOx1, và được thiết kế biểu hiện đầy đủ cấu trúc của protein S sau khi xâm nhập vào tế bào chủ. ChAdOx1 là chủng virus được phân lập từ tinh tinh, do đó hiệu quả vaccine sẽ ít bị ảnh hưởng. Ở Astrazeneca, kháng thể kháng protein S đạt đỉnh sau ngày 28 (Arashkia et al., 2021). Miễn dịch dịch thể được thể hiện qua việc hiệu giá kháng thể IgG tăng mạnh. Bên cạnh đó, đáp ứng theo Th1 được nhân thấy thông qua sự gia tăng của IFNγ, TNF, và giảm IL-4, IL-10 (Doremalen et al., 2020). Astrazeneca cho hiệu quả tốt hơn ở người lớn tuổi sau mũi đầu tiên, nhưng sau mũi thứ hai, khả năng bảo vệ là như nhau ở cả các độ tuổi (Ramasamy et al., 2021). Vaccine này sử dụng công nghệ ít tốn kém để sản xuất, nên giá thành rất thấp, 3–4 USD mỗi liều (Sharun et al., 2021).

Tuy nhiên, người tiêm Astrazeneca thường gặp tác dụng phụ như sốt và đau cơ. Việc sử dụng thuốc chứa paracetamol là cần thiết, và điều này hoàn toàn không ảnh hưởng đến hiệu quả vaccine. Nhiều trường hợp đông máu đã được báo cáo sau khi tiêm Astrazeneca. Điều này có thể do hiện tượng giảm tiểu cầu do miễn dịch sau tiêm. Các trường hợp này đều có sự tăng đột biến của kháng thể kháng Platelet Factor 4, liên quan đến sự hình thành phức hợp adenovirus-tiểu cầu-bạch cầu (Stephenson et al., 2021). Thành phần vaccine không chứa virus, nên loại này này có tính an toàn cao, ít tác dụng phụ, hiệu quả miễn dịch cao, điều kiện bảo quản dễ dàng (2-8^{O}C), và có thể sử dụng cho người bị ức chế miễn dịch.

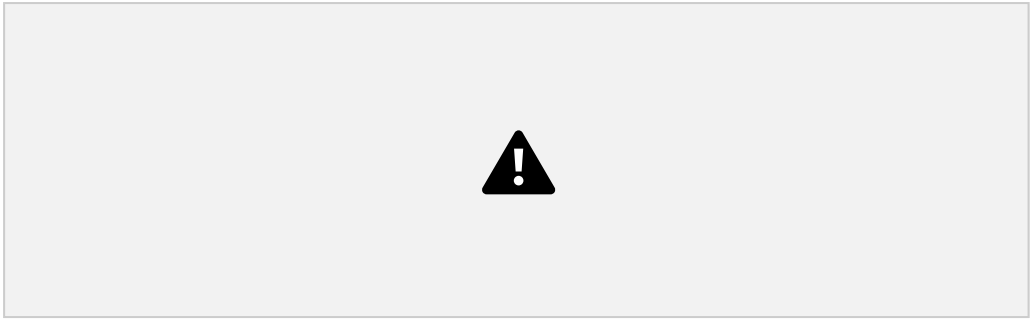
Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC) đã phát triển thành công vaccine Covivac – một vaccine vector virus, có hoặc không có tá dược. Vaccine này sử dụng vector Newcastle disease virus (NDV), và mang RNA mã hóa protein S. NDV không phải là mầm bệnh ở người, nên vaccine này sẽ không gặp phải tình trạng như ChAdOx1. Ngoài ra, vector này được thiết kế để hạn chế sự sao chép trong tế bào chủ (Shirvani et al., 2020). Protein S được tạo đột biến Hexapro, giúp protein ổn định và biểu hiện nhiều hơn. Kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng trên đối tượng chuột nhắt và chuột lang cho thấy, Covivac kích thích đáp ứng miễn dịch mạnh, kháng thể cho khả năng trung hòa trung hòa các biến chủng đáng lo ngại như B.1.1.7, B.1.351, và P.1 (Sun et al., 2021). Covivac được sản xuất bằng công nghệ trứng gà có phôi, là công nghệ sản xuất vaccine đơn giản, ít tốn kém, và được sử dụng rộng rãi. Việt Nam có khả năng sản xuất vaccine ở quy mô lớn, chi phí hợp lý (dưới 60.000 vnđ/liều), và cũng như điều kiện bảo quản dễ dàng (28^{O}C).

Việc sử dụng vector virus nhằm mục đích đưa vật liệu di truyền vào tế bào chủ. Nhưng nếu đã được sử dùng, vector đó sẽ không thể dùng để phát triển một loại vaccine khác, và thật sự khó khăn để phát triển một vector virus mới. Để giải quyết vấn đề này, cũng như đơn giản hóa việc vận chuyển vật liệu di truyền, các nhà khoa học đã xây dựng vaccine nucleic acid. Bản chất của vaccine nucleic acid là DNA hoặc mRNA, chứa thông tin mã hóa kháng nguyên (**Hình 6**). Do có thể tạo kháng nguyên nhanh hơn (chỉ cần bước dịch mã), dễ dàng xâm nhập và tế bào, và hạn chế việc chèn DNA ngoại lại vào genome vật chủ, vaccine mRNA được sử dụng nhiều hơn vaccine DNA (Leitner et al., 1999). Hai vaccine mRNA được sử dụng ở nước ta là Moderna, và Pfizer. Ở Mordena, từ trình tự của protein S, các nhà nghiên cứu đã tạo ra đoạn mRNA với các amino acid ở vị trí 986 và 987 được thay bằng proline, giúp giữ protein S ở cấu trúc ban đầu (prefusion protein), tăng khả năng kích thích miễn dịch (Jackson et al., 2020). Trình tự mRNA được đóng

gói trong hạt nano liposome (bản chất lipid), tạo thuận lợi cho việc nhập bào. Theo kết quả nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III, Moderna đạt hiệu lực lên đến 94,5% sau 2 lần tiêm, và cho hiệu quả như nhau trên mọi đối tượng (Mascellino, 2021). Ngoài ra, Moderna cho thấy khả năng kháng lại các biến thể của SARS-CoV-2 bao gồm alpha, gamma, beta, delta, epsilon, với hiệu quả tối thiểu là 6 tháng (Imam et al., 2021). Cơ chế tương tự với Moderna, tuy nhiên bản chất của mRNA của Pfizer có một số khác biệt nhằm tăng cường tính sinh miễn dịch (Hofman et al, 2021). Giá thành của hai vaccine này cũng khác nhau, cụ thể là: 32-37 USD/ liều với Morderna, và 19,5 USD/ liều với Pfizer (Sharun et al., 2021).



Hình 6: Cơ chế hoạt động vaccine nucleic acid (Anand et al., 2021) Sau khi được chuyển giao công nghệ từ Arcturus Therapeutics (Mỹ), vaccine mRNA VBC-COV19-154 sẽ được sản xuất ngay tại Việt Nam. Vaccine này dựa theo sáng chế vaccine ARCT-154, được phát triển theo công nghệ saRNA (self-amplifying mRNA – RNA tự nhân bản). Ngoài các tương đồng về cấu trúc với mRNA, kích thước saRNA lớn hơn, và cho phép mã hóa thêm bốn protein khác ngoài protein S. Bốn protein này là các nsp, có nguồn gốc từ một alpha virus, giúp khuếch đại sợi saRNA trong tế bào chủ (**Hình 7**). Điều này giúp lượng kháng nguyên được biểu hiện ở vaccine saRNA nhiều hơn vaccine mRNA, từ đó giảm RNA mỗi liều tiêm. Vaccine này được dựa trên nền tảng STARR (Self-Transcribing And Replicating RNA) Technology ™, đóng gói saRNA trong hạt nano LUNAR®. Kết quả tiền lâm sàng cho thấy, sau 1 mũi tiêm, chuột tạo miễn dịch dịch thể mạnh mẽ, với hiệu giá kháng thể trung hòa tăng liên tục trong 60 ngày. Xét nghiệm nhuộm cytokine nội bào cho IFN-γ và IL-4 cũng như tỷ lệ IgG2/IgG1 cho thấy tế bào TCD4 giúp đỡ đáp ứng thiên hướng Th1 (Alwis et al., 2020). Thử nghiệm tiền lâm sàng trên đối tượng linh trưởng cho thấy loại vaccine này có khả năng tạo ra kháng thể trung hòa đối với các biến thể SARS-CoV-2, bao gồm cả biến thể Delta có khả năng lây nhiễm cao. Hiện tại vaccine VBC-COV19-154 đã bắt đầu thử nghiệm giai đoạn I ở Việt Nam. Nếu thành công, vaccine này có thể được cấp phép sử dụng khẩn cấp tại Việt Nam vào tháng 12/2021. Đáng chú ý là vaccine thành phẩm sẽ được đông khô, tạo thuận lợi cho việc vận chuyển và phân phối.



Hình 7: Sự khác biệt giữa mRNA và saRNA (Bloom et al., 2021)

Do mRNA rất dễ bị phân hủy nên loại vaccine này ít để lại phản ứng phụ. Ngoài ra, loại vaccine này có thể thiết kế nhanh, đáp ứng kịp thời cho các biến thể. Có nhiều ưu điểm, nhưng đây là lần đầu tiên vắc xin loại này được cấp phép nên cần xem xét thận trọng. Ngoài ra, nhu cầu bảo quản siêu lạnh của vaccine mRNA sẽ ảnh hưởng nhiều đến quá trình vận chuyển, phân phối ở các nước đang phát triển.

4. Chiến lược phát triển vaccine

Với số loại ít ỏi, số lượng vaccine hiện nay là không đủ đáp ứng nhu cầu của thế giới. Điều này đòi hỏi nhiều hơn nữa các loại vaccine trên thị trường. Ở thế hệ thứ nhất, vaccine nhược độc đang được nghiên cứu, và thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I (Mullard, 2020). Nếu thành công, điều này giúp tạo miễn dịch tế bào, và giảm lượng kháng nguyên mỗi liều tiêm. Vaccine tiểu phần nên được đa dạng hóa kháng nguyên, cũng như phát triển tá dược. Nghiên cứu gần đây cho thấy tá dược 3M-052-alum đã hỗ trợ tạo miễn dịch tế bào (Pino et al., 2021). Đối với vector virus, số ít người tiêm có sẵn kháng thể kháng virus ChAdOx1, làm giảm hiệu quả vaccine, đòi hỏi phải đa dang hóa vector virus. Vaccine nucleic acid cũng cần đa dạng hóa kháng nguyên, giúp chống lại các biến chủng nguy hiểm mới. Như chúng ta đã biết, theo phương pháp xâm nhập, vaccine được chia thành hai loại là vaccine tiêm, và vaccine niêm mạc (vaccine uống/hít). Hiện nay, vaccine phòng COVID-19 trên thị trường chỉ ở dạng tiêm, mà không có dạng niêm mac.

Vaccine niêm mạc là chiến lược giàu tiềm năng, đã thành công trong việc phòng một số bệnh lây qua niêm mạc (Hellfritzsch et al,. 2019; Liebowitz et al., 2020). Các nghiên cứu cho thấy hiệu quả của vaccine uống nhanh hơn nhiều so với vaccine tiêm, tạo được IgG lẫn IgA (Brandtzaeg, 2011). Ngoài ra vaccine uống cũng đơn giản hơn vaccine tiêm ở nhiều khía cạnh như: dễ bảo quản, vận chuyển; sử dụng đơn giản, không cần chuyên môn, hạn chế được hiện tượng lây nhiễm chéo. Nhiều vaccine uống phòng COVID-19 đang được phát triển và cho các tín hiệu lạc quan, chúng kích thích hệ miễn dịch tạo sIgA, giúm loại bỏ SARS-CoV-2 ngay khi chúng xuất hiện ở niêm mạc. Vaxart gần đây đã phát triển vaccine COVID-19 tái tổ hợp dạng uống. Vaccine này là các vector virus, biểu hiện protein S, và protein N. Kết quả thử nghiệm trên chuột cho thấy, vaccine có hiệu quả sau hai lần uống. Lượng kháng thể trung hòa virus là rất cao, đồng thời có các dấu hiệu cho thấy các đáp ứng của TCD8. Khi tiến hành công cường độc, chuột không có bất kì triệu chứng nào của COVID-19 (Arthur et al., 2020). Một ứng viên vaccine niêm mạc khác đang được phát triển bởi công ty isoBio, có tên là OraPro COVID-19. Vaccine này dựa trên vector virus không sao chép adenovirus-5, biểu hiện protein S. Tương tự vaccine của Vaxart, các tín hiệu của miễn dịch dịch thể lẫn miễn dịch tế bào chống lại SARS-CoV-2 đã được quan sát (Kumar et al., 2021).

Theo các nghiên cứu về miễn dịch niêm mạc ruột, để tạo được các đáp ứng, các kháng nguyên cần được đưa đến tế bào thu nhận đặc biệt (tế bào M), hoặc sẽ trở thành "thức ăn". Khác với các tế bào ruột xung quanh, tế bào M là tế bào có cấu trúc đặt biệt, giúp đảm bảo sự nguyên vện của kháng nguyên, và vận chuyển nó tới các tế bào miễn dịch bên trong (Corr et al., 2008). Tuy nhiên, số lượng tế bào M trong ruột là cực kì thấp (5%), cộng với điều kiện pH khắc nghiệt, và diện tích ruột rộng lớn, việc đưa được vaccine đến đó là hết sức khó khăn. Việc định hướng, đưa kháng nguyên đến tế bào M là hết sức cần thiết, và điều này có thể thực hiện thông qua tương giữ phối từ và các thụ thể sẵn có trên tế bào M (Kim et al., 2014). Nhiều nghiên cứu về việc định hướng tế bào đã được thực hiện trên thế giới. Ở Việt Nam hiện nay, nhóm nghiên cứu Y-Sinh học GMIF của PGS.TS. Trần Văn Hiếu cũng có nhiều công bố về vấn đề này (Nguyen et al., 2016; Huynh et al,. 2019; Nguyen-Thi et al., 2019; Huynh et al., 2020).

5. Kết luận

Ngoài các chiến lược sức khỏe cộng đồng như đảm bảo thể chất, phát hiện sớm, tự cách ly và kiểm soát bùng phát, sự phát triển của các hệ thống vaccine góp công lớn trong cuộc chiến chống lại COVID-19. Các vaccine được sử dụng nhiều nhất bao gồm vaccine bất hoạt, vaccine "virus bán giả", và vaccine nucleic acid. Trong đó vaccine RNA và "virus bán giả" đang được ưa chuộng. Việc phát triển một loại vaccine thông thường mất khoảng 10 năm, và hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng chỉ là bước khởi đầu của quá trình này. Những thách thức phía trước là rất nhiều, chúng ta vẫn cần theo dõi, đánh giá và hoàn thiện thêm. Ngoài ra, sự ưu việt của vaccine uống cũng mang lại nhiều hứa hẹn cho ngành sản xuất vaccine trong tương lai.

Tài liệu tham khảo

Alwis, R. D., Gan, E. S., Chen, S., Leong, Y. S., Tan, H. C., Zhang, S. L., . . . Ooi, E. E. (2020). A Single Dose of Self-Transcribing and Replicating RNA Based SARS-CoV-2 Vaccine Produces Protective Adaptive Immunity In Mice. *bioRxiv*, 280446. doi:10.1101/2020.09.03.280446

Anand, P., Stahel, V. P. (2021). The safety of Covid-19 mRNA vaccines: a review. *Patient Saf Surg 15*. doi: 10.1186/s13037-021-00291-9

Arashkia, A., Jalilvand, S., Mohajel, N., Afchangi, A., Azadmanesh, K., Salehi-Vaziri,…, Shoja, Z. (2021). Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 spike (S) protein based vaccine candidates: State of the art and future prospects. *Rev Med Virol*, *31*(3), e2183. doi:10.1002/rmv.2183

Arthur, R**.,** & Byrne**,** J. (2020). Vaxart's Oral COVID-19 Tablet Vaccine to Enter Clinical Trials. Retrieved from https://www.biopharma-reporter.com/Article/2020/09/15/Vaxart-First-tablet-COVID-19-vaccine-to-enter-clinical-trials

Bai, Z., Cao, Y., Liu, W., & Li, J. (2021). The SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein and Its Role in Viral Structure, Biological Functions, and a Potential Target for Drug or Vaccine Mitigation. *Viruses, 13*(6). doi:10.3390/v13061115

Bianchi, M., Benvenuto, D., Giovanetti, M., Angeletti, S., Ciccozzi, M., & Pascarella, S. (2020). Sars CoV-2 Envelope and Membrane Proteins: Structural Differences Linked to Virus Characteristics? *Biomed Res Int, 2020*, 4389089. doi:10.1155/2020/4389089

Bloom, K., van den Berg, F. & Arbuthnot, P. (2021). Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene Ther, 28*, 117–129. doi10.1038/s41434-020-00204-y

Brandtzaeg, P. (2011). Potential of nasopharynx-associated lymphoid tissue for vaccine responses in the airways. *Am J Respir Crit Care Med*, *183*(12), 1595-604. doi: 10.1164/rccm.201011-1783OC Callaway, E. (2020). The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature, 580*(7805), 576-577. doi:10.1038/d41586-020-01221-y

Corr, S. C., Gahan, C. C., & Hill, C. (2008) M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol, 52*, 2-12. doi:10.1111/j.1574-695X.2007.00359.x

Doremalen, N., Lambe, T., Spencer, A., Belij-Rammerstorfer, S., Purushotham, J. N., Port, J. R., . . . Munster, V. J. (2020). ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature, 586*(7830), 578-582. doi:10.1038/s41586-020-2608-y

Frederiksen, L. S. F., Zhang, Y., Foged, C., & Thakur, A. (2020). The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Front Immunol, 11*, 1817. doi:10.3389/fimmu.2020.01817

Gadanec, L. K., McSweeney, K. R., Qaradakhi, T., Ali, B., Zulli, A., & Apostolopoulos, V. (2021). Can SARS-CoV-2 Virus Use Multiple Receptors to Enter Host Cells? *International journal of molecular sciences, 22*(3), 992. doi:10.3390/ijms22030992

Heath, P. T., Galiza, E. P., Baxter, D. N., Boffito, M., Browne, D., Burns, F., . . . nCo, V. S. G. (2021). Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*, NEJMoa2107659. doi:10.1056/NEJMoa2107659

Hellfritzsch, M., & Scherließ, R. (2019). Mucosal Vaccination via the Respiratory Tract. *Pharmaceutics*, *11*(8), 375. doi:10.3390/pharmaceutics11080375

Hofman, K., Shenoy G. N., Chak, V., & Balu-Iyer, S. V. (2021) Pharmaceutical Aspects and Clinical Evaluation of COVID-19 Vaccines. *Immunol Invest*, *50*(7), 743-779. doi:10.1080/08820139.2021.1904977

Huang, B., Dai, L., Wang, H., Hu, Z., Yang, X., Tan, W., & Gao, G. F. (2021). Serum sample neutralisation of BBIBP-CorV and ZF2001 vaccines to SARS-CoV-2 501Y.V2. *Lancet Microbe, 2*(7), e285. doi:10.1016/s2666-5247(21)00082-3

Huang, I. C., Bosch, B. J., Li, F., Li, W., Lee, K. H., Ghiran, S., . . . Choe, H. (2006). SARS coronavirus, but not human coronavirus NL63, utilizes cathepsin L to infect ACE2-expressing cells. *J Biol Chem, 281*(6), 3198-3203. doi:10.1074/jbc.M508381200

Huang, Y., Yang, C., Xu, X.-f., Xu, W., & Liu, S. W. (2020). Structural and functional properties of SARS CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica, 41*(9), 1141-1149. doi:10.1038/s41401-020-0485-4

Huynh, K. Q., Gautam, V., Cho, B. H., Jang, Y. S., Lee, V. S., Tran-Van, H. (2020). Molecular Dynamics Simulations Reveal Novel 12-Mer Peptide Derived from CPE30 of Clostridium Perfringens targeting M Cell. International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences (IJPRAS). Retrieved from https://ijpras.com/article/molecular-dynamics-simulations-reveal novel-12-mer-peptide-derived-from-cpe30-of-clostridium-perfringens-targeting-m-cell?html

Huynh, K. Q., Mai, Q. G., Nguyen, H. A., Vo, T. T. H., & Tran-Van, Hieu. (2019). Cloning, expression, and purification of the M cell targeting peptide CPE16 derived from C-terminus of *Clostridium perfringens* enterotoxin and the binding evaluation with Claudin-r4. S*cience and Technology Development Journal - Natural Sciences*, *3*, 38-45. doi:10.32508/stdjns.v3i1.723 Imam, M., Zahid, R., Rehan, H., & Abid, S. (2021). Moderna (mRNA-1273) Covid-19 Vaccine, "A Systematic Review". *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR), 60*, 87-99. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/354418917_Moderna_mRNA-1273_Covid 19_Vaccine_A_Systematic_Review

Jackson, L. A., Anderson, E. J., Rouphael, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., . . . Beigel, J. H. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine, 383*(20), 1920-1931. doi:10.1056/NEJMoa2022483

Kang, S., Yang, M., Hong, Z., Zhang, L., Huang, Z., Chen, X., . . . Chen, S. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites. *Acta Pharmaceutica Sinica B, 10*(7), 1228-1238. doi:https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.009

Keech, C., Albert, G., Cho, I., Robertson, A., Reed, P., Neal, S., . . . Glenn, G. M. (2020). Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *New England Journal of Medicine, 383*(24), 2320-2332. doi:10.1056/NEJMoa2026920

Kim, J., Eygeris, Y., Gupta, M., & Sahay, G. (2021). Self-assembled mRNA vaccines. *Adv Drug Deliv Rev, 170*, 83-112. doi:10.1016/j.addr.2020.12.014

Kim, S. H., & Jang, Y. S. (2014). Antigen targeting to M cells for enhancing the efficacy of mucosal vaccines. *Exp Mol Med*, *46*, e85. doi:10.1038/emm.2013.165

Kumar, A., & Kumar, A. (2021). Mucosal and transdermal vaccine delivery strategies against COVID-19. *Drug Deliv Transl Res*, 1-5. doi:10.1007/s13346-021-01001-9

Kuzmin, A., Orekhov, P., Astashkin, R., Gordeliy, V., & Gushchin, I. (2021). Structure and dynamics of the SARS-CoV-2 envelope protein monomer. *bioRxiv*, 2021.2003.2010.434722. doi:10.1101/2021.03.10.434722

Kyriakidis, N. C., López-Cortés, A., González, E. V., Grimaldos, A. B., & Prado, E. O. (2021). SARS CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *npj Vaccines, 6*(1), 28. doi:10.1038/s41541-021-00292-w

Leitner, W. W., Ying, H., & Restifo, N. P. (1999). DNA and RNA-based vaccines: principles, progress and prospects. *Vaccine, 18*(9-10), 765-777. doi:10.1016/s0264-410x(99)00271-6 Liebowitz, D., Gottlieb, K., Kolhatkar, N. S., Garg, S. J., Asher, J. M., Nazareno, J., . . . Tucker, S. N. (2020). Efficacy, immunogenicity, and safety of an oral influenza vaccine: a placebo-controlled and active-controlled phase 2 human challenge study. *Lancet Infect Dis*, *20*(4), 435-444. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30584-5. 2020

Mascellino, M. T., Di Timoteo, F., De Angelis, M., & Oliva, A. (2021) Overview of the Main Anti-SARS CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. *Infect Drug Resist*, *14*, 3459-3476. doi:10.2147/IDR.S315727

Matsuo, T. (2021). Viewing SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein in Terms of Molecular Flexibility. *Biology, 10*(6), 454. doi: 10.3390/biology10060454

Minor, P.D. (2015) Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges. *Virology*, *479-480*:379-92. doi:10.1016/j.virol.2015.03.032.

Mullard A. (2020). COVID-19 vaccine development pipeline gears up. *Lancet*, *395*(10239), 1751-1752. doi:10.1016/S0140-6736(20)31252-6

Nguyen, H. A., Dang, T. T., & Tran-Van, H. (2016). Cloning, expression and purification of M-cell specific binding peptide (CO1) fused with GFP. *Vietnam Journal of Biotechnology*, *14*, 599-604. doi:10.15625/1811-4989/14/4/12243

Nguyen-Thi. T. H., Huynh, K. Q., Dinh-Thi, P. L., Tran, L. T., Jang, Y. S., Tran-Van, H. (2019). Expression, Purification, and in vivo Evaluation of GFP-Fused M Cell Targeting Receptor Binding Domain of Protein FimH. *Protein Pept Lett, 26*(9):676-683. doi:10.2174/0929866526666190405122805

Organization, W. H. (2021b). *Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL / PQ evaluation process*. Retrieved from https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_19August2021.pdf

Organization, W. H. (2021c). *Weekly epidemiological update on COVID-19 - 24 August 2021*. Retrieved from https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---24-august-2021

Pal, M., Berhanu, G., Desalegn, C., & Kandi, V. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus, 12*(3), e7423. doi:10.7759/cureus.7423

Pallesen, J., Wang, N., Corbett, K. S., Wrapp, D., Kirchdoerfer, R. N., Turner, H. L., . . . McLellan, J. S. (2017). Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 114*(35), E7348–E7357. https://doi.org/10.1073/pnas.1707304114

Pino, M., Abid, T., Pereira, R. S., Edara V. V., Floyd, K., Smith, J. C., . . . Kasturi, S. P. (2021). A yeast expressed RBD-based SARS-CoV-2 vaccine formulated with 3M-052-alum adjuvant promotes protective efficacy in non-human primates. *Sci Immunol*, *6*(61), eabh3634. doi:10.1126/sciimmunol.abh3634

Ramasamy, M. N., Minassian, A. M., Ewer, K. J., Flaxman, A. L., Folegatti, P. M., Owens, D. R., . . . Oxford, C. V. T. G. (2021). Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet (London, England), 396*(10267), 1979-1993. doi:10.1016/S0140-6736(20)32466-1

Rauch, S., Jasny, E., Schmidt, K. E., & Petsch, B. (2018). New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol, 9*, 1963. doi:10.3389/fimmu.2018.01963

Reimer, J. M., Karlsson, K. H., Lövgren-Bengtsson, K., Magnusson, S. E., Fuentes, A., & Stertman, L. (2012). Matrix-M™ adjuvant induces local recruitment, activation and maturation of central immune cells in absence of antigen. *PloS one, 7*(7), e41451. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041451

Sarkar, M., & Saha, S. (2020). Structural insight into the role of novel SARS-CoV-2 E protein: A potential target for vaccine development and other therapeutic strategies. *PLoS One, 15*(8), e0237300. doi:10.1371/journal.pone.0237300

Seyran, M., Takayama, K., Uversky, V. N., Lundstrom, K., Palù, G., Sherchan, S. P., . . . Uhal, B. D. (2021). The structural basis of accelerated host cell entry by SARS-CoV-2†. *The FEBS Journal, 288*(17), 5010-5020. doi:10.1111/febs.15651

Sharun, K., Singh, R., & Dhama, K. (2021). Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine (AZD1222) is ideal for resource-constrained low- and middle-income countries. *Ann Med Surg (Lond), 65*, 102264. doi:10.1016/j.amsu.2021.102264

Shirvani, E., & Samal, S. K. (2020). Newcastle Disease Virus as a Vaccine Vector for SARS-CoV-2. *Pathogens (Basel, Switzerland), 9*(8), 619. doi:10.3390/pathogens9080619

Stephenson, K. E., Le Gars, M., Sadoff, J., Groot, A. M., Heerwegh, D., Truyers, C., . . . Barouch, D. H. (2021). Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *JAMA, 325*(15), 1535-1544. doi:10.1001/jama.2021.3645

Sun, W., Liu, Y., Amanat, F., González-Domínguez, I., McCroskery, S., Slamanig, S., . . . Palese, P. (2021). A Newcastle disease virus-vector expressing a prefusion-stabilized spike protein of SARS-CoV-2 induces protective immune responses against prototype virus and variants of concern in mice and hamsters. *bioRxiv*, 451301. doi:10.1101/2021.07.06.451301

Tahamtan, A., Charostad, J., Hoseini Shokouh, S. J., & Barati, M. (2017). An Overview of History, Evolution, and Manufacturing of Various Generations of Vaccines. *J Arch Mil Med, 5*(3), e12315. doi:10.5812/jamm.12315

Thomas, S. (2020). The Structure of the Membrane Protein of SARS-CoV-2 Resembles the Sugar Transporter SemiSWEET. *Pathog Immun, 5*(1), 342-363. doi:10.20411/pai.v5i1.377 Tian, J.-H., Patel, N., Haupt, R., Zhou, H., Weston, S., Hammond, H., . . . Smith, G. (2021). SARS-CoV 2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nature Communications, 12*(1), 372. doi:10.1038/s41467-020-20653-8 Ura, T., Okuda, K., Shimada, M. (2014). Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines (Basel), 2*(3), 624-641. doi:10.3390/vaccines2030624

V'Kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol, 19*(3), 155-170. doi:10.1038/s41579-020-00468-6

Wang, H., Zhang, Y., Huang, B., Deng, W., Quan, Y., Wang, W., . . . Yang, X. (2020). Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell, 182*(3), 713-721.e719. doi:10.1016/j.cell.2020.06.008

Wang, J., Jiang, M., Chen, X., & Montaner, L. J. (2020). Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol, 108*(1), 17-41. doi:10.1002/jlb.3covr0520-272r

Wang, M.-Y., Zhao, R., Gao, L. J., Gao, X. F., Wang, D. P., & Cao, J. M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 10*(724). doi:10.3389/fcimb.2020.587269

Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology, 14*(8), 523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81

Xia, S., Zhang, Y., Wang, Y., Wang, H., Yang, Y., Gao, G. F., . . . Yang, X. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis, 21*(1), 39-51. doi:10.1016/s1473-3099(20)30831-8

Yan, Z. P., Yang, M., & Lai, C. L. (2021). COVID-19 Vaccines: A Review of the Safety and Efficacy of Current Clinical Trials. *Pharmaceuticals (Basel), 14*(5). doi:10.3390/ph14050406 Yuan, H. W., & Wen, H. L. (2021). Research progress on coronavirus S proteins and their receptors. *Archives of Virology, 166*(7), 1811-1817. doi:10.1007/s00705-021-05008-y

Zhang, Q., Xiang, R., Huo, S., Zhou, Y., Jiang, S., Wang, Q., & Yu, F. (2021). Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy, 6*(1), 233. doi:10.1038/s41392-021-00653-w

Cập nhật tình hình nghiên cứu vắc xin Covid-19 của Việt Nam

Update on Vietnam's Covid-19 vaccine research

Huỳnh Thị Anh Thư[1*], Trần Huyền Thoại[2], Nguyễn Thị Chung[3], Huỳnh Thị Ngọc Dung[4] [1]Trường Đại học Kỹ thuật Y-Dược Đà nẵng

[*]Tác giả liên hệ: htathu@dhktyduocdn.edu.vn

THÔNG TIN TÓM TẮT

DOI:

Ngày nhận:
Ngày nhận lại:
Duyệt đăng:

Từ khóa:
SARS-CoV-2, Vắc xin, Việt Nam, Nanocovax, COVIVAC

SARS-CoV-2 phát hiện lần đầu tiên vào cuối năm 2019 tại Vũ Hán (Trung Quốc) gây bùng phát đại dịch Covid-19. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, tính đến ngày 17 tháng 9 năm 2021, trên toàn cầu có 226,844,344 ca nhiễm và 4,666,334 ca tử vong. Do dịch bệnh vẫn còn diễn biến phức tạp và liên tục xuất hiện nhiều biến thể mới, nhiều nước đã cấp phép sử dụng khẩn cấp một số loại vắc xin nên để nhanh chóng kiểm soát tình hình dịch bệnh. Tỷ lệ người dân được tiêm chủng đủ liều trên thế giới là 31,41%, tại châu Á là 34,21%. Tuy nhiên, cho đến ngày 24 tháng 9 năm 2021, ở Việt Nam chỉ đạt 10,19%, con số này là quá thấp để có thể tạo miễn dịch cộng đồng. Do vậy, để cải thiện tỷ lệ này và tạo sự chủ động trong nguồn cung ứng vắc xin, Việt Nam đã nghiên cứu và triển khai phát triển vắc xin nội địa. Mục tiêu của bài tổng quan này là cung cấp một cái nhìn tổng quát về kế hoạch phát triển và kết quả thử nghiệm của một vài vắc xin triển vọng đang được nghiên cứu bởi các công ty trong nước.

Keywords:
SARS-CoV-2, Vaccine, Viet Nam, Nanocovax, COVIVAC

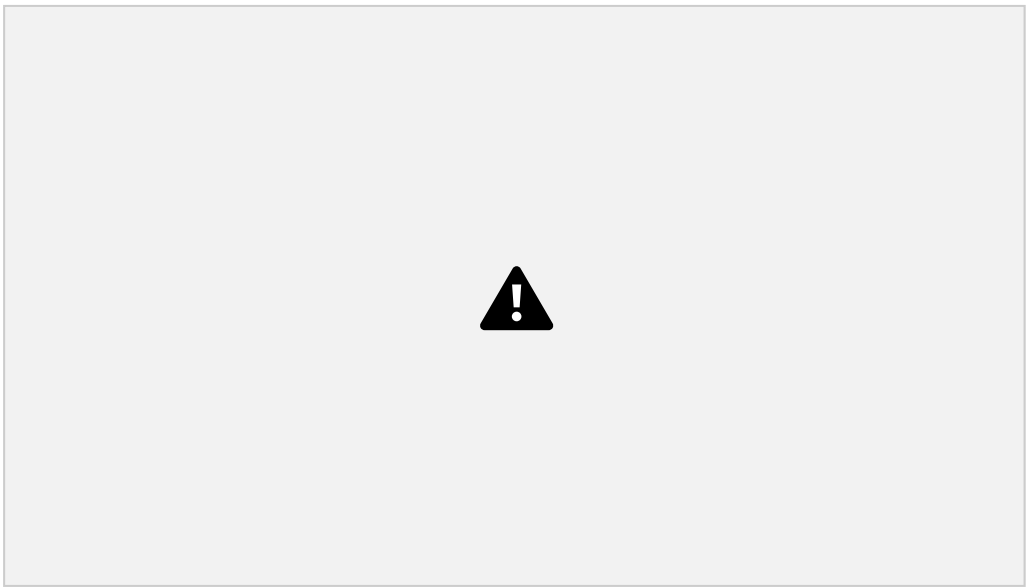
ABSTRACT

SARS-CoV-2 was first detected at the end of 2019 in Wuhan (China), causing an outbreak of the Covid-19 pandemic. According to the World Health Organization, as of September 17, 2021, globally there are 226,844,344 infections and 4,666,334 deaths. Because the epidemic is still complicated and new variants are constantly appearing, in order to quickly control the epidemic situation, many countries have licensed the emergency use of some vaccines. The number of fully vaccinated people in the world is 31.41%; in Asia it is 34.21%. However, until September 24, 2021, in Vietnam, only 10,19% of this number is too low to create herd immunity. Therefore, to improve this rate and create initiative in vaccine supply, Vietnam has researched and developed domestic vaccines. The objective of this review is to provide an overview of the development plans and test results of several promising vaccines being studied by domestic companies.

1. Tổng quan về SARS-CoV-2 và vắc xin Covid-19

1.1. Cấu tạo SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 được cho là bắt nguồn từ động vật thuộc nhóm vi rút bê-ta corona (Ma et al., 2020; Putter & Seghatchian, 2020). Vi rút này có 4 protein cấu trúc chính gồm 1 nucleocapsid (N) bao bọc RNA và 3 loại protein xuyên màng là protein màng (M), protein vỏ (E), protein gai (S) (Yang et al., 2020; Ke et al., 2020). Trong những protein nói trên, protein S đóng vai trò giúp vi rút móc nối với vật chủ thông qua 2 tiểu phân là S1 và S2. Tiểu phân S1 chứa vùng liên kết thụ thể (RBD) gắn với ACE2 trên tế bào đích, tiểu phân S2 cố định S vào màng virus và tạo điều kiện dung hợp màng (Scialo et al., 2020; Wu, Deng, Li & Yang, 2020). Người ta cũng nhận thấy rằng, kháng thể đặc hiệu S và RBD có tầm quan trọng rất lớn trong loại bỏ vi rút và phục hồi ở bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 (Li et al., 2020). Do đó, đến nay, hầu hết các nhà sản xuất vắc xin trên thế giới đều nhắm mục tiêu vào protein S để nghiên cứu và phát triển vắc xin chống lại Covid-19, trong đó có cả Việt Nam (Ma et al., 2020; Nanogen, n.d.).



Hình 1: Sơ đồ cấu trúc tổng thể của SARS-CoV-2 (Yang et al., 2020) ***1.2. Biến thể***

Trong quá trình thích nghi và phát triển ở vật chủ mới, SARS-CoV-2 bị đột biến theo thời gian, dẫn đến sự xuất hiện của nhiều biến thể (Aleem et al., 2021). Đặc điểm chính của chúng là ái lực liên kết với thụ thể ACE2 của tế bào cao hơn so với chủng vi rút Vũ Hán xuất hiện đầu tiên, tăng cường khả năng đề kháng với các kháng thể trung hòa và gia tăng độc lực (Gómez et al., 2021).

Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) chia các biến thể của SARS-CoV-2 làm 2 nhóm: biến thể đáng quan tâm (VOIs) và biến thể đáng quan ngại (VOCs) (VNVC, 2021). Dựa trên cập nhật dịch tễ học của WHO, tính đến ngày 22 tháng 6 năm 2021, bốn VOCs SARS-CoV-2 được xác định kể từ khi bắt đầu đại dịch: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) và bảy VOIs: Epsilon (B.1.427 và B.1.429); Zeta (P.2); Eta (B.1.525); Theta (Tr.3); Iota (B.1.526); Kappa (B.1.617.1) và Lambda (C.37). Theo đó, biến thể Alpha (B.1.1.7) đã lan rộng đến 170 quốc gia, biến thể Beta (B.1.351) đã

được báo cáo ở 119 quốc gia, biến thể Gamma (P.1) đã được phát hiện ở 71 quốc gia và biến thể Delta (B.1.617.2) đã lan rộng đến 85 quốc gia trên thế giới (Aleem et al., 2021). Hiện nay, biến chủng Delta đang làm tăng nhanh chóng mức độ lây lan trên nhiều quốc gia, kể cả những quốc gia có tỷ lệ tiêm chủng cao (Bian et al., 2021). Đây là biến thể đã làm bùng phát đợt dịch thứ 4 ở Việt Nam. So với các biến chủng trước đây, thời gian lây lan của Delta ngắn hơn rất nhiều, chỉ 1-2 ngày sau mắc bệnh (Bộ Y tế, 2021). Bệnh nhân nhiễm biến thể Delta có nguy cơ nhập viện và tỷ lệ chăm sóc cấp cứu cao hơn so với bệnh nhân nhiễm biến thể Alpha (Twohig et al., 2021). Khả năng lây nhiễm cao có nghĩa là tỷ lệ dân số cần được tiêm chủng cao hơn để giảm gánh nặng bệnh tật, do đó, biến thể Delta đặt ra thách thức lớn hơn cho toàn thế giới cũng như Việt Nam trong việc loại bỏ SARS-CoV-2 (Bian et al., 2021).

1.3. Quy trình chung phát triển vắc xin

Vắc xin và tiêm chủng là một trong những yếu tố không thể thiếu trong cuộc sống của con người ngày nay. Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), nhờ có vắc xin và tiêm chủng mà hàng năm thế giới giảm khoảng 2-3 triệu ca tử vong do mắc các bệnh ho gà, cúm, bạch hầu, uốn ván và sởi (WHO, n.d.). Để sản xuất thành công một vắc xin, cần trải qua 1 quy trình chuẩn gồm 5 giai đoạn (VABIOTECH, 2020):

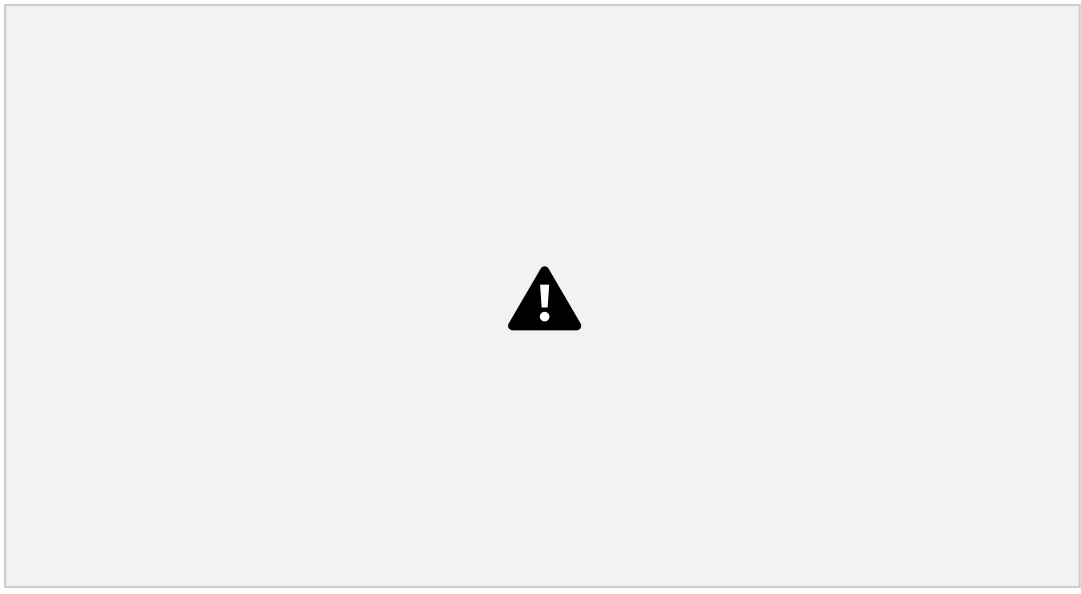
Giai đoạn 1: Nghiên cứu vắc xin trong phòng thí nghiệm

Giai đoạn 2: Thử nghiệm và đánh giá tiền lâm sàng trên động vật.

Giai đoạn 3: Thử nghiệm và đánh giá lâm sàng qua 3 giai đoạn trên người ở các quy mô khác nhau.

Giai đoạn 4: Phê duyệt vắc xin sử dụng trong cộng đồng.

Giai đoạn 5: Tiếp tục theo dõi và đánh giá độ an toàn của vắc xin trên người



Hình 2: Quy trình sản xuất vắc xin (Chakraborty, Mallajosyula, Tato, Tan, Wang, 2021)

Cũng giống những loại vắc xin trước, vắc xin Covid-19 phải trải qua 1 quy trình nghiêm ngặt, tiêu tốn rất nhiều thời gian cùng tiền bạc. Dù vậy, đến nay nhờ việc kết hợp

nghiên cứu và thử nghiệm các giai đoạn với nhau mà đã có nhiều vắc xin được cấp phép

và đưa vào sử dụng rộng rãi trong cộng đồng. Tuy nhiên, vẫn chưa có vắc xin nào có hiệu quả bảo vệ 100%. Do vậy, việc nghiên cứu và phát triển vắc xin vẫn phải tiếp tục trong tương lai.

1.4. Phân loại vắc xin Covid-19

Vắc xin bất hoạt và vắc xin sống giảm độc lực

Là các loại vắc xin truyền thống sử dụng chính mầm bệnh đã bị biến đổi để làm kháng nguyên (Li et al., 2020).

Vắc xin bất hoạt: Các mầm bệnh bị làm bất hoạt hoàn toàn bằng hóa chất, nhiệt, bức xạ. Quá trình này, các mầm bệnh có thể bị biến dạng cấu trúc nên phải thêm chất bổ trợ và tiêm nhắc lại để tạo ra đáp ứng miễn dịch đầy đủ (Sở Y Tế thành phố Hồ Chí Minh, 2021).

Vắc xin sống giảm độc lực: Các mầm bệnh bị suy yếu bằng cách xóa hoặc biến đổi thành phần gây bệnh. Vắc xin này gây sinh miễn dịch mạnh và kéo dài chỉ với một liều mà không cần bổ sung chất bổ trợ (Li et al., 2020; Tregoning et al., 2020). **Vắc xin véc tơ vi rút**

Vắc xin véc tơ vi rút dựa trên các loại vi rút khác với mầm bệnh, được sửa đổi mang các vật liệu di truyền của vi rút gây bệnh (Kyriakidis, López-Cortés, González, Grimaldos & Prado, 2021). Các véc tơ vi rút sau khi xâm nhập vào tế bào sẽ mã hóa các kháng nguyên đặc hiệu của mầm bệnh kích thích hệ miễn dịch (Kyriakidis et al., 2021). Chúng gồm hai loại là véc tơ vi-rút có khả năng sao chép và không có khả năng sao chép (Kyriakidis et al., 2021).

Vắc xin tiểu đơn vị protein

Vắc xin này gồm một hoặc nhiều kháng nguyên có bản chất là protein từ mầm bệnh, có tính sinh miễn dịch mạnh (Sumirtanurdin & Barliana, 2019). Để tạo ra các protein này cần phân lập từ mầm bệnh hoặc sản xuất dựa trên công nghệ tái tổ hợp (Vetter, Denizer, Friedland, Krishnan & Shapiro, 2018).

Vắc xin axit nucleic

Các công nghệ dựa trên việc sử dụng RNA hoặc DNA plasmid mã hóa các protein quyết định kháng nguyên của mầm bệnh từ đó tạo ra các phản ứng miễn dịch dịch thể và tế bào (Rauch, Jasny, Schmid & Petsch, 2018).

Vắc xin mRNA: Chúng kém ổn định vì mRNA bị phân hủy bởi RNases, để bảo quản và phân phối cần duy trì ở nhiệt độ < −20C (Pardi, Hogan, Porter & Weissman, 2018).

Vắc xin DNA: Để tạo ra đáp ứng miễn dịch, DNA phải vào nhân tế bào, nhưng một phần lớn DNA không thể vượt qua màng tế bào hoặc vỏ nhân, do đó cần các nền tảng phân phối đặc biệt như tiêm điện và tiêm sinh học (Tregoning et al., 2020; Kyriakidis et al., 2021).

2. Tình hình nghiên cứu phát triển vắc xin trong nước

Sau gần một năm kể từ đợt bùng nổ vắc xin, tính đến ngày 03/6/2021, WHO đã cấp phép sử dụng khẩn cấp 6 loại vắc xin trên toàn cầu (WHO, 2021). Và công cuộc tìm kiếm "ứng cử viên vắc xin" vẫn tiếp tục thực hiện với hơn 400 loại đang được thử nghiệm ở nhiều quốc gia (COVID-19 NMA, 2021). Tại Việt Nam hiện có 5 nhà sản xuất đang

nghiên cứu, hợp tác thử nghiệm và sản xuất vắc xin phòng Covid-19 theo nhiều hướng công nghệ và trong các giai đoạn phát triển khác nhau.

STT	Tên vắc xin	Nhà sản xuất	Loại vắc xin	Tình trạng	
				Thử nghiệm	Phê duyệt sử dụng
1	Vắc xin Nanocovax	Nanogen	Tiểu đơn vị protein	Giai đoạn 3	Chưa phê duyệt
2	Vắc xin COVIVAC	IVAC	Véc tơ vi rút	Giai đoạn 2	Chưa phê duyệt
3	ARCT-154 (hay còn gọi là vắc xin VBC COV19-154)	VinBioCare	saRNA (self amplifying) mRNA - mRNA tự nhân bản)	Giai đoạn 1	Chưa phê duyệt
4	Chưa đặt tên	Vabiotech	Véc tơ vi rút	Tiền lâm sàng	Chưa phê duyệt
5	Chưa đặt tên	POLYVAC	Véc tơ vi rút	Chưa	Chưa phê duyệt

2.1. Vắc xin Nanocovax

Vắc xin Nanocovax là vắc xin được nghiên cứu bởi Công ty cổ phần Công nghệ sinh học dược Nanogen, với hai liều cách nhau 28 ngày (Nanogen, 2021). Đây là vắc xin phát triển theo hướng tiểu đơn vị protein, trong đó tiểu đơn vị protein S tái tổ hợp gắn trên giá thể là các hạt nano silica trong môi trường tế bào CHO (tế bào buồng trứng của chuột hamster Trung Quốc). Vắc xin này hấp phụ vào hạt nhôm và có sử dụng adjuvant chuyên biệt để kích đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào (Nanogen, n.d.).

Ngày 9/12/2020, Bộ Y tế phê duyệt thử nghiệm lâm sàng vắc xin Nanocovax (VNVC, 2021). Ngày 8/2/2021, Nanocovax đã hoàn thành thử nghiệm giai đoạn 1 trên 60 tình nguyện viên. Theo kết quả báo cáo, ở cả 3 liều tiêm (25mcg, 50mcg, 75mcg) đều có độ an toàn, sinh miễn dịch tốt, hiệu quả bảo vệ cao (Nanogen, 2021).

Ngày 26/2/2021, thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 với trên 560 tình nguyện viên từ 18-65 tuổi, sử dụng cả 3 nhóm liều. Kết quả cho thấy vắc xin an toàn, tất cả tình nguyện viên đều đạt miễn dịch, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh lên tới 99,4% và có khả năng bảo vệ trước vi rút SARS-CoV-2 cùng các biến thể của nó (Nanogen, 2021).

Ngày 11/6/2021, Bộ Y tế chính thức phê duyệt phác đồ thử nghiệm giai đoạn 3 với liều lượng 25mcg/ml nhằm đánh giá tính an toàn, sinh miễn dịch và hiệu lực bảo vệ của vắc xin (VNVC, 2021). Theo ý kiến Phó Giáo sư, Tiến sỹ Nguyễn Viết Lượng cho biết tiêu chí đánh giá tính sinh miễn dịch của Nanocovax bao gồm xét nghiệm định lượng kháng thể; đánh giá kháng thể trung hòa (surrogate neutralization antibody); đánh giá kháng thể trung hòa trên virus sống bằng phương pháp PRNT (plaque reduction

neutralization test); đánh giá miễn dịch qua trung gian tế bào. Trong đó, ngoài xét

nghiệm định lượng kháng thể, đánh giá kháng thể trung hòa và đánh giá kháng thể trung hòa trên virus sống bằng PRNT được xem là các tiêu chí quan trọng (Trương Diệp, 2021). Tuy nhiên, nhà sản xuất chỉ công bố số liệu của phương pháp xét nghiệm định lượng kháng thể và đánh giá kháng thể trung hòa còn các dữ liệu còn lại vẫn chưa được nêu rõ. Hạn chế của các tiêu chí trên là chưa ước tính hiệu quả của vắc xin trong việc giảm khả năng lây truyền và dự phòng nhập viện, tử vong. Chúng cũng chưa đánh giá được hiệu lực trong việc phòng ngừa nhiễm bệnh Covid-19 có triệu chứng.

Theo kết quả từ Học viện Quân y, nồng độ kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 của vắc xin tại ngày 42 đạt 60,47 U/ml, đến ngày 90 chỉ còn 16,25 U/ml (giảm 3,7 lần), tuy vậy, so với các bệnh nhân mắc Covid-19 đã hồi phục thì cao hơn 2,9 lần (16,25 U/ml so với 5,63 U/ml) (Trương Diệp, 2021). Mặc dù có sự suy giảm nồng độ kháng thể, nhưng vắc xin Nanocovax vẫn chứng tỏ được khả năng sinh miễn dịch để bảo vệ cơ thể đối với vi rút SARS-CoV-2. Tuy nhiên, việc tiêm nhắc lại sau một khoảng thời gian là cần thiết để đảm bảo tính hiệu quả của vắc xin.

Ngoài ra, vắc xin được đánh giá an toàn, cụ thể trong cả 3 giai đoạn nghiên cứu, ghi nhận 2 trường hợp theo dõi phản vệ (phản vệ độ 1 và phản vệ độ 2) và không có trường hợp phản vệ độ 3 (hay còn gọi là sốc phản vệ) (Trương Diệp, 2021). Và ưu điểm của vắc xin này là được bảo quản trong nhiệt độ tủ lạnh bình thường (2-8^{o}C) (Bộ Y tế, 2021). Hiện nay, năng lực sản xuất thành phẩm vắc xin Nanocovax tại nhà máy của công ty đạt 8 triệu liều mỗi tháng, và công ty đang hoàn thiện hệ thống kho lạnh với sức chứa 10 triệu liều suốt thời gian vận chuyển để đáp ứng nhu cầu trong tương lai (Nguyên Nga, 2021). Vắc xin dự kiến giá khoảng 120.000 đồng/ liều - thấp nhất trên thế giới (Nanogen, 2021). Chính những ưu thế trên đã nêu bật được tính tiềm năng của vắc xin để được xem xét cấp phép khẩn cấp trong tương lai.

2.2. Vắc xin COVIVAC

COVIVAC được nghiên cứu và phát triển bởi Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế Việt Nam (IVAC) phối hợp với một số trường đại học và tổ chức quốc tế. Đây là vắc xin véc-tơ vi-rút dựa trên việc sử dụng vi rút Niu-cát-xơn tái tổ hợp và được nuôi cấy trên trứng gà có phôi. COVIVAC được bào chế dưới dạng dung dịch tinh khiết, bất hoạt, không chứa chất bảo quản và có thể bảo quản ở nhiệt độ tủ lạnh (2 – 8°C). Vắc xin này được dùng theo chế độ hai liều, với các liều cách nhau 28 ngày bằng cách tiêm bắp (IVAC, 2021).

Đây là vắc xin phòng SARS-CoV-2 thứ hai được cấp phép thử nghiệm lâm sàng ở Việt Nam sau vắc xin Nanocovax. Vắc xin này hiện đang trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 sau khi được Bộ Y tế phê duyệt đề cương nghiên cứu này vào ngày 26/02/2021. Thử nghiệm giai đoạn 1 đã được tiến hành trên 120 tình nguyện viên tại Hà Nội vào ngày 15/3/2021 và cho thấy kết quả tích cực với độ an toàn ở cả 4 nhóm liều vắc xin (1µg, 3µg, 10µg và 1µg + 1,5mg tá chất CpG 1018). Hầu hết các biến cố bất lợi đều vừa và nhẹ, chủ yếu là các phản ứng tại chỗ như đau, đỏ, sưng tại vị trí tiêm, và tự khỏi sau 24 - 48h; chỉ có 1 phản ứng bất lợi nghiêm trọng được báo cáo sau mũi 2 và không liên quan đến vắc xin. 100% các liều vắc xin nghiên cứu đều sinh miễn dịch với các mức độ khác nhau theo các tiêu chí GMT, GMFR, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh tăng ≥ 4 lần và ≥ 10 lần so với trước khi tiêm tăng dần từ nhóm 1 µg, nhóm 3 µg, nhóm 1 µg (có tá chất) và cao nhất là nhóm 10 µg (IVAC, 2021). Ngày 10/08, nhà nghiên cứu đã công bố bắt đầu triển khai thử nghiệm giai đoạn 2 tại Thái Bình với 375 tình nguyện viên. Mục

tiêu của giai đoạn này là đánh giá công thức và lựa chọn liều lượng vắc xin tối ưu nhất, có đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ và an toàn, để tiến hành thử nghiệm giai đoạn tiếp theo

(U.S. National Library of Medicine, 2021; IVAC, 2021). Có sự thay đổi lớn trong giai đoạn thử nghiệm này, thay vì thông thường nhóm chứng được nhận giả dược, IVAC sẽ tiêm vắc xin AstraZeneca (AZD1222) cho nhóm này. Với mục đích đối chứng tính sinh miễn dịch của hai loại vắc xin, ngoài ra còn bảo vệ cho tình nguyện viên trong thời gian dịch bệnh đang bùng phát như hiện nay (IVAC, 2021).

Dự kiến ngày 20/9 kết thúc giai đoạn 2 và sẽ có kết quả đánh giá của giai đoạn thử nghiệm lâm sàng này vào tháng 11 (IVAC, 2021). Nếu kết quả tốt sẽ triển khai ngay giai đoạn 3; các giai đoạn thử nghiệm thuận lợi, chứng minh được độ an toàn và hiệu quả cao thì có thể sẽ xem xét, cấp phép khẩn cấp (Ngọc Minh, 2021).

Công nghệ của COVIVAC đã được sử dụng rộng rãi để chế tạo vắc xin cúm truyền thống, do đó nếu vắc xin này đủ điều kiện lưu hành thì Việt Nam có đủ năng lực sản xuất trên quy mô lớn với giá cả hợp lý (Ngọc Minh, 2021). Điều đó sẽ giúp cho Việt Nam sớm chủ động trong cung ứng vắc xin, đồng thời toàn dân sớm được tiếp cận vắc xin phòng chống đại dịch này.

2.3. Vắc xin ARCT-154

Vắc xin ARCT-154 (còn gọi là vắc xin VBC-COV19-154) là vắc xin được phát triển bởi Công ty CP Công nghệ Sinh học VinBioCare (công ty thành viên của Vingroup) dựa trên sáng chế vắc xin ARCT-154 của Công ty Cổ phần Công nghệ sinh học Arcturus Therapeutics (Hoa Kỳ) - đơn vị nghiên cứu phát triển vắc xin phòng Covid-19 theo công nghệ mRNA. Vắc xin được phát triển theo công nghệ tân tiến nhất hiện nay là saRNA (self-amplifying mRNA - mRNA tự nhân bản). Đặc biệt, nhờ đặc tính hóa học, vật lý của mRNA vẫn giữ nguyên, vắc xin này có thể bảo vệ con người trước các biến thể mới của SARS-CoV-2. Ưu điểm của công nghệ này là cho phép sử dụng liều vắc xin thấp hơn, trong khi kích thích miễn dịch kéo dài hơn, đặc biệt vắc xin có dạng đông khô, đa dạng đường truyền, vận chuyển thuận tiện ở nhiệt độ từ 2 – 8^{o}C, mang đến ưu thế vượt trội về khả năng phổ cập và tối ưu chi phí (Bloom et al., 2020; Vingroup, 2021).

Ngày 02/8/2021, Bộ Y tế đã quyết định phê duyệt đề cương nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng vắc xin ARCT-154 phòng Covid-19. Ngày 15/8/2021, trường Đại học Y Hà Nội đã khởi động chương trình thử nghiệm lâm sàng vắc xin ARCT-154 phòng Covid-19 giai đoạn 1 cho 100 tình nguyện viên ở Hà Nội từ 18 tuổi trở lên. Trong giai đoạn 1, các tình nguyện viên khỏe mạnh phân nhóm ngẫu nhiên theo tỉ lệ 3:1 (75% ARCT-154 và 25% giả dược) với mục tiêu chính là đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch (Bộ Y tế, 2021).

Hiện nay, dữ liệu về kết quả thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 của vắc xin này chưa được ghi nhận. Tuy vậy, công ty CP Công nghệ Sinh học VinBioCare đã dự kiến kế hoạch: hoàn thiện hồ sơ và gửi Bộ Y tế xin cấp phép khẩn cấp có điều kiện để sử dụng vắc xin ARCT-154 (VCB-COV19-154) tại Việt Nam và lô vắc xin đầu tiên sẽ được xuất xưởng vào đầu năm 2022 (Vingroup, 2021).

2.4. Vắc xin POLYVAC và VABIOTECH

Vắc xin của POLYVAC là vắc xin tái tổ hợp dựa trên vi rút sởi, đang được nghiên cứu bởi Trung tâm Nghiên cứu, sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế (POLYVAC) (Bộ Y tế, 2021). Hiện nay, POLYVAC đang là nhà sản xuất vắc xin sởi hàng đầu Việt Nam với công suất 7,5 triệu liều/năm, do đó, với sự am hiểu về sởi cũng như năng lực sản xuất

như vậy, vắc xin của POLYVAC rất đáng được kỳ vọng trong tương lai (Sở Y tế tỉnh Nam Định, 2019).

Vắc xin của VABIOTECH là vắc xin tái tổ hợp dựa trên hệ thống biểu hiện baculovirus, hiện đang do Công ty TNHH MTV vắc xin và sinh phẩm số 1 (VABIOTECH) nghiên cứu (Pagliusi et al., 2020; Bộ Y tế, 2021). Theo dự kiến, vắc xin sẽ có 2 mũi, mỗi mũi cách nhau 18-21 ngày (VABIOTECH, 2020). Ngày 27/10/2020, VABIOTECH tiến hành thử nghiệm giai đoạn tiền lâm sáng trên khỉ, sau khi tiêm 2 tháng
cho thấy vắc xin an toàn trên động vật và có tính sinh kháng thể kháng SARS-CoV-2 (VABIOTECH, 2020; Bộ Y tế, 2021). Mặc dù kết quả tiền lâm sàng chưa khẳng định được vắc xin có thực sự đáp ứng với người hay không nhưng nó cũng đã đánh giá được vắc xin có thể có hiệu quả và độ an toàn trên người, đây là một khởi đầu tốt trong sản xuất và nghiên cứu vắc xin. Đầu tháng 4/2021, VABITOTECH dự kiến triển khai thử nghiệm giai đoạn 1 (VABIOTECH, 2021).

Tính đến thời điểm hiện nay, mặc dù thông tin cập nhật của cả hai loại vắc xin chưa được công bố rộng rãi, nhưng sự có mặt của chúng cũng đã góp phần nâng cao cơ hội chủ động vắc xin chống Covid-19 ở Việt Nam.

3. Kết luận

Bài tổng quan này dựa trên các thông tin mới nhất được cập nhật từ các nhà sản xuất vắc xin để giới thiệu về 5 loại vắc xin đang được nghiên cứu và thử nghiệm tại Việt Nam. Trong đợt bùng phát dịch thứ 4 này, mặc dù đã áp dụng các biện pháp chống dịch như giãn cách xã hội, đeo khẩu trang, sát khuẩn, ... nhưng dịch bệnh vẫn kéo dài, số ca nhiễm trung bình mỗi ngày lên tới khoảng 10000 ca. Để trở lại trạng thái bình thường mới, vắc xin là chìa khóa quan trọng để kiểm soát dịch bệnh. Tuy nhiên, Việt Nam với 100 triệu dân, cần khoảng 200 triệu liều vắc xin để tạo miễn dịch cộng đồng, cho nên, việc phát triển vắc xin nội địa đã mở ra cơ hội nắm thế chủ động trong việc cung ứng vắc xin trong nước. Cả 5 loại đều đang ở các giai đoạn nghiên cứu và thử nghiệm khác nhau với kết quả được đánh giá rất tốt, có triển vọng, đặc biệt là Nanocovax đang trong giai đoạn xin cấp phép sử dụng khẩn cấp. Các vắc xin được nghiên cứu trên những phương thức khác nhau là một lợi thế bởi nó mang đến nhiều cơ hội sản xuất thành công hơn cho Việt Nam, nhất là trong bối cảnh hiện nay, nhiều biến thể mới ra đời có khả năng gây vô hiệu hóa vắc xin. Việc sản xuất vắc xin trong nước lại càng cho thấy ưu thế hơn khi độ an toàn và tính sinh miễn dịch phù hợp với người Việt Nam, nhất là giúp giảm chi phí vận chuyển và bảo quản. Do vậy, cần có những nghiên cứu đánh giá sâu rộng hơn, thử nghiệm lâm sàng giai đoạn cuối với quy mô lớn, đa dạng chủng tộc để thêm minh chứng về khả năng sinh miễn dịch và tính an toàn trong thời gian dài. Tuy nhiên chỉ với các ưu điểm đã ghi nhận, vắc xin nội địa xứng đáng được quan tâm đầu tư để chống lại đại dịch trong tương lai.

Tài liệu tham khảo

Ma, X., Zou, F., Yu F., Li R., Yuan, Y., Zhang, Y.,… Zhang, H. (2020) . Nanoparticle Vaccines Based on the Receptor Binding Domain (RBD) and Heptad Repeat (HR) of SARS-CoV-2 Elicit Robust Protective Immune Responses. *Immunity, 53*(6), 1315-1330. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.015

Putter, J. S. & Seghatchian, J. (2020). An update on COVID-19 infection control measures, plasma-based therapeutics, corticosteroid pharmacotherapy and vaccine research. *Transfusion and Apheresis Science, 59*(5), 102934. doi: 10.1016/j.transci.2020.102934

Yang, J., Zeng H., Gu, J., Li, H., Zheng, L., Zou, Q. (2020). Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines, 8*(2), 153. doi:10.3390/vaccines8020153

Ke, Z., Oton, J., Qu, K., Cortese, M., Zila, V., McKeane, L., … Briggs, J. A. G. (2020). Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature, 588*(7838), 498-502. doi: 10.1038/s41586-020-2665-2

Scialo, F., Daniele, A., Amato, F., Pastore, L., Matera, M. G., Cazzola, M., … Bianco, A. 2020). ACE2: The

Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung, 10*, 1-11. doi: 10.1007/s00408-020-00408-4 Wu, J., Deng, W., Li, S., Yang, X. (2020). Advances in research on ACE2 as a receptor for 2019-nCoV. *Cellular and Molecular Life Sciences 11*, 1-14. doi: 10.1007/s00018-020-03611-x

Li, K., Huang, B., Wu, M., Zhong, A., Li, L., Cai, Y., … Xia, X. (2020). Dynamic changes in anti-SARS-CoV 2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nature Communications, 11,* 6044. doi: 10.1038/s41467-020-19943-y

Pagliusi, S., Jarrett, S., Hayman, B., Kreysa, U., Prasad, S. D., Reers, M., … Desai, S. (2020). Emerging manufacturers engagements in the COVID19 vaccineresearch, development and supply. *Vaccine 38* (2020), 5418–54235419. Truy xuất từ https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X20307957

Nanogen. (n.d.). *Nanocovax.* Truy cập ngày 12/09/2021 tại https://nanogenpharma.com/san-pham/nanocovax 141.html

WHO. (n.d.). Vaccines and immunization. Truy xuất từ https://www.who.int/health-topics/vaccines-and immunization#tab=tab_1

VABIOTECH. (2020, ngày 31 tháng 12). *Việt Nam bắt đầu thử nghiệm vắc xin Covid-19 trên khỉ*. Truy xuất từ https://www.vabiotech.com.vn/viet-nam-bat-dau-thu-nghiem-vac-xin-covid-19-tren-khi/ Chakraborty, S., Mallajosyula, V., Tato, C. M., Tan, G. S., Wang, T. T. (2021). SARS-CoV-2 vaccines in advanced clinical trials: Where do we stand? *Advanced Drug Delivery Reviews, 172* (2021): 314–338. doi: 10.1016/j.addr.2021.01.014 Li, YD., Chi, WY., Su, JH, Ferrall, L., Hung, CF., & Wu, T.-C. (2020). Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci, 27*, 104. doi: 10.1186/s12929-020-00695-2 Sumirtanurdin, R., & Barliana, M. I. (2021). Coronavirus Disease 2019 Vaccine Development: An Overview. *Viral Immunology, 34*(3). doi: 10.1089/vim.2020.011

Sở Y Tế thành phố Hồ Chí Minh. (2021, ngày 21 tháng 4). *Tìm hiểu các loại vắc xin COVID-19*. Ủy Ban Nhân Dân TP.HCM. Truy cập ngày 12/09/2021 tại http://medinet.gov.vn/phong-chong-dich-benh/tim-hieu cac-loai-vac-xin-covid-19-so-y-te-hcm-c2-42740.aspx

Tregoning, J. S., Brown, E. S., Cheeseman, H. M., Flight, K. E., Higham, S. L., Lemm, N. -M., Pierce, B. F., Stirling, D. C.,… Pollock, K. M. (2020). Vaccines for COVID-19. *Clinical & Experimental Immunology, 202,* 162-192. doi: 10.1111/cei.13517

Kyriakidis, N. C., López-Cortés, A., González, E. V., Grimaldos, A. B., & Prado, E. O. (2021). SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *npj Vaccines, 6*, 28. doi: 10.1038/s41541-021-00292-w

Vetter, V., Denizer, G., Friedland, L. R., Krishnan, J. & Shapiro, M. (2018). Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Annals of Medicine, 50*(2), 110-120. doi: 10.1080/07853890.2017.1407035

Rauch, S., Jasny, E., Schmidt, K. E., & Petsch, B. (2018). New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Frontiers in immunology*, *9*, 1963. doi:10.3389/fimmu.2018.01963

Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov, 17,* 261–279. doi: 10.1038/nrd.2017.243

Aleem, A., Samad, A. B. A., Slenker, A. K. (2021). Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). Treasure Island, Florida : StatPearls

Gómez, C. E. , Perdiguero, B. , Esteban, M. (2021). Emerging SARS-CoV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs against SARS-CoV-2/COVID-19. *Vaccines (Basel)*, 9(3), 243. doi: 10.3390/vaccines9030243.

VNVC. (2021). *Biến chủng virus corona : có bao nhiêu biến thể Covid-19 hiện nay?*. Truy cập ngảy 16/09/2021 tại https://vnvc.vn/bien-chung-virus-corona/

Bộ Y tế. (2021, ngày 26 tháng 7). *Tiếp tục quyết liệt các giải pháp chống dịch – Việt Nam đang đi đúng hướng*. Truy cập ngày 16/09/2021 tại https://moh.gov.vn/tin-tong-hop/-/asset_publisher/k206Q9qkZOqn/content/tiep-tuc-quyet-liet-cac-giai-phap-chong-dich-viet-nam-ang i-ung-huong

Bian, L., Gao, Q., Gao, F., Wang, Q., He, Q., Wu, X., Mao, Q., … Liang, Z. (2021). Impact of the Delta variant on vaccine efficacy and response strategies. *Expert Review of Vaccines*, 1-9. doi: 10.1080/14760584.2021.1976153.

Twohig, K. A., Nyberg, T., Zaidi, A., Thelwall, S., Sinnathamby, M. A., Aliabadi, S., Seaman, S. R., … Dabrera, G. (2021). Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis.*, S1473- 3099(21)00475-8. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8.

WHO. (2021, ngày 14 tháng 7). COVID-19 advice for the public: Getting vaccinated. Truy cập ngày 12 tháng 9 năm 2021, tại https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice

COVID-19 NMA. (2021). Retrieved 12 September 2021, from https://covid-nma.com/vaccines/mapping/

Nanogen. (2021). *Clinical trial phase 3: High protection is possible with Nanocovax*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại https://nanogenpharma.com/news/clinical-trial-phase-3-high-protection-is-possible-with nanocovax-193.html

VNVC. (2021). *Tình hình sản xuất vắc xin phòng Covid-19 tại Việt Nam*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại https://vnvc.vn/tin-tuc-covid-19-hom-nay/

Trương Diệp. (2021, ngày 5 tháng 9). *Học viện Quân y thông tin về tính sinh miễn dịch của Nanocovax.* Vietnamplus. Truy cập ngày 12/09/2021 tại https://www.vietnamplus.vn/hoc-vien-quan-y-thong-tin ve-tinh-sinh-mien-dich-cua-nanocovax/738544.vnp

Hoàng Mai. (2021, ngày 8 tháng 7). *Việt Nam đã làm gì để tự chủ vaccine ngừa Covid-19?*. Báo quốc tế. Truy cập ngày 12/09/2021 tại https://baoquocte.vn/viet-nam-da-lam-gi-de-tu-chu-vaccine-ngua-covid-19-150661.html

Nanogen Pharmaceutical Biotechnology JSC. (2021, ngày 6 tháng 9). Truy cập ngày 12/09/2021 tại https://www.facebook.com/nanogenjsc/photos/a.179419770571343/368115671701751/ Bộ Y tế. (2021). *Việt Nam hoàn thành thử nghiệm giai đoạn 1 vắc xin Nano Covax ngừa COVID-19*. Truy cập ngày 10/09/2021 tại https://covid19.gov.vn/viet-nam-hoan-thanh-thu-nghiem-giai-doan-1-vac-xin nano-covax-ngua-covid-19-1717226048.htm

Nguyên Nga. (2021, ngày 12 tháng 6). *Vắc xin Covid-19 Nano Covax của Việt Nam có thể sản xuất 8 triệu liều/tháng*. Truy cập ngày 10/09/2021 tại https://thanhnien.vn/tai-chinh-kinh-doanh/vac-xin-covid-19-nano-covax-cua-viet-nam-co-the-san-xuat-8-trieu-lieungay-1397579.html

IVAC. (2021). *Thử nghiệm lâm sàng vắc xin COVIVAC do IVAC sản xuất phòng bệnh covid-19*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại http://www.ivac.com.vn/tin-tuc/2/367/thu-nghiem-lam-sang-vac-xin-covivac-do-ivac san-xuat--phong-benh-covid-19/vien-vac-xin.html

U.S. National Library of Medicine. (2021). *A Phase 1/2 Safety and Immunogenicity Trial of COVID-19 Vaccine COVIVAC*. U.S. Department of Health and Human Services,U.S. U.S. National Institutes of Health. Retrieved 12 September 2021, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04830800#wrapper

IVAC. (2021). *Tóm tắt nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng vắc xin COVIVAC giai đoạn 2 tại huyện Vũ Thư, tỉnh Thái Bình*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại http://www.ivac.com.vn/tin-tuc/2/368/tom-tat-nghien-cuu thu-nghiem-lam-sang-vac-xin-covivac-giai-doan-2-tai-huyen-vu-thu-tinh-thai-binh/vien-vac-xin

IVAC. (2021). *Thay đổi lớn trong giai đoạn 2 thử nghiệm lâm sàng vắc xin COVIVAC*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại http://www.ivac.com.vn/tin-tuc/2/369/thay-doi-lon-trong-giai-doan-2-thu-nghiem lam-sang-vac-xin-covivac-/vien-vac-xin.html

Ngọc Minh. (2021, ngày 19 tháng 8). *Vắc xin 'made in Vietnam' COVIVAC sẽ được xem xét cấp phép khẩn cấp nếu chứng minh được độ an toàn, tính sinh miễn dịch?*. SOHA. Truy cập ngày 12/09/2021 tại https://soha.vn/vac-xin-made-in-vietnam-covivac-se-duoc-xem-xet-cap-phep-khan-cap-neu-chung minh-duoc-do-an-toan-tinh-sinh-mien-dich-20210819185239019.htm

Bộ Y tế. (2021). *Mục tiêu năm 2021 có vắc xin COVID-19 "made in" Việt Nam*. Truy xuất từ https://ncov.moh.gov.vn/web/guest/-/6847426-2304

VABIOTECH. (2021, ngày 24 tháng 3). *VABIOTECH dự kiến sẽ triển khai thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 vắc xin ngừa Covid 19*. Truy xuất từ https://www.vabiotech.com.vn/vabioetch-du-kien-se-trien-khai thu-nghiem-lam-sang-giai-doan-1-vacxin-ngua-covid-19/

VABIOTECH. (2020, ngày 28 tháng 12). *Ra đảo thăm đàn khỉ được tiêm thử nghiệm vắc xin COVID-19.* https://www.vabiotech.com.vn/ra-dao-tham-dan-khi-duoc-tiem-thu-nghiem-vaccine-covid-19/ Vingroup. (2021, ngày 2 tháng 8). *Vingroup nhận chuyển giao độc quyền công nghệ sản xuất vắc xin mRNA phòng Covid-19 tại Việt Nam*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại https://vingroup.net/tin-tuc-su-kien/bai viet/2391/vingroup-nhan-chuyen-giao-doc-quyen-cong-nghe-san-xuat-vac-xin-mrna-phong-covid 19-tai-viet-nam

Bộ Y tế. (2021, ngày 14 tháng 8). *Thông tin Báo Chí: Khởi động Chương trình thử nghiệm lâm sàng Vắc xin ARCT-154 theo công nghệ mRNA*. Truy cập ngày 12/09/2021 tại https://moh.gov.vn/hoat-dong-cua dia-phuong/-/asset_publisher/gHbla8vOQDuS/content/thong-tin-bao-chi-khoi-ong-chuong-trinh-thu nghiem-lam-sang-vac-xin-arct-154-theo-cong-nghe-mrna

Sở Y tế. (2019, ngày 6 tháng 9). Vắc xin phòng sởi MVVac (Việt Nam). Truy cập ngày 24 /9/2021 tại http://namdinhcdc.com/ttksbtnd/2592/42727/47482/132713/Vac-xin-trong-TCMR/Vac-xin-phong soi-MVVac--Viet-Nam-.aspx

Bloom, K., van den Berg, F., & Arbuthnot, P. (2021). Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene therapy*, *28*(3-4), 117–129. https://doi.org/10.1038/s41434-020-00204-y

Chẩn đoán Covid-19 qua X-quang lồng ngực bằng mô hình học sâu

Detection of Covid-19 from chest x-ray using deep learning

Võ Trí Nhân[1*], Nguyễn Thành Đạt[1], Nguyễn Phương Nam[1], PGS. TS. Phạm Thị Thu Hiền[1], TS. Lê Thanh Hải[2]

[1]Trường Đại học Quốc tế - ĐHQG-HCM, Việt Nam

[2]Trường Đại học Bách khoa - ĐHQG-HCM, Việt Nam

[*]Tác giả liên hệ: votrinhan88@gmail.com

THÔNG TIN TÓM TẮT

DOI:

Ngày nhận:

Ngày nhận lại:

Duyệt đăng:

Từ khóa:
COVID-19, X-quang lồng ngực, Học sâu, Thử nghiệm sàng lọc, Phân loại nhị phân

Keywords:

COVID-19, Chest X-rays, Deep Learning, Screening Test, Binary Classification

Do đại dịch Coronavirus 2019 (COVID-19) đã để lại những hậu quả tàn khốc trên toàn thế giới, một quy trình chẩn đoán sàng lọc hiệu quả đóng vai trò rất quan trọng trong việc hỗ trợ cho ngành y tế cộng đồng và ngăn chặn dịch bệnh. Nghiên cứu này giới thiệu một quy trình tinh chỉnh cho việc huấn luyện các mô hình dự đoán học sâu để phát hiện COVID 19 từ ảnh chụp X-quang lồng ngực, cũng như chính các kết quả mô hình thu được. Quy trình này bao gồm nhiều kỹ thuật để tránh tình trạng mô hình quá khớp và tối ưu hóa các kết quả dự đoán, chẳng hạn như tăng dữ liệu, tối ưu hóa Bayes để điều chỉnh siêu thông số, chọn trị số hiệu suất phù hợp và dừng sớm trong quá trình huấn luyện mô hình. Trên tập dữ liệu COVID XRay-5K v3, ba kiểu mô hình ResNet50, NASNet-A-Mobile và Xception đã đạt được chỉ số AU-PRC là 0,9773, 0,9633 và 0,9003; và AU-ROC lần lượt là 0,9940, 0,9964 và 0,9812. Ở độ nhạy 98%, chúng duy trì độ đặc hiệu cao là 97,53%, 97,60% và 86,00%. Với hiệu suất như vậy, các mô hình học sâu này là những công cụ đầy hứa hẹn để hỗ trợ trong cuộc chiến chống lại đại dịch.

ABSTRACT

As the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) have left devastating consequences over the world, an effective screening test procedure is crucial to strengthen public health and put the disease to a halt. This study introduces a refined pipeline to train deep learning predictive models for the detection of COVID-19 from chest X-rays, as well as the resulting models themselves. The pipeline involves multiple techniques to combat overfitting and optimize predictive results, such as data augmentation, Bayesian optimization for hyperparameter tuning, selecting the appropriate performance metric, and early stopping during model training. On the COVID-XRay-5K v3 dataset, the three models, ResNet50, NASNet-A-Mobile, and Xception, achieved the areas under the precision-recall curves of 0.9773, 0.9633, and 0.9003; and the areas under the receiver operating characteristic curves of 0.9940, 0.9964, and 0.9812, respectively. At 98% recall (sensitivity), they sustained high specificity of 97.53%, 97.60%, and 86.00%. With such performance, these deep

learning models are promising tools to aid in the combat against the pandemic.

1. Giới thiệu

Đại dịch Corona 2019 (COVID-19) gây ra đã làm suy yếu thế giới của chúng ta trong hai năm qua bằng cách cướp đi sinh mạng của hàng triệu người và để lại những biến chứng vĩnh viễn cho hàng trăm triệu người mắc bệnh. Hàng triệu doanh nghiệp đang trên bờ vực sụp đổ và gần 1,65 tỷ lực lượng lao động toàn cầu đang gặp khó khăn để
kiếm sống (Chriscaden, 2020).

Dù sẽ mất khá lâu để khống chế dịch hoàn toàn nhưng củng cố y tế dự phòng bằng cách thường xuyên thực hiện các xét nghiệm sàng lọc cộng đồng được chứng minh là một cách hiệu quả để kiểm soát sự tiến triển của dịch bệnh. Hiện tại, một số kỹ thuật chẩn đoán đã được thực hành, phổ biến nhất là phản ứng chuỗi polymerase phiên mã ngược (RT-PCR), PCR thời gian thực và bộ xét nghiệm nhanh, chụp cắt lớp vi tính (CT) và chụp X quang lồng ngực.

Bên cạnh đó, học sâu là công nghệ ngày càng trở nên phổ biến và hữu ích hơn trong cuộc sống hàng ngày của chúng ta. Sự kết hợp giữa học sâu và phân tích X-quang lồng ngực nhằm chẩn đoán COVID-19 đã đạt được những thành tựu mới và cung cấp một giải pháp thay thế khả thi để chẩn đoán bệnh.

Nghiên cứu này cố gắng triển khai các kỹ thuật học sâu để tạo ra các mô hình dự đoán có thể phát hiện COVID-19 từ ảnh X-quang lồng ngực. Điều này thể cắt giảm chi phí chẩn đoán, giảm nhân lực thực hiện chẩn đoán cũng như nguy cơ lây nhiễm và phơi nhiễm trong phạm vi gần, đồng thời vẫn duy trì độ đặc hiệu đáng tin cậy.

Mục tiêu của nghiên cứu này là thiết kế một quy trình hoàn chỉnh để xây dựng các mô hình học sâu nhằm phát hiện COVID-19 từ chụp X-quang ngực sau - trước, khảo sát đầy đủ và tối ưu hóa từng giai đoạn của đường ống, đồng thời cung cấp các mô hình có thể sử dụng được đã qua huấn luyện.

Về phạm vi, nghiên cứu này nhằm thực hiện phân loại nhị phân COVID-19 trên tập dữ liệu COVID-XRay-5K v3 bằng cách sử dụng các kỹ thuật học sâu hiện đại. Ba mô hình được đào tạo trước được thay thế cho nhiệm vụ này với sự trợ giúp của việc học chuyển giao. Điều chỉnh siêu tham số đã được thực hiện với kiểm tra chéo k-lần và tối ưu hóa Bayes cho các điều kiện đào tạo tối ưu cho mỗi mô hình. Chiến lược dừng sớm được áp dụng và cải tiến. Ngoài ra, một phân tích chi tiết về một số chỉ số đánh giá hiệu suất được trình bày để giải thích lựa chọn chính của AU-PRC và cách nó có thể chống lại các vấn đề mất cân bằng tập dữ liệu và ngưỡng quyết định di động. Cuối cùng, sau khi đào tạo, các mô hình được đánh giá trên mẫu đối chứng và so sánh với các công trình khác. Kết quả có thể bị hạn chế bởi các nguồn tài nguyên tính toán phát huy hết khả năng của nó. Một số sửa đổi và chiến lược đã được áp dụng để vượt qua khó khăn này.

2. Cơ sở lý thuyết

ResNet (Residual Network) là mô hình học sâu được giới thiệu vào năm 2015 (He, Zhang, Ren, & Sun, 2016). Vào lúc đó, xây dựng mô hình sâu bằng cách thêm nhiều lớp chập để đạt được kết quả tốt hơn đang là xu hướng chung của thế giới . Tuy nhiên, việc tăng các lớp chập đã xảy ra hiện tượng "Vanishing Gradient", dẫn đến quá

trình học tập của mô hình không tốt. Mạng ResNet ra đời để giải quyết hiện tượng này bằng cách đưa ra giải pháp sử dụng kết nối "tắt" (skip connection) đồng nhất để xuyên qua một hay nhiều lớp. Một khối như vậy được gọi là một Residual Block.

Xception được giới thiệu vào năm 2017 (Chollet, 2017) và dựa trên cấu trúc của mô hình Inception (Szegedy et al., 2015). Điểm đặc biệt của mô hình này là sử dụng kiến trúc tích chập tách biệt theo chiều sâu (Depthwise Seperable Convolution) có tác dụng giảm thiểu số lượng tham số và khối lượng tính toán. Tuy nhiên, khác với người tiền nhiệm, Xception sử dụng lớp tích chập điểm (Pointwise Convolution) trước lớp tích chập chiều sâu (Depthwise Convolution). Kết quả cho thấy mô hình Xception đạt được kết quả tốt hơn Inception với cùng một tập dữ liệu.

NASNet (Neural Architecture Search neural network) được phát triển bởi Google và giới thiệu vào năm 2018 (Zoph, Vasudevan, Shlens, & Le, 2018). Mô hình được xây dựng bằng cách học tăng cường (reinforcement learning) dựa trên các kiến trúc của mô hình khác để hoàn thiện kiến trúc của mình. Kiến trúc mô hình NASNet cho phân loại hình ảnh bao gồm hai thành phần chính là Normal Cell và Reduction Cell. Số lượng của hai khối này có thể thay đổi như là một tham số để điều chỉnh mô hình hoạt động tốt hơn. Nhờ khả năng tự điều chỉnh của các khối, NASNet có nhiều phiên bản khác nhau, trong bài nghiên cứu này, NASNet-A-mobile được chọn vì sự gọn nhẹ của nó.

Ba mô hình trên đều có những ưu điểm khác nhau trong việc phân loại hình ảnh. Mô hình ResNet tập trung vào giảm nhẹ khối lượng tính toán và giải quyết vấn đề "Gradient Vanishing" khi các lớp trong mô hình được tăng lên bằng cách sử dụng các "skip connection" nhưng vẫn đảm bảo độ chính xác trong quá trình phân loại ảnh. Xception tách riêng các dữ liệu đầu vào thành từng chiều (dimension) khác nhau và xử lý các chiều này độc lập. Việc áp dụng kiến trúc Depthwise Seperable Convolution đã giúp mô hình có kết quả tốt với khối lượng tính toán không quá cao. NASNet-A-Mobile có thể đạt được kết quả tốt nhất với mô hình nhỏ với độ phức tạp ít nhất bằng các khối được xây dựng thông qua quá trình học tăng cường.

3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu áp dụng một quy trình tổng quát gồm có bốn chặng tuần tự: (1) Chuẩn bị bộ dữ liệu, (2) Tinh chỉnh trọng số, (3) Huấn luyện mô hình, (4) Đánh giá kết quả. Kết quả từ mỗi chặng đều đóng vai trò tiền đề để thực hiện công việc của chặng liền sau.

3.1. Chuẩn bị bộ dữ liệu

Bộ dữ liệu được dùng trong nghiên cứu này là Covid-Xray-5K v3, chuẩn bị bởi Minaee và các cộng sự. Covid-Xray-5K v3 gồm các hình chụp X-quang thẳng lồng ngực, được giám định bởi một chuyên viên đã được hội đồng chứng nhận (Minaee, Kafieh, Sonka, Yazdani, & Jamalipour Soufi, 2020). Trong bộ dữ liệu, 5000 mẫu âm tính được

tổng hợp từ 13 phân loại: xẹp phổi, tim to, đông đặc, phù nề, mở rộng trung thất tim, gãy xương, tổn thương phổi, màng phổi, màng phổi, viêm phổi, tràn khí màng phổi, dùng thiết bị hỗ trợ, và không có phát hiện nào. 184 mẫu dương tính được lấy từ các nghiên cứu khác, và chỉ bao gồm các mẫu thể hiện rõ dấu hiệu của COVID-19. Bộ dữ liệu gốc đã được chia sẵn thành tập train có 2000 mẫu âm tính, 84 mẫu dương tính và tập test có

3000 mẫu âm tính, 100 mẫu dương tính. Trong nghiên cứu này, tập train đã được chia lại thành một tập train nhỏ hơn và tập validation với tỉ lệ 4:1 (Tương đương với 1600 mẫu âm tính, 67 mẫu âm tính ở tập train và 400 mẫu âm tính, 17 mẫu dương tính ở tập

validation)

Để đối phó với vấn đề overfit, bộ dữ liệu được làm giàu bằng cách áp dụng các phép biến hình. Đầu tiên, các mẫu ảnh sẽ được thay đổi kích thước về 256×256 điểm ảnh. Tiếp đến, đối với tập train, các biến thể ngẫu nhiên sẽ tạo ra thông qua các phép biến hình như cắt hình ngẫu nhiên (224×224), xoay hình ngẫu nhiên (tối đa 10°), lật ngẫu nhiên theo phương ngang (50%), để mô phỏng những thay đổi trong các tình huống thực tế. Đối với tập validation và test, các mẫu sẽ được cắt 224×224 về trung tâm, đảm bảo phép biến hình sẽ luôn giống nhau và cho kết quả cố định trong quá trình đánh giá. Cuối cùng, mọi mẫu ảnh sẽ được chuẩn hóa về các tensor 3×224×224 để đưa vào mô hình.

3.2. Tinh chỉnh trọng số

Tinh chỉnh trọng số là quá trình điều chỉnh các trọng số để tìm được một bộ trọng số cho ra quá trình huấn luyện tối ưu hoặc đáp ứng được kỳ vọng. Mỗi mô hình sẽ hoạt động tốt nhất với một bộ trọng số nhất định, và hiện tượng nhiễu cũng sẽ ảnh hưởng đến sự dao động của việc huấn luyện. Hiểu một cách đơn giản, tinh chỉnh trọng số là bài toán tìm giá trị cực đại của hàm f(x) từ tập A, với f(x) là một hàm hộp đen phức tạp về mặt tính toán, còn A là tập hợp các bộ tham số đầu vào dễ xác định.

Trong trường hợp tinh chỉnh trọng số, tập A là tập chứa tất cả các trường hợp của các bộ trọng số, với giá trị của mỗi trọng số nằm trong miền cho trước, còn hàm f(x) là quá trình huấn luyện thử mô hình với một bộ trọng số đầu vào. Bằng cách thử lặp đi lặp lại nhiều bộ trọng số khác nhau, đến khi đạt được kết quả tốt trên tập validation, bộ trọng số phù hợp sẽ được tìm thấy. Tuy vậy, để quá trình này diễn ra một cách hiệu quả, việc đánh giá kết quả (phần f(x)) và một thuật toán tối ưu trên toàn miền (phần max) là cần thiết. Kiểm chứng chéo k-lần (k-fold cross-validation) và tối ưu hoá Bayes (Bayesian optimization) (Mockus, 1989) đã được áp dụng một cách tương ứng. Đặc biệt, tối ưu hoá Bayes cho kết quả nhanh hơn và tiết kiệm tính toán hơn so với thuật toán tìm theo lưới hay tìm ngẫu nhiên.

3.3. Huấn luyện mô hình

Sau khi được tinh chỉnh, các bộ trọng số sẽ được dùng để cấu hình vòng lặp huấn luyện. Trong vòng lặp này, dữ liệu từ tập train sẽ được dùng để huấn luyện, còn dữ liệu từ tập validation sẽ được dùng để đánh giá quá trình huấn luyện đó. Mô hình học được kiến thức từ dữ liệu dựa trên thuật toán gradient descent, bằng cách cập nhật các trị số
trong mạng thần kinh của mô hình. Khi kết quả trên tập validation bắt đầu có dấu hiệu overfit, quá trình huấn luyện sẽ được dừng một cách tự động bằng thuật toán Early Stopping, dựa trên nghiên cứu của Prechelt (Prechelt, 2012). Đồng thời, mỗi lần mô hình đạt được kết quả tốt nhất trong suốt quá trình huấn luyện, các trị số của mạng thần kinh sẽ được lưu lại và xem như là kết quả cuối cùng của mô hình. Ứng với từng kiểu mô hình ResNet50, NASNet-A-Mobile, Xception, có tổng cộng 05 mô hình được huấn luyện. Các mô hình cho ra kết quả tốt nhất trên tập validation từ mỗi kiểu sẽ được chọn để dự đoán trên tập test.

3.4. Đánh giá kết quả

Để đánh giá kết quả của một mô hình dự đoán, đặc biệt là dự đoán nhị phân, các chỉ số sau thường được sử dụng phổ biến: độ chính xác (accuracy), độ phủ/nhạy (recall),

độ đặc hiệu (specificity), độ chuẩn xác (precision). Đặc biệt, chỉ số điểm F1 (F1-score) sẽ hiệu quả đối với trường hợp bộ dữ liệu bị mất cân bằng (số lượng mẫu của các nhãn đồng đều), chỉ số diện tích bên dưới đường Receiver Operating Characteristic

(AU-ROC) hiệu quả trong bài toán ngưỡng quyết định di động (thay đổi ngưỡng quyết định để đề
phòng các trường hợp âm tính giả hoặc dương tính giả). Đặc biệt, chỉ số diện tích bên dưới đường Precision-Recall (AU-PRC) có thể giải quyết cả hai vấn đề này (Chou; Saito & Rehmsmeier, 2015). Vì lý do đó, trong nghiên cứu này, AU-PRC là chỉ số tối quan trọng trong việc quyết định lựa chọn bộ trọng số ở và mô hình ở các bước trước trong quy trình tổng quát đã giới thiệu ở đầu mục này, các chỉ số còn lại chỉ được dùng để đánh giá. Ngoài ra, với bài toán ngưỡng quyết định di động, nghiên cứu này còn tính toán chỉ số độ đặc hiệu ứng với với độ nhạy 98% - đây là độ nhạy tương đối cao để đảm bảo tầm soát dịch một cách hiệu quả.

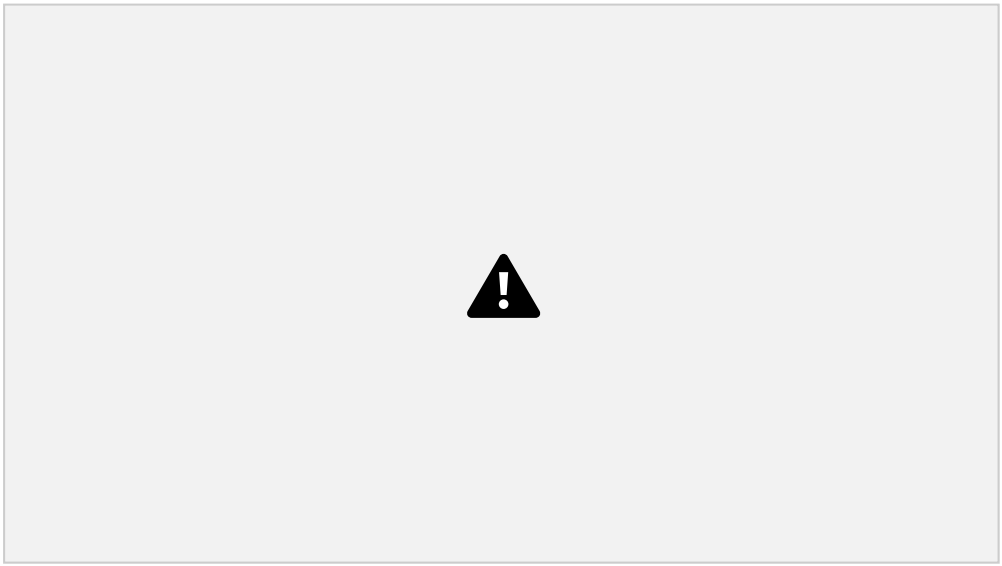
4. Kết quả nghiên cứu và thảo luận

4.1. Kết quả nghiên cứu

Cả ba mô hình được chuyển tiếp qua bộ thử nghiệm để trả về kết quả đánh giá. Do kích thước lớn của tập dữ liệu, chỉ một số ví dụ từ tất cả các danh mục: dương tính thật, dương tính giả, âm tính thật, âm tính giả được trích xuất để dễ hình dung. Dấu (+) và (-) được kí hiệu lần lượt cho kết quả chẩn đoán là dương tính hay âm tính. Các dự đoán được đưa ra bởi ResNet50, NASNet-A-Mobile và Xception được ký hiệu lần lượt là R, N và X. Ngoài ra, các dự đoán sai được đánh dấu màu đỏ. Các ngưỡng quyết định tương đương với độ nhạy 98% đã được sử dụng cho mỗi mô hình (xem Hình 1).

Mặc dù độ chính xác không phải là thước đo hiệu suất chính của nghiên cứu này, nhưng ba mô hình đã đạt được những kết quả đáng chú ý. Các giá trị độ chính xác đã chọn của ba mô hình để so sánh, đối với các nghiên cứu khác, chúng được giữ nguyên như trong tài liệu gốc. Sự khác biệt về độ chính xác giữa các nghiên cứu khác nhau chỉ có thể so sánh đưa ra một góc nhìn hạn chế. Một lần nữa, điều này ngụ ý nhu cầu về một số liệu có khả năng phân biệt hiệu suất trong tập dữ liệu không cân bằng, chẳng hạn như AU-PRC. Vì điều quan trọng là phải duy trì một độ nhạy cao để phát hiện COVID-19, độ nhạy ở mức 98% nhớ lại đã được sửa đổi để đưa ra một so sánh rõ ràng hơn. Cuối cùng, ResNet50 và NASNet-A-Mobile được đề xuất trong nghiên cứu này đã hoạt động tốt hơn những mô hình khác (xem Bảng 1).

4.1.1. Kết quả chẩn đoán



Hình 1: Kết quả thu được sau khi huấn luyện các mô hình

4.1.2. So sánh kết quả so với các công trình nghiên cứu khác

Bảng 1
Bảng so sánh kết quả so với các công trình nghiên cứu khác

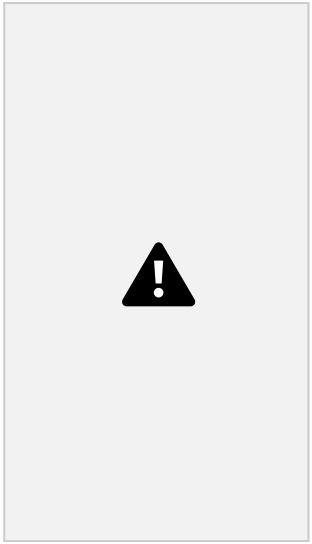
Mô hình nghiên cứu	Độ chính xác	Độ đặc hiệu (độ nhạy 98%)	AU ROC	AU PRC
ResNet50	****. ****%	97.53%	0.9940	**. **** ****
NASNet-A-Mobile	99.45%	****. ****%	**. **** ****	0.9633
Xception	98.77%	86.00%	0.9812	0.9003
ResNet50*	–	89.6%	0.990	0.899
SqueezeNet*	–	92.9%	0.992	0.897
CNN by Chimp optimization**	98.25%	–	–	–
CNN by hybrid sine–cosine***	98.83%	93.2%	–	–
ResNet18 ****	–	–	0.994	–
AlexNet ****	–	–	0.995	–

*(Minaee et al., 2020)
**(Hu et al., 2021)
***(Wu, Khishe, Mohammadi, Taher Karim, & Rashid, 2021)
****(Naviwala & Qureshi, 2021)

4.2. Thảo luận

Nhờ có dung lượng nhẹ mà mô hình NASNet-A-Mobile có khả năng được tiếp tục phát triển để trở thành ứng dụng chẩn đoán trên điện thoại thông minh (xem Hình. 2). Dự kiến ứng dụng có thể giúp người dùng tự tham khảo chẩn đoán của mình một cách nhanh chóng nhất nếu họ có ảnh chụp X-quang lồng ngực của mình. Điều này giúp giảm áp lực lên hệ thống y tế và phổ cập nhanh hơn việc sử dụng trí tuệ nhân tạo

vào chẩn đoán y khoa tại những cơ sở y tế cấp địa phương và những nơi chưa có thiết bị y tế tích hợp hệ thông trí tuệ nhân tạo.



Hình 2: Giao diện dự kiến của ứng dụng chẩn đoán Covid-19 bằng X-quang phổi

5. Kết luận & Gợi ý

Tóm lại, nghiên cứu này đã tạo ra một số kết quả đầy hứa hẹn một cách hiệu quả. Một quy trình tinh chỉnh về việc phát triển các mô hình học sâu để phát hiện COVID-19 đã được hình thành. Quy trình này xem xét và khắc phục hai cài đặt phổ biến thường xuyên phát sinh trong các vấn đề chẩn đoán y học: mất cân bằng tập dữ liệu và ngưỡng quyết định di động. Quy trình này cũng có thể là nền tảng để phát triển các mô hình học sâu để dự đoán các tình trạng sức khỏe khác. Với quy trình này, việc học chuyển giao của ba loại mô hình học sâu được đào tạo trước đã được thực hiện để tạo ra ba mô hình dự đoán COVID-19 với kết quả hiện đại.

Trong khi đó, ba mô hình này có thể hỗ trợ trong cuộc chiến khẩn cấp chống lại đại dịch toàn cầu. Mô hình hiệu suất tốt nhất, ResNet50, có thể được tích hợp vào một ứng dụng máy tính để bàn nhằm hỗ trợ các xét nghiệm sàng lọc COVID-19 bên cạnh các phương pháp test nhanh và PCR thời gian thực. Ứng dụng có thể được cài đặt trên hệ
thống máy tính của bệnh viện để đẩy nhanh việc phân loại và nhập viện, trên một thiết bị y tế di động có kèm X-quang để thực hiện xét nghiệm cục bộ cho một vùng dân cư với tốc độ nhanh chóng và chi phí hợp lý. Mô hình nhẹ nhất, NASNet-A-Mobile, có thể được phát triển thành một ứng dụng di động để mọi người có thể dễ dàng theo dõi khả năng mắc bệnh nếu họ có thể chụp X-quang phổi.

Nghiên cứu này có tiềm năng tốt để cải tiến như có thể là mở rộng khả năng dự đoán bao gồm cả chẩn đoán X-quang ngực bên. Ngoài ra, các mô hình dự đoán có thể phân loại nhiều loại tình trạng hô hấp hơn trong một bài toán phân loại nhiều lớp. Cách tiếp cận phân loại có thể được thay đổi từ phân loại nhị phân sang phân đoạn ngữ nghĩa hoặc một thuật toán để trực quan hóa các hình ảnh dự đoán dưới dạng bản đồ nhiệt có thể được phát triển. Cuối cùng, với nhiều tài nguyên tính toán hơn, các mô hình có kích thước lớn hơn có thể được đào tạo để cho kết quả tốt hơn.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin chân thành gửi lời cảm ơn đến PGS. TS. Phạm Thị Thu Hiền và TS. Lê Thanh Hải vì sự hướng dẫn tận tình từ quý thầy cô trong quá trình thực hiện đề tài cũng như những góp ý hữu ích trong quá trình viết bài tham luận.

Tài liệu tham khảo

Chollet, F. (2017). *Xception: Deep learning with depthwise separable convolutions.* Paper presented at the Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition.

Chou, S.-Y. Precision - Recall Curve, a Different View of Imbalanced Classifiers. Retrieved from https://sinyi-chou.github.io/classification-pr-curve/

Chriscaden, K. (2020). Impact of COVID-19 on people's livelihoods, their health and our food systems. Retrieved from https://www.who.int/news/item/13-10-2020-impact-of-covid 19-on-people's-livelihoods-their-health-and-our-food-systems

He, K., Zhang, X., Ren, S., & Sun, J. (2016). *Deep residual learning for image recognition.* Paper presented at the Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition.

Hu, T., Khishe, M., Mohammadi, M., Parvizi, G.-R., Taher Karim, S. H., & Rashid, T. A. (2021). Real- time COVID-19 diagnosis from X-Ray images using deep CNN and extreme learning machines stabilized by chimp optimization algorithm. *Biomedical Signal Processing and Control, 68*, 102764. doi:10.1016/j.bspc.2021.102764

Minaee, S., Kafieh, R., Sonka, M., Yazdani, S., & Jamalipour Soufi, G. (2020). Deep-COVID: Predicting COVID-19 From Chest X-Ray Images Using Deep Transfer Learning. *Medical Image Analysis, 65*, 101794. doi:10.1016/j.media.2020.101794

Mockus, J. (1989). *Bayesian Approach to Global Optimization: Theory and Applications* (Vol. 37). Dordrecht: Springer Netherlands.

Naviwala, M. H., & Qureshi, R. (2021, 2021-05). *Performance Analysis of Deep Learning Frameworks for COVID 19 Detection.* Paper presented at the 2021 International Conference on Digital Futures and Transformative Technologies (ICoDT2).

Prechelt, L. (2012). Early Stopping — But When? In G. Montavon, G. B. Orr, & K.-R. Müller (Eds.), *Neural Networks: Tricks of the Trade: Second Edition* (Vol. 7700, pp. 53-67). Berlin, Heidelberg: Springer.

Saito, T., & Rehmsmeier, M. (2015). The Precision-Recall Plot Is More Informative than the ROC Plot When Evaluating Binary Classifiers on Imbalanced Datasets. *PLoS One, 10*(3), e0118432. doi:10.1371/journal.pone.0118432

Szegedy, C., Liu, W., Jia, Y., Sermanet, P., Reed, S., Anguelov, D., . . . Rabinovich, A. (2015). *Going deeper with convolutions.* Paper presented at the Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition.

Wu, C., Khishe, M., Mohammadi, M., Taher Karim, S. H., & Rashid, T. A. (2021). Evolving deep convolutional neutral network by hybrid sine–cosine and extreme learning machine for real-time COVID19 diagnosis from X-ray images. *Soft Computing*. doi:10.1007/s00500-021-05839-6

Zoph, B., Vasudevan, V., Shlens, J., & Le, Q. V. (2018). *Learning transferable architectures for scalable image recognition.* Paper presented at the Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition.

Chết tế bào theo chương trình và vai trò trong nhiễm SARS CoV-2

Programmed cell death and its role in SARS-CoV-2 infection

Nguyễn Thị Huyền[1*], Phan Thị Minh Phương[1]

[1]Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

[*]Tác giả liên hệ: nthuyen@huemed-univ.edu.vn

THÔNG TIN TÓM TẮT

DOI:

Ngày nhận: Ngày nhận lại: Duyệt đăng:

Từ khóa:
Chết tế bào theo chương trình, apoptosis, caspase, SARS CoV-2, COVID-19

ABSTRACT

Programmed cell death (or called apoptosis) is an important mechanism to eliminate the loạn của quá trình apoptosis đóng vai trò quan trọng trong nhiều bệnh lý và do nhiều yếu tố khác nhau hoạt hoá. Có ba con đường hoạt hoá apoptosis: con đường nội sinh (qua ty thể), con đường ngoại sinh (qua các thụ thể chết) và con đường perforin/granzyme. Một số virus được biết là có liên quan đến việc gia tăng apoptosis. Quá trình này có vai trò trong việc giúp cho vật chủ loại bỏ virus nhưng cũng có thể dẫn đến các thương

vào mục tiêu apoptosis do virus gây ra có thể là chiến lược điều trị đầy hứa hẹn trong nhiễm SARS-CoV-2 và có thể giúp làm giảm thiểu thương tổn do đáp ứng miễn dịch quá mức gây ra.

Keywords:
programmed cell death, apoptosis, caspase, SARS CoV-2, COVID-19

tổn của mô và tiến triển của bệnh. Trong nhiễm SARS-CoV-2, apoptosis được hoạt hoá theo con đường ngoại sinh và nội sinh, liên quan đến protein ORF3a và protein 7a. Các nghiên cứu về apoptosis do SARS-CoV-2 cho thấy có mối liên quan giữa apoptosis với khả năng gây bệnh và mức độ trầm trọng của bệnh. Nhắm

redundant or altered cells in tissues during an organism's lifecycle. Disturbances of apoptosis play a key role in many diseases and are activated by many different factors. There are three pathways for apoptosis: the intrinsic (mitochondrial), extrinsic (death receptor), and perforin/granzyme pathway. Some viruses are known to be associated with increased apoptosis. Apoptosis triggered by these viruses has a role in the viral clearance of the host as well as leading to a mechanism for virus-induced tissue injury and disease progression. In SARS-CoV-2 virus infection, extrinsic and intrinsic pathways for apoptosis are induced and are associated with ORF3a and 7a proteins, respectively. Many studies showed that apoptosis involved in different pathogenicity and severity of COVID-19. Targeting virus induced apoptosis could be a promising therapeutic strategy in the treatment of SARS-CoV-2 virus infection and decrease the damage caused by excessive immune responses.

1. Giới thiệu

Virus corona gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng 2 viết tắt là SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome corona virus 2) là một chủng của coronavirus gây ra bệnh viêm đường hô hấp cấp xuất hiện lần đầu tiên vào tháng 12 năm 2019 ở thành phố Vũ Hán, Trung Quốc và bắt đầu lây lan nhanh chóng, sau đó trở thành một đại dịch toàn cầu (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020). Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã đặt tên bệnh gây ra bởi SARS-CoV 2 là COVID-19. Tính đến ngày 26 tháng 09 năm 2021, SARS-CoV-2 đã lây nhiễm cho hơn 231 triệu người trên toàn thế giới và đã có hơn 4.7 triệu người tử vong (Operations Dashboard for ArcGIS). Các biểu hiện nặng của COVID-19 gồm sốt và viêm phổi, dẫn đến hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS: acute respiratory distress syndrome). ARDS là một biến chứng thường gặp, chiếm khoảng 20% các trường hợp COVID-19 và 1/4 bệnh nhân trong số đó cần phải chăm sóc và điều trị ở khoa hồi sức tích cực (ICU) (Moore & June, 2020; Ranieri, Rubenfeld et al., 2012). Tăng nồng độ interleukine (IL)-6 huyết thanh và các cytokine viêm khác có mối tương quan với ARDS và các biểu hiện lâm sàng khác của bệnh (Chen, G. et al., 2019). Đáp ứng viêm tại phổi xảy ra do sự tập trung của các tế bào miễn dịch được thu hút đến phổi và sản xuất các cytokine gây viêm quá mức dẫn đến tổn thương phổi nghiêm trọng và rối loạn chức năng đa cơ quan. Do đó, việc tìm hiểu về cơ chế trong đáp ứng viêm do virus SARS-CoV-2 gây ra rất có giá trị để phát triển các chiến lược điều trị hiệu quả cho bệnh nhân mắc COVID-19. Một trong những cơ chế phân tử hiện nay đang được nghiên cứu đó là các cơ chế gây chết tế bào theo chương trình.

Năm 1972, Kerr và cộng sự đã đặt tên cho chết bào theo chương trình là apoptosis. Đây là một quá trình quan trọng đối việc loại bỏ các tế bào bình thường bị dư thừa hoặc bị biến đổi, và cả trong quá trình chọn lọc dòng tế bào lympho để đảm bảo cho sự phát triển và chức năng thích hợp của hệ miễn dịch, sự phát triển của phôi thai và loại bỏ các tế bào do hóa chất gây ra. Rối loạn quá trình apoptosis đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh lý, bao gồm rối loạn phát triển, suy giảm miễn dịch, bệnh tự miễn, thoái hóa thần kinh và ung thư (Ameisen, 2002).

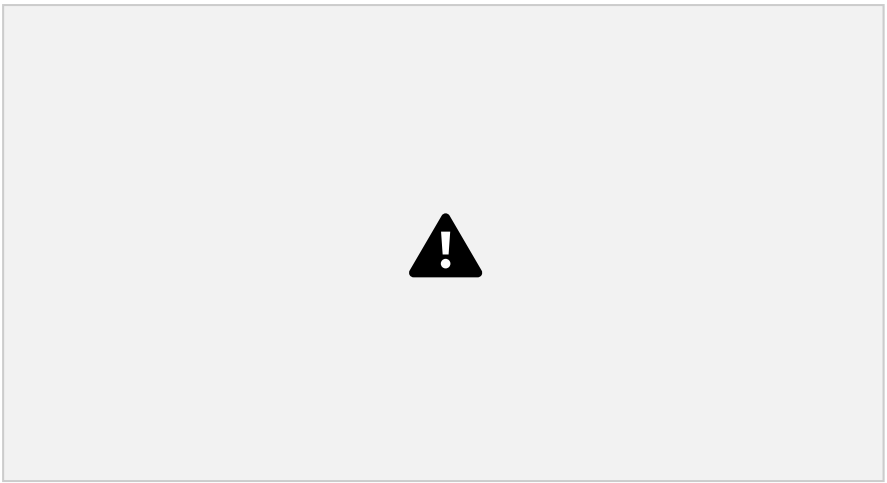
Apoptosis là một quá trình giúp duy trì cân bằng nội môi, thường xảy ra trong quá trình phát triển và lão hóa để giữ các tế bào bình thường tồn tại ở trong mô (Norbury & Hickson, 2001). Apoptosis tạo ra các mảnh tế bào được gọi là các thể apoptotic, các thể này sẽ được các tế bào thực bào nhanh chóng loại bỏ trước khi các thành phần bên trong tế bào thoát ra ngoài gây ra các tổn thương cho các tế bào xung quanh. Apoptosis cũng có thể hoạt động như là cơ chế bảo vệ như trong đáp ứng miễn dịch hay trong trường hợp tế bào bị tổn thương do các độc tố hoặc do bệnh lý. Có rất nhiều nguyên nhân và yếu tố kích hoạt apoptosis(Norbury & Hickson, 2001). Ví dụ như trong điều trị

ung thư, các thuốc và liệu pháp hoá trị làm tổn thương DNA và kết quả là kích hoạt apoptosis thông qua con đường phụ thuộc p53. Hay trong bệnh COVID-19, apoptosis được kích hoạt bởi hiệu lực của yếu tố hoại tử u (TNF: tumor necrosis factor) và interferon-γ (IFN-γ). Trong bài trình bày này chúng tôi sẽ đề cập đến cơ chế cũng như vai trò của apoptosis trong nhiễm SARS-CoV-2.

2. Các yếu tố hoạt hoá và các giai đoạn của apoptosis

2.1. Các yếu tố hoạt hoá apoptosis

Có 4 nhóm yếu tố chính gây ra apoptosis gồm: hoạt hoá các thụ thể, tổn thương ty thể, tổn thương màng tế bào và tổn thương DNA (xem hình 1):



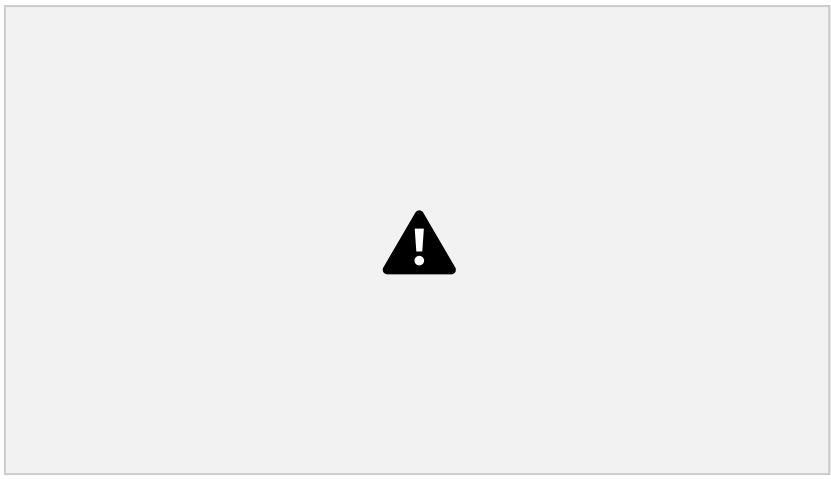
Hình 1: Các yếu tố hoạt hoá apoptosis

2.2. Các giai đoạn của apoptosis

Một số thay đổi về hình thái tế bào có liên quan đến các giai đoạn khác nhau của quá trình apoptosis, bao gồm: sự phân mảnh DNA ở nhân, sự co rút của tế bào, ngưng tụ chất nhiễm sắc, tan màng tế bào và sự hình thành các thể apoptosic (Elmore, 2007). Sau khi các thể apoptotic được hình thành, chúng nhanh chóng bị thực bào bởi các đại thực bào.

3. Các cơ chế gây apoptosis

Các con đường hoạt hoá apoptosis rất phức tạp, xảy ra theo dạng dòng thác của các phân tử phụ thuộc năng lượng là các caspase. Các caspase được biểu hiện rộng rãi ở hầu hết các tế bào dưới dạng không hoạt động (gọi là pro-caspase). Một khi được kích hoạt thành các caspase thì sẽ dẫn đến khuếch đại con đường tín hiệu hình thành các thể apoptotic và sau đó gây chết tế bào do hoạt động phân giải protein của chúng.



Hình 2: Các con đường hoạt hoá apoptosis

Có hai con đường hoạt hoá apoptosis chính là con đường nội sinh (intrinsic pathway) hay còn gọi là con đường ty thể và con đường ngoại sinh (extrinsic pathway) hay còn gọi là con đường qua thụ thể chết (Igney, Krammer, 2002). Một con đường hoạt hoá apoptosis khác cũng đã được công nhận liên quan đến perforin/granzyme-A hoặc B, là những thành phần được giải phóng bởi tế bào lympho T gây độc (cytotoxic T lymphocyte) và tế bào diệt tự nhiên (NK: natural killer). Cả ba con đường này cuối cùng đều dẫn đến chết tế bào bằng cách kích hoạt caspase-3/7, làm co rút tế bào, ngưng tụ chất nhiễm sắc và phân mảnh DNA, suy thoái nhân tế bào (Elmore, 2007).

3.1. Cơ chế gây apoptosis theo con đường nội sinh

Như tên gọi đã chỉ ra, con đường nội sinh được khởi đầu bởi các yếu tố kích hoạt bên trong tế bào chẳng hạn như tình trạng thiếu oxy và nồng độ Ca^{2+} quá cao trong bào tương (Karp, 2008). Tất cả những yếu tố kích hoạt này sẽ làm cho ty thể tăng tính thấm và giải phóng ra cytochrome C vào bào tương. Con đường nội sinh được điều hoà bởi hai nhóm protein. Nhóm protein thứ nhất gồm Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Bfl-1 và Mcl-1, là những protein có vai trò chống apoptosis. Nhóm protein Bcl-2 này tham gia điều hoà apoptosis thông qua cơ chế ngăn chặn sự giải phóng cytochrome C từ ty thể. Nhóm protein thứ hai được gọi là pro-apoptosis gồm Bax, Bak, Bad, Bcl-Xs, Bid, Bik, Bim và Hrk tham gia điều hoà apoptosis bằng cách thúc đẩy việc giải phóng cytochrome C, ngược lại với nhóm protein Bcl-2. Sự cân bằng hoạt động giữa nhóm của protein chống apoptosis và nhóm thúc đẩy apoptosis (pro-apoptotis) quyết định cho cách thức kích hoạt apoptosis được giới thiệu.

Sự giải phóng cytochrome trong con đường nội sinh từ ty thể dẫn đến sự hình thành apoptosome và hoạt hóa caspase 8 và 9. Sau khi được hoạt hoá, các caspase này sẽ tiếp tục hoạt hoá các caspase xuôi dòng như caspase 3, sau đó gây chết tế bào (xem hình 2).

3.2. Cơ chế gây apoptosis theo con đường ngoại sinh

Con đường ngoại sinh đươc kích hoạt bởi một phối tử (L: ligand) liên kết với một thụ thể gây chết (death receptor) tương ứng. Có rất nhiều thụ thể gây chết khác nhau, tuy nhiên thụ thể dành cho TNF và Fas (CD95) được biết đến nhiều nhất trong số đó. Các phối tử tương ứng đối với thụ thể TNFR1 là TNF và phối tử tương ứng với Fas là FasL
(Lee, S.J, Jeong & Lee, S.J, 2012). Các thụ thể này có một vùng gây chết đòi hỏi phải kết hợp với các protein tiếp hợp. Vùng gây chết của TNFR1 gắn với protein TRADD (TNF receptor type 1-associated death domain protein) và vùng chết của Fas gắn protein FADD (Fas-associated protein with death domain) (Schneiderer & Tschopp, 2000). Các

protein này liên kết với các thụ thể gây chết tế bào và tạo ra một phức hợp phối tử- thụ thể -protein tiếp hợp được gọi là phức hợp tín hiệu gây chết (DISC: death inducing signalling complex) (O'brien & Kirby, 2008). Sau khi phức hợp DISC được tạo thành, pro-caspase 8 hoạt hoá thành caspase 8 và enzyme này tiếp tục phân cắt trực tiếp các caspase xuôi dòng và gây ra apoptosis(Karp, 2008). Ngoài ra caspase 8 cũng có thể gián tiếp hoạt hoá các caspase khác thông qua phân cắt BH3 của protein Bid thuộc con đường nội sinh (Igney & Krammer, 2002) (xem hình 2).

3.3. Cơ chế gây apoptosis theo con đường perforin/granzyme

Ngoài hai con đường hoạt hoá apoptosis nội sinh và ngoại sinh, hiện nay có một con đường khác được bổ sung liên quan đến cơ chế tiêu diệt tế bào phụ thuộc vào perforin-granzyme của tế bào T gây độc (Tc: cytotoxic T cell) và tế bào NK. Các tế bào Tc và NK có thể tiêu diệt các tế bào đích qua con đường ngoại sinh thông qua sự tương tác giữa Fas và FasL (Brunner, W.C, Torgler, C.I, & Jakob, C.N, 2003). Tuy nhiên, các tế bào này cũng có thể gây độc các tế bào khối u và các tế bào bị nhiễm virus thông qua một con đường mới, bằng cách tiết phân tử perforin đục thủng màng tế bào đích, sau đó phóng thích granzyme A và granzyme B (chứa trong các hạt ở bào tương) qua các lỗ thủng vào tế bào đích, gây chết tế bào đích.

Granzyme B phân cắt protein tại các gốc aspartate và do đó sẽ hoạt hóa pro caspase10. Granzyme B có thể thông qua con đường ty thể để khuếch đại tín hiệu gây apoptosis bằng cách phân cắt Bid và gây giải phóng cytochrome C. Ngoài ra, granzyme

B cũng có thể kích hoạt trực tiếp caspase-3 tạo thành các thể apoptotic (xem hình 2). Một số tác giả nhận định rằng cho rằng cả con đường ty thể và sự hoạt hóa trực tiếp của caspase-3 đều rất quan trọng đối với quá trình gây apoptosis do granzyme B gây ra (Goping, B.M., Liston, S.T., Constantinescu, M.M., Shostak, R.L, Hunter, K.R, Bleackley, 2003).

Granzyme A cũng có vai trò trong cơ chế hoạt hoá apoptosis nhưng không phụ thuộc caspase mà thông qua việc làm tổn thương DNA sợi đơn (Martinvalet, Z.P., & Lieberman, 2005). Khi vào trong tế bào đích, granzyme A sẽ kích hoạt DNAse, là một sản phẩm của gene NM23-H1 ức chế ung thư. DNAse có vai trò quan trọng trong giám sát tế bào miễn dịch để ngăn ngừa ung thư thông qua kích hoạt quá trình apoptosis đối với tế bào ung thư. Protein SET thường ức chế gene NM23-H1. Granzyme A protease phân cắt phức hợp SET, do đó giải phóng sự ức chế NM23-H1 dẫn đến tổng hợp DNAse làm tổn thương DNA và kích hoạt apoptotic (Fan, B.J., Oh, Z.D., & Lieberman, 2003) (xem hình 2).

4. Cơ chế và vai trò của apoptosis trong nhiễm SARS-coV-2

Tế bào của cơ thể có các hệ thống phòng thủ giúp nhận biết và ngăn cản sự xâm nhập của virus. Các hệ thống bảo vệ của tế bào này bao gồm các yếu tố hạn chế virus, các yếu tố hoạt hoá con đường gây chết tế bào, các yếu tố kích thích đáp ứng viêm, sản xuất interferon, tham gia miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích ứng. Sự phối hợp chặt chẽ giữa các yếu tố này là mấu chốt trong việc ngăn chặn sự lây nhiễm và lây lan của virus. Nếu virus xâm nhập được vào cơ thể thì các tế bào bị nhiễm sẽ tự chết qua các cơ chế gây chết tế bào, điều này rất quan trọng trong việc làm giảm sự sao chép và nhân lên của virus. Trong nhiễm SARS-CoV-2, một số yếu tố kích hoạt cơ chế gây chết tế bào, đặc biệt là cơ chế apoptosis, góp phần quan trọng trong cơ chế bệnh sinh và tiến triển của bệnh.

Nhiễm SARS-CoV-2 kích hoạt các con đường apoptosis ngoại sinh và nội sinh. Bianchi M. và cộng sự đã nghiên cứu về vai trò của protein ORF3a (ORF3a: open reading frame 3a), đó là một protein phụ của virus corona được bảo tồn (Bianchi, B.A.,

& Ciccozzi, P.S., 2021). ORF3a là một protein xuyên màng, hoạt động như một kênh ion, có chức năng liên quan đến khả năng giải phóng virus. Các nghiên cứu trên các dòng tế
bào khác nhau cho thấy ORF3a gây ra sự phân cắt và hoạt hoá caspase-8 và không ảnh hưởng đến Bcl-2 (Ren, S.T., Wu, M.J., Wang, H.M., Han, Z.X, Zhou, Q.Y, et al, 2020). Điều này có nghĩa là ORF3a gây apoptosis thông qua con đường ngoại sinh. Các chất ức chế caspase-8 hoặc caspase-9 làm giảm apoptosis đáng kể do ORF3a gây ra. ORF3a cũng hiện diện trong SARS-CoV-2 và có 73% tính tương đồng với các chủng của SARS-CoV. Sự liên kết màng là điều kiện cần thiết cho hoạt hoạt động pro-apoptosis của ORF3a đối với SARS-CoV-2. Tuy nhiên điều này lại không cần thiết đối với ORF3a của SARS
CoV. Ren và cộng sự đã chỉ ra rằng ORF3a của SARS-CoV có hoạt tính pro-apoptosis cao hơn ORF3a của SARS-CoV-2 (Ren, S.T., Wu, M.J., Wang, H.M., Han, Z.X., Zhou, Q.Y., et al, 2020). Vì vậy, người ta cũng chấp nhận rằng SARS-CoV có độc lực mạnh hơn so với SARS-CoV-2, điều này góp phần vào sự khác biệt về khả năng gây bệnh giữa SARS-CoV và SARS-CoV-2. Qua cơ chế này đã giúp chúng ta giải thích được việc xuất hiện các trường hợp nhiễm không có triệu chứng trong SARS-CoV-2 và giúp virus này lây lan nhanh hơn. Ngoài ra, các bệnh nhân mắc COVID-19 nặng thì có tần suất tế bào bị chết theo cơ chế apoptosis cao hơn so với bệnh nhân nhẹ, cho thấy có mối tương quan giữa apoptosis và khả năng gây bệnh cũng như mức độ nghiêm trọng của bệnh COVID 19 (Ren, S.T., Wu, M.J., Wang, H.M., Han, Z.X., Zhou, Q.Y., et al, 2020).

Một protein khác của SARS-CoV-2 là protein 7a, không có trình tự tương đồng đáng kể với protein của các chủng virus corona khác, có thể gây ra apoptosis phụ thuộc caspase trong các tế bào có nguồn gốc từ các cơ quan khác nhau, bao gồm phổi, thận và gan. Nghiên cứu của Ying và cộng sự đã chỉ ra rằng sự biểu hiện quá mức của Bcl-XL ngăn chặn quá trình apoptosis của protein 7a. Protein 7a tương tác với Bcl-XL và các protein chống apoptosis (Bcl-2, Bcl-w, Mcl-1 và A1) nhưng không tương tác với các protein pro-apoptotic (Bax, Bak, Bad và Bid). Cụ thể là protein 7a gây apoptosis bằng cách kết hợp trực tiếp với các các protein chống apoptosis như Bcl-XL, Bcl- w, Mcl-1 và A1 và bất hoạt chức năng của các protein này (Ren, S.T., Wu, M.J., Wang, H.M., Han, Z.X., Zhou, Q.Y., et al, 2020). Từ đó, sự hoạt hoá apoptosis xảy ra thông qua kích hoạt caspase-3.

Giảm tế bào lympho là một yếu tố nguy cơ gây nhiễm virus SARS-CoV-2 và có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh COVID-19. Các cơ chế gây số lượng tế bào lympho vẫn chưa được biết rõ, nhưng có một số giả thuyết đã được đưa ra. Một trong số đó là do bão cytokine với tăng quá mức các yếu tố tiền viêm và gây ra quá trình apoptosis đối với tế bào lympho. Bằng chứng về sự tham gia của CD95 (Fas) trong việc kích hoạt apoptosis ở tế bào lympho của bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 được ghi nhận bởi Wang và cộng sự. Các tế bào TCD4+ và TCD8+ trong tuần hoàn của nhóm bị nhiễm SARS-CoV-2 tăng biểu hiện CD95 so với nhómbình thường khỏe mạnh, cũng trong nghiên cứu này tác giả còn cho thấy có mối tương quan giữa việc tăng biểu hiện CD95 và giảm số lượng tuyệt đối của TCD4+ (Wang, N.J., Wang, Z.Q., Xiong, D. L., Song, M.Z., Mo, Z.Y, 2020). Một nghiên cứu gần đây của Xiong Y. và cộng sự đã chỉ ra rằng sau khi giải trình tự RNA của các bạch cầu đơn nhân trong máu ngoại vi của các bệnh nhân COVID-19 có một số gene đã bị thay đổi, bao gồm những gene liên quan đến quá trình apoptosis và tín hiệu P53. Những gene này được biểu hiện cao ở những bệnh nhân COVID-19 so với những người hiến máu khỏe mạnh (Xiong, L.Y., Cao, W. D., Guo, J.A., Guo, H.W., Yang, T.Z. et al, 2020).

Một cơ chế khác có thể làm giảm tế bào lympho trong máu ngoại viliên quan đến phân tử CD147. Phân tử nàyđược xem như là một thụ thể của SARS-CoV-2 để xâm

nhập vào tế bào lympho và gây ra quá trình apoptosis đối với tế bào lympho T. CD147 là một glycoprotein xuyên màng của siêu họ globulin miễn dịch. CD147 cũng là một thụ thể của một số loại virus khác như thụ thể cho sự xâm nhập của HIV vào tế bào lympho T, sự xâm nhập của CMV vào các tế bào nội mô và biểu mô, và sự xâm nhập của Plasmodium falciparum vào các tế bào hồng cầu. Thông qua CD147, SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế
bào lympho và gây ra sự sản xuất quá mức các phân tử tiền viêm, gián tiếp điều chỉnh các con đường apoptosis qua p53 (Helal, S.S., Abdelwaly, E.A., Essawy, S.S.; Saleh, E.N., 2020). Thực nghiệm in vitro cho thấy ức chế CD147 bằng meplazumab đã ngăn chặn đáng kể sự nhân lên của virus, đồng thời sự biểu hiện quá mức của thụ thể này thì lại thúc đẩy sự lây nhiễm virus.

Như vậy có thể nhận thấy rằng apoptosis là một trong những cơ chế gây ra chứng giảm tế bào lympho trong máu ngoại vi như đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị nhiễm COVID-19.

5. Các hướng nghiên cứu điều trị mới trong nhiễm SARS-CoV-2 Các bằng chứng về apoptosis liên quan đến cơ chế gây tổn thương phổi và liên quan đến mức độ lâm sàng nghiêm trọng của bệnh COVID-19 có thể là một chiến lược đầy hứa hẹn trong điều trị SARS-CoV-2.

Trong con đường ngoại sinh, việc kích hoạt caspase-8 sẽ thúc đẩy cho sự hoạt hoá dòng thác caspase, dẫn đến chết tế bào. cFLIP hoạt động như một yếu tố chống apoptotic bằng cách ức chế kích hoạt procaspase-8. Virus điều chỉnh sự biểu hiện của cFLIP, như là một cơ chế để ngăn chặn quá trình apoptosis ngoại sinh ở giai đoạn đầu để duy trì sự nhân lên của nó. Mức độ cFLIP cao đã được quan sát khi bắt đầu nhiễm SARS CoV-2, cũng như trong phổi của bệnh nhân COVID-19. Do đó, việc sử dụng các phân tử chống lại cFLIP để kích hoạt caspase 8 và gây ra apoptosis ngoại sinh được đề xuất như một chiến lược quan trọng để chống lại sự nhân lên của virus (Hillert, I.N, Busse, E.J., Konig, P.S., Kolchanov, I.A., Lavrik,2020).

Một con đường ức chế apoptosis bởi virus, bao gồm cả SARS-CoV-2, là con đường NF-kB. Việc kích hoạt NF-kB dẫn đến việc điều chỉnh các chất ức chế apoptosis quan trọng như Bcl-2, góp phần vào việc lây nhiễm và đáp ứng viêm của virus. Do đó, việc ức chế NF-kB cũng có thể là một giải pháp khả thi khác cần hướng đến trong điều trị SARS-CoV-2 (Miller, H.R., Sakamuru, S.S., Attene-Ramos, S.P., Van, L.W., Austin, X.M., 2010).

Cuối cùng, bão cytokine trong nhiễm SARS-CoV-2 với quá nhiều cytokine được tiết ra và trong số đó thì chỉ có TNFα và IFN-γ kích hoạt apoptosis, đưa đến các tổn thương mô. Việc ngăn chặn con đường truyền tín hiệu gây chết tế bào qua trung gian các cytokine viêm này sẽ giúp cho bệnh nhân mắc COVID-19 hạn chế tổn thương và giảm đáp ứng viêm (Karki, S.B., Tuladhar, W.E., Zalduondo, S.P., Zheng, S.B, Banoth, M.R. et al, 2021).

6. Kết luận

Các cơ chế gây chết tế bào là một quá trình cơ bản để duy trì một môi trường thích hợp cho các tế bào bình thường của cơ thể thực hiện được các chức năng. Trong số các cơ chế gây chết tế bào, apoptosis là một cơ chế gây chết tế bào theo chương trình đóng vai trò quan trọng trong cả trường hợp sinh lý và bệnh lý. Apoptosis được kích hoạt theo hai con đường chính là con đường ngoại sinh và nội sinh. Ngoài ra, apoptosis được hoạt hoá qua con đường thứ ba là thông qua perforin/ granzyme. Hầu hết các con đường này sẽ dẫn đến kích hoạt caspase-3/7 và gây chết tế bào với các giai đoạn phân mảnh DNA ở nhân, co rút của tế bào, ngưng tụ chất nhiễm sắc, tan màng tế bào tan và

sự hình thành các thể apoptotic.

Trong nhiễm SARS-CoV-2, ORF3a kích hoạt apoptosis theo con đường ngoại sinh, và protein 7a kích hoạt apoptosis theo con đường nội sinh. Ngoài ra, apoptosis còn tham gia vào cơ chế gây giảm số lượng tế bào lympho trong máu ngoại vi thông qua vai trò của Fas và CD147.

Sử dụng các phân tử ức chế cFLIP hoặc NF-kB có thể là những hướng nghiên cứu mới trong chiến lược điều trị COVID-19 nhằm ức chế sự nhân lên của virus. Ngoài ra, chiến lược sử dụng các phân tử ức chế hoạt động của TNFα và IFN-γ trong các trường hợp đáp ứng miễn dịch xảy ra quá mức không kiểm soát được giúp làm giảm các thương tổn và giảm đáp ứng viêm trên bệnh nhân mắc COVID-19.

Tài liệu tham khảo

Ameisen J.C (2002). On the origin, evolution, and nature of programmed cell death: A timeline of four billion years. *Cell Death Differ,* 9:367–393.

Bianchi M., Borsetti A., Ciccozzi M., Pascarella S (2021). SARS-Cov-2 ORF3a: Mutability and function. *Int. J. Biol. Macromol,* 170:820–826.

Brunner T, Wasem C, Torgler R, Cima I, Jakob S, Corazza N (2003). Fas (CD95/Apo-1) ligand regulation in T cell homeostasis, cell-mediated cytotoxicity and immune pathology. *Semin Immunol,* 15:167–76.