

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 18 tháng 01 năm 2024

BÁO CÁO KẾT QUẢ TỰ ĐÁNH GIÁ
NHIỆM VỤ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP QUỐC GIA

I. Thông tin chung về nhiệm vụ:

1. Tên nhiệm vụ, mã số: **Nghiên cứu bào chế và đánh giá tác dụng hệ vi bọt đa chức năng trong trị liệu gen hướng đích u não trên mô hình *in vitro* và *in vivo***

Mã số: NĐT.65.TW/19

Thuộc:

- Chương trình (*tên, mã số chương trình*): Nghị định thư
- Khác (*ghi cụ thể*):

2. Mục tiêu nhiệm vụ:

- *Bào chế được hệ vi bọt đa chức năng mang gen hướng đích và kháng thể đặc hiệu ứng dụng trong trị liệu gen u não.*
- *Xây dựng được tiêu chuẩn cơ sở và đánh giá được độ ổn định của hệ chuyển gen trên.*
- *Đánh giá được khả năng chuyển gen, tác dụng hướng đích và ức chế ung thư của hệ vi bọt trên mô hình *in vitro* và *in vivo*.*

3. Chủ nhiệm nhiệm vụ: PGS.TS Nguyễn Thị Lập

4. Tổ chức chủ trì nhiệm vụ: Trường Đại học Dược Hà Nội

5. Tổng kinh phí thực hiện:	4.028	triệu đồng.
Trong đó, kinh phí từ ngân sách SNKH:	4.028	triệu đồng.
Kinh phí từ nguồn khác:		triệu đồng.

6. Thời gian thực hiện theo Hợp đồng: 36 tháng

Bắt đầu: 30/12/2019

Kết thúc: 29/12/2022

Thời gian thực hiện theo văn bản điều chỉnh của cơ quan có thẩm quyền (*nếu có*):

Được gia hạn đến hết tháng 02/2024 theo quyết định số 2272/QĐ-BKHHCN ngày 16/11/2022.

7. Danh sách thành viên chính thực hiện nhiệm vụ nêu trên gồm:

STT	Họ và tên	Chức danh khoa học, học vị	Cơ quan công tác
1	Nguyễn Thị Lập	PGS.TS (CNNV)	Trường ĐH Dược Hà Nội
2	Đào Thị Mai Anh	TS (TVTH chính)	Trường ĐH Dược Hà nội
3	Nguyễn Văn Rư	PGS. TS (TV)	Trường ĐH Dược Hà Nội
4	Nguyễn Xuân Bắc	TS (TVTH chính)	Trường ĐH Dược Hà Nội
5	Vũ Thị Thanh Thúy	DS (TVTH chính)	Trường ĐH Dược Hà Nội
6	Đồng Văn Quyền	PGS.TS (TVTH chính)	Viện Công nghệ sinh học-Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam
7	Hồ Anh Sơn	PGS.TS (TVTH chính)	Học viện Quân y
8	Phạm Thị Kim Thoa	CN (TV)	Trường ĐH Dược Hà Nội
9	Mai Văn Hiên	DS (TKKH)	Trường ĐH Dược Hà Nội

II. Nội dung tự đánh giá về kết quả thực hiện nhiệm vụ:

1. Về sản phẩm khoa học:

1.1. Danh mục sản phẩm đã hoàn thành:

Số TT	Tên sản phẩm	Số lượng			Khối lượng			Chất lượng		
		Xuất sắc	Đạt	Không đạt	Xuất sắc	Đạt	Không đạt	Xuất sắc	Đạt	Không đạt
I	Sản phẩm dạng I									
1	“Vi bột đa chức năng (chứa HVS-TK gen, kháng thể kháng VEGFR ₂) hướng đích u não”.		X			X			X	
II	Sản phẩm dạng II:									
1	Quy trình bào chế (qui mô phòng thí nghiệm) hệ vi bột đa chức năng mang gen HSV-TK và kháng thể kháng VEGFR ₂		X			X			X	
2	Tiêu chuẩn cơ sở của hệ vi bột		X			X			X	
3	Báo cáo kết quả bước đầu đánh giá độ ổn định của hệ vi bột		X			X			X	
4	Báo cáo kết quả đánh giá khả năng chuyển gen, tác dụng		X			X			X	

	hướng đích và tác dụng ức chế tế bào ung thư của hệ vi bọt trên mô hình <i>in vitro</i> và <i>in vivo</i>								
III	Sản phẩm dạng III								
1	01 Bài báo quốc tế: “Effect of ultrasonic parameters on gene transfection efficiency and cell viability of the multifunctional microbubbles <i>in vitro</i> ”, <i>Journal of Drug Delivery Science and Technology</i> 77, 2022, 103882.		X			X			X
2	03 Bài báo trong nước:								
2.1	“Hệ chuyển gen vi bọt kết hợp siêu âm: Một chiến lược hiệu quả và an toàn”, <i>Tạp chí Y Dược học</i> ; số 20 năm 2021.		X			X			X
2.2	“Đánh giá đặc điểm lý, sinh học của hệ vi bọt mang gen HSV-TK và kháng thể kháng VEGFR2		X			X			X

	hướng đích”, <i>Tạp chí Nghiên cứu dược và Thông tin thuốc</i> ; tập 12, số 6, năm 2021.								
2.3	“Đánh giá khả năng hướng đích và ức chế tế bào u não in vitro của hệ vi bọt mang gen HSV-TK và kháng thể kháng VEGFR ₂ hướng đích”, <i>Tạp chí Nghiên cứu dược và thông tin thuốc</i> ; tập 12, số 2, năm 2022.	X			X			X	
IV	Sản phẩm dạng IV								
1	Hỗ trợ đào tạo 01 Tiến sỹ Tên Luận án TS: “Đánh giá khả năng chuyển gen và tác dụng sinh học hệ vi bọt trong trị liệu gen u não trên thực nghiệm”. (chưa bảo vệ, được gia hạn đến năm 2025)	X			X			X	
2	Hỗ trợ đào tạo 01 Thạc sỹ -Tên LV1: “Nghiên cứu khả năng	X			X			X	

	chuyển gen của hệ vi bọt phổi hợp siêu âm trên mô hình in vitro”. Năm bảo vệ: 2022 -Tên LV2: “Đánh giá đặc điểm lý học và sinh học của hệ vi bọt mang gen HSV- TK và kháng thể kháng VEGFR ₂ ”. Năm bảo vệ: 2022									
3	Hỗ trợ đào tạo 01 cử nhân - Tên Khóa luận tốt nghiệp: “Triển khai mô hình thực nghiệm gây ung thư não trên chuột suy giảm miễn dịch”. Năm bảo vệ: 2023		X			X			X	

1.2. Danh mục sản phẩm khoa học dự kiến ứng dụng, chuyển giao (nếu có):

1.3. Danh mục sản phẩm khoa học đã được ứng dụng (nếu có):

2. Về những đóng góp mới của nhiệm vụ:

Kết quả nghiên cứu này vừa giúp nhóm nghiên cứu học hỏi, tiếp thu công nghệ độc đáo không những là cơ sở để bào chế ra các dạng thuốc hướng đích cải tiến khác để điều trị các bệnh ung thư khác nhau không chỉ riêng ung thư não, parkinson...mà còn hướng tới trị liệu gene, điều trị tận gốc các bệnh này. Đây cũng là cơ hội để các nhà nghiên cứu có cơ hội công bố các kết quả nghiên cứu trên các tạp chí có uy tín quốc tế, góp phần nâng cao uy tín của nền khoa học Việt nam.

Trong nghiên cứu này chúng tôi không những chỉ bào chế dạng vi bọt kết hợp siêu âm tập trung đơn thuần để dẫn chuyển và tăng khả năng xâm nhập nội bào tại mô và cơ quan đích cần điều trị mà còn bào chế thành hệ vi bọt đa chức năng với những cải tiến thông minh sau:

+ Hệ sử dụng thành phần cationic lipid mang điện tích dương trong lớp vỏ để có thể tương tác tĩnh điện tạo phức hợp với các plasmid mang gen HSV-TK mang điện tích âm.

+ Hệ vi bọt còn được gắn thêm các kháng thể kháng VEGFR₂ trên bề mặt của các vi bọt. Do tế bào thần kinh đệm và hệ mạch u não nói chung rất giàu VEGFR₂, có thể gắn đặc hiệu với thụ thể VEGFR₂ trên các tế bào nội mô của khối u. Do đó, phương pháp kết hợp vi bọt và siêu âm tập trung vừa mang gen điều trị vừa gắn với kháng thể kháng VEGFR₂ trên bề mặt vi bọt được coi là giải pháp quan trọng trong điều trị tại đích bệnh u não giúp tăng cường hướng đích chủ động là các tế bào và mô ung thư chứ không phải mô lành.

+ Hệ vi bọt với những cải tiến thông minh trên vừa chủ động đến đúng đích tế bào ung thư não vừa kết hợp với siêu âm tập trung nhằm tăng cường khả năng mở hàng rào máu não tạm thời, giảm thiểu gây tổn hại não và những tác dụng bất lợi như những phương pháp truyền thống đang sử dụng nhằm tăng cường khả năng chuyển gen và dẫn chuyển thuốc (Ganciclovir) qua hàng rào này, đồng thời cũng làm tăng tính thấm màng tế bào não giúp chuyển gene HSV-TK và Ganciclovir thâm nhập nội bào. Sau khi gene HSV-TK xâm nhập nội bào tế bào ung thư sẽ được hòa nhập vào ADN và nhờ bộ máy di truyền của tế bào ung thư sao chép, phiên mã và dịch mã tạo ra enzym HSV-thymin kinase, enzym này sẽ xúc tác phản ứng chuyển hóa Ganciclovir là dạng tiền thuốc để tạo thành dạng thuốc, thuốc này gắn vào ADN của vật chủ làm ức chế khả năng sao chép tạo ADN mới và do đó tế bào không phân chia được và chết theo con đường apoptosis.

Do vậy, có thể nói hệ dẫn chuyển gen đa chức năng này vừa giúp tăng cường tập trung điều trị tại đích u não, tăng cường hiệu quả điều trị ung thư, ít hoặc không ảnh hưởng trên mô lành, vừa giảm liều dược chất do đó tăng khả năng hữu hiệu trong giảm thiểu tác dụng phụ.

3. Về hiệu quả của nhiệm vụ:

3.1. Hiệu quả kinh tế

- Từ năm 2004, tại Việt nam, hướng nghiên cứu về Công nghệ micro, nano là một trong các hướng nghiên cứu trọng điểm của Nhà Nước. Hoàn thành đề tài sẽ cung cấp cho nền công nghệ dược Việt Nam quy trình công nghệ một dạng bào chế thuốc mới, góp phần hiện đại hóa ngành dược nước nhà và thành công chủ chương của Nhà nước.

- Có thể ứng dụng kết quả đề tài góp phần bào chế hệ mang thuốc tác dụng tại đích trong trị liệu gen bệnh u não trên các quy mô lớn hơn trong tương lai gần, làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo trong điều trị các bệnh ung thư ở Việt Nam.

3.2. Hiệu quả xã hội

- Thông qua kết quả và ứng dụng kết quả của đề tài, góp phần cung cấp một thuốc với giá thành rẻ hơn nhập khẩu, góp phần bình ổn giá thuốc, giúp người dân có thu nhập thấp tiếp cận được thuốc nhiều hơn và góp phần tích cực vào chăm sóc sức khỏe nhân dân.

III. Tự đánh giá, xếp loại kết quả thực hiện nhiệm vụ

1. Về tiến độ thực hiện: (đánh dấu X vào ô tương ứng):

- Nộp hồ sơ đúng hạn
- Nộp chậm từ trên 30 ngày đến 06 tháng
- Nộp hồ sơ chậm trên 06 tháng

2. Về kết quả thực hiện nhiệm vụ:

- Xuất sắc
- Đạt
- Không đạt

Giải thích lý do:

+ Đã hoàn thành các mục tiêu và nội dung của đề tài.

+ Đã thực hiện đầy đủ so với hợp đồng về số lượng, chủng loại và chất lượng các sản phẩm khoa học và công nghệ dạng I, II, III và IV. Ngoài ra, cũng đã chuyển giao, tiếp nhận được các quy trình, công nghệ và thực hiện tốt các nhiệm vụ hợp tác quốc tế với phía đối tác.

+ Đúng tiến độ thực hiện theo quy định gia hạn.

Cam đoan nội dung của Báo cáo là trung thực; Chủ nhiệm và các thành viên tham gia thực hiện nhiệm vụ không sử dụng kết quả nghiên cứu của người khác trái với quy định của pháp luật.

CHỦ NHIỆM NHIỆM VỤ
(Học hàm, học vị, Họ, tên và chữ ký)



PGS.TS Nguyễn Thị Lập

THỦ TRƯỞNG
TỔ CHỨC CHỦ TRÌ NHIỆM VỤ
(Họ, tên, chữ ký và đóng dấu)



Nguyễn Hải Nam