

INTERFERON TYPE I VÀ BỆNH DỊCH TẢ HEO CHÂU PHI

Trần Xuân Hạnh, Nguyễn Quang Huy
Công ty NAVETCO

Dịch tả heo châu Phi (ASF) là một bệnh truyền nhiễm nguy hiểm ở heo nhà và heo rừng do virus thuộc họ Asfarviridae gây ra. Các chủng virus ASF (ASFV) cường độc có thể gây tử vong tới 100%, trong khi các chủng có độc lực thấp hơn có thể gây nhiễm trùng không điển hình. Bệnh được phát hiện đầu tiên vào năm 1921 ở các quốc gia nằm phía Nam Sahara (châu Phi), sau đó được phát hiện ở châu Âu (1957), Cuba và Mỹ (1967). Ngày nay, bệnh diễn biến theo 2 hướng: i/ Trở thành dịch lưu cữu đối với những nước đã từng có dịch xảy ra và ii/ Có tính lây lan mạnh, trở thành dịch đại lưu hành (panzootia) nếu bệnh xuất hiện lần đầu tiên.

Virus gây bệnh dịch tả heo châu Phi (ASFV) là một loại virus DNA mạch đôi với chiều dài bộ gen khoảng 170-193 kbp (Chapman và cs, 2008; de Villiers và cs, 2010; Dixon và cs, 2013). Sự thay đổi chiều dài bộ gen do sự chèn và xóa gen trong 5 họ đa gen (Multigenes families - MGF). Chức năng của các gen này trong MGF hiện chưa được biết rõ. Tuy nhiên, một nghiên cứu trước đây cho thấy các gen trong họ MGF360 và MGF505 rất quan trọng trong việc xác định phổ vật chủ (Burrage và cs, 2004) và có liên quan trực tiếp đến việc cảm ứng quá trình sản xuất Interferon (IFN) (Afonso và cs, 2004).

Hiệu quả chống virus của interferon đã được biết từ lâu và là hàng rào bảo vệ đầu tiên chống các bệnh gây ra do virus. IFN type I là một loại cytokine, thành phần quan trọng của hệ thống miễn dịch không đặc hiệu chống lại sự xâm nhiễm virus (Randall và Goodbourn, 2008). Các thành phần của mầm bệnh như acid nucleic được nhận biết bởi các thụ thể nội bào và ngoại bào của vật chủ, từ đó kích hoạt con đường dẫn truyền tín hiệu phức tạp, kích hoạt các tế bào chức năng sản xuất IFN type I. Các cytokine này lần lượt tạo ra sự biểu hiện đặc hiệu của hàng trăm gen khác nhau liên quan đến sự ức chế hoạt động của mRNA, dẫn đến ức chế sự sao chép của virus, từ đó ảnh hưởng đến sự sinh trưởng và phát triển của virus, vi khuẩn, ký sinh trùng và các tế bào khối u (Der và cs, 1998).

Virus gây bệnh dịch tả heo châu Phi (ASFV), trong

quá trình sinh sản, chủ yếu sao chép trong bạch cầu đơn nhân và đại thực bào. Có nghiên cứu cho rằng IFN α và IFN β đã được phát hiện trong huyết thanh heo nhiễm ASFV cường độc ở vùng Georgia (Mỹ) năm 2007 (Karalyan và cs, 2012). IFN có thể được các tế bào lân cận tiết ra nhằm đáp ứng với các tín hiệu như cGAMP (2' -5') phát ra từ các tế bào bị nhiễm ASFV (Ablasser và cs, 2013). Ngoài ra, IFN có thể được tiết ra bởi các tế bào tua (Dendritic cells) để đáp ứng với nhiễm ASFV, trong đó tế bào tua plasmacytoid (pDCs) hoặc tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) giàu CD4 +/CD172 + cũng tiết ra một lượng lớn IFN α để đáp ứng với nhiễm virus (Golding và cs, 2016). Kết quả nghiên cứu *in vivo* cho thấy chủng Georgia 2007/1 cường độc kích hoạt lượng lớn các tế bào tua sản xuất IFN nồng độ cao gần 1000 IU/ml, riêng IFN α đạt gần 250 pg/ml trong huyết thanh heo sau 2 ngày nhiễm bệnh. Còn kết quả nghiên cứu *in vitro* cho thấy hiệu giá chủng độc lực thấp OUR T88/3 thiếu gen MGF360 và MGF505 giảm 10 lần trong dịch nuôi cấy đã được bổ sung IFN α tái tổ hợp với nồng độ 2000 IU/ml so với control không được bổ sung IFN. Các kết quả nghiên cứu này khẳng định một điều IFN được cảm ứng biểu hiện một lượng lớn từ các tế bào pDCs và lưu hành trong máu của heo khi có sự xâm nhiễm của chủng virus ASF cường độc, cũng như có thể chống lại sự nhân lên của virus chủng virus ASF độc lực thấp bị khiếm khuyết MGF505-1R và MGF505-2R khi nồng độ IFN đạt khoảng 2000 IU/ml.

Vai trò của IFN ức chế sự nhân lên của virus cũng đã được nghiên cứu ở Việt Nam. Nghiên cứu của nhóm tác giả Trần Xuân Hạnh và cs cho thấy ảnh hưởng của IFN α ức chế quá trình nhân lên của virus PRRS (gây hội chứng rối loạn sinh sản và hô hấp) phát triển trên tế bào MARC-145. Kết quả chỉ ra rằng tế bào được xử lý IFN α với nồng độ 1250 UI - 2500 UI/ml đã hạn chế sự phát triển của virus PRRS và ở nồng độ 5000 UI/ml gây ức chế hoàn toàn virus nhân lên. Khả năng ức chế virus PRRS nhân lên của IFN α cũng được ghi nhận ở hiệu giá virus chuẩn độ được sau gây nhiễm, với sự khác nhau có ý nghĩa giữa các lô thí nghiệm và đối chứng, $10^{3.0}$ - $10^{4.5}$ TCID $_{50}$ /ml, $10^{2.5}$ - $10^{4.0}$ TCID $_{50}$ /ml và nhỏ hơn $10^{1.0}$ TCID $_{50}$ /ml, tương ứng với các nồng

độ IFN α sử dụng 1250 - 2500 UI và 5000 UI/ml so sánh với $10^{5.5}$ - $10^{6.0}$ TCID $_{50}$ /ml của lô đối chứng. Thí nghiệm cũng chỉ ra có sự khác nhau về hiệu quả ức chế của IFN α khi xử lý tế bào ở các thời điểm khác nhau: Trước nhiễm virus, đồng thời với nhiễm virus và sau khi nhiễm virus. Tiêm vaccin PRRS vô hoạt kết hợp với IFN α đã kích thích đáp ứng kháng thể ở heo và kháng thể chống virus PRRS có thể đo được bằng kỹ thuật ELISA ở ngày thứ 21 sau tiêm vaccin, trong khi lô thí nghiệm chỉ tiêm vaccin hoặc chỉ tiêm IFN α và lô đối chứng cho kết quả ELISA âm tính. Nhiều nghiên cứu cũng đã chứng minh về khả năng của IFN ức chế sự nhân lên của virus DNA. Paez.E và cs thông báo rằng IFN α và IFN γ đã ức chế virus ASF nhân lên trong tế bào Vero và một phát hiện có ý nghĩa khác là việc xử lý liên tục bằng IFN α đã bảo vệ được tế bào Vero không bị phá hủy và tránh được sự nhiễm trùng lâu dài với virus ASF.

Theo thông báo của Cục Thú y (Bộ NN&PTNT) đến ngày 3/3/2019 cho biết, dịch tả heo châu Phi đã xuất hiện ở 202 hộ chăn nuôi thuộc 7 tỉnh, thành phố gồm: Hưng Yên, Thái Bình, Hà Nội, Hải Phòng, Thanh Hóa, Hà Nam, Hải Dương và có nguy cơ lây lan rộng, đe dọa nghiêm trọng đến nghề chăn nuôi heo ở nước ta. Là một bệnh nguy hiểm, gây thiệt hại lớn, nhưng cho đến nay vẫn chưa có vaccin phòng bệnh, điều này đã khiến cho công tác phòng chống bệnh hoàn toàn bị động, tỷ lệ heo chết khi nhiễm virus ASF gần như 100%. Do vậy biện pháp phòng chống bệnh chủ yếu là: Chẩn đoán nhanh, chính xác, tiêu hủy gọn, thực hiện tốt công tác vệ sinh, tiêu độc khử trùng, kết hợp với công tác kiểm dịch chặt chẽ. Đối với những trại heo đã bị nhiễm, biện pháp xử lý là tiêu hủy toàn bộ số heo nhiễm, vệ sinh, tiêu độc và khử trùng chuồng trại triệt để với các thuốc sát trùng như Benkocid, Virkon, Chlorine...v.v. Với các trại chưa bị nhiễm bệnh, song song với việc tăng cường công tác kiểm dịch ra vào trại, cách ly triệt để, vệ sinh khử trùng định kỳ thì việc áp dụng các biện pháp kỹ thuật hiện có nhằm nâng cao sức đề kháng của heo cũng là một công việc cần quan tâm. Và một trong những biện pháp kỹ thuật có thể áp dụng là sử dụng IFN cho đàn heo khỏe.

Hiện nay, IFN α tái tổ hợp đã được kết hợp sử dụng trong việc phòng, trị một số bệnh cho gia súc như: Viêm đường hô hấp, viêm vú, PRRS, TGEV. Trên cơ sở các thông tin khoa học nêu trên về IFN α có khả năng ức chế quá trình nhân lên của virus ASF, để hỗ trợ thêm vào các biện pháp phòng chống bệnh dịch

tả heo châu Phi, trong khi chưa sản xuất được vaccin phòng bệnh, thì đề xuất sử dụng IFN α tái tổ hợp cho đàn heo khỏe có thể là một giải pháp thực tế cần xem xét, nhằm giúp tăng cường miễn dịch không đặc hiệu cho heo và kích hoạt nhanh chóng con đường ức chế sự nhân lên của ASFV trong những ngày đầu, khi mà IFN nội sinh chưa được sản xuất ở một nồng độ đủ cao để chống lại virus.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Afonso C.L., Piccone M.E., Zaffuto K.M., Neilan J., Kutish G.F., Lu Z., Balinsky C.A., Gibb T.R., Bean T.J., Zsak L., Rock D.L. African swine fever virus multigene family 360 and 530 genes affect host interferon response. *J. Virol.* 2004;78:1858–1864.
2. Burrage T.G., Lu Z., Neilan J.G., Rock D.L., Zsak L. African swine fever virus multigene family 360 genes affect virus replication and generalization of infection in *Ornithodoros porcinus* ticks. *J. Virol.* 2004;78:2445–2453.
3. Chapman D.A., Tcherepanov V., Upton C., Dixon L.K. Comparison of the genome sequences of non-pathogenic and pathogenic African swine fever virus isolates. *J. Gen. Virol.* 2008;89:397–408.
4. de Villiers E.P., Gallardo C., Arias M., da Silva M., Upton C., Martin R., Bishop R.P. Phylogenomic analysis of 11 complete African swine fever virus genome sequences. *Virology.* 2010;400:128–136.
5. Der S.D., Zhou A., Williams B.R., Silverman R.H. Identification of genes differentially regulated by interferon alpha, beta, or gamma using oligonucleotide arrays. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998;95:15623–15628.
6. Dixon L.K., Chapman D.A., Netherton C.L., Upton C. African swine fever virus replication and genomics. *Virus Res.* 2013;173:3–14.
7. Golding J.P., Goatley L., Goodbourn S., Dixon L.K., Taylor G., Netherton C.L. Sensitivity of African swine fever virus to type I interferon is linked to genes within multigene families 360 and 505. *Virology.* 2016 Jun; 493:154–161.
8. Karalyan Z., Zakaryan H., Sargsyan K., Voskanyan H., Arzumanyan H., Avagyan H., Karalova E. Interferon status and white blood cells during infection with African swine fever virus in vivo. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2012;145:551–555.
9. Paez.E, GarciaF, and Carmen Gil Fernandez. Interferon cures cells lytically and persistently infected with African swine fever virus in vitro. *Archives of Virology.* 1990; 112: 115-127.
10. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol.* 2008;89:1–47.
11. Trần Xuân Hạnh, Bùi Anh Thy, Kim Văn Phúc, Nguyễn Tăng Trường. Ảnh hưởng của Interferon alpha (IFN- α) đối với virut gây hội chứng rối loạn sinh sản và hô hấp lợn. *Tạp chí KHKT Thú y – tập XIX – số 2 – 2012.*