

VÌ SAO KHÁNG THỂ 3BNC117 LÀ NIỀM HY VỌNG MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ HIV?

Một liệu pháp điều trị mới vừa được Đại học Rockefeller công bố vài ngày trước cho thấy về cơ bản đã có thể "trấn áp" được virus HIV phát triển và xa hơn, có thể hy vọng vào việc tìm ra được vaccine cho căn bệnh thế kỷ này.

Tìm hiểu kháng thể 3BNC117 giúp giảm số lượng virus HIV trong máu

Virus HIV (xanh) chuyên tấn công vào các tế bào bạch cầu (trắng) của người

Phương pháp này dựa trên một kháng thể trung tính có tên 3BNC117. Chưa rõ 3BNC117 có khả năng "tìm diệt" HIV hay không, nhưng nó ngăn ngừa việc HIV lây nhiễm vào các tế bào bạch cầu mới, nhất là tế bào CD4. Chỉ đơn giản vậy, nhưng tại sao nó lại được xem đầy triển vọng?

HIV không trực tiếp giết người!

Trước hết, chúng ta cần tìm hiểu vài thông tin cơ bản về HIV và tại sao nó nguy hiểm. HIV là viết tắt của Human Immunodeficiency Virus hay còn gọi là virus gây suy giảm hệ miễn dịch ở người. Tức loại virus này chỉ tấn công vào hệ miễn dịch. Cùng loại với HIV có SIV (simian immunodeficiency virus) cũng gây suy giảm hệ miễn dịch nhưng chỉ tấn công vào các loài linh trưởng khác-người. Nhiều nghiên cứu cho rằng HIV là một nhánh đột biến của SIV, trong đó SIV CPZ (chimpanzee hay tinh tinh) được xem là cầu nối giữa SIV và HIV.

Tế bào bạch cầu (vàng) đang "ăn" các vi khuẩn (cam)

Thực tế, bản thân HIV không gây chết người, song mục tiêu của nó là hệ miễn dịch (immune system). Vì thế khi số lượng các tế bào bạch cầu suy giảm, nó tạo điều kiện cho các mầm bệnh khác tấn công vào cơ thể người (vốn trước đây không thể khi hệ miễn dịch còn mạnh), dẫn tới việc cơ thể bị suy kiệt và sau cùng là chết (hội chứng AIDS). Điều này tương tự trong xã hội loài người, nếu lực lượng cảnh sát luôn làm việc hiệu quả để trấn áp tội phạm, xã hội sẽ rất an toàn. Tuy nhiên nếu có một lượng tội phạm chỉ tấn công vào cảnh sát, khiến cảnh sát bị suy yếu, các tội phạm khác có điều kiện "trỗi dậy" và xã hội sẽ trở nên bất ổn. HIV nguy hiểm chính ở chỗ ấy - tấn công vào hệ thống "trị an" duy nhất của con người.

Vì thế, người bị nhiễm HIV không chết ngay chỉ sau vài tháng hoặc vài tuần như virus dại, cúm, Ebola... mà thường sau 9 - 11 năm, lúc hệ miễn dịch đã suy kiệt. Con số này cũng có thể thay đổi nếu cơ thể người nhiễm đã bị yếu sẵn vì các loại bệnh dịch khác trước đây.

Cách thức hoạt động của HIV

Tương tự các loại virus khác, HIV sinh sản và lây nhiễm bằng hình thức ký sinh tế bào. Khi HIV tiếp cận tế bào bạch cầu (như đại thực bào hay CD4), phần đầu liên kết (binding) gồm 2 protein gp120 & gp41 sẽ tìm cách gắn kết vào tiếp điểm (receptor) CD4 có trên màng tế bào. Khi liên kết này được tạo ra, protein CD4 sẽ thay đổi hình dạng, giúp cho đầu gp120 tiếp cận với một tiếp điểm khác là CCR5. Lúc gp120 "mở khoá" CCR5, màng tế bào bạch cầu và vỏ ngoài virus sẽ hoà lẫn vào nhau, giúp đưa thông tin di truyền của HIV (RNA) vào trong tế bào.

Cấu tạo một HIV

Nhưng RNA của HIV sẽ không làm gì tế bào bạch cầu nếu nó không được phiên mã ngược (reverse transcript) thành DNA. Quá trình này được xảy ra nhờ một enzyme RT (Reverse transcriptase) vốn có sẵn bên trong virus và được "đính kèm" cùng với RNA của HIV. Đây là loại enzyme đặc trưng cho nhóm retrovirus với "phong cách" phiên mã ngược RNA sang DNA, mà

HIV là một trong số đó. Enzyme RT còn "lợi hại" ở chỗ nó biến một chuỗi RNA đơn thành một chuỗi DNA kép, khiến cho quá trình "giả mạo" hoàn thiện hơn bao giờ hết.

Các glycoprotein của HIV đang xâm nhập vào tế bào bạch cầu qua các cổng CD4 & CCR5

Sau khi DNA "gián điệp" được tạo ra, từ lúc này nó có thể xâm nhập vào nhân tế bào và "ẩn mình" thành một phần của DNA tế bào. Quá trình này một lần nữa được "trợ giúp" bởi enzyme IN (Integrase) cũng có sẵn trong HIV. Enzyme sẽ "cắt" DNA của tế bào gốc và "chèn" DNA "gián điệp" vào giữa, sau đấy "dán" lại khiến cho mọi thứ "trông như mới".

Toàn cảnh một vòng đời của HIV từ khi xâm nhập cho tới khi được tái tạo

Về cơ bản, đến bước này, mục đích chính của HIV đã hoàn tất. Từ đây, mọi thứ diễn ra tự động khi tế bào bạch cầu "sống và làm việc" như bao tế bào khác. Nó sẽ dịch mã (translate) DNA trong nhân tế bào (đã bị nhiễm) để tổng hợp ra các protein cần thiết vốn là nguyên liệu cho virus mới. Nó cũng sẽ phiên mã (transcript) để biến DNA thành RNA mới. RNA này sau đó sẽ kết hợp với các nguyên liệu mới trên và virus mới ra đời, tiếp nối "sự nghiệp" lây và nhiễm.

Sự tinh quái của HIV

Quá trình lây nhiễm trên của HIV không chỉ có các nhà khoa học biết. Thực tế, chính hệ miễn dịch của con người "biết" tới chúng trước hơn hết. Sự thay đổi của các tế bào đại thực bào cũng như sự biến mất của các tế bào CD4 đều được cơ thể con người nhận thức được. Tất nhiên, hệ miễn dịch sẽ tìm cách đối phó với mầm bệnh này. Nhưng vì sao chúng lại thất bại?

"Họ hàng" của HIV, SIV, vốn chỉ lây nhiễm với các loài linh trưởng khác, cũng lây nhiễm theo hình thức tương tự. SIV được cho là đã tồn tại cách đây ít nhất 32.000 năm trước. Với thời gian tồn tại lâu như thế và với đời sống "quần hôn" của nhiều loài khỉ, vượn... lẽ ra tất cả chúng đều đã bị tuyệt diệt. Song ngược lại, tất cả chúng đều vẫn sống khoẻ cùng "lũ". Các nghiên cứu cho thấy mặc dù cơ thể các loài linh trưởng trên đều có lượng SIV khá cao, song chúng không chuyển sang giai đoạn AIDS như ở người. Tại sao?

Sơ đồ quan hệ di truyền giữa SIV và HIV

Có 2 lý do được đặt ra. Một là hệ miễn dịch của các loài trên đã "học" được cách tồn tại chung với SIV nên chúng không gây hại cho cơ thể vật chủ. Hai là các SIV không có "độc tính" như HIV - chính xác hơn, các SIV không có tỷ lệ đột biến cao và chu kỳ sống ngắn như HIV. Trung bình mỗi ngày có khoảng 10 tỷ virus HIV mới ra đời, với tỷ lệ đột biến cao lên - cứ 10.000 lần sao chép và phiên mã ngược thì có 3 lần các gốc nucleotide (A, T, C, G) bị thay đổi. Với đặc trưng đó, từ một dòng HIV ban đầu, về sau sẽ có hàng trăm dòng HIV với các tính trạng khác nhau. Đến mức người ta phải phân chia HIV thành nhiều nhóm (group) và thậm chí ngay trong nhóm M (chiếm tới 90 % các trường hợp lây nhiễm HIV), lại có đến chục nhóm con (subtype) khác.

Các nhóm và phân nhóm HIV từng được ghi nhận

Chính sự đa dạng các dòng HIV này khiến cho không chỉ các nhà khoa học "bối rối" trong việc điều trị chúng mà cả hệ miễn dịch của con người cũng thất bại trước loại virus "ranh ma" này. Cách thức hoạt động của HIV được nêu ở trên thực tế chỉ là một trong nhiều cách lây nhiễm. Các biến thể HIV về sau "tìm ra" những vị trí protein khác trên màng tế bào để xâm nhập vào trong. Thậm chí khi HIV đã phát triển mạnh, trong cùng một tế bào bị nhiễm có thể tồn tại nhiều dòng HIV với nhiều cách "đột nhập" khác nhau.

Ngoài ra, chúng ta cũng cần lưu ý thêm rằng HIV hiện đang có 2 loại chính - HIV-1 & HIV-2. Trong đó HIV-1 là loại mà mọi người thường nhắc đến. Còn HIV-2 về mặt di truyền, nó gần với SIVmm hơn là với HIV-1. HIV-2 thực tế ở xa HIV-1 hơn cả SIV CPZ (được xem là cầu nối giữa SIV và HIV). HIV-2 sau cùng cũng gây ra bệnh AIDS, song thời gian để xảy ra lâu hơn hẳn HIV-1 và

nó cũng tương đối "lành tính" hơn người anh em kia. Do khả năng lây nhiễm thấp hơn HIV-1, HIV-2 chủ yếu chỉ tập trung tại một số quốc gia Tây Phi chứ không phổ biến rộng như HIV-1.

Và niềm hy vọng mới...

Từ các phần trên, chúng ta có thể thấy HIV (hay HIV-1) nguy hiểm và khó điều trị ở chỗ chúng có tốc độ đột biến rất nhanh. Khả năng đột biến này giúp cho chúng kháng thuốc sau một thời gian điều trị (những dòng nào bị tác động sẽ chậm sinh sôi nhưng các dòng kháng mới lại tiếp tục phát triển nhanh chóng). Đây là lý do tại sao cho tới nay, con người vẫn chưa tìm ra được phương thuốc nào để trị hoàn toàn HIV-1.

Nhưng như đã nói, cuộc đối đầu giữa HIV và hệ miễn dịch không chỉ là cuộc chơi của riêng HIV. Bản thân hệ miễn dịch cũng luôn tìm cách để nhận diện được các dòng HIV mới và tiêu diệt chúng. Vấn đề chỉ là hệ miễn dịch thường "chậm một bước" trước HIV và sau cùng cơ thể chuyển sang giai đoạn AIDS.

Khả năng đột biến của HIV nhờ vào enzyme transcriptase với khả năng... dịch "lỗi" cao

Song cuộc chạy đua vũ trang này có thể sẽ có kết cục khác...

Thử nhìn lại lịch sử nhân loại qua cuộc chiến tranh thế giới lần 2 (WW2). Chúng ta đều biết người Đức đã thất bại sau khi bị cạn kiệt về tài nguyên và không còn đủ lực để đối đầu với quân Xô-Viết (Nga) ở mặt đông cũng như liên quân Anh Mỹ ở mặt tây. Nhưng cho tới cuối cuộc chiến, người Đức cũng đã phát minh ra những vũ khí quan trọng mà sau này hầu hết mọi cường quốc đều sử dụng như máy bay phản lực, máy bay tàng hình, tên lửa đạn đạo, tàu ngầm động cơ điện... Tại thời điểm người Đức làm ra chúng, các quốc gia Đồng minh đều không có vũ khí nào thực sự hiệu quả để đối phó. Đồng minh thắng vì người Đức đã kiệt sức để sản xuất ra hàng loạt.

Như vậy sẽ ra sao nếu người Đức làm ra tất cả những thứ trên từ đầu WW2 thay vì cuối cuộc chiến? Rất có thể thế giới ngày nay đã rất khác...

Câu chuyện của hệ miễn dịch và HIV cũng tương tự. Kháng thể 3BNC117 được nêu ở đầu bài viết chính là thành quả "nghiên cứu" của chính hệ miễn dịch con người. Trung bình có 10 - 30 % cơ thể bệnh nhân đã phát triển ra loại kháng thể này sau một thời gian bị nhiễm HIV. Đáng tiếc thay, khi cơ thể các bệnh nhân chiết xuất được 3BNC117 thì các dòng HIV trong họ đã "bước trước một bước"...

Song, sẽ ra sao nếu 3BNC117 có mặt trong cơ thể từ những ngày mới bị nhiễm?

Theo nghiên cứu của ĐH Rockefeller, 3BNC117 có hiệu quả rất mạnh khi ngăn cản HIV tiếp cận vào vị trí CD4 trên màng bạch cầu. Nếu virus không xâm nhập được tế bào chủ, nó sẽ không tái sinh được và mục đích lây nhiễm thất bại. Marina Caskey, đồng tác giả nghiên cứu về 3BNC117, cho biết: "Điều đặc biệt về loại kháng thể này là chúng có hiệu quả tác động lên tới 80 % các dòng HIV và chúng rất rất có tiềm năng (để làm thuốc)".

3BNC117 ngăn chặn HIV tiếp cận các cổng CD4 có trên màng tế bào

Kết quả nghiên cứu của ĐH Rockefeller cho thấy 3BNC117 đã "chặn đứng" việc lây lan của 195 trên tổng số 237 dòng HIV được biết. Trong loạt thử nghiệm trên cơ thể người, tại mức liều lượng cao nhất (30 mg 3BNC117 / 1 kg người bệnh), tất cả các bệnh nhân đều cho thấy sự sụt giảm số lượng virus trong máu tới 300 lần! Hầu hết các bệnh nhân đạt mức virus thấp nhất chỉ sau 1 tuần được tiêm. Tỷ lệ sụt giảm này tùy thuộc vào lượng virus đang có sẵn cũng như số dòng các virus bị tác động tại thời điểm trước khi được tiêm.

Bên cạnh đó, 3BNC117 không chỉ có tác động "cấp tính" trước mắt mà còn "mãn tính" lâu dài. Ở một số bệnh nhân, dù chỉ với một liều tiêm duy nhất, tác dụng của 3BNC117 vẫn tiếp tục kéo dài. Trong phân nửa các bệnh nhân được tiêm liều cao nhất, lượng virus có trong máu luôn bị giữ ở

mức thấp hơn trước khi tiêm trong suốt 8 tuần lễ (khi thí nghiệm kết thúc) và tình trạng kháng 3BNC117 chưa thấy xuất hiện. Rất có thể thời gian tiêm càng sớm trước khi HIV đột biến thì hiệu quả càng cao.

Ngoài ra, nghiên cứu này còn dự đoán về khả năng "tìm diệt" HIV của 3BNC117. Theo đó, 3BNC117 có thể xâm nhập vào trong các tế bào đã bị nhiễm từ trước, vốn đóng vai trò như các "trại lính" đào tạo ra HIV và tiêu diệt chúng. Khả năng xâm nhập này là không thể đối với các loại thuốc chống retrovirus hiện tại. Tuy vậy, 3BNC117 có năng lực "siêu phàm" trên không sẽ cần được nghiên cứu chi tiết hơn. Nếu có, đây thực sự là một tin vui đối với toàn bộ các cơ sở nghiên cứu về HIV.

Dĩ nhiên, chúng ta cũng không nên vội mừng trước thông tin này. Thực tế, những bệnh nhân có thể tự làm ra 3BNC117 sau cùng đều chết, do vẫn có 20% dòng HIV "chạy thoát". Tuy vậy, hãy hy vọng rằng sự ra đi của họ không vô ích đối với phần nhân loại còn lại. Vì HIV nếu được phát hiện càng sớm, thì số lượng của chúng trong cơ thể không cao và tất nhiên, số lượng các dòng đột biến cũng sẽ không nhiều. Trong trường hợp HIV chưa đột biến sang các dòng "thoát" 3BNC117 thì vẫn có khả năng điều trị được (nhưng các bệnh nhân đã có dòng đột biến thì chúng ta vẫn đành chia buồn cùng họ).

Thay lời kết...

3BNC117 hay bất kỳ loại thuốc kháng retrovirus nào khác, tất nhiên đều không đủ để "trấn áp" nếu chỉ sử dụng duy nhất một loại. Chúng cần kết hợp để có thể trị được nhiều dòng virus khác nhau. Caskey cho biết thêm: "Chỉ một loại kháng thể thôi, cũng như chỉ một loại thuốc, sẽ không đủ sức áp chế toàn bộ các virus vì sau cùng, sự kháng thuốc sẽ xuất hiện".

Hy vọng sẽ sớm có ngày con người điều trị được hoàn toàn HIV/AIDS

Trong khi đó, đồng tác giả, Florian Klein, lạc quan về 3BNC117: "Ngược với liệu pháp điều trị retrovirus truyền thống, liệu pháp dựa vào kháng thể vốn cho phép chủ động tiếp cận với các tế bào bị nhiễm bệnh, sẽ cho phép loại bỏ virus khỏi cơ thể hiệu quả hơn".

Các nhà nghiên cứu của ĐH Rockefeller cũng kỳ vọng vào việc tìm ra được vaccine cho HIV từ 3BNC117. Vì ngoài việc sử dụng để chữa bệnh ra, 3BNC117 có thể đóng vai trò phòng bệnh. Họ hy vọng nếu có thể giúp cơ thể những người chưa bị nhiễm HIV có thể tự tạo ra 3BNC117 từ ban đầu, thì chúng có khả năng "khóa chết" HIV trước khi virus này có thể đặt mầm mống trong cơ thể. Tuy vậy, từ giờ cho tới khi giấc mơ trên thành hiện thực, hãy luôn mang theo bao cao su và tránh việc dùng chung các loại kim tiêm. Vì suy cho cùng, phòng vẫn tốt hơn là chữa.