



Tap chí Khoa học và Kinh tế Phát triển  
Trường Đại học Nam Cần Thơ

Website: [jsde.nctu.edu.vn](http://jsde.nctu.edu.vn)



## Điều trị COVID-19 bằng các thuốc ứng dụng công nghệ mới

Vũ Mạnh Hùng<sup>1\*</sup>, Ngô Hồng Phong<sup>1</sup>, Nguyễn Vũ Linh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khoa Dược, Trường Đại học Nam Cần Thơ

\*Người chịu trách nhiệm bài viết: Vũ Mạnh Hùng (email: [vuhungmanh644@gmail.com](mailto:vuhungmanh644@gmail.com))

Ngày nhận bài: 20/11/2023

Ngày phản biện: 15/12/2023

Ngày duyệt đăng: 10/1/2024

**Title:** Treat COVID-19 with drugs using new technology

**Keywords:** anti-SARS-CoV-2 activity, body's immune system, drug, new technology, virus structure

**Từ khóa:** cấu trúc virus, công nghệ mới, hoạt tính chống SARS-CoV-2, hệ miễn dịch, thuốc

### ABSTRACT

Severe acute respiratory syndrome caused by Corona virus 2 (SARS-CoV-2), announced by WHO as a global pandemic, has threatened public health worldwide. Several drugs or vaccines have been approved to treat the serious illness COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 virus. In particular, the 2023 Nobel Prize in Biomedicine was announced in early October this year in Stockholm (Sweden) awarded to two scientists, Katalin Kariko and Drew Weissman, who have successfully researched and developed mRNA technology vaccines that have contributed to saving humanity from pandemics in recent years, further affirming the direction in the future. The development of new pharmaceutical technology, which is drugs and biological products applying mRNA technology. Relying on virus and host structures to guide molecular research efforts, develop targeted drugs with new technologies, and apply achievements of mRNA genetic technology and immunology. All CoV enzymes and proteins involved in virus replication and controlling the host's cellular immune system are potential targets that can be targeted by molecular targets. medicine in the process of searching for treatment options for Covid 19 disease caused by SARS-CoV-2.

### TÓM TẮT

Hội chứng hô hấp cấp tính nặng do virus Corona 2 (SARS-CoV-2) gây ra, được WHO công bố là đại dịch toàn cầu đã đe dọa sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới. Một số loại thuốc hoặc vaccin đã được phê duyệt để điều trị căn bệnh nghiêm trọng COVID-19 do virus SARS-CoV-2 gây ra. Đặc biệt giải Nobel y sinh năm 2023 mới được công bố đầu tháng 10 năm nay

tại Stockholm (Thụy Điển). trao cho 2 nhà khoa học Katalin Kariko và Drew Weissman là chủ nhân đã nghiên cứu phát triển thành công vaccin công nghệ mRNA đã góp phần cứu nhân loại thoát khỏi đại dịch trong mấy năm gần đây đã khẳng định rõ ràng hơn về hướng đi trong việc phát triển công nghệ dược phẩm mới, đó là thuốc và chế phẩm sinh học ứng dụng công nghệ mRNA. Dựa vào cấu trúc virus và vật chủ để định hướng các nỗ lực nghiên cứu phân tử, phát triển các loại thuốc hướng đích theo công nghệ mới, ứng dụng thành tựu của công nghệ di truyền mRNA và miễn dịch học. Tất cả các enzyme và protein của CoV liên quan đến quá trình nhân lên của virus và kiểm soát bộ máy của hệ miễn dịch của tế bào của cơ thể vật chủ đều là những đích tiềm năng có thể là phân tử đích tác động được bằng thuốc trong quá trình tìm kiếm các lựa chọn điều trị bệnh Covid 19 do SARS-CoV-2 gây ra.

## 1. GIỚI THIỆU

Đại dịch Covid19 gây Hội chứng hô hấp cấp tính nặng toàn cầu, nguyên nhân do virus Corona 2 (SARS-CoV-2) gây ra. Virus Corona (CoV) có khả năng gây bệnh cao ở người lần đầu tiên tại Vũ Hán, Trung Quốc, nơi phát hiện bệnh viêm phổi không rõ nguyên nhân vào tháng 12 năm 2019 [1]. Loại CoV mới này thuộc họ Coronaviridae, cùng với SARS-CoV và trước đây ở Trung Đông hội chứng hô hấp do virus Corona (MERS-CoV). Ba trong số chúng đều là virus lây từ động vật sang người và có khả năng gây nhiễm trùng nặng ở người, trái ngược với các CoV khác ở người (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 và HCoVHKU1), gây bệnh đường hô hấp nhẹ, nhiễm trùng [2].

Các CoV có khả năng gây bệnh cao là các betacoronavirus RNA chuỗi đơn, có phân cực dương, bao bọc và bộ gen của chúng mã hóa các protein phi cấu trúc (nsps), protein cấu trúc và một số protein phụ kiện [3],[4]. Việc công bố trình tự bộ gen của SARS-CoV -2 [5] đã cho

phép các nhà nghiên cứu xác định rằng loại virus mới này có liên quan chặt chẽ với SARS-CoV (nhận dạng trình tự 82%) và ở mức độ thấp hơn với MERS-CoV [6]. Là điểm khởi đầu, nhận dạng trình tự này có thể mở đường cho việc xác định các đích tác dụng của thuốc điều trị dựa trên các nghiên cứu trước đây tập trung vào SARS-CoV và MERS-CoV [7],[8]. Quá trình lây nhiễm SARS-CoV-2 bắt đầu bằng sự xâm nhập của virus qua trung gian qua tương tác của glycoprotein tăng đột biến (S) với thụ thể enzyme chuyển angiotensin 2 (ACE2) của vật chủ [1] và sự phân cắt của protein S bởi màng tế bào của vật chủ. serine protease 2 (TMPRSS2) trước khi kết hợp với màng tế bào chủ [11].

## 2. PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu này thực hiện theo phương pháp định tính qua tổng hợp các tài liệu có liên quan.

## 3. KẾT QUẢ

**3.1 Phát triển thuốc điều trị COVID-19 theo cấu trúc và động học của virus khi thâm nhập vào cơ thể vật chủ**

### 3.1.1 Thiết kế thuốc theo các protein cấu trúc của Coronavirus

*Protein nucleocapsid (N) và Spike (S) Glycoprotein:*

Căn cứ vào protein N được phát triển gần đây (mã PDB: 6M3M(37) và 6VYO) và protein S do vai trò cơ bản của nó trong sự xâm nhập của virus và các cấu trúc sẵn có của nó cho phép các nhà nghiên cứu thiết kế thuốc dựa trên cấu trúc virus [9],[10].

### 3.1.2 Thiết kế thuốc theo protein phi cấu trúc (nsps)

Enzym Protease 3CLpro, Plpro và Helicase (nsp13), cả hai protein đều rất quan trọng cho sự nhân lên của virus và kiểm soát phản ứng của tế bào chủ; do đó, chúng trở thành mục tiêu chính trong việc phát triển thuốc chống virus [10].

## 3.2 Phát triển thuốc điều trị COVID-19 hướng đích là các thụ thể và enzyme của tế bào vật chủ

### 3.2.1 Thiết kế thuốc căn cứ vào thụ thể Angiotensin I chuyển đổi Enzyme 2 (ACE2)

Chiến lược trị liệu nhằm chống lại sự lây nhiễm SARS-CoV-2 thông qua thụ thể ACE2 bao gồm:

- Can thiệp vào hoạt động của giao diện ACE2-S-RBD của virus-vật chủ.
- Ức chế thụ thể ACE.
- Cung cấp ACE2 hòa tan.

### 3.2.2 Thiết kế thuốc căn cứ vào enzym Protease huyết thanh xuyên màng 2 (TMPRSS2)

TMPRSS2 đã đóng vai trò như một phân tử đích hữu ích để phát triển thuốc kháng virus [8]. Việc tái sử dụng tác nhân tiêu chất nhầy có tên là bromhexine, một chất ức chế TMPRSS2, cũng đã được đề xuất cho liệu pháp điều trị COVID-19. Do biểu hiện TMPRSS2 trong phổi người dường như được điều biến bởi estrogen và androgen, dữ liệu cho thấy rằng việc kích hoạt các con đường estrogen hoặc ức chế các con đường androgen có thể là đích dược lý mới

để can thiệp lâm sàng trị liệu nhằm cải thiện triệu chứng ở bệnh nhân COVID-19 [12].

### 3.2.3 Thiết kế thuốc căn cứ vào vị trí phân cắt giống Furin và ức chế chọn lọc Cathepsin L

Do furin được biểu hiện nhiều trong phổi nên có rất nhiều khả năng liên quan đến SARS-CoV-2, làm tăng khả năng gây bệnh của nó so với các betacoronavirus khác, vì chúng thiếu vị trí phân cắt này [13]. Còn sự ức chế chọn lọc Cathepsin L có liên quan đến việc điều hòa hoạt động virus nội bào trong quá trình xâm nhập vào nội bào của vật chủ.

### 3.2.4 Thiết kế thuốc căn cứ vào Enzym Kinase liên kết với bộ chuyển đổi 1 (AAK1) và Kinase liên kết với Cyclin G (GAK)

Gần đây, baricitinib, một chất ức chế AAK1 và GAK mạnh, đã được đề xuất như một liệu pháp hiệu quả cho COVID-19, làm giảm sự xâm nhập của virus, mặc dù chưa chứng minh được cơ chế hoạt động của nó [14]. Ngày nay, việc tái sử dụng các loại thuốc được bán trên thị trường hoặc tối ưu hóa các tác dụng có giá trị như pyrrolo[2,3-b]pyridine được thay thế 3,5 làm chất ức chế AAK1 và GAK mạnh sẽ là một hướng đi hữu hiệu để ngăn chặn sự xâm nhập của SARS-CoV-2 vào cơ thể.

### 3.2.5 Thiết kế thuốc căn cứ vào Enzym Phosphatidylinositol 3-Phosphate 5-Kinase (PIKfyve)

Những dữ liệu cho thấy PIKfyve là mục tiêu thuốc phù hợp để điều chỉnh sự lây nhiễm bởi các virus xâm nhập thông qua nội bào, bao gồm cả SARS-CoV-2 [15], cấu trúc 3D của lipid kinase này vẫn chưa được xác định.

### 3.2.6 Thiết kế thuốc dựa vào cấu trúc và chức năng kênh (TPC2)

Dùng phương pháp sàng lọc ảo, chất đối kháng thụ thể dopamine và bộ điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERM) có gần đây đã được xác định là chất kiểm soát (block) TPC2.

## 3.3 Phát triển thuốc điều trị COVID-19 theo điều biến của hệ miễn dịch của cơ thể vật chủ

### 3.3.1 Thiết kế căn cứ vào cơ chế kiểm soát đáp ứng miễn dịch

Một loại thuốc ức chế miễn dịch khác, tocilizumab, một kháng thể đơn dòng được nhân bản chống lại thụ thể interleukin IL-6, làm giảm phản ứng tiền viêm ở COVID -19 bệnh nhân [16]. Các phương pháp điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng thành công để chống lại các loại virus khác cũng có thể được sử dụng cho COVID-19. Chúng sẽ bao gồm các chất ức chế JAK như tofacitinib, baricitinib, và upadacitinib được phê duyệt gần đây (trước đây được sử dụng trong bệnh viêm khớp dạng thấp) [17] blinatumomab [18] và các chất ức chế HDAC, chẳng hạn như vorinuler hoặc belinuler [19]. Baricitinib (Hình 15), như đã đề cập trước đó, cũng là một chất ức chế mạnh AAK1 và cũng có thể dẫn đến giảm khả năng lây nhiễm của virus, khiến nó trở thành ứng cử viên sáng giá cho các thử nghiệm lâm sàng về COVID-19. Một nghiên cứu gần đây cho thấy những lợi ích tiềm tàng từ việc điều trị bằng corticosteroid liều thấp ở những bệnh nhân bị bệnh nghiêm trọng do SARS-CoV-2.

### 3.3.2 Thiết kế thuốc căn cứ vào liệu pháp kiểm soát SARS-Cov-2 bằng polyinosinic olycytidylic acid poly(I:C)

Là một chất tương tự tổng hợp của DSRNA tạo ra IFN loại I và giảm tải MERS-CoV trong BALB/c [20]. Nitazoxanide là một chất gây cảm ứng IFN loại I mạnh khác đã được sử dụng ở người như một chất chống ký sinh trùng. Được thử nghiệm trong trường hợp nhiễm SARS-CoV-2. Thuốc này có thể ức chế sự biểu hiện của protein N của virus và các cytokine gây viêm (IL-6) ở chuột nhiễm MERS-CoV.

### 3.3.3 Thiết kế thuốc căn cứ vào các chất có thể kiểm soát phản ứng miễn dịch của vật chủ

Các thuốc kinh điển gồm có cyclosporin A và alispovir. Các chất ức chế kinase khác được sử dụng trong điều trị ung thư, ví dụ: imatinib mesylate, dasatinib, trametinib, saracatinib

[21],[22] hoặc acid mycophenolic ức chế miễn dịch [23].

### 3.4 Phát triển vaccine phòng bệnh theo công nghệ mRNA

Các vaccine mRNA đầu tiên phát triển thành công và được FDA cấp phép sử dụng cho người chính là hai loại được sử dụng để bảo vệ cơ thể chống lại SARS CoV-2, virus gây ra COVID-19 [24]. Vaccine tạo thành theo công nghệ này có sự khác biệt so với con đường phát triển vaccine thông thường. Các vaccine theo công nghệ trước đây sử dụng virus bất hoạt, các peptid nhỏ, hoặc các đoạn protein do virus tạo ra làm vai trò kháng nguyên để đưa vào cơ thể, giúp hệ thống miễn dịch ghi nhớ. Trong khi đó vaccine theo công nghệ mRNA lại sử dụng chính khả năng tổng hợp protein của cơ thể để tạo ra kháng nguyên theo thông tin của mRNA được đưa vào trong nội bào. Bằng cách này có thể thuận lợi và nhanh chóng hơn khi cần tạo một loại mRNA sinh kháng nguyên mới ngay trong phòng thí nghiệm, thay bằng phải nuôi cấy các virus để sinh tổng hợp trong các môi trường và điều kiện phức tạp, trong một thời gian dài [25]. Có 3 thách thức lớn cần vượt qua trong việc nghiên cứu phát triển các vaccine mRNA là:

- (1) Tìm ra các phân tử kháng nguyên thích hợp nhất và cấu trúc mRNA cung cấp thông tin cho quá trình sinh tổng hợp nó trong tế bào.
- (2) Tổng hợp và biến đổi được mRNA đó có mức độ tinh khiết và cấu trúc không gian phù hợp, có khả năng kích hoạt quá trình sinh tổng hợp protein kháng nguyên trong tế bào.
- (3) Phát triển được dạng thuốc ổn định, có thể đưa được và giải phóng mRNA vào nội bào với hiệu suất cao, thời gian tồn tại trong cơ thể và tế bào thích hợp (trên thực tế các dạng thuốc này có độ ổn định thấp do các RNA kém bền, vì thế điều kiện bảo quản thường rất khó khăn, cần bảo quản ở nhiệt độ rất thấp, có thể dưới -70 °C) [26].



Cả ba thách thức này, đang thu hút sự quan tâm của các nhà khoa học và đã hình thành nhiều hướng nghiên cứu mới trong tương lai. Thực tế các nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng về vaccine theo công nghệ mRNA cho các loại virus khác và cả ung thư, đã diễn ra trong hàng chục năm qua. Các loại vaccines này đưa vào cơ thể một chuỗi mRNA xác định, làm cho các ribosome của cơ thể biểu hiện tạm thời một loại protein (đóng vai trò kháng nguyên) của một

virus gây bệnh cụ thể. Các mRNA và quá trình biểu hiện protein đó là vô hại, vì sau đó các phân tử mRNA ngoại lai sẽ bị phân hủy. Bằng cách này giúp huấn luyện hệ thống miễn dịch của cơ thể phản ứng theo cách tạo ra sự bảo vệ mạnh chống lại virus đó khi bị xâm nhập từ bên ngoài. Vaccine của PfizerBioNTech là vaccine mRNA bảo vệ chống lại COVID-19 đầu tiên được FDA Mỹ cấp phép sử dụng rộng rãi (Bảng 1).

**Bảng 1. Vaccine mRNA được FDA Hoa Kỳ phê duyệt để phòng ngừa virus SARS-CoV-2 [27]**

Vaccine mRNA	Liều dùng	Loại vaccine	Hãng sản xuất	Tác dụng	Năm cấp phép
Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine (Comirnaty)	2 mũi, cách nhau 21 ngày, tiêm bắp.	Acid ribonucleic thông tin (mRNA)	Pfizer, Inc. và BioNTech	Phòng ngừa nhiễm virus SARS-CoV-2	Cấp phép có điều kiện: 12/6/2021
Moderna COVID-19 Vaccine (Spikevax)	2 mũi, cách nhau 28 ngày, tiêm bắp.	Acid ribonucleic thông tin (mRNA)	ModernaTX, Inc.	Phòng ngừa nhiễm virus SARS-CoV-2	Cấp phép có điều kiện: 29/6/2021

**3.5 Các nhóm thuốc điều trị COVID-19 đã thử nghiệm lâm sàng**

Điều quan trọng là trong đại dịch này, các thử nghiệm lâm sàng đã được bắt đầu ngay từ đầu. Việc quản lý lâm sàng đối với bệnh nhân COVID-19 bị bệnh nặng không chỉ bao gồm các hợp chất hướng vào sự nhân lên của virus mà còn bao gồm các hợp chất trị liệu nhằm điều chỉnh rối loạn điều hòa miễn dịch và cơn bão viêm gây ra bệnh nặng và tử vong. Đáng chú ý là, một số hợp chất đã được chứng minh là có khả năng kiểm soát phản ứng miễn dịch siêu kích hoạt và đồng thời, chúng có thể ức chế sự nhân lên của virus ở một mức độ nào đó [28].

**3.5.1 Thuốc kinh điển dùng điều trị kháng virus**

Remdesivir với cơ chế tác động trên RNA polymerase dùng để kháng virus Ebola (EBOV); Favipiravir, Molnupiravir, ribavirin, oseltamivir, galidesivir, sofosbuvir, trước đây

đã được dùng để kháng virus cúm; umifenovir, (IFV), chống virus viêm gan C (HCV) và virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) [28];

Ức chế 3CL protease (các thuốc lopinavir/ritonavir, ivermectin HIV);

Tương tác trên PL protease (disulfiram);

Tương tác trên protein S, dùng trong chống lây truyền HIV (griffithsin).

**3.5.2 Thuốc ức chế sự xâm nhập của virus vào tế bào vật chủ**

Ức chế TMPRSS2 (camostat mesylate, nafamostat, bromhexine, enzatulamide);

Ức chế nhập bào và một số tác dụng khác (chlorpromazine, fluphenacine);

Acid hóa ký sinh trùng sốt rét ở nội bào (chloroquine/hydroxychloroquine);

Ức chế sự xâm nhập của kháng thể (dùng huyết tương của người nhiễm virus đã hồi phục);

Ức chế kinase (imatinib, baricitinib) vốn là thuốc chống ung thư.

### 3.5.3 Thuốc kiểm soát đáp ứng miễn dịch

Thuốc chống viêm corticosteroid, ức chế phản ứng viêm;

Interferon\* HCV;

Nitazoxanide, cảm ứng hoặc tác dụng hợp đồng của interferon, acid mycophenolic;

Thuốc đối kháng tocilizumab IL6;

Thuốc ức chế miễn dịch cyclosporin/alipovir.

### 3.5.4 Một số thuốc khác đã được WHO thử nghiệm lâm sàng kháng SARS-CoV-2

Một sự phối hợp điều trị đã được chọn để thiết kế cho một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, quy mô lớn do WHO đề xuất, mang tên dự án DK, nhằm thu thập dữ liệu lâm sàng từ hàng nghìn bệnh nhân từ hàng chục quốc gia trên toàn cầu. Các thuốc kháng virus được sử dụng chống lại RNA polymerase của virus bao gồm ribavirin và galidesivir (BCX4430). Các thuốc được chọn dựa trên hoạt tính ức chế protease của chúng, dùng disulfiram một thuốc ức chế PLpro, camostat mesylate là chất ức chế TMPRSS, hoặc dùng chất ức chế protein tăng đột biến của virus, như griffithsin. Một số thuốc kháng virus được sử dụng như thuốc ức chế nội bào cả ký sinh trùng sốt rét. Trường hợp chlorpromazine và fluphenazine, thuốc ức chế dopamine là những loại thuốc được FDA phê chuẩn; Ngoài ra các hợp chất khác như resveratrol, gemcitabine, mefloquine và loperamid, losartan và gần đây là telmisartan đã được sử dụng làm thử nghiệm để ức chế thụ thể ACE2. Ivermectin cũng được thử nghiệm và cho thấy thuốc khả năng ức chế SARS-CoV *in vitro*.

## 4. KẾT LUẬN

Hiểu biết chuyên sâu về vòng đời của SARS-CoV-2 là điều hết sức cần thiết để xác định các mục tiêu, phát triển các phương pháp điều trị hiệu quả chống lại loại virus Corona. Thông qua chu kỳ vòng đời của virus, xác định dựa trên virus và vật chủ là các đích phân tử của thuốc cũng như phản ứng miễn dịch của cơ thể vật chủ. Điều trị hướng đích virus, tầm quan trọng

của protein tăng đột biến cấu trúc (S) được chú ý do vai trò quá trình xâm nhập SARS-CoV-2 thông qua tương tác với thụ thể của cơ thể vật chủ là ACE2. Đã khảo sát các vị trí có cấu trúc có thể áp dụng được và các yếu tố quyết định hiệu quả của kháng thể chống lại protein S. Loại virus Corona này có 16 nsps. Có liên quan đặc biệt đến sự nhân lên của virus và do đó có liên quan hướng đích của thuốc là hai protease (3CLpro và PLpro), RNA polymerase phụ thuộc RNA (RdRp) và helicase. Đó là những protein có tính bảo tồn cao và là đích mục tiêu để phát triển thuốc chống đại dịch pan-coronavirus. Nghiên cứu cơ sở phân tử của động học về sự xâm nhập của virus vào cơ thể đã chỉ ra các protein tế bào quan trọng liên quan đến quá trình này. Vai trò thụ thể ACE2 của vật chủ đã được chứng minh các protease của vật chủ như TMPRSS2, furin hoặc cathepsin L hoặc kinase có liên quan đến việc điều hòa hoạt động virus nội bào trong quá trình xâm nhập nội bào, như AAK1, GAK hoặc PIKfyve. TPC2 cũng là kênh quan trọng liên quan đến quy định trao đổi nội bào. Điều biến miễn dịch cơ thể vật chủ đã được chứng minh là một giải pháp thay thế hữu ích trong lâm sàng các bệnh do virus này gây ra vì vẫn chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Hơn nữa, hướng đích protein của người bệnh có thể là một giải pháp thay thế có hiệu quả để tránh đột biến của virus. Một giải pháp thay thế khác có thể là sự kết hợp của các loại thuốc kháng virus hoạt động hướng đích trong chiến lược đa mục tiêu đã được chứng minh là làm tăng hiệu quả và ngăn ngừa kháng thuốc. Do tính cấp bách của đại dịch COVID-19, việc tái sử dụng các loại thuốc đã được phê duyệt là giải pháp thay thế duy nhất để tìm ra phương pháp điều trị hiệu quả kịp thời. Trên thực tế, các loại thuốc hiện đang được thử nghiệm lâm sàng thì trước đây các thuốc này đã được phê duyệt cho các chỉ định khác. Tuy nhiên, các đợt bùng phát do virus Corona trong quá khứ và hiện tại đòi hỏi các nhà

khoa học nghiên cứu thuốc mới đã phải tiến hành thử nghiệm cấp tốc các nhóm thuốc theo mọi cơ chế để ngăn chặn sự bùng phát và đột biến chủng mới của virus corona. Hơn nữa, các nghiên cứu còn hướng tới việc cần chuẩn bị không chỉ cho hiện tại mà còn cho tương lai khi

xuất hiện các loại virus mới. Đã đến lúc là thời điểm cần phải phát triển các vaccine và các thuốc kháng virus gây đại dịch, thông qua công nghệ mới (mRNA), cần phải tiếp cận đa mục tiêu để tránh sự thiếu hiệu quả do sự đột biến của các chủng virus.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., & Si, H. R. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579 (7798), 270–273.
- [2] Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, 17 (3), 181–192, DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
- [3] Stadler, K., Masignani, V., Eickmann, M., Becker, S., Abrignani, S., Klenk, H. D., & Rappuoli, R. (2003). SARS--beginning to understand a new virus. *Nat. Rev. Microbiol.*, 1 (3), 209–218.
- [4] Zhou, Y., Yang, Y., Huang, J., Jiang, S., & Du, L. (2019). Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. *Viruses*, 11 (1), E60.
- [5] Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., & Hu, Y. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579 (7798), 265–269.
- [6] Chan, J. F., Kok, K. H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K., Yuan, S., & Yuen, K. Y. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes Infect.*, 9 (1), 221–236.
- [7] Morse, J. S., Lalonde, T., Xu, S., & Liu, W. R. (2020). Learning from the past: Possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019nCoV. *ChemBioChem*, 21 (5), 730–738
- [8] Zumla, A., Chan, J. F., Azhar, E. I., Hui, D. S., & Yuen, K. Y. (2016). Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat. Rev. Drug Discovery*, 15 (5), 327–347.
- [9] Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., Graham, B. S., & McLellan, J. S. (2019). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367 (6483), 1260–1263
- [10] Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 181 (2), 281–292.
- [11] Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., & Schiergens, T. S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181 (2), 271–280.
- [12] Stopsack, K. H., Mucci, L. A., Antonarakis, E. S., Nelson, P. S., & Kantoff, P. W. (2020). TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or opportunity for intervention?. *Cancer Discovery*, 10, 779.
- [13] Millet, J. K., & Whittaker, G. R. (2015). Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res.*, 202, 120–134.
- [14] Richardson, P., Griffin, I., Tucker, C., Smith, D., Oechsle, O., Phelan, A., Rawling, M., Savory, E., & Stebbing, J. (2019). Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory

- disease. *Lancet*, 395 (10223), e30– e31. DO I: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
- [15] Kang, Y.-L., Chou, Y. Y., Rothlauf, P. W., Liu, Z., Piccinotti, S., Soh, T. K., & Cureton, D. (2020). Inhibition of PIKfyve kinase prevents infection by EBOV and SARS-CoV-2. *bioRxiv Preprint*, 04.21.053058. Truy cập ngày 30/5/2020.
- [16] Haffizulla, J., Hartman, A., Hoppers, M., Resnick, H., Samudrala, S., Ginocchio, C., Bardin, M., & Rossignol, J.-F. (2014). Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Infect. Dis.*, 14 (7), 609– 618.
- [17] Behrens, E. M., & Koretzky, G. A. (2017). Review: Cytokine storm syndrome: Looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheumatol*, 69 (6), 1135–1143.
- [18] Shimabukuro-Vornhagen, A., Godel, P., Subklewe, M., Stemmler, H. J., Schlosser, H. A., Schlaak, M., & Kochanek, M. (2018). Cytokine release syndrome. *J. Immunother.Cancer*, 6 (1), 56.
- [19] Li, N., Zhao, D., Kirschbaum, M., Zhang, C., Lin, C. L., Todorov, I., Kandeel, F., Forman, S., & Zeng, D. (2008). HDAC inhibitor reduces cytokine storm and facilitates induction of chimerism that reverses lupus in anti-CD3 conditioning regimen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 105 (12), 4796– 4801.
- [20] Zhao, J., Li, K., Wohlford-Lenane, C., Agnihothram, S. S., Fett, C., Zhao, J., & Gale, M. J. (2014). Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 111 (13), 4970– 4975.
- [21] Dyall, J., Coleman, C. M., Hart, B. J., Venkataraman, T., Holbrook, M. R., Kindrachuk, J., & Johnson, R. F. (2014). Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrob. Chemother*, 58 (8), 4885– 4893.
- [22] Kindrachuk, J., Ork, B., Hart, B. J., Mazur, S., Holbrook, M. R., Frieman, M. B., Traynor, D. (2015). Antiviral potential of ERK/MAPK and PI3K/AKT/mTOR signaling modulation for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection as identified by temporal kinome analysis. *Antimicrob. Agents Chemother*, 59 (2), 1088– 1099.
- [23] Hart, B. J., Dyall, J., Postnikova, E., Zhou, H., Kindrachuk, J., Johnson, R. F., & Olinger, G. (2014). Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J. Gen. Virol.*, 95 (3), 571– 577.
- [24] Banerji, A., Wickner, P.G., Saff, R., Stone Jr, C.A., Robinson, L.B., & Long, A.A., et al. (2021). mRNA Vaccines to Prevent Covid-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice*, Vol. 9, No. 4, 2021, pp. 1423-1437.
- [25] Aarntzen, E.H., Schreiber, G., Bol, K., Lesterhuis, W.J., Croockewit, A.J., & De Wilt, J.H., et al. (2012). Vaccination with Mrna-Electroporated Dendritic Cells Induces Robust Tumor Antigen-Specific Cd4+ and Cd8+ T Cells Responses in Stage Iii and Iv Melanoma Patients. *Clinical Cancer Research*, Vol. 18, No. 19, 2012, pp. 5460-5470.
- [26] Pardi, N., Hogan, M.J., Porter, F.W., & Weissman, D. (2018). mRNA Vaccines - A New Era in Vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 17, No. 4, 2018, pp. 261-279.
- [27] <https://www.Fda.Gov/Emergency-Preparednessand-Response/Coronavirus-Disease-2019-Covid19/ Covid -19 - Vaccines>. Truy cập ngày 15/12/2021.
- [28] Elfiky, A. A. (2020). Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci.*, 253, 117592.