



## Review Article

# RNA 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>, Vu Duc Loi<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 14 February 2022

Revised 15 February 2022; Accepted 15 February 2022

**Abstract:** RNA drugs are a new group of drugs that delivers RNAs or similar structures inside the body to achieve the therapeutic effect. This is a promising direction in drug development to treat serious and rare genetic diseases more specifically and effectively. In reality, the genetic systems and protein synthesis processes of living organisms are extremely complex, so the development of RNA drugs faces many difficulties. To achieve success, many different studies have been carried out to address issues such as finding suitable RNAs, synthesizing similar RNA structures, stabilizing RNA structures, and introducing drugs into targeted cells. Since the first RNA drug was officially approved by the FDA (2004), 10 RNA drugs in total have been approved to date. Among them, two vaccines, appearing at the time when much needed support to cope with the new SARS-CoV-2 variants, were developed using mRNA technology. With these achievements, scientists can have more confidence in the possibilities of evolving a new drug group that is more specific and effective, which is RNA drugs. This review briefly introduces the group of drugs that use RNAs, RNA structural analogs, and RNA biomarkers to develop novel drugs for application in the diagnosis, prevention, and treatment of disease.

**Keywords:** RNA drugs; mRNA; the protein; vaccines; RNA diagnostics; small molecule drugs; RNA target.

\* Corresponding author.

E-mail address: [hueptm@hup.edu.vn](mailto:hueptm@hup.edu.vn)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4388>

# Nhóm thuốc RNA

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>, Vũ Đức Lợi<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>13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Trường Đại học Dược 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 14 tháng 02 năm 2022

Chỉnh sửa ngày 15 tháng 02 năm 2022; Chấp nhận đăng ngày 15 tháng 02 năm 2022

**Tóm tắt:** Thuốc RNA, là một nhóm thuốc mới, sử dụng RNA hoặc các cấu trúc mô phỏng tương tự đưa vào cơ thể cho tác dụng. Đây là một hướng phát triển thuốc có nhiều triển vọng để điều trị một cách đặc hiệu, hiệu quả đối với các bệnh hiểm nghèo, các bệnh do di truyền hiếm gặp. Trên thực tế, hệ thống di truyền và hoạt động tổng hợp protein của sinh giới vô cùng phức tạp, vì vậy việc phát triển thuốc RNA phải đối mặt với những khó khăn lớn. Để thu được thành công, rất nhiều nghiên cứu khác nhau đã và đang được triển khai nhằm giải quyết các nội dung như: tìm ra các loại RNA thích hợp dùng làm thuốc; các phương pháp tổng hợp các cấu trúc đó hoặc cấu trúc tương tự; các phương pháp biến đổi để ổn định các cấu trúc RNA dùng làm thuốc; và các phương pháp bào chế để đưa thuốc vào nội bào cho tác dụng. Kể từ khi thuốc RNA đầu tiên được FDA Mỹ cấp phép sử dụng chính thức (2004), tính đến nay đã có 10 thuốc đã được chấp thuận. Trong số đó phải kể đến hai loại vaccine, ra đời đúng vào giai đoạn nhân loại cần có sự hỗ trợ cao nhất để đương đầu với virus Corona chủng mới, được phát triển bằng công nghệ mRNA. Với các thành tựu đó, các nhà khoa học đã có thêm niềm tin vào các khả năng phát triển một nhóm thuốc mới, đặc hiệu và hiệu quả điều trị cao, đó là thuốc RNA. Bài tổng quan này giới thiệu tóm tắt một nhóm thuốc, sử dụng chính RNA, các cấu trúc tương tự và các thông tin của chỉ dấu sinh học RNA để phát triển các dược phẩm mới sử dụng trong chẩn đoán, phòng bệnh và điều trị.

**Từ khóa:** Thuốc RNA; mRNA; protein; vaccine; chẩn đoán RNA; thuốc phân tử nhỏ; đích tác dụng RNA.

## 1. Mở đầu

DNA và RNA là các phân tử mang thông tin di truyền có vai trò vô cùng quan trọng đối với sinh giới. Cùng với yếu tố môi trường, chúng đóng vai trò quyết định, biểu hiện và duy trì các thuộc tính sinh học cơ bản cho mỗi cá nhân, từng dòng họ và mỗi loài.

Do cùng tham gia với vai trò có tính quyết định tới quá trình biểu sinh, vì thế các nhà khoa

học đã đưa ra nhiều ý tưởng và triển khai nhiều nghiên cứu nhằm mục tiêu sử dụng và tác động vào các yếu tố di truyền để cải thiện và nâng cao sức khỏe cho con người, kiểm soát các tác nhân gây bệnh [1-3],... Tới nay, y học đã thu được một số thành tựu trong hướng này, với khoảng mười loại thuốc RNA và nhiều loại thuốc phân tử nhỏ tác động vào đích RNA đã được cấp phép sử dụng cho người, đã mở ra các con đường nghiên cứu mới, có tính khả thi và triển vọng tốt, đặc

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: hueptm@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4388>

biệt trong hướng phát triển thuốc RNA. Một trong những thành tựu quan trọng trong lĩnh vực dược phẩm theo hướng “thuốc RNA” mới đây, phải kể đến các loại vaccine, ra đời đúng vào giai đoạn nhân loại cần có sự hỗ trợ cao nhất để đương đầu với virus Corona chủng mới. Các vaccine này được phát triển bằng công nghệ mRNA của hãng Pfizer và Moderna (tên ghép của Mode + RNA) [4].

Với các thành tựu đó, các nhà khoa học đã có thêm niềm tin vào các khả năng phát triển một thế hệ thuốc mới, đặc hiệu và hiệu quả điều trị cao, đó là thuốc RNA. Đã và đang có nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được triển khai để đánh giá tính an toàn và hiệu quả; nhiều cải tiến về phương pháp sản xuất đã được phát triển để giảm chi phí và cải thiện tính ổn định; nhiều cách tiếp cận khác nhau đã được đặt ra để phát triển nhóm các thuốc này.

Bài tổng quan này giới thiệu tóm tắt nhóm thuốc mới, sử dụng chính RNA, các cấu trúc tương tự và các thông tin của chỉ dấu sinh học RNA để phát triển các dược phẩm mới sử dụng trong chẩn đoán, phòng bệnh và điều trị. Các thuốc phân tử nhỏ, tác động vào đích RNA, xin được giới thiệu vào dịp khác.

## 2. RNA và tiềm năng phát triển nhóm thuốc RNA

RNA, hay acid ribonucleic, là một phân tử quan trọng bậc nhất với sự sống. RNA được tìm thấy trong mọi tế bào trong cơ thể, và đóng một vai trò quan trọng trong việc duy trì luồng thông tin di truyền của sinh giới. Trên thực tế, các quá trình sinh học liên quan đến RNA đã được đặt vấn đề nghiên cứu từ lâu (1978) nhằm phát triển các công nghệ mới trong chăm sóc sức khỏe. Khác so với DNA, RNA có cấu trúc sợi đơn, đơn giản hơn, dễ dàng giải trình tự và tổng hợp hóa học, và điều quan trọng là tác động vào an toàn hơn so với tác động vào DNA.

Có nhiều loại RNA khác nhau, mang thông tin và không mang thông tin di truyền. Trong số đó có ba loại RNA chính là: RNA thông tin (mRNA), RNA vận chuyển (tRNA) và RNA ribosome (rRNA). Ngoài ra còn hàng chục loại

khác không mang mã di truyền như: RNA vòng (circRNA), RNA nhân nhỏ (snRNA), RNA điều hoà (regulatory RNA), RNA siêu nhỏ (miRNA), RNA can thiệp (siRNA), RNA truyền tin giải cứu (tmRNA), RNA dẫn đường (gRNA),...

Với trường hợp mRNA (messenger RNA), phân tử này đóng một vai trò quan trọng trong quá trình phiên mã DNA. Đây là quá trình tổng hợp protein trong tế bào, liên quan đến việc sao chép thông tin di truyền có trong DNA thành một thông điệp RNA. Vào cuối quá trình phiên mã, mRNA được vận chuyển đến tế bào chất để hoàn thành quá trình tổng hợp. Các protein được sản xuất tại ribosome căn cứ trên thông tin của mRNA. Các quá trình sinh học, nhìn chung vô cùng phức tạp, nhưng có thể nhận thấy mRNA có vai trò trực tiếp, quyết định đối với các protein được sản xuất ra, có nghĩa là quyết định các thành phần sinh học và các mô mà cơ thể cần để hoạt động. Điều này cho thấy khả năng tác động của thuốc RNA là rất lớn, tiềm năng phát triển các thuốc RNA là rất rộng.

RNA cũng giúp các phân tử sinh học khác tìm thấy nhau và giúp mang các protein và RNA khác lại với nhau. Những chức năng này rất quan trọng trong việc quản lý nhiều cấp độ điều hòa gen, bản thân nó cũng quan trọng đối với hoạt động bình thường của cơ thể.

Do RNA có vai trò sinh học quan trọng và các khả năng đa dạng, cũng như nó có cấu tạo là một chuỗi đơn, thuận lợi để giải trình tự, vì thế nó trở thành một công cụ cực kỳ hữu ích trong việc phát triển các công nghệ y sinh gần đây - bao gồm cả chỉnh sửa gen CRISPR [3].

## 3. Các con đường phát triển thuốc RNA

Cho tới nay, có ba cách tiếp cận chính để phát triển thế hệ thuốc RNA, đó là: phát triển vaccine phòng bệnh theo công nghệ mRNA; phát triển công nghệ chẩn đoán RNA; và phát triển các thuốc điều trị RNA. Bước đầu, cả ba hướng đều đã hình thành được các cơ sở lý thuyết cần thiết, đã có nhiều nghiên cứu thực nghiệm được triển khai và đã có một số nghiên cứu lâm sàng và ứng dụng vào thực tế điều trị đáng ghi nhận:

### 3.1. 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 [5].

Thực tế thì các nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng về vaccine theo công nghệ mRNA cho các loại virus khác và thậm chí cả ung thư, đã diễn ra trong hàng chục năm vừa 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 mẽ chống lại virus đó khi bị xâm nhập từ bên ngoài. Vaccine của Pfizer-BioNTech 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 Mỹ phê duyệt để phòng ngừa virus SARS-CoV-2 [6]

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

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 [7, 8].

Có 3 thách thức lớn cần vượt qua trong việc nghiên cứu phát triển các vaccine mRNA là:

- 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.

- 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.

- 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) [9].

Cả ba thách thức này, đang thu hút sự quan tâm của các nhà khoa học và đã hình thành nên nhiều hướng nghiên cứu mới.

### 3.2. Phát triển công nghệ chẩn đoán RNA

RNA cũng đang đóng một vai trò quan trọng trong việc phát triển các công nghệ chẩn đoán mới theo tinh thần nhanh hơn, sớm hơn, chính xác hơn và ít xâm lấn hơn. Nhiều nghiên cứu về các chỉ dấu sinh học trong các mẫu sinh thiết

lông (chỉ sử dụng một mẫu nhỏ chất lỏng của cơ thể, chẳng hạn như máu) ngày càng cho thấy bằng cách xác định mức độ của các RNA xác định có thể giúp chẩn đoán nhiều bệnh ở giai đoạn sớm hơn, chính xác hơn (như ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh và bệnh tim mạch).

Cùng với việc giúp lấy mẫu dễ dàng và ít xâm lấn hơn, xét nghiệm nhờ các chỉ dấu sinh học RNA còn có thêm lợi thế so với các xét nghiệm cần sinh thiết mô và các phương pháp

lấy mẫu khác (như sinh thiết da, nội tạng hoặc xương) là ít đau hơn và ít rủi ro hơn.

Sự kết hợp của các chỉ dấu sinh học RNA cũng có thể được đánh giá đồng thời, cho các thông tin không những tin cậy hơn cho chẩn đoán, mà thậm chí cả dự đoán về sự tiến triển của bệnh và tiên lượng. Tuy nhiên, hiện tại cần triển khai các nghiên cứu quy mô lớn để đánh giá tính phù hợp lâm sàng của các loại công cụ chẩn đoán này [10, 11].

Bảng 2. Đặc tính của các thuốc vô cơ, thuốc hữu cơ phân tử nhỏ, các thuốc đại phân tử protein, và thuốc RNA [3]

Đặc tính	Nhóm thuốc vô cơ	Nhóm thuốc hữu cơ phân tử nhỏ	Nhóm thuốc đại phân tử protein	Nhóm thuốc RNA
Hoá học	Khối lượng phân tử thường nhỏ hơn 200 Dalton (Da); ion hoá.	Khối lượng phân tử thường nhỏ hơn 500 Da; sơ nước.	Khối lượng phân tử thường lớn hơn 100 kDa; mang điện dương/âm/hoặc trung tính.	Khối lượng phân tử thường lớn hơn 7 kDa; mang điện âm.
Đặc điểm dược động học	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hấp thu được qua đường uống;</li> <li>- Phân bố đến tất cả các cơ quan và mô, có thể vào tế bào;</li> <li>- Thường không bị chuyển hóa;</li> <li>- Bài tiết chủ yếu qua nước tiểu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hấp thu được qua đường uống;</li> <li>- Phân bố đến tất cả các cơ quan và mô, có thể vào tế bào;</li> <li>- Chuyển hóa bởi enzyme pha I và II;</li> <li>- Bài tiết chủ yếu qua mật và nước tiểu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Không được hấp thu qua đường uống;</li> <li>- Phân bố chủ yếu trong huyết tương hoặc dịch ngoại bào, không thể vào tế bào;</li> <li>- Di hóa chủ yếu để tạo peptit hoặc acid amin;</li> <li>- Bài tiết hạn chế.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Không được hấp thu qua đường uống;</li> <li>- Phân phối rộng rãi đến thận và gan;</li> <li>- Di hóa chủ yếu bởi các enzyme nuclease để tạo (oligo)nucleotide;</li> <li>- Bài tiết hạn chế.</li> </ul>
Phân tử đích	Các protein	Chủ yếu các protein	Các protein	Chủ yếu các RNA, ngoài các protein (ví dụ tổng hợp), các DNA.
Vị trí tác dụng và dược lực học	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ngoại bào/nội bào;</li> <li>- Trực tiếp hoặc gián tiếp có mối liên hệ đến dược động học máu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ngoại bào/nội bào;</li> <li>- Trực tiếp hoặc gián tiếp có mối liên hệ đến dược động học máu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ngoại bào/màng;</li> <li>- Mô hình trực tiếp hoặc gián tiếp được liên kết với dược động học máu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chủ yếu nội bào;</li> <li>- Phù hợp hơn với dược động học mô, trong khi dược lực học có thể được liên kết với dược động học máu.</li> </ul>
Tính an toàn	Rủi ro về các tác dụng ngoại mục tiêu.	Rủi ro về các tác dụng ngoại mục tiêu.	Nguy cơ sinh miễn dịch.	Nguy cơ sinh miễn dịch.

### 3.3. Phát triển thuốc điều trị RNA

#### 3.3.1. Thuốc điều trị RNA và triển vọng

RNA cũng đang được sử dụng để giúp phát triển các loại thuốc điều trị mới.

Các loại thuốc trên cơ sở RNA có thể mang lại nhiều hứa hẹn trong việc điều trị các bệnh hiểm gặp một cách hiệu quả - chẳng hạn như bệnh Huntington. Các loại bệnh này hiện chưa có các phương pháp điều trị đặc hiệu [12, 13].

Thuốc RNA cũng đang được thiết kế để có thể nhắm mục tiêu RNA và sửa đổi hoặc ức chế chức năng của một số gen hoặc một quá trình sản xuất protein - bao gồm cả những gen gây ra nhiều bệnh và triệu chứng [14]. Trong số các nghiên cứu, đã có những thành công bước đầu trong việc phát triển các tác nhân sử dụng để điều trị virus, bệnh thoái hóa thần kinh, và đặc biệt là phát triển thành công các phương pháp điều trị mới trong y học cá thể hóa (phương pháp điều trị được thiết kế đặc biệt cho mỗi bệnh nhân) [15].

Thuốc can thiệp RNA là một lĩnh vực nghiên cứu khác. Những loại thuốc này làm im lặng một gen cụ thể để điều trị một tình trạng bệnh [14]. Nghiên cứu về các loại thuốc này hiện đang được tiến hành đối với nhiều bệnh, bao gồm bệnh amyloidosis (một bệnh hiếm gặp do tích tụ protein trong cơ thể) [16], rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính ở gan (một chứng rối loạn chuyển hóa hiếm gặp) [17], và một số bệnh ung thư (bao gồm cả ung thư phổi) [18].

Gần đây, một số nhóm RNA và protein đã được chứng minh là có thể thay đổi độ nhạy của các bệnh (đặc biệt là ung thư) đối với liệu pháp điều trị. Điều đó dẫn tới kết quả là có thể làm cho một số bệnh ung thư ít có khả năng kháng lại các phương pháp điều trị thường quy. Các nghiên cứu này đã chỉ ra là có thể phát triển một liệu pháp kết hợp mới có giá trị cho các bệnh khó chữa [19, 20].

Đã có nhiều đầu tư vào phương pháp trị liệu RNA và tiến bộ đã diễn ra nhanh chóng trong thập kỷ qua. Với các thử nghiệm lâm sàng sâu rộng hơn (thử nghiệm tính an toàn và hiệu quả); cải tiến các phương pháp sản xuất với chi phí thấp và cải thiện tính ổn định của chúng, có thể hy vọng sẽ sớm xuất hiện một nhóm thuốc hoàn toàn mới, sử dụng điều trị một số loại bệnh liên quan đến di truyền một cách an toàn, đặc hiệu và hiệu quả hơn [12]. So với các nhóm thuốc khác, thuốc RNA có một số đặc điểm khác biệt, được trình bày ở Bảng 2.

### 3.3.2. Các nhóm thuốc RNA

Thuốc RNA đã được đặt vấn đề nghiên cứu phát triển từ khoảng 20 năm vừa qua. Tới nay đã hình thành được một số cơ sở khoa học về cách

tiếp cận, cơ chế tác dụng và loại RNA sử dụng. Qua quá trình phát triển, các hướng nghiên cứu phát triển thuốc RNA đã giúp hình thành được các phân nhóm sau:

i) Nhóm các sợi khuôn oligonucleotide (antisense oligonucleotides- ASO): Nhóm này sử dụng các oligonucleotide mạch đơn, tổng hợp hóa học, để ức chế sự biểu hiện gen mục tiêu thông qua bổ sung các cặp cơ sở với mRNA;

ii) Nhóm các RNA can thiệp nhỏ (small interfering RNAs): Nhóm này có cơ chế tác dụng nhờ công nghệ can thiệp RNA (RNAi), với RNA sợi đôi (dsRNAs), thường được sử dụng để loại bỏ biểu hiện gen mục tiêu một cách hiệu quả và chọn lọc;

iii) Nhóm các RNA siêu nhỏ (microRNAs): MicroRNA là một siêu họ của các ncRNA nhỏ không mã hóa (ncRNA), có nguồn gốc từ bộ gen, chi phối quá trình phiên mã;

iv) Nhóm các RNA aptamer (là một sợi đơn oligonucleotide có cấu trúc RNA): Sử dụng các RNA aptamer có thể liên kết với nhiều loại mục tiêu phân tử, bao gồm protein, peptit, DNA, RNA, các phân tử nhỏ, và các ion, có ái lực và độ đặc hiệu cao. Khi liên kết với protein đích, RNA aptamer hoạt động như kháng thể acid nucleic hoặc chất ức chế hóa học để điều chỉnh chức năng của protein để kiểm soát bệnh tật;

v) Nhóm các mRNA: Messenger RNA là một phân tử RNA sợi đơn bổ sung cho một trong các chuỗi DNA của gen. Nhóm này sử dụng mRNA như một thuốc hứa hẹn nhiều tác dụng tiềm năng tốt, đặc biệt để phát triển vaccine, liệu pháp thay thế protein, liệu pháp kháng thể để điều trị nhiều loại bệnh của người, bao gồm cả nhiễm trùng, ung thư và rối loạn di truyền;

vi) Nhóm các RNA dẫn đường (guide RNAs): Các RNA dẫn đường (gRNA) là một đoạn RNA có chức năng dẫn đường cho các enzyme nhắm mục tiêu RNA hoặc DNA, mà chúng tạo thành phức hợp. Thông thường, các enzyme này sẽ xóa, chèn hoặc thay đổi RNA hoặc DNA mục tiêu. Chúng có thể được thiết kế để sử dụng cho việc chỉnh sửa có mục tiêu.

vii) Nhóm sử dụng các dạng RNA khác: Có nhiều nghiên cứu để phát triển các dạng RNA

khác nhau để làm thuốc (ví dụ như sử dụng RNA dạng cặp tóc ngắn (shRNA), RNA ribozyme hoặc xúc tác (ribozymes hoặc catalytic RNAs), RNA vòng (circular RNAs) nhằm mục tiêu làm im lặng gen. Nhóm các RNA vòng (circRNA) là một nhóm lớn, mới được nghiên cứu nhiều, có nhiều tiềm năng ứng dụng trong nghiên cứu phát triển thuốc và làm chỉ dấu chẩn đoán. Do có cấu

trúc vòng, vì thế nhóm này có ưu điểm là bền hơn trong dịch sinh học so với các cấu trúc thẳng.

Mặc dù các nghiên cứu đã đưa ra nhiều nguyên tắc để phát triển thuốc trên cơ sở RNA để kiểm soát tất cả các loại bệnh tiềm ẩn, nhưng tới nay mới chỉ có 10 loại thuốc RNA được FDA Mỹ chấp thuận, trong đó có 2 vaccine công nghệ mRNA (Bảng 1), và 8 thuốc khác được trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3. Thuốc RNA được FDA Mỹ phê duyệt để điều trị các bệnh ở người [3].

Thuốc RNA	Liều dùng, cách dùng	Cấu trúc hoá học	Cơ chế tác dụng	Điều trị bệnh	Năm cấp phép
Pegaptanib (aptamer)	0,3 mg mỗi 6 tuần; tiêm nội nhãn.	Aptamer; PEG hóa; khối lượng phân tử (KLPT) ~50 kDa.	Chất đối kháng chọn lọc VEGF (165 isoform); chống sinh mạch trong mắt.	Neovascular AMD (Tăng sinh mạch máu trong thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi).	2004
Mipomersen (ASO)	200 mg mỗi tuần; tiêm dưới da.	Gapmer; KLPT 7,6 kDa.	Liên kết chọn lọc với ApoB- 100 mRNA để ức chế quá trình dịch mã tổng hợp ApoB ở gan.	HoFH (tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử).	2013 (Dừng lưu hành vào 2018)
Eteplirsen (ASO)	30mg/kg thể trọng mỗi tuần; tiêm truyền tĩnh mạch.	PMO (phosphorodiamide morpholino oligomers); KLPT ~10,3 kDa.	Liên kết có chọn lọc với exon 51 của tiền mRNA dystrophin để thay đổi sự liên kết, dẫn đến sản xuất dystrophin protein cơ chức năng.	DMD (loạn dưỡng cơ).	2016
Nusinersen (ASO)	12 mg mỗi hai tuần cho 3 liều, sau đó 12 mg trong 30 ngày. Duy trì: 12 mg cứ sau 4 tháng một lần; Tiêm tuỷ sống.	PS (phosphorothioate); KLPT ~7,5 kDa.	Liên kết có chọn lọc với mRNA SMN2 để thay đổi quá trình nối, dẫn đến sản xuất protein SMN có chiều dài đầy đủ.	SMA (teo cơ cột sống)	2016
Patisiran (siRNA)	0,3 mg / kg thể trọng (Khối lượng cơ thể <100 kg) hoặc 30 mg (Khối lượng cơ thể >100 kg) mỗi 3 tuần; tiêm truyền tĩnh mạch.	siRNA; TLPT 14,3 kDa.	Liên kết có chọn lọc với mRNA TTR để giảm sản xuất protein TTR ở gan.	hATTR amyloidosis (Một loại bệnh hiếm gặp do đột biến di truyền trong gen transthyretin (TTR)).	2018
Inotersen (ASO)	284 mg mỗi tuần; tiêm dưới da.	Gapmer; KLPT 7,2 kDa.	Liên kết có chọn lọc với mRNA TTR để gây ra sự phân hủy mRNA và giảm sản xuất protein.	hATTR amyloidosis (Một loại bệnh hiếm gặp do đột biến di truyền trong gen transthyretin (TTR)).	2018

Givosiran (siRNA)	2,5 mg/kg thể trọng mỗi tháng; tiêm dưới da.	siRNA; KLPT ~ 16,3 kDa.	Liên kết có chọn lọc với mRNA ALAS1 của gan, dẫn đến sự phân hủy mRNA ALAS1 thông qua sự can thiệp của RNA.	AHP (viêm gan cấp tính do di truyền hiếm gặp).	2019
Golodirsen	30 mg/kg thể trọng mỗi tuần; truyền tĩnh mạch.	PMO; KLPT ~ 8,6 kDa.	Liên kết có chọn lọc với exon 53 của pre-mRNA dystrophin để thay đổi sự liên kết, dẫn đến sản xuất dystrophin protein cơ chức năng ở những bệnh nhân có đột biến gen có thể thích nghi với việc bỏ qua exon 53.	DMD (loạn dưỡng cơ).	2019

#### 4. Các vấn đề đặt ra trong phát triển thuốc RNA

Các loại thuốc RNA đều có một số đặc điểm chung như:

- Được thiết kế để đưa vào nội bào cho tác dụng.

- Bản thân các tác nhân điều trị đó không ổn định và không thể tự vượt qua màng để vào nội bào (khác so với các thuốc phân tử nhỏ và các thuốc protein khác).

- Khả năng tác dụng chọn lọc cao đối với các đích khó đạt được.

- RNA ngoại sinh thường được nhận biết bởi tế bào và hệ thống miễn dịch, có thể dẫn đến đáp ứng miễn dịch cấp tính, gây hội chứng giải phóng cytokine, hoặc thậm chí nghiêm trọng hơn là bão cytokine. Do đó, phát triển thành công thuốc RNA an toàn và hiệu quả cao là thách thức lớn [3].

Một số vấn đề đặt ra khi nghiên cứu phát triển thuốc RNA gồm:

##### 4.1. Lựa chọn cấu trúc RNA

Lựa chọn được các cấu trúc RNA cơ bản (chất dẫn đường) cho tác dụng điều trị mong muốn là bước quan trọng của quá trình phát triển thuốc RNA. Tiếp theo cần thực hiện các biến đổi hóa học thích hợp để thu được các cấu trúc có đặc tính phù hợp, cho các bước nghiên cứu tiếp theo.

Bản chất hóa học của các phân tử RNA làm cho chúng rất nhạy cảm với các loại enzyme như RNase phổ biến. Chính vì thế hầu hết đều sử

dụng các cấu trúc tương tự tổng hợp hoặc các RNA biến đổi hóa học để phát triển thuốc RNA. Nhiều phương pháp biến đổi hóa học khác nhau đã được ứng dụng để tăng cường sự ổn định, tăng độ bền với enzyme RNase và đã giúp phát triển thành công các loại thuốc RNA kích thước nhỏ như ASO, siRNA, miRNA và aptamers đã được FDA Mỹ cấp phép. Trong số các biến đổi hóa học, PEG hóa (PEGylation), là một kỹ thuật hay được sử dụng để phát triển các thuốc protein và RNA [3, 21].

Một vấn đề nữa là cần phát triển được các phương pháp tổng hợp các cấu trúc RNA đã lựa chọn ở qui mô lớn. Nội dung này đóng vai trò quyết định sự thành công ở giai đoạn mở rộng qui mô (scale-up) cho ứng dụng thực tế. Khác với các cấu trúc phân tử nhỏ, bên cạnh các tạp chất, việc đảm bảo cấu trúc không gian của các phân tử RNA cũng là một vấn đề quan trọng và phức tạp và là một nội dung lớn cần đặt ra để kiểm soát.

##### 4.2. Dạng bào chế thuốc RNA

Dạng bào chế thuốc RNA cũng là một thách thức lớn trong quá trình phát triển. Với các đặc điểm chung đã nêu trên đây, dạng bào chế thuốc RNA cần đảm bảo một số yêu cầu như:

- Bảo vệ RNA tránh bị phân hủy bởi RNase trong huyết thanh.

- Đưa được các cấu trúc RNA vượt qua màng để vào nội bào.



- Giải phóng đủ lượng RNA tại các mục tiêu cần tiếp cận để cho tác dụng theo mong muốn.

Nhiều nghiên cứu về các dạng bào chế khác nhau đã được triển khai để phát triển thuốc RNA. Các hướng đó có thể kể đến như:

+ Sử dụng các tác nhân vận chuyển tích cực, như vector virus, DNA tái tổ hợp (pDNA) hoặc tế bào nguyên vẹn.

+ Bào chế dưới dạng các cấu trúc nano với các vật liệu có tính tương hợp sinh học cao như lipid, các tá dược tương tự thành phần màng tế bào, các loại polymer. Các nghiên cứu cho thấy sử dụng polyme và lipid mang điện dương có thể tạo liên kết tĩnh điện với RNA giúp cho thuốc có đặc tính tốt hơn về độ ổn định. Dạng thuốc tiêm nano lipid rắn là một dạng có nhiều ưu điểm và đã ứng dụng để phát triển thành công với một số thuốc RNA (trong đó có các vaccine mRNA) [3].

#### 4.3. Phương pháp phân tích, đánh giá thuốc RNA

Phát triển thành công các phương pháp phân tích, đánh giá RNA, phân tích đáp ứng sinh học tin cậy là then chốt để tiêu chuẩn hóa, đảm bảo chất lượng, đánh giá độ ổn định, nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trong quá trình nghiên cứu và phát triển.

Nội dung này thường được thực hiện theo các hướng dẫn về các phương pháp phân tích chung và phân tích sinh học nói riêng, đặc biệt chú ý các khuyến nghị cụ thể cho RNA. Việc phát triển được phương pháp chính xác để phân tích định lượng thuốc RNA tại mục tiêu tác dụng trong các mẫu sinh học là hết sức cần thiết để đánh giá sinh khả dụng tại đích của thuốc.

Hai nhóm phương pháp chính thường được sử dụng để phân tích và đánh giá thuốc RNA, đó là:

+ Các phương pháp sinh học: dựa trên sự lai ghép.

+ Các phương pháp lý- hóa: các phương pháp sắc ký [3].

#### 4.4. Tính đặc hiệu và tính an toàn của thuốc RNA

Cũng như các nhóm thuốc khác, sự tương tác giữa thuốc và đích mục tiêu là quyết định, không chỉ tạo ra các tác dụng điều trị đặc hiệu mong

muốn, có chọn lọc mà còn tránh các tác dụng phụ, các tác dụng không mong muốn khác.

Một vấn đề lớn cần xem xét là phản ứng phụ liên quan đến sự kích hoạt hệ thống miễn dịch do RNA ngoại sinh gây ra. Phản ứng này có liên quan đến cấu trúc RNA và mức liều cần sử dụng. Đây thường là nguyên nhân gây ra thất bại của nhiều thuốc RNA trong quá trình nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng [3].

## 5. Kết luận

Đã và đang có nhiều nghiên cứu nhằm phát triển thuốc RNA, hình thành một phương pháp điều trị mới, trị liệu RNA. Nhiều tiến bộ đã đạt được trong thời gian qua, trong đó có những thành tựu rất quan trọng, giúp bảo vệ sức khỏe hàng tỷ người trước đại dịch COVID-19 (vaccine công nghệ mRNA). Nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng toàn diện hơn đã và đang được triển khai (thử nghiệm tính an toàn và hiệu quả), nhiều hướng cải tiến các phương pháp sản xuất và biến đổi RNA với chi phí thấp hơn và cải thiện tính ổn định tốt hơn. Với tốc độ phát triển nhanh chóng của khoa học công nghệ như hiện nay, chắc chắn sẽ sớm thấy sự phát triển mạnh mẽ của các công nghệ này, giúp hình thành thêm một nhóm thuốc mới, kỹ thuật xét nghiệm mới để đưa vào sử dụng trong chăm sóc sức khỏe. Với các bệnh nhiễm virus, các bệnh hiếm gặp, các bệnh hiểm nghèo sẽ có thêm hy vọng vào liệu pháp RNA với tính đặc hiệu, an toàn và hiệu quả điều trị cao hơn. Các kỹ thuật xét nghiệm mới, dựa trên các chỉ dấu RNA chắc chắn sẽ được triển khai vào thực tiễn sớm với các thuộc tính an toàn và thuận lợi hơn, chính xác hơn và nhanh hơn.

## Tài liệu tham khảo

- [1] U. Sahin, K. Karikó, Ö. Türeci, mRNA-Based Therapeutics-Developing A New Class of Drugs, Nature Reviews Drug Discovery, Vol. 13, No. 10, 2014, pp. 759-780.
- [2] T. H. Nguyen, T. M. H. Pham, M. K. Tu, Pharmacogenetics: Prospects and Issues. Journal of Pharmacy, No. 54, Vol. 456, 2014, pp. 2-6.

- [3] A. M. Yu, Y. H. Choi, M. J. Tu, Rna Drugs and Rna Targets for Small Molecules: Principles, Progress, and Challenges, *Pharmacological Reviews*, Vol. 72, No. 4, 2020, pp. 862-898.
- [4] M. A. Hendaus, F. A. Jomha, Mrna Vaccines for Covid-19: A Simple Explanation, *Qatar Medical Journal*, Vol. 2021, No. 1, 2021, pp. 1-5.
- [5] A. Banerji, P. G. Wickner, R. Saff, C. A. Stone Jr, L. B. Robinson, A. A. Long et al., Mrna Vaccines to Prevent Covid-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach, *the Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice*, Vol. 9, No. 4, 2021, pp. 1423-1437.
- [6] <https://www.Fda.Gov/Emergency-Preparedness-and-Response/Coronavirus-Disease-2019-Covid-19/Covid-19-Vaccines> (accessed on: December 15<sup>th</sup>, 2021).
- [7] E. H. Aarntzen, G. Schreibelt, K. Bol, W. J. Lesterhuis, A. J. Croockewit, J. H. De Wilt et al., 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.
- [8] H. M. Phan, K. L. Vu, T. H. Nguyen, T. T. Bui, A Comprehensive Review of Vaccines Against Covid-19, *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 37, No. 3, 2021, pp. 1-19 (in Vietnamese).
- [9] N. Pardi, M. J. Hogan, F. W. Porter, D. Weissman, Mrna Vaccines - A New Era in Vaccinology, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 17, No. 4, 2018, pp. 261-279.
- [10] G. Wen, T. Zhou, W. Gu, The Potential of Using Blood Circular Rna As Liquid Biopsy Biomarker for Human Diseases. *Protein & Cell*, Vol. 12, No. 12, 2021, pp. 911-946.
- [11] S. Sabarimurugan, C. Kumarasamy, S. Baxi, A. Devi, R. Jayaraj, Systematic Review and Meta-Analysis of Prognostic Microrna Biomarkers for Survival Outcome in Nasopharyngeal Carcinoma. *Plos One*, Vol. 14, No. 2, 2019, pp. 1-18.
- [12] F. Wang, T. Zuroske, J. K. Watts, Rna Therapeutics on the Rise, *Nat Rev Drug Discov*, Vol. 19, No. 7, 2020, pp. 441-442.
- [13] E. J. Wild, S. J. Tabrizi, Therapies Targeting Dna and Rna in Huntington's Disease, *The Lancet Neurology*, Vol. 16, No. 10, 2017, pp. 837-847.
- [14] H. Han, Rna Interference to Knock Down Gene Expression, *Disease Gene Identification*, 2018, pp. 293-302.
- [15] J. Kim, C. Hu, C. M. E. Achkar, L.E. Black, J. Douville, A. Larson et al., Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for A Rare Genetic Disease, *New England Journal of Medicine*, Vol. 381, No. 17, 2019, pp. 1644-1652.
- [16] U. Food, D. Administration, Fda Approves First-of-Its Kind Targeted Rna-Based Therapy to Treat A Rare Disease, Silver Spring (Md): Usfda, 2018.
- [17] E. Sardh, P. Harper, M. Balwani, P. Stein, D. Rees, D. M. Bissel et al., Phase 1 Trial of An Rna Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria, *New England Journal of Medicine*, Vol. 380, No. 6, 2019, pp. 549-558.
- [18] G. Devi, Sirna-Based Approaches in Cancer Therapy, *Cancer Gene Therapy*, Vol. 13, No. 9, 2006, pp. 819-829.
- [19] T. G. Hopkins, M. Mura, H. A. A. Ashtal, R. M. Lahr, N. A. Latip, K. Sweeney et al., The Rna-Binding Protein Larpl Is A Post-Transcriptional Regulator of Survival and Tumorigenesis in Ovarian Cancer, *Nucleic Acids Research*, Vol. 44, No. 3, 2016, pp. 1227-1246.
- [20] V. Iadevaia, M. D. Wouters, A. Kanitz, A. M. M. González, E. E. Laing, A. P. Gerber, Tandem Rna Isolation Reveals Functional Rearrangement of Rna-Binding Proteins on Cdkn1b/P27 Kip1 3'utrs in Cisplatin Treated Cells, *Rna Biology*, Vol. 17, No. 1, 2020, pp. 33-46.
- [21] T. T. Bui, K. S. Phan, T. M. H. Pham, T. H. Nguyen, PEGylation of Curcumin and Prospect of Application, *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 32, No. 1, 2016, pp 1-11.