

PHÒNG BỆNH TAI XANH (PRRS) BẰNG VACCIN

(Bài tổng hợp)

Nguyễn Tiến Dũng

Viện Thú y

1. Giới thiệu

Bệnh tai xanh (hay Hội chứng hô hấp và sinh sản ở lợn, tiếng Anh là Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome - PRRS) là một dạng bệnh virus mới, cấp tính và nghiêm trọng, xuất hiện ở Tứ Xuyên (Trung Quốc) năm 2006 và sau đó ở Việt Nam vào năm 2007. Đặc điểm của dạng bệnh mới này là biểu hiện lâm sàng nghiêm trọng và tỷ lệ tử vong cao, cả ở lợn nái và lợn con. Về mặt dịch tễ, bệnh lây lan nhanh chóng, hầu như trong cả nước. Bệnh vẫn tiếp tục lây lan theo từng đợt dịch từ đó cho đến nay.

Hiện trên thị trường có nhiều loại vaccin để phòng, chống bệnh này. Hiệu lực của vaccin vẫn còn là vấn đề chưa sáng tỏ, trong khi nhiều cơ sở sản xuất thuốc thú y đang phát triển vaccin mới. Bài viết này, tổng hợp ngắn gọn những hiểu biết gần đây nhất về vấn đề này, nhằm giúp bạn đọc hiểu rõ hơn về hội chứng PRRS, virus PRRS (PRRSV), và vaccin phòng bệnh.

2. Hội chứng PRRS

Có tên ban đầu là bệnh tai xanh, bệnh bí hiểm... đến nay tên chính thức của nó là Hội chứng hô hấp và sinh sản ở lợn (PRRS), do PRRSV gây ra. Như tên gọi của nó, bệnh có các biểu hiện là rối loạn hô hấp (lợn con) và rối loạn sinh sản (lợn nái). Mọi loại lợn đều có thể nhiễm virus, nhưng ở lợn vỗ

béo, đực giống và nái hậu bị, các biểu hiện lâm sàng và bệnh lý rất nhẹ hoặc không rõ ràng. Mức độ nghiêm trọng của bệnh được cho là liên quan đến việc nhiễm ghép với các bệnh nguyên khác.

Bệnh có biểu hiện nghiêm trọng hơn, như đã nói trên, ghi nhận lần đầu tiên ở Trung Quốc (2006) và Việt Nam (2007) với biểu hiện lâm sàng (sốt cao, bỏ ăn, xuất huyết các hạch lâm ba, sảy thai... và tử vong) rõ rệt. Gần đây tại Mỹ cũng đã xuất hiện các chủng PRRSV có độc lực cao (Wang *et al*, 2015).

3. PRRSV

Xuất hiện lần đầu tiên vào những năm 80 của thế kỷ trước. Virus xuất hiện gần như đồng thời ở hai châu lục (Âu và Mỹ). Từ đó người ta chia virus làm 2 type khác nhau: type 1 (châu Âu) và type 2 (châu Mỹ).

Về phân loại, PRRSV thuộc bộ *Nidovirales*, họ *Arteriviridae* gồm các thành viên: Virus gây viêm mạch ở ngựa (Equine Arteritis Virus – EAV), virus gây tăng men lactate dehydrogenase ở chuột (Mouse Lactate dehydrogenase – LDV) và virus gây sốt xuất huyết ở khỉ (Simian Haemorrhagic Fever – SHFV). Genome của PRRSV là ARN (+), đầu 5' được chặn bởi một Methyl-cap và đầu 3' là chuỗi poly A với độ dài khoảng 15 kb. Genome gồm có 12 khung đọc mở (ORF) (bảng 1).

Bảng 1. Khung đọc mở và các protein tương ứng của PRRSV

ORF	Protein được ORF mã hóa	Loại protein	Chức năng của protein
ORF 1a,b	Pp1a và pp1b sau cắt thành các protein không cấu trúc (NSP)	NSP	Sao chép virus
2a, 3, 4	Glycoprotein GP2, GP3 và GP4	SP	Protein cấu trúc (SP)
ORF5	GP5	SP	Cần thiết cho sự tạo hình hạt virus
ORF 2b ORF5a	Non glycoprotein E Protein ORF5a	SP	Cởi vỏ virus
ORF6	M protein –	SP	Tạo hình hạt virus
ORF7	NP (nucleoprotein)	SP	Bảo vệ acid nucleic

Điều cần nói là PRRSV có sự biến đổi vô cùng đa dạng về thông tin di truyền (genome) và do vậy người ta suy ra rằng: có sự biến đổi hay đa dạng về tính kháng nguyên. Tuy nhiên, sự đa dạng này lại phần lớn dựa trên phân tích thông tin di truyền đoạn ORF5. Thật vậy, dựa trên việc phân tích đoạn gen này, PRRSV chia làm 2 type: châu Âu (type 1) và châu Mỹ (type 2). Hai type này chỉ có 60% tương đồng về genome (đoạn ORF5); nói cách khác tương đồng về trình tự các nucleotid của đoạn ORF5. Cho đến nay, có trên 13 ngàn chuỗi ORF5 của cả hai type đã được giải trình tự gen và công bố. Điều quan trọng là sự đa dạng này ngày càng tăng lên. Type 1 được chia ra làm 4 subtype, riêng subtype 1 của type 1 (châu Âu) lại được chia thành 12 clade (nhóm). Cơ sở của sự chia nhóm này là sự khác nhau về trình tự acid nucleic trên 11%. Type 2 được chia thành 9 dòng (lineages) khác nhau cũng dựa trên phân tích đoạn ORF5 này. Điều cần nhớ là sự biến đổi di truyền ngày càng tăng và do vậy ở Hoa Kỳ cũng đã xuất hiện các chủng virus có độc lực cao mà vaccin thông dụng không có tác dụng bảo hộ (*Wang et al, 2015*).

Như vậy, nếu hiểu rằng virus cùng type, cùng subtype, cùng clade hay cùng dòng thì có tính kháng nguyên giống nhau và vaccin làm từ một chủng nào đó có thể bảo hộ chống lại việc gây bệnh của virus cùng nhóm là điều sai lầm. Thực vậy, vaccin sống làm từ chủng virus Fosteria nhược độc (thuộc dòng 8 theo bảng phân loại) chỉ có khả năng bảo hộ một phần cho lợn khi công cường độc bằng chủng Fosteria cường độc. Ngược lại, vaccin sống nhược độc Ingelvac (chế từ virus thuộc dòng 4 - Hãng Boehringer) cũng tạo ra được sự bảo hộ tương đương với vaccin sống Fosteria (dòng 8 - hãng Pfizer, nay chuyển thành Zoetis) khi công cường độc bằng chủng Fosteria độc lực cao (*Do et al, 2015*).

Vấn đề ở đây là chưa xác định đầy đủ loại protein nào của virus tham gia vào việc tạo ra miễn dịch bảo hộ. Các protein GP2, GP3, GP4, GP5 và M đều có thể kích thích tạo ra kháng thể trung hòa (*Vanhee et al, 2011*). Về mặt miễn dịch tế bào, các protein cấu trúc và cả không cấu trúc đều có khả năng kích hoạt tạo ra tế bào tiết interferon gama

đặc hiệu với PRRSV, tức là kích thích miễn dịch tế bào (*Mocktar et al, 2014*). Trong khi đó, việc phân loại virus chỉ dựa trên phân tích trình tự đoạn gen ORF5 mã hóa cho protein GP5. Chính vì vậy, ý kiến cho rằng: virus vaccin cùng dòng hay cùng subtype với virus thực địa sẽ có hiệu quả cao hơn là không hoàn toàn đúng vì sự giống nhau này chỉ ở đoạn ORF5 mà thôi.

4. Miễn dịch chống PRRSV

Lợn nhiễm PRRSV thường thể hiện dạng bệnh kéo dài (*Wills et al, 2003*), điều đó có nghĩa là cần thời gian khá lâu để có miễn dịch đủ mạnh để đào thải virus. Vào ngày thứ 7 sau khi nhiễm, đã xuất hiện kháng thể đặc hiệu, nhưng kháng thể trung hòa, có khả năng bảo hộ, lại xuất hiện rất muộn (một tháng sau khi nhiễm - *Lopez và Osorio, 2004*). Kháng thể trung hòa có tính đặc hiệu về chủng rất cao. Miễn dịch tế bào cũng được hình thành thể hiện qua sự có mặt của tế bào tiết interferon gama đặc hiệu với virus (Virus Specific IFN- γ Secreting Cells) trong máu ngoại vi. Các tế bào này xuất hiện vào tuần thứ 8-10 và tồn tại kéo dài đến ngày thứ 690 sau khi nhiễm (*Meier et al, 2003*). Có một số ý kiến cho rằng IFN- γ SC xuất hiện sớm hơn vào ngày thứ 14 và đạt đỉnh cao vào ngày thứ 28 sau khi nhiễm (*Zuckermann et al, 2007*).

Tóm lại, sau khi nhiễm PRRSV, cơ thể lợn tạo ra cả miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào. Tuy nhiên, virus vẫn tiếp tục tồn tại trong cơ thể lợn trong thời gian dài 5 đến 6 tháng (*Wills et al, 2003*). Miễn dịch này có thể chống lại tái nhiễm với virus đồng chủng nhưng cần thời gian khá dài để tạo ra được. Mặt khác, miễn dịch này không có khả năng chống lại hoàn toàn sự xâm nhiễm của virus khác chủng (vẫn có thể mắc bệnh lại với chủng virus khác).

Một kỹ thuật khác để phân tích tính kháng nguyên của PRRSV là thông qua việc tạo ra kháng thể đơn dòng. Cho đến nay, các kháng thể đơn dòng tạo ra lại không có tính trung hòa virus. Do vậy việc phân tích tính kháng nguyên cũng như sự bảo hộ chéo giữa các chủng virus vẫn chưa thể xác định được (*Yang et al, 2000*). Cũng cần nhắc lại rằng: kháng thể trung hòa được truyền từ lợn nái sang lợn con có tính bảo hộ lợn con chống lại virus

đồng chủng. Cũng như vậy, huyết thanh của lợn đã có miễn dịch cao khi trộn với virus đồng chủng có thể ngăn virus này gây bệnh.

Do chưa có phương pháp thay thế, việc xét nghiệm hiệu lực của vaccin (miễn dịch) vẫn phải thông qua công cường độc, một phương pháp tốn kém và không thể hoàn chỉnh (do có quá nhiều chủng virus có tính kháng nguyên khác nhau). Điều đó không những chỉ hạn chế việc phát triển vaccin mới mà hạn chế ngay cả việc đánh giá chất lượng của các loại vaccin hiện hành.

5. Miễn dịch sau tiêm phòng

Các loại vaccin phòng PRRS đều có tác dụng tạo ra miễn dịch. Tuy nhiên, miễn dịch này có tác dụng bảo hộ hay không lại là một câu chuyện khác. Nhìn chung, vaccin vô hoạt không có hiệu lực bảo hộ bằng vaccin sống (nhược độc - *Zuckerman et al, 2007*). Vaccin nhược độc tạo ra sự bảo hộ gần như hoàn toàn chống lại virus đồng chủng và bảo hộ từng phần với virus khác chủng. Trên thực tế, việc tiêm phòng nhằm bảo hộ chống lại virus khác chủng (virus thực địa). Sự bảo hộ từng phần này chỉ nhằm làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh (giảm sự nhân lên và thải loại virus) chứ không chống lại được sự nhiễm và phát bệnh (*Rose et al, 2015*). Hơn nữa, tại Hoa Kỳ, nhiều ổ dịch nghiêm trọng vẫn xảy ra tại các trại được tiêm phòng đầy đủ, dùng vaccin nhược độc (*Wang et al, 2015*).

Tại Việt Nam, trong mấy năm gần đây, vaccin của hãng DHN (Trung Quốc) dùng chủng JXA1-R tỏ ra có hiệu lực hơn vì có tác dụng trong việc tiêm phòng bao vây ổ dịch. Đúc rút kết quả các lần thử nghiệm và kết quả thực tế, Cục Thú y đã khuyến cáo dùng loại vaccin này để dập dịch.

Nói tóm lại, việc tiêm phòng hiện tại dùng các loại vaccin sống nhược độc không đảm bảo 100% rằng dịch PRRS sẽ không nổ ra. Tuy nhiên, do việc tiêm phòng có tác dụng làm giảm mức độ nghiêm trọng (thiệt hại của bệnh) nên tiêm phòng hiện tại không có nghĩa để làm giảm sự nhiễm bệnh, càng không có ý nghĩa trong việc thanh toán bệnh, mà ở mức độ nào đó chỉ để đảm bảo năng suất chăn nuôi.

6. Các phương pháp cải tiến vaccin

Vaccin vô hoạt và vaccin tiểu đơn vị (subunit vaccine) dù có một số thử nghiệm thành công

nhưng không tạo ra mức độ miễn dịch bằng vaccin sống. Do vậy trong sản xuất và thương mại, chúng ta cần phải đầu tư nghiên cứu nhiều hơn và cần sự cân nhắc kỹ lưỡng (*Renukaradhya et al, 2015*).

Một mô hình quen thuộc là dùng vaccin đa giá, tức là dùng nhiều chủng virus để gộp lại làm vaccin, trong việc sản xuất vaccin phòng cúm mùa ở người. Tuy nhiên, khác với vaccin cúm mùa (vô hoạt), vaccin phòng PRRS cần phải là vaccin sống. Cơ sở của việc tạo ra vaccin sống đa giá là sự nhân lên của virus. Đã có nhiều thí nghiệm về việc nhiễm đồng thời nhiều chủng virus PRRS cho lợn. Kết quả là không phải tất cả các chủng (có độc lực cao) khi nhiễm đồng thời cho một ký chủ đều nhân lên mà chỉ một ít trong số đó. Việc dùng nhiều chủng nhược độc trong sản xuất vaccin đa giá đã được thử nghiệm, kết quả rất khác nhau. Một nghiên cứu mới nhất cho thấy dùng 3 chủng virus để làm vaccin có kết quả là cả 3 chủng đều tạo ra miễn dịch tương tự như khi dùng từng chủng riêng biệt (*Yeom et al, 2015*).

Phương pháp khác là đảo trộn ADN (DNA shuffling) tức là tạo ra các tập hợp khác nhau của các đoạn gen mã hóa protein cấu trúc của nhiều chủng virus trên một virus nền (*Locher et al 2005*). Đối với virus PRRS, người ta đã dùng virus nền là chủng Foster (vaccin của hãng Pfizer) tiếp theo thay thế các đoạn gen ORF2, ORF3, ORF4, ORF6... của nhiều chủng virus khác nhau. Kết quả là virus mới tạo ra không có tác dụng bảo hộ có ý nghĩa hơn là chủng virus nền ban đầu (Foster) (*Tian et al, 2015*).

Việc tạo ra virus lắp ghép (chimeric virus) hay virus nhân tạo, tức là lấy các đoạn gen khác nhau của nhiều chủng virus để lắp ghép lại tạo ra một chủng virus mới cũng là một hướng nghiên cứu phát triển vaccin. Công việc này cũng đã tạo ra các kết quả có nhiều hứa hẹn trong việc tạo vaccin phòng, chống PRRS. Một nghiên cứu dùng chủng JAP56 (kết hợp giữa hai chủng VR-2332 và JA-142) để làm vaccin đã tạo ra được sự bảo hộ chống lại cả hai chủng gốc VR-2332 và JA-142 (*Sun et al, 2016*).

Phương pháp “kháng nguyên trung tâm” là sử dụng máy vi tính xác định vùng “kháng nguyên trung tâm”, để tạo ra một kháng nguyên nhân tạo. Kháng nguyên này nằm ở trung tâm các biến

đổi kháng nguyên khác nhau (Gao et al, 2004). Phương pháp này, được sử dụng trong việc tạo ra vaccin chống HIV-AID type 1. Do tính kháng nguyên chưa được xác định nằm ở protein nào nên toàn bộ genome của 59 chủng PRRSV đã được sử dụng để phân tích và tạo ra một chuỗi ARN, từ đó tạo ra một loại virus mới có tên là PRRSV-CON (Vu et al, 2015). Theo Vu et al, (2015), vaccin chế từ chủng virus PRRS-CON cho kết quả nhiều hứa hẹn.

7. Kết luận

Thông tin di truyền của PRRSV rất đa dạng và luôn biến đổi. Do vậy, rất cần loại vaccin có tính kháng nguyên bao phủ mọi chủng virus. Cho đến nay vaccin sống có tác dụng hơn vaccin vô hoạt, nhưng chưa bao phủ được phổ kháng nguyên của toàn bộ PRRSV. Việc tiêm phòng, do vậy, chỉ có tính chất làm giảm độ nghiêm trọng của bệnh, đảm bảo năng suất chăn nuôi trong hoàn cảnh có dịch PRRS. Thông tin về protein của virus chịu trách nhiệm tạo ra miễn dịch bảo hộ, cơ chế của miễn dịch bảo hộ chống PRRS còn chưa được hiểu đầy đủ. Các cố gắng cải tiến vaccin đang được nghiên cứu một cách tích cực, chủ yếu dựa vào các kỹ thuật mới của sinh học phân tử.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Do et al, 2015. Comparison of two genetically distant type 2 of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) modified live vaccine against Vietnamese highly pathogenic PRRSV. *Vet. Microbiol.* 179, 233-241.
- Gao et al, 2004. Centralized immunogens as a vaccine strategy to overcome HIV-1 diversity. *Expert. Rev. Vaccines* 3, 2354-2360.
- Locher et al, 2005. DNA shuffling and screening strategies for improving vaccine efficacy. *DNA cell Biol.* 24, 256-263.
- Lopez và Osorio, 2004. Role of neutralizing antibodies in PRRSV protective immunity. *Vet. Immunol Immunopathol.* 102, 155-163.
- Meier et al, 2003. Gradual development of interferon gamma response of swine to porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection or vaccination. *Virology* 309, 18-31.
- Mocktar et al, 2014. Proteome-wide screening of the European porcine reproductive and respiratory syndrome virus reveal a broad range of T cell antigen reactivity. *Vaccine* 32, 6828-6837.
- Renukaradhya et al, 2015. Inactivated and subunit vaccines against porcine reproductive and respiratory syndrome: Current status and future direction. *Vaccine* 33, 3065-72.
- Rose et al, 2015. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus modified live vaccine reduce virus transmission in experimental conditions. *Vaccine* 33, 2493-2499.
- Sun et al, 2016. Attempts to enhance cross-protection against porcine reproductive and respiratory syndrome viruses using chimeric viruses containing structural genes from antigenically distinct strains. *Vaccine* 34, 4335-4342.
- Tian et al, 2015. Chimeric porcine reproductive and respiratory syndrome virus containing shuffled multiple envelope genes confers cross-protection in pigs. *Virology* 485, 402-423.
- Vanhee et al, 2011. Characterization of antigenic regions in the porcine reproductive and respiratory syndrome virus by the use of peptide specific serum antibodies. *Vaccine* 29, 4794-4804.
- Vu et al, 2015. A synthetic porcine reproductive and respiratory virus strain confers unprecedented level of heterologous protection. *J. Virol.* 89, 12070-12083.
- Wang et al, 2015. Emergence of a virulent porcine reproductive and respiratory syndrome virus in a vaccinated herds in the United States. *Virus Res.* 210, 34-41.
- Wills et al, 2003. Duration of infection and proportion of pigs persistently infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J. Clin. Microbiol.* 41, 58-62.
- Yang et al, 2000. Categorization of North American porcine reproductive and respiratory syndrome virus: epitopic profiles of the N, M GP5 and GP3 proteins and susceptibility to neutralization. *Arch. Virol.* 145, 1599-1619.