



## Review Article

### Protein Drugs

Nguyen Hue Linh<sup>1</sup>, Pham Thi Minh Hue<sup>2,\*</sup>, Nguyen Thi Thanh Binh<sup>3</sup>,  
Bui Thanh Tung<sup>3</sup>, Nguyen Thi Hai Yen<sup>3</sup>, Nguyen Thanh Hai<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University College Cork School of Pharmacy, College Road, Cork City, Ireland

<sup>2</sup>Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

<sup>3</sup>VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

Received 06 September 2022

Revised 08 September 2022; Accepted 08 September 2022

**Abstract:** To serve health care, up to now, sciences have successfully developed many drugs with different effects. In general, in terms of chemical structure and effect characteristics, medicine can be classified into groups including inorganic drugs, small-molecule organic drugs, protein drugs (macromolecules), and recently a new group of drugs has been formed, separate from the protein drug class, which is the RNA drugs. In terms of pharmacological effects, in general, the mechanisms of protein drugs and small-molecule organic drugs do not differ too much because they all act at a particular stage related to pathological manifestations.

Protein drugs in the process of development have gone through many different stages, with different origins, from extraction and isolation from living tissues at an early stage to biosynthesis by recombinant technology and other modern biotechnology methods. To date, most of the proteins used in medicine have been produced through recombinant pathways, possibly through different semisynthetic steps to give the molecules more superior drug properties. Therefore, the group of protein drugs has an additional new name, biopharmaceuticals, to indicate their synthetic origin by biological methods.

The research, development, and application of protein drugs into clinical practice are of great significance, helping to enhance the ability of medicine to control and treat many difficult-to-treat diseases today, bringing many opportunities to have good health for people.

**Keywords:** Protein drugs, RNA drugs, Biopharmaceuticals, Inorganic drugs, Small-molecule organic drugs, Drug development, Cytokine, Enzyme, Hormone peptide, Stem cell, Recombinant technology, Biosimilar.

\* Corresponding author.

E-mail address: hueptm@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4436>

## Nhóm thuốc Protein

Nguyễn Huệ Linh<sup>1</sup>, Phạm Thị Minh Huệ<sup>2,\*</sup>, Nguyễn Thị Thanh Bình<sup>3</sup>,  
Bùi Thanh Tùng<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Hải Yến<sup>3</sup>, Nguyễn Thanh Hải<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Trường Dược Đại học UCC, Đường College, Thành phố Cork, Ai Len

<sup>2</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 06 tháng 9 năm 2022

Chỉnh sửa ngày 08 tháng 9 năm 2022; Chấp nhận đăng ngày 08 tháng 9 năm 2022

**Tóm tắt:** Đến nay, để phục vụ cho công tác chăm sóc sức khỏe, khoa học đã phát triển thành công nhiều loại thuốc với các tác dụng khác nhau. Nhìn chung, về cấu trúc hóa học và đặc điểm tác dụng, thuốc có thể được phân thành các nhóm gồm: thuốc vô cơ, thuốc hữu cơ phân tử nhỏ, thuốc protein (đại phân tử), và gần đây một nhóm mới đã được hình thành, tách khỏi thuốc protein, đó là nhóm thuốc RNA. Về tác dụng dược lý, thuốc protein và thuốc hữu cơ phân tử nhỏ không khác nhau nhiều về cơ chế, chúng đều tác dụng đến một giai đoạn nhất định, liên quan đến quá trình bệnh lý.

Thuốc protein trong quá trình phát triển đã trải qua nhiều giai đoạn khác nhau, có nguồn gốc khác nhau, từ tách chiết, phân lập từ các mô sống ở giai đoạn đầu, cho đến sinh tổng hợp nhờ công nghệ tái tổ hợp và các phương pháp hiện đại khác của công nghệ sinh học. Tới nay, các protein sử dụng làm thuốc hầu hết được sản xuất qua con đường tái tổ hợp, có thể qua các bước bán tổng hợp, gắn thêm các cấu trúc làm cho các phân tử có các đặc tính ưu việt hơn để làm thuốc. Chính vì thế nhóm thuốc protein có thêm tên mới là dược phẩm sinh học/thuốc sinh học/sinh dược phẩm (biopharmaceuticals) để chỉ nguồn gốc tổng hợp bằng các phương pháp sinh học của chúng.

Các thóc protein đang phát triển nhanh, nhưng về cơ bản vẫn theo các cách tương tự như các nhóm thuốc khác. Việc nghiên cứu phát triển và ứng dụng nhóm thuốc protein vào thực tiễn điều trị có ý nghĩa quan trọng, giúp tăng cường khả năng của y học trong việc kiểm soát và điều trị nhiều loại bệnh khó chữa hiện nay, mang lại nhiều cơ hội có sức khỏe tốt cho con người.

**Từ khóa:** Thuốc Protein, Thuốc RNA, dược phẩm sinh học, thuốc sinh học, sinh dược phẩm, Thuốc vô cơ, Thuốc hữu cơ phân tử nhỏ, Nghiên cứu phát triển thuốc, Cytokine, Enzyme, Hormone peptide, Tế bào gốc, Công nghệ tái tổ hợp, Tương tự sinh học.

### 1. Giới thiệu

Cho tới thời điểm hiện tại, để phục vụ cho mục tiêu chăm sóc sức khỏe, khoa học đã phát triển thành công nhiều loại thuốc có tác dụng khác nhau. Về cấu trúc và đặc điểm tác dụng, các thuốc có thể được phân thành các nhóm gồm:

nhóm thuốc vô cơ, nhóm thuốc hữu cơ phân tử nhỏ, nhóm thuốc protein (đại phân tử), và mới đây đã hình thành một nhóm mới tách ra từ thuốc protein, đó là nhóm thuốc RNA.

Về mặt tác dụng dược lý, nhìn chung nhóm thuốc protein và các thuốc hữu cơ phân tử nhỏ không có sự khác nhau quá nhiều, chúng đều tác

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: hueptm@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4436>

dụng vào một giai đoạn nào đó có liên quan đến biểu hiện bệnh lý [1, 2].

Thuốc protein trong quá trình phát triển đã trải qua nhiều giai đoạn khác nhau, có nguồn gốc khác nhau, từ tách chiết, phân lập từ các mô sống ở giai đoạn đầu, cho đến sinh tổng hợp nhờ công nghệ tái tổ hợp và các phương pháp hiện đại khác của công nghệ sinh học. Tới nay, các protein sử dụng làm thuốc hầu hết được sản xuất qua con đường tái tổ hợp, có thể qua các bước bán tổng hợp khác nhau để cho các phân tử có các đặc tính ưu việt hơn để làm thuốc. Chính vì thế nhóm thuốc protein có thêm tên mới là dược phẩm sinh học/thuốc sinh học/sinh dược phẩm (biopharmaceuticals) để chỉ nguồn gốc tổng hợp bằng các phương pháp sinh học của chúng [1, 3].

## 2. Khái niệm

Thuốc protein (có thể còn được gọi là dược phẩm sinh học/thuốc sinh học/sinh dược phẩm) là các protein đại phân tử, phức tạp, có nguồn gốc từ các tế bào sống được sử dụng cho mục đích chẩn đoán, phòng bệnh, điều trị bệnh hoặc nâng cao thể chất của cơ thể. Việc sản xuất các protein sử dụng làm thuốc đã được triển khai trên quy mô lớn, chủ yếu nhờ các tiến bộ của công nghệ sinh học đặc biệt công nghệ tái tổ hợp. Các hệ thống sản xuất bằng phương pháp sinh tổng hợp, thường sử dụng các tế bào động vật có vú, nấm men, tế bào côn trùng và vi khuẩn. Việc lựa chọn loại tế bào để sinh tổng hợp trong sản xuất phụ thuộc vào bản chất của protein cần có. Hiện tại chưa có định nghĩa khoa học chính xác về nhóm thuốc protein [1, 3, 4].

Thuốc protein hiện đại đầu tiên được FDA phê duyệt, sử dụng trong điều trị, là insulin “người” sinh tổng hợp sản xuất bằng công nghệ DNA tái tổ hợp vào năm 1982. Trước đó, insulin được các nhà khoa học tách chiết thành công từ mô động vật vào năm 1921, năm 1922 được sử dụng lần đầu để điều trị tiểu đường, năm 1923 Frederick Grant Banting và John James Rickard Macleod được trao giải Nobel cho phát hiện quan trọng đó.

Vào cuối những năm 1990, những tiến bộ công nghệ đã tạo ra một cuộc cách mạng trong

việc sản xuất các thuốc protein như công nghệ DNA tái tổ hợp và công nghệ hybridoma. Các thuốc protein đã tạo ra một cuộc cách mạng trong việc điều trị nhiều bệnh như tiểu đường, rối loạn ác tính, v.v ... Hàng trăm loại thuốc sản xuất bằng công nghệ sinh học (insulin người, interferon, hormone tăng trưởng người và kháng thể đơn dòng ...) hiện đang được lưu hành trên khắp thế giới. Thị trường thuốc protein đang phát triển với tốc độ ngày càng cao. Trong tương lai, dự báo thị trường sẽ có sự chuyển đổi đáng kể sang sử dụng các thuốc protein [1, 5].

## 3. Quá trình phát triển thuốc protein

Các loại thuốc protein tách chiết từ các sản phẩm tự nhiên có lịch sử sử dụng và phát triển cùng với sự ra đời của y dược học hiện đại. Có nghĩa là nhóm thuốc này đã được hình thành từ giai đoạn rất sớm của y học [1]. Một ví dụ điển hình của thuốc protein là việc sử dụng vẩy nốt phỏng đậu mùa, làm khô tự nhiên, tán bột và thổi vào mũi trẻ em để “chủng ngừa” trong kinh nghiệm dân gian phương Đông [6]. Bên cạnh đó, nhiều chế phẩm thuốc protein sử dụng qua đường tiêm đã được sử dụng từ lâu trong thực hành y khoa như: truyền máu, huyết tương và các sản phẩm có nguồn gốc từ huyết tương; yếu tố đông máu VIII, chất chiết xuất từ các mô sống (hormone); vaccine; các chế phẩm để chủng ngừa và nhiều loại khác,... [1].

Tới nay, nhóm thuốc protein đang phát triển rất nhanh, có nguồn gốc từ các công nghệ tái tổ hợp và nguồn gốc tự nhiên khác. Mặc dù công nghệ tái tổ hợp để sản xuất protein ngày càng hoàn thiện, nhưng các thuốc protein có nguồn gốc tự nhiên vẫn đóng một vai trò quan trọng, do nó được phát minh một cách tự nhiên trong quá trình nghiên cứu phát triển thuốc mới. Tuy nhiên do tính thuận lợi và chi phí phù hợp, công nghệ tái tổ hợp chắc chắn sẽ tham gia nhiều hơn để tổng hợp các nguyên liệu protein sử dụng làm thuốc sau giai đoạn phát minh để triển khai sản xuất công nghiệp. Một số thuốc protein có tính phức tạp cao, sẽ vẫn dựa vào nguồn gốc tự nhiên như máu và các sản phẩm từ máu [4, 5].

Thuốc protein có phạm vi sử dụng rộng, chúng được ứng dụng trong hầu hết các chỉ định điều trị chính trong y học. Bên cạnh việc sử dụng các protein người để làm thuốc, các protein không có nguồn gốc người cũng được nghiên cứu nhiều. Có thể nhận thấy, nhóm thuốc protein đã phát triển và hình thành nhiều thế hệ, từ giai đoạn đầu với thuốc protein thế hệ thứ nhất là các protein tự thân “người” tách chiết, đến thế hệ thứ hai là các protein tương tự (analog) và hiện nay các phân tử đã được thiết kế để tối ưu hoá về tác dụng, về đặc tính miễn dịch, về dược động học và độ ổn định, ngày càng xuất hiện nhiều [2, 7]. Nhiều công nghệ mới đã xuất hiện, thế hệ các dẫn chất protein biến đổi đã và đang được phát triển nhanh, để tăng tác dụng và giảm các tác dụng bất lợi mà các protein tự nhiên không có được.

Thuốc protein không phải là nhóm thuốc mới. Chúng luôn được sử dụng trong điều trị bệnh từ xa xưa, mặc dù tiêu chuẩn chất lượng của chúng đôi khi vẫn còn nhiều vấn đề cần cải tiến, do các khó khăn trong quá trình sản xuất. Vấn đề nghiên cứu đánh giá tương tự sinh học (biosimilar) trong quá trình phát triển cũng vẫn còn nhiều khó khăn, Nhưng từ khi xuất hiện công nghệ tái tổ hợp, đã không chỉ làm tăng đáng kể khả năng phát triển con đường sinh tổng hợp

protein mà còn giúp lý giải và hiểu biết rõ hơn con đường tác dụng của thuốc thông qua các kỹ thuật di truyền [1, 4].

#### 4. Thuốc protein và thuốc hóa học phân tử nhỏ

Thuốc protein về cơ bản khác với các loại thuốc hóa học phân tử nhỏ ở một số đặc điểm (Bảng 1). Sự khác biệt cơ bản và rõ nhất là về kích thước trung bình của phân tử. Các thuốc phân tử nhỏ, ví dụ như aspirin, có kích thước phân tử nhỏ (khối lượng phân tử 180 Da), trong khi đó thuốc protein là các đại phân tử phức tạp, lớn hơn hàng trăm lần (ví dụ: interferon beta, khối lượng phân tử 19.000 Da). Do cấu trúc lớn và phức tạp, vì thế thuốc protein có nhiều tiềm ẩn về sự không đồng nhất hơn so với thuốc phân tử nhỏ. Phần lớn các thuốc protein có nguồn gốc từ các dạng tổ chức sống, quy trình sản xuất và hồ sơ an toàn, hiệu quả điều trị của chúng cũng có những điểm khác so với các nhóm khác.

Xét về các loại bệnh mà các nhóm thuốc sử dụng để điều trị, nhận thấy không có sự khác biệt rõ ràng về mức độ đơn giản hay phức tạp của các bệnh được điều trị bằng thuốc hữu cơ phân tử nhỏ và thuốc protein [1, 8].

Bảng 1. So sánh đặc tính thuốc phân tử nhỏ và thuốc protein

Thuốc phân tử nhỏ	Thuốc protein
Đa tác dụng;	Tác dụng đặc hiệu;
Tác dụng ngắn;	Tác dụng kéo dài;
Không gây phản ứng miễn dịch;	Gây phản ứng miễn dịch, dị ứng;
Tác dụng không phụ thuộc loài;	Tác dụng phụ thuộc loài;
Khối lượng phân tử nhỏ;	Khối lượng phân tử lớn;
Bền vững;	Không bền với nhiệt, và các yếu tố khác;
Có thể sử dụng đường uống;	Sử dụng đường tiêm;
Tự sử dụng thuận lợi.	Cần được giám sát trong cơ sở y tế.

#### 5. Phân loại thuốc protein

Thuốc protein đang được nghiên cứu phát triển để chống lại nhiều loại bệnh hiểm nghèo như bệnh ung thư, nhiễm virus, tiểu đường, viêm gan và bệnh đa xơ cứng. Về mặt bản chất cấu trúc và tác dụng, chúng có thể được phân nhóm

thành nhiều nhóm khác nhau như: i) Cytokine; ii) Enzyme; iii) Hormone; iv) Yếu tố đông máu; v) Vaccine; vi) Kháng thể đơn dòng; vii) Liệu pháp tế bào; viii) Thuốc kháng huyết thanh; ix) Liệu pháp peptide; và x) Các thuốc antisense (đã tách ra để hình thành nhóm thuốc RNA).

Ngoài ra có thể phân loại thuốc protein theo các cách khác nữa như:

- Về mặt tác dụng có thể phân thành các nhóm như: i) Phòng bệnh; ii) Tăng cường miễn dịch; iii) Điều trị; iv) KIT, TEST chẩn đoán; v) Thực phẩm chức năng; và vi) Mỹ phẩm.

Hoặc thành các nhóm như: Vaccine, probiotics, chế phẩm miễn dịch, protein trị liệu, sinh phẩm chẩn đoán.

- Về nguồn gốc có thể chia thành các nhóm như: Chế phẩm chứa vi sinh vật hoặc sản phẩm của vi sinh vật, máu hoặc sản phẩm từ máu, các protein trị liệu, tế bào (mô) động vật hoặc người, kháng thể đơn dòng [2, 9].

### 5.1. Cytokine

Cytokine là một nhóm protein được cơ thể sản xuất, chịu trách nhiệm duy trì thông tin giữa các tế bào của hệ thống miễn dịch, tế bào tạo máu

và các loại tế bào khác. Chúng đóng một vai trò quan trọng trong các bệnh khác nhau, đặc biệt là trong việc thúc đẩy và kéo dài tình trạng viêm (một số ví dụ trong Bảng 2).

Sản xuất cytokine là một phản ứng của cơ thể trong trạng thái bệnh lý để khôi phục lại cân bằng nội môi. Như vậy, cytokine được ứng dụng làm thuốc theo hai cách khác nhau:

- Cung cấp chính các cytokine cần thiết để hỗ trợ phản ứng của cơ thể (liệu pháp chủ vận).

- Trong các trường hợp khác, biểu hiện của bệnh là kết quả của việc sản xuất quá mức các cytokine, khi đó sử dụng các chất đối kháng cytokine làm thuốc điều trị.

Ngoài ra các cytokine còn có thể có nhiều tiềm năng ứng dụng như một phương pháp điều trị ung thư, đặc biệt là để hỗ trợ phục hồi các quần thể tế bào máu sau khi hóa trị hoặc xạ trị [9, 10].

Bảng 2. Một số thuốc protein thuộc nhóm cytokine [11]

STT	Thuốc	Đặc điểm, sử dụng
1	Pegfilgrastim	Một yếu tố kích thích quần thể bạch cầu hạt của người, tái tổ hợp, được sử dụng để kích thích sản xuất bạch cầu trung tính và ngăn ngừa sốt giảm bạch cầu hoặc nhiễm trùng sau khi hóa trị liệu ức chế tủy.
2	Anakinra	Một dạng tái tổ hợp của chất đối kháng thụ thể interleukin-1 ở người, được sử dụng trong điều trị viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm đa hệ thống khởi phát ở trẻ sơ sinh và thiếu hụt chất đối kháng thụ thể interleukin-1 (DIRA).
3	Emfilermin	Được thử nghiệm để sử dụng/điều trị các tác dụng phụ của hóa trị liệu đối với sức khỏe sinh sản và vô sinh.
4	Denileukin diftitox	Một protein gây độc tế bào, tái tổ hợp dựa trên sự kết hợp của các mảnh độc tố bạch hầu và interleukin-2, được sử dụng để điều trị ung thư tế bào T ở da bằng cách tác động vào mục tiêu thụ thể interleukin-2.
5	Peginterferon alfa-2a	Một dạng interferon tái tổ hợp của người đã được sửa đổi, được sử dụng để kích thích phản ứng kháng virus tự nhiên trong điều trị virus viêm gan B và C.
6	Interferon alfa-n1	Một dạng interferon của người, được sử dụng để kích thích phản ứng kháng virus bẩm sinh trong điều trị mụn cóc sinh dục do virus u nhú ở người.
7	Erythropoietin	Một dạng tái tổ hợp của erythropoietin người, được sử dụng để tăng sự biệt hóa của tế bào gốc máu thành tế bào hồng cầu trong điều trị thiếu máu.

### 5.2. Enzyme

Enzyme là những protein phức tạp có khả năng tạo ra một sự thay đổi hóa học cụ thể trong cấu trúc các chất khác mà không bị thay đổi chính nó. Enzyme được sử dụng làm thuốc có hai

đặc điểm quan trọng giúp phân biệt chúng với các loại thuốc khác:

- Các enzyme thường có ái lực và tính đặc hiệu cao khi liên kết và tác động với các mục tiêu.

- Các enzyme có khả năng xúc tác và chuyển đổi nhiều cấu trúc phân tử mục tiêu thành các sản phẩm mong muốn.

Hai đặc tính này làm cho các loại thuốc enzyme đặc hiệu và tác dụng mạnh trong điều trị

mà các thuốc phân tử nhỏ không giải quyết được [9, 12]. Một số thuốc enzyme được nêu trong Bảng 3.

Bảng 3. Một số thuốc enzyme [11]

STT	Thuốc	Đặc điểm, sử dụng
1	Alteplase	Một dạng tái tổ hợp của chất hoạt hóa plasminogen mô người, được sử dụng trong điều trị cấp cứu nhồi máu cơ tim, đột quỵ do thiếu máu cục bộ và nghẽn tắc phổi.
2	Urokinase	Một dạng urokinase khối lượng phân tử thấp của người, được sử dụng để điều trị tắc nghẽn phổi và nhồi máu cơ tim cũng như để làm sạch tĩnh mạch.
3	Anistreplase	Một dạng chất hoạt hóa plasminogen mô người, tái tổ hợp, được sử dụng trong điều trị cấp cứu nhồi máu cơ tim và nghẽn tắc phổi.
4	Collagenase clostridium histolyticum	Một loại enzyme collagenase được sử dụng để thúc đẩy quá trình tiêu mô hoại tử ở vết bỏng và vết loét da cũng như để điều trị chứng co cứng Dupuytren và bệnh Peyronie.
5	Hyaluronidase (ovine)	Một dạng của enzym hyaluronidase cừu, được sử dụng hỗ trợ trong liệu pháp bù nước dưới da và để tăng sự hấp thụ của các loại thuốc khác và các chất tạo hình ảnh phóng xạ.
6	Streptokinase	Một protein vi khuẩn, tiêu sợi huyết, được sử dụng để phá vỡ huyết khối trong nhồi máu cơ tim, tắc nghẽn phổi và huyết khối tĩnh mạch.
7	Agalsidase beta	Một alpha-galactosidase ở người, tái tổ hợp, được chỉ định để điều trị bệnh Fabry, một chứng thiếu hụt di truyền trong enzym dẫn đến tích tụ globotriaosylceramide.

Bảng 4. Một số thuốc hormone peptide [11]

STT	Thuốc	Đặc điểm, sử dụng
1	Sermorelin	Để điều trị chứng lùn, ngăn ngừa giảm cân do HIV gây ra.
2	Goserelin	Một chất tổng hợp tương tự hormone luteinizing, được sử dụng để điều trị ung thư vú và ung thư tuyến tiền liệt do làm giảm tiết gonadotropins từ tuyến yên.
3	Insulin human	Một dạng tái tổ hợp của insulin người, được sử dụng để kiểm soát sự tăng đường huyết trong bệnh đái tháo đường.
4	Desmopressin	Một chất tổng hợp tương tự vasopressin, được sử dụng để giảm bài tiết nước qua thận trong bệnh đái tháo nhạt và đái đêm.
5	Glucagon	Một dạng glucagon tái tổ hợp, được sử dụng để điều trị hạ đường huyết trong bệnh đái tháo đường.
6	Insulin lispro	Một dạng insulin tác dụng nhanh đã được sửa đổi, sử dụng để kiểm soát sự tăng đường huyết trong bệnh đái tháo đường.
7	Somatotropin	Một loại hormone tăng trưởng người, tái tổ hợp, được sử dụng như liệu pháp thay thế trong các tình trạng khác nhau của sự suy giảm tốc độ tăng trưởng, thiếu hụt hormone tăng trưởng và suy nhược ở trẻ em và người lớn.

### 5.3. Hormone peptide

Thuốc hormone peptide chiếm một vị trí quan trọng trong dược phẩm hiện đại. Chúng rất

đa dạng, từ lisinopril dipeptide đã được sửa đổi (tác nhân hạ huyết áp) đến insulin (loại thuốc không thể thay thế để điều trị bệnh tiểu đường type I). Hormone peptide là những chất điều hòa

quan trọng đối với hoạt động của gần như tất cả các sinh vật sống, bắt đầu từ động vật nguyên sinh. Các hợp chất này là các phân tử tín hiệu cho nhiều chức năng sinh lý, do đó, chúng có thể điều chỉnh một loạt các quá trình sinh học của sinh vật. Trước đó, hormone peptide thường được sử dụng cho liệu pháp thay thế nội tiết tố để khôi phục trong trường hợp cơ thể giảm hoặc ngừng tiết. Ngày nay, phạm vi ứng dụng rộng hơn nhiều [9, 13]. Một số thuốc hormone peptide được trình bày trên Bảng 4.

#### 5.4. Các yếu tố đông máu

Có khoảng 30 chất khác nhau được tìm thấy có ảnh hưởng đến quá trình đông máu. Máu có thể đông được hay không, phụ thuộc vào hai nhóm chất:

- Các chất gây đông máu - làm tăng nhanh sự đông máu.

- Các chất chống đông - ức chế sự đông máu.

Các yếu tố đông máu là bất kỳ yếu tố nào trong máu cần thiết cho quá trình đông máu [9, 14]. Các yếu tố đông máu được sử dụng làm thuốc được nêu trong Bảng 5.

Bảng 5. Một yếu tố đông máu làm thuốc [11]

STT	Thuốc	Đặc điểm
1	Coagulation factor VIIa Recombinant Human	Yếu tố đông máu ở người, tái tổ hợp, được sử dụng để điều trị bệnh ưa chảy máu A và B.
2	Von Willebrand factor human	Yếu tố đông máu, được sử dụng để điều trị các đợt chảy máu trong bệnh von Willebrand và bệnh ưa chảy máu A.
3	Coagulation factor X human	Yếu tố đông máu, được sử dụng để điều trị thiếu yếu tố X để kiểm soát chảy máu.
4	Antihemophilic factor, human recombinant	Yếu tố đông máu tái tổ hợp, được sử dụng để điều trị bệnh ưa chảy máu A, bệnh von Willebrand và thiếu hụt yếu tố XIII.
5	Antihemophilic factor human	Liệu pháp thay thế yếu tố VIII, được sử dụng để điều trị bệnh ưa chảy máu A.
6	Trenonacog alfa	Yếu tố đông máu ở người IX, được sản xuất trong tế bào CHO.

#### 5.5. Vaccine

Vaccine là những vi sinh vật đã được làm bất hoạt, một phần của vi sinh vật, hoặc yếu tố di truyền (mRNA) có thể được sử dụng để kích thích sức đề kháng của cơ thể người đối với các bệnh cụ thể cũng như để kích thích phản ứng miễn dịch [9].

Một số vaccine đã được phát triển có thể lấy làm ví dụ như: virus phòng bệnh đậu mùa, vaccine phòng bại liệt, vaccine phòng dại, vaccine phòng uốn ván, vaccine phòng COVID-19,...

#### 5.6. Kháng thể đơn dòng

Các phân tử immunoglobulin (kháng thể) là thành phần đa chức năng của hệ thống miễn dịch. Các kháng thể tạo điều kiện thuận lợi cho nhiều phản ứng tế bào và dịch thể đối với nhiều loại

kháng nguyên, bao gồm cả kháng nguyên của vật chủ và các chất lạ.

Hầu hết các kháng thể được tạo ra như một phần của phản ứng miễn dịch bình thường là đa dòng, có nghĩa là chúng được tạo ra bởi một số tế bào lympho B riêng biệt, và kết quả là chúng có một đặc tính hơi khác nhau đối với kháng nguyên đích. Tuy nhiên, có thể tạo ra một lượng lớn kháng thể đơn dòng từ một dòng tế bào B.

Kể từ năm 1985, khoảng 100 kháng thể đơn dòng (mAbs) đã được phê duyệt làm thuốc. Các mAbs có sẵn có khả năng bất hoạt một số lượng lớn các kháng nguyên, được sử dụng để điều trị các bệnh miễn dịch, đảo ngược tác dụng của thuốc và điều trị ung thư. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), cho biết tới năm 2017 hơn 500 tên mAb đã được cấp phép [9, 15]. Một số thuốc kháng thể đơn dòng được ví dụ ở Bảng 6.

Bảng 6. Một số thuốc kháng thể đơn dòng [11]

STT	Thuốc	Đặc điểm, sử dụng
1	Belimumab	Ức chế đặc hiệu kích thích tế bào lympho B (BLyS) được sử dụng để điều trị lupus ban đỏ hệ thống và viêm thận lupus, tác động như một liệu pháp bổ sung.
2	Galcanzumab	Chất đối kháng peptide liên quan đến gen calcitonin, được sử dụng để ngăn ngừa chứng đau nửa đầu và điều trị chứng đau đầu từng cơn.
3	Erenumab	Chất đối kháng peptide liên quan đến gen calcitonin, được sử dụng để ngăn ngừa chứng đau nửa đầu.
4	Tafasitamab	Một kháng thể đơn dòng phân giải tế bào hướng CD19, được sử dụng để điều trị các khối u ác tính tế bào B.
5	Ocrelizumab	Một kháng thể đơn dòng đặc hiệu CD20, được sử dụng để điều trị bệnh đa xơ cứng tái phát.
6	Moxetumomab pasudotox	Kháng thể đặc hiệu CD22, được liên hợp với ngoại độc tố, được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu tế bào lông tái phát hoặc khó chữa ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng chất tương tự nucleoside purin và phương pháp điều trị khác.
7	Brentuximab vedotin	Thuốc kết hợp kháng thể hướng CD30 được sử dụng để điều trị các loại ung thư hạch.

### 5.7. Tế bào

Liệu pháp tế bào mô tả quá trình đưa các tế bào mới vào mô để điều trị bệnh. Một số liệu pháp tế bào gốc đang được nghiên cứu sử dụng để điều trị bệnh ngày nay. Một số thành tựu đã đạt được phải kể đến như liệu pháp ghép tế bào tủy xương (tế bào gốc máu), cấy ghép tế bào gốc máu ngoại vi, và ghép tế bào gốc máu cuống rốn. Cấy ghép tế bào gốc máu dây rốn ít bị đào thải hơn so với tế bào gốc từ tủy xương hoặc máu ngoại vi. Liệu pháp tế bào gốc nổi tiếng nhất cho đến nay là cấy ghép tủy xương, được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu và các loại ung thư khác, cũng như các rối loạn máu khác nhau (giải thưởng Nobel, 1990).

Y học tái tạo đang phát triển nhanh trong thời gian gần đây, tập trung nghiên cứu sử dụng tế bào gốc, ứng dụng kỹ thuật mô và liệu pháp gen nhằm vào việc sửa chữa, thay thế và tái tạo tế bào, mô hoặc cơ quan để phục hồi chức năng bị tổn thương do bệnh tật. Các liệu pháp, công cụ và mục tiêu của y học tái tạo, dựa trên tế bào gốc chắc chắn sẽ mang lại nhiều thành tựu trong tương lai.

Phương pháp điều trị bằng tế bào gốc được nhiều nhà nghiên cứu y học tin rằng có khả năng thay đổi cơ cấu bệnh tật của con người và giảm

bớt các tình trạng bệnh lý mà y học đang gặp khó khăn hiện nay. Khả năng tự đổi mới của tế bào gốc và tạo ra các thế hệ tiếp theo có thể biệt hóa, mang lại tiềm năng lớn để nuôi cấy các mô có thể thay thế các mô bị bệnh và bị tổn thương trong cơ thể, mà không có nguy cơ bị đào thải và tác dụng phụ. Phương pháp điều trị tế bào gốc hiện nay, ngoài cấy ghép tủy xương, hầu hết vẫn còn đang thử nghiệm và/hoặc quá tốn kém, nhưng các nhà khoa học dự đoán một ngày nào đó có thể sử dụng các công nghệ bắt nguồn từ nghiên cứu tế bào gốc phôi và tế bào gốc mô trưởng thành để điều trị ung thư, đái tháo đường typ 1, Parkinson, bệnh Huntington, bệnh Celiac, suy tim, tổn thương cơ, rối loạn thần kinh, cùng với nhiều bệnh khác [16-18].

### 5.8. Kháng huyết thanh

Thuốc kháng huyết thanh (hay huyết thanh miễn dịch, globulin miễn dịch, immunoglobulin) là một lượng kháng thể có nguồn gốc từ máu người hoặc động vật, giúp cho cơ thể có kháng thể để tự phòng chống bệnh tật. Kháng huyết thanh có thể được sử dụng để phòng tránh, điều trị bệnh, điều trị phối hợp và điều trị thay thế để chống lại các căn bệnh nguy hiểm, nhất là những căn bệnh truyền nhiễm, giải độc. Trong nhiều trường hợp



kháng huyết thanh có thể cứu sống nhiều người bệnh trong những trường hợp nguy kịch [9].

Một số loại kháng huyết thanh thông dụng như: kháng huyết thanh uốn ván (SAT), kháng huyết thanh nọc rắn, kháng huyết thanh dại, kháng huyết thanh virus viêm gan B,...

### 5.9. Peptit

Phương pháp điều trị bằng peptit đại diện cho một nhóm tác nhân điều trị mới. Hiện tại, mới chỉ có một số peptit kháng khuẩn cation được xem xét lựa chọn trong điều trị, hầu hết cho tác dụng tại chỗ [19]. Nhiều peptit hiện đang ở giai đoạn nghiên cứu tiền lâm sàng hoặc lâm sàng có chứa các acid amin không tự nhiên (axit  $\beta$ -amino hoặc acid amin có cấu hình D) để làm cho chúng hoạt động hơn hoặc ổn định hơn. Các phương pháp bán tổng hợp cũng được phát triển để khắc phục nhược điểm không bền và phân hủy bởi protease, điển hình là sử dụng kỹ thuật PEG hoá (PEGylation). Trong tương lai, các peptit sử dụng làm thuốc chắc chắn sẽ có những bước phát triển nhanh [9, 20, 21].

## 6. Kết luận

Thuốc protein cũng như các nhóm thuốc vô cơ, hữu cơ phân tử nhỏ và thuốc RNA là các sản phẩm được phát triển trong quá trình tìm kiếm các phân tử có tác dụng điều trị bệnh tật. Mặc dù có cấu trúc và tác dụng theo các cơ chế khác nhau nhưng chúng đều tuân theo các nguyên lý tác dụng như nhau và có thể được phát minh theo các con đường tương tự, không quá khác biệt.

Thuốc protein không phải là mới đối với y dược học và trên thực tế đã có hơn một thế kỷ phát triển. Tuy nhiên sự phát triển của công nghệ sinh học đã giúp phát triển thành công nhiều thuốc protein với nhiều thuận lợi hơn so với phương pháp tách chiết từ các nguồn tự nhiên trước đây. Các kỹ thuật di truyền, biểu lộ protein, hoá sinh phân tử, cũng giúp gia tăng hiểu biết về các phương pháp điều trị mới.

Các thuốc protein đang phát triển nhanh, nhưng về cơ bản vẫn theo các cách tương tự như các nhóm thuốc khác. Việc nghiên cứu phát triển

và ứng dụng nhóm thuốc protein vào thực tiễn điều trị có ý nghĩa quan trọng, giúp tăng cường khả năng của y học trong việc kiểm soát và điều trị nhiều loại bệnh khó chữa hiện nay, mang lại nhiều cơ hội có sức khoẻ tốt cho con người.

## Tài liệu tham khảo

- [1] L. Gauci, Proteins in Search of A Disease, Elsevier Science Publishers V (Biomedical Division) The Clinical pharmacology of Biotechnology, M M Reidenberg, Editor, 1991.
- [2] N. H. Linh et al., RNA Drugs, VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences, Vol. 38, No. 1, 2022, pp. 1-10.
- [3] R. A. Rader, (Re) Defining Biopharmaceutical, Nat. Biotechnol, Vol. 26, 2008, pp. 743-751.
- [4] R. Dutton, J. Schärer, Advanced Technologies in Biopharmaceutical Processing, Wiley-Blackwell, 2006.
- [5] Global Bio Pharmaceuticals Market, Cited April 01, 2022 08:20 ET | Source: Vantage Market Research. Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2022/04/01/2414796/0/en/Global-Bio-Pharmaceuticals-Market-is-Set-to-Grow-with-a-Healthy-CAGR-of-9-5-and-to-Reach-a-Value-of-USD-514-50-Billion-Market-Outlook-around-the-Globe-Future-and-Present-Market-Dem.html> (accessed on: September 1<sup>st</sup>, 2022).
- [6] T. M. Koong, N. T. Hải, Drugs to the target, Journal of Pharmacy, Vol. 388, No. 8, 2008, pp. 2-3,17.
- [7] G. Walsh. Second-generation Biopharmaceuticals, Eur. J. Pharm. Biopharm, Vol. 58, 2004, pp. 185-196.
- [8] D. J. A. Crommelin, G. Storm, R. Verrijck, L. D. Leede, W. Jiskoot, W E. Hennink, Shifting Paradigms: Biopharmaceuticals Versus Low Molecular Weight Drugs, Int. J. Pharm, Vol. 266, 2003, pp. 3-16.
- [9] A. V. Gothoskar, S. M. Khangaonkar, Biopharmaceutical Classification of Drugs, Pharm. Rev, Vol. 3, No. 1, 2005.
- [10] H. Schooltink 1, Stefan Rose-John, J Interferon Cytokine Res, Vol. 22, No. 5, 2002, pp. 505-516.
- [11] <https://go.drugbank.com/categories/> (accessed on: September 1<sup>st</sup>, 2022).
- [12] M. Vellard, The Enzyme as Drug: Application of Enzymes as Pharmaceuticals, Curr Opin Biotechnol, Vol. 14, No. 4, 2003, pp. 444-450.
- [13] V. P. Martinovich, K. U. Baradzina, Peptide Hormones in Medicine: A 100-Year History,

- Russian Journal of Bioorganic Chemistry, Vol. 48, 2022, pp. 221-232.
- [14] A. C Weyand, S. W. Pipe, New Therapies for Hemophilia, *Blood*, Vol. 133, No. 5, 2019, pp. 389-398.
- [15] J. P. Manis, MD, Overview of Therapeutic Monoclonal Antibodies, 2022, <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-therapeutic-monoclonal-antibodies> (accessed on: September 1<sup>st</sup>, 2022).
- [16] C. Mason, E. Manzotti, Stem Cell Nations Working Together for A Stem Cell World, *Regener. Med*, Vol. 5, 2010, pp. 1-4.
- [17] I. L. Weissman, Stem Cells: Units of Development, Units of Regeneration, and Units In Evolution, *Cell*, Vol. 100, 2000, pp. 157-689.
- [18] G. C. Gurtner, M. J. Callaghan, M. T. Longaker, Progress and Potential for Regenerative Medicine, *Ann. Rev. Med*, Vol 58, 2007, pp. 299-312.
- [19] M. Muttenthaler et al., Trends in Peptide Drug Discovery *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 20, 2021, pp. 309-325.
- [20] I. Singec, R. Jandial, A. Crain, G. Nikkhah, E. Y. Snyder, The Leading Edge of Stem Cell Therapeutics, *Annu. Rev. Med*, Vol, 58, 2007, pp. 313-328.
- [21] P. C. F. Oyston, M. A. Fox, S. J. Richards, G. C. Clark, Novel Peptide Therapeutics for Treatment of Infections, *J. Med Microbiol*, Vol. 58, 2009, pp. 977-987.