

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC NÔNG LÂM TP. HỒ CHÍ MINH**  
**BỘ MÔN CÔNG NGHỆ SINH HỌC**

\*\*\*\*\*



# Tiểu luận

**Đề tài: VẮC - XIN PHÒNG BỆNH PRRS**

**Giáo viên hướng dẫn:**  
PGS.TS NGUYỄN NGỌC HẢI

**Sinh viên thực hiện:**  
Nguyễn Xuân Nam  
MSSV: 06126083  
Lớp: DH06SH

## **I. Đặt vấn đề**

Hội chứng rối loạn sinh sản và hô hấp ở heo (PRRS) xuất hiện từ năm 1987 trên thế giới và đến giờ vẫn còn đây ra nhiều trận dịch làm ảnh hưởng đến đời sống của nhiều người.

Qua điều tra 10 tỉnh thành bao gồm: Jiangxi, Hebei và Shanghai... về đại dịch “sốt cao” xảy ra không đồng thời trên diện rộng ở Trung Quốc với sự hiện diện không thể thiếu được của PRRS đã ảnh hưởng đến 2.000.000 heo, trong đó chết và loại thải: 400.000 con (2006), 243.000 con (2007). Khi quan sát trên heo chết trong trận đại dịch sốt cao cũng như trong thực nghiệm miễn dịch tế bào có thể nói rằng trận đại dịch ở Trung Quốc năm 2006 là do nhiễm PRRS virus độc lực cao. Do đó điều rất quan trọng để hiểu rằng chủng virus độc lực cao xuất hiện ở Trung Quốc là tổ tiên của các virus PRRS đã phát triển trong suốt quá trình tiến hoá dưới một số những áp lực về chọn lọc tại địa phương.

Ở Việt Nam, qua sơ kết ban đầu dịch tai xanh xuất hiện trên 4 tỉnh: Hải Dương, Bắc Ninh, Bắc Giang, Thái Bình, Bắc Kạn có khoảng 30.000 con heo bị mắc bệnh và chết (2007).

Yêu cầu được đặt ra là phải tạo được loại vaccine chống lại virus nguy hiểm trên.

## **II. Tổng quan**

### **1. PRRSV**

#### ***1.1. Đặc điểm***

PRRSV được phân lập và định loại vào năm 1991 tại Viện thú y ở Lelystad – Hà Lan và trong khoảng thời gian ngắn sau đó phòng thí nghiệm ở Mỹ cũng phân lập được virus này, thuộc họ Arteriviridae, giống Nidovirales, gần giống với virus gây viêm khớp ở ngựa (EAV), lactic Dehydrogease virus của chuột (LDH) và virus gây sốt xuất huyết trên khỉ (SHF). Nó là một virus có áo

bao, thuộc loại ARN virus, có kích thước vào khoảng 45-80nm, chịu được nhiệt độ thấp (tồn tại 4 tháng dưới nhiệt độ -700C).

Một đặc trưng của Arteriviruses là phương pháp và vị trí của sao bản sơ cấp, chúng sinh sản trong bào chất quanh nhân của các tế bào chủ. Những virion mới được giải phóng bởi exocytosis từ bề mặt của tế bào. Tế bào đích sơ cấp của virus là đại thực bào túi phôi của lợn. Virus rất thích hợp với đại thực bào đặc biệt là đại thực bào hoạt động ở vùng phổi. Bình thường, đại thực bào sẽ tiêu diệt tất cả vi khuẩn, virus xâm nhập vào cơ thể, riêng đối với virus PRRS, virus có thể nhân lên trong đại thực bào, sau đó phá huỷ và giết chết đại thực bào (tới 40%). Do vậy, khi đã xuất hiện trong đàn, chúng thường có xu hướng duy trì sự tồn tại và hoạt động âm thầm. Đại thực bào bị giết sẽ làm giảm chức năng của hệ thống bảo vệ cơ thể và làm tăng nguy cơ bị nhiễm các bệnh kế phát.



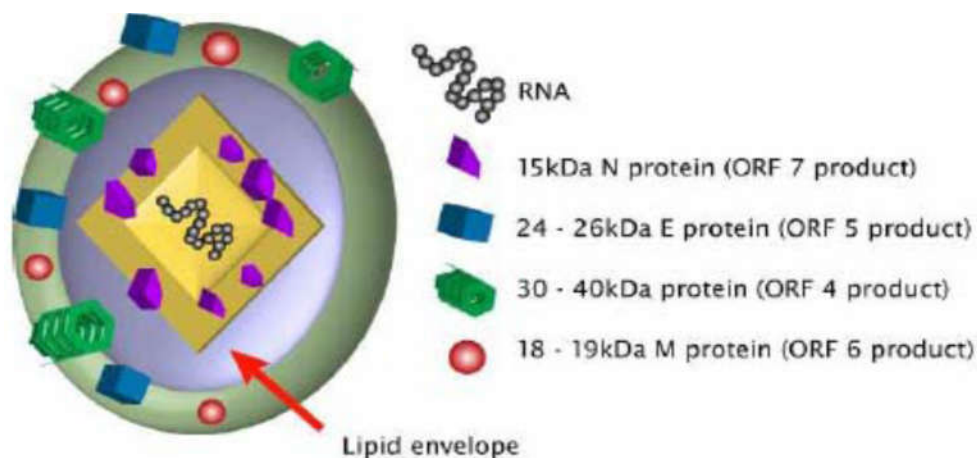
Đại thực bào khỏe mạnh

Đại thực bào chết

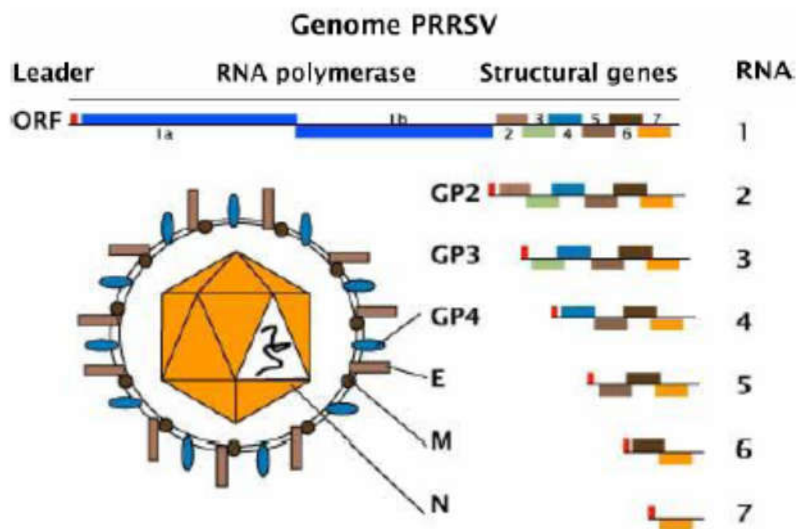
Chuỗi hệ gen đầy đủ của virus PRRS được xác lập vào năm 1993, nó có kích thước khoảng 15,1 đến 15,5 kb và chứa ít nhất 8 khung đọc mở (ORF) để mã hóa 20 protein đã định sẵn. Hệ gen cũng chứa 2 vùng không dịch mã (UTR) tại vị trí 5' và 3'. ORF 1a và 1b là định vị xuôi dòng của 5'-UTR, nó chiếm giữ khoảng 80% hệ gen. ORF1a được dịch trực tiếp trong khi ORF1b được dịch bởi một khung dịch chuyên ribosomal, độ lún xuống của chuỗi Protein ORF1ab lớn

là sự thủy phân protein thành các sản phẩm liên quan đến sự sao chép virus và bộ phận bản sao.

ORFs 2-7 là định vị ngược dòng của 3'-UTR, nó mã hóa một loạt các protein cấu trúc thuộc virus có liên hệ với virion như: Protein bao bọc (E) và Protein nhân capsit (N). Các Protein này đều được dịch từ một 3' UTR được định vị cố định trên các bộ gen ARN thông tin (sgmRNAs).



Cấu trúc của PRRSV

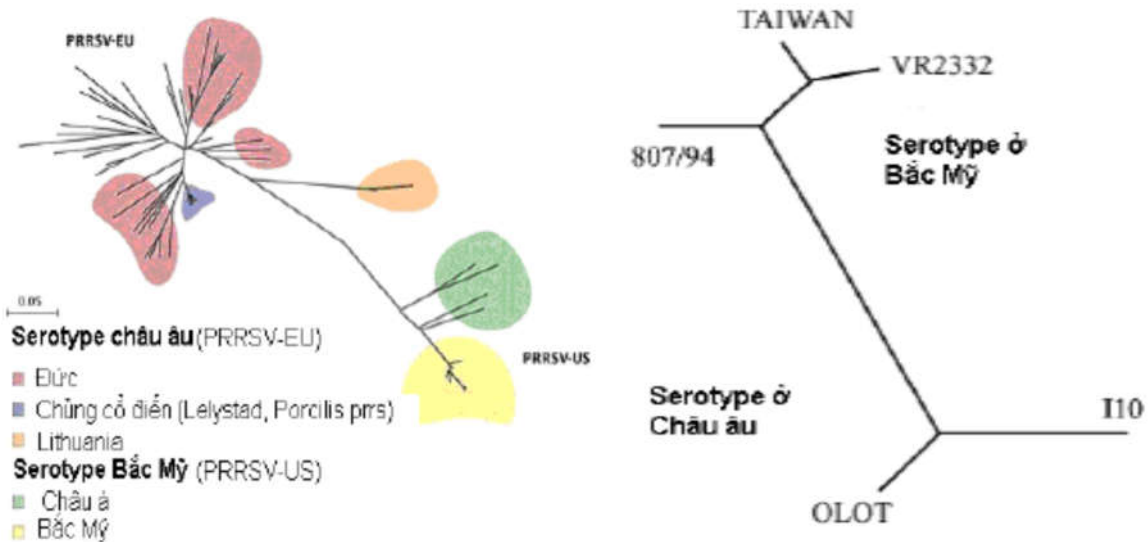


### 1.2. Các chủng PRRS và sự phân bố của chúng

Hiện nay, PRRSV đã được xác lập với 2 kiểu gen chính là kiểu gen có nguồn gốc từ Châu Âu (EU) và kiểu gen có nguồn gốc từ Bắc Mỹ (NA). Việc so sánh chuỗi gen đã cho thấy sự khác biệt di truyền quan trọng giữa 2 nhóm này. Ở

Bắc Mỹ chỉ tìm thấy kiểu gen NA, mặc dù cũng có một báo cáo đã cô lập được kiểu gen EU ( Ropp ở al. 2004). Ở Châu Âu thì kiểu gen EU trội hơn và cho đến nay vẫn chưa có chủng nào thuộc kiểu gen NA được xác lập ở phía tây Châu Âu (Madsen và cs, 1998; Oleksiewicz và cs, 1998). Ở Châu Á và Nam Mỹ cả hai kiểu gen trên đã được xác lập. Tuy nhiên bên trong mỗi kiểu gen lại có sự khác nhau giữa các chủng. Sự khác nhau giữa các chủng được cho thấy trong Bảng và Hình bên dưới.

Chủng	Country of origin	Ti lệ
VR2332	Mỹ	100
Taiwan	Đài Loan	97
807/94	Canada	92
Olot	Tây Ban Nha	66
110	Newtherland	66



Hình bên trên mô tả cây phân bố giống, loài của PRRS theo số liệu trong bản trên. Trong đó có hai kiểu gen Bắc Mỹ (với chủng VR2332 Mỹ, chủng Quebec 807/ 94 Canada và Đài Loan) và kiểu gen ở Châu Âu (với chủng I10 ở

Hàlan và chủng Olot Tây Ban Nha). Sự khác nhau giữa các chủng phụ thuộc vào sự khác nhau trong chuỗi hợp chất hữu cơ của prôtêin trong từng chủng virus. Những nhánh chia ra là vùng phân bố của chủng đó đã được phân lập trong vùng hoặc từ những vùng xa hơn.

## **2. Hội chứng rối loạn sinh sản và hô hấp ở heo (PRRS)**

### **2.1. Lịch sử bệnh**

Hội chứng rối loạn sinh sản và hô hấp ở heo lần đầu tiên được ghi nhận ở Mỹ vào năm 1987, vào thời điểm đó, có những mẫu bệnh phẩm heo khi phân lập ra virus nhưng chủng không có độc tính và do chưa xác định được căn bệnh nên gọi là “bệnh bí hiểm” (MD: Mystery Swine) và sau đó có tên lần lượt như sau:

- Bệnh tai xanh ở heo (MDS: Mystery Swine Disease).
- Bệnh dịch 89 ở heo.
- Hội chứng hô hấp và vô sinh ở heo (SIRS: Swine Infertility and Respiratory Syndrome).
- Bệnh sốt cao-biến ăn-sảy thai ở heo (HAAT: Hyperthermie Avortements des Truies).
- Bệnh tai xanh (Blue Ear Disease).
- Hội chứng dịch sảy thai ở heo tại Châu Âu (PEARS: Porcine Epidemic Abortion Syndrome).

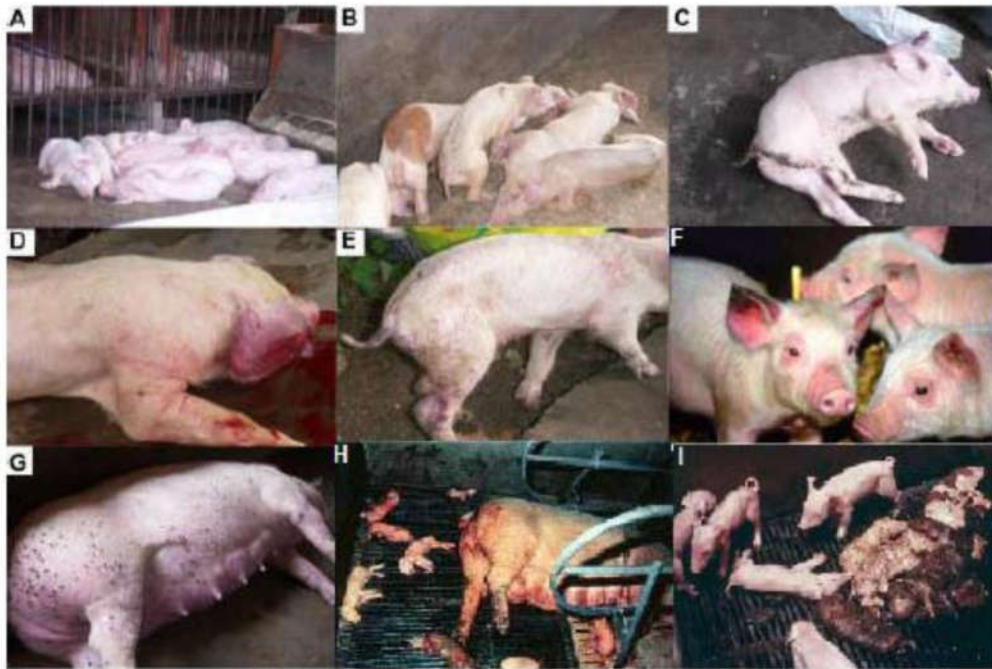
Năm 1992, hội nghị quốc tế về sức khỏe gia súc đã được tổ chức thú y thế giới nhất trí và công nhận bệnh bí hiểm này là Hội chứng rối loạn sinh sản và hô hấp ở heo (PRRS).

Ở Việt Nam, bệnh được phát hiện vào năm 1997 trên đàn heo nhập từ Mỹ.

Ngày nay, Hội chứng rối loạn sinh sản và hô hấp ở heo đã lây lan rất nhiều nơi trên thế giới, trở thành dịch địa phương ở các nước có ngành chăn nuôi heo phát triển và hàng năm gây ra những tổn thất kinh tế rất lớn.

## 2.2. Triệu chứng lâm sàng

Sự biểu diễn lâm sàng của bệnh trên lợn là "sốt cao". Hình (A) Lợn mang bệnh nhưng vẫn còn béo và mạnh khoẻ. (B) lợn mắc bệnh với các biểu hiện ốm và suy nhược. (C) Lợn mắc bệnh với biểu hiện run rẩy, co giật. (D) và (F) Triệu chứng khập khểnh và phát ban đỏ ở tai. (E) triệu chứng nổi mụn nhọt và xuất huyết da. (G) lợn nái chết do bệnh. (H)&(I) Triệu chứng sảy thai, chết lưu, lợn con đẻ ra yếu.



Triệu chứng bệnh thể hiện cũng rất khác nhau, theo ước tính, cứ 3 đàn lần đầu tiên tiếp xúc với mầm bệnh thì 1 đàn không có biểu hiện, 1 đàn có biểu hiện mức độ vừa và đàn còn lại có biểu hiện bệnh ở mức độ nặng. Lí do cho việc này vẫn chưa có lời giải, tuy nhiên, với những đàn khoẻ mạnh thì mức độ bệnh cũng giảm nhẹ hơn, và cũng có thể do virus tạo nhiều biến chủng với độc lực khác nhau. Thực tế, nhiều đàn có huyết thanh dương tính nhưng không có dấu hiệu lâm sàng.

- Lợn nái giai đoạn cận sữa: Trong tháng đầu tiên khi bị nhiễm virus, lợn biếng ăn từ 7-14 ngày (10-15% đàn), sốt 39-40°C, sảy thai thường vào giai đoạn cuối (1-6%), tai chuyển màu xanh trong khoảng thời gian ngắn (2%), đẻ non (10-



15%), động dục giả (3-5 tuần sau khi thụ tinh), đình dục hoặc chậm động dục trở lại sau khi đẻ, ho và có dấu hiệu của viêm phổi.

- Lợn nái giai đoạn đẻ và nuôi con: Biếng ăn, lười uống nước, mất sữa và viêm vú (triệu chứng điển hình), đẻ sớm khoảng 2-3 ngày, da biến màu, lơ đờ hoặc hôn mê, thai gổ (10-15% thai chết trong 3-4 tuần cuối của thai kỳ), lợn con chết ngay sau khi sinh (30%), lợn con yếu, tai chuyển màu xanh (khoảng dưới 5%) và duy trì trong vài giờ, Pha cấp tính này kéo dài trong đàn tới 6 tuần, điển hình là đẻ non, tăng tỷ lệ thai chết hoặc yếu, tăng số thai gổ, chết lưu trong giai đoạn 3 tuần cuối trước khi sinh, ở một vài đàn con số này có thể tới 30% tổng số lợn con sinh ra. Tỷ lệ chết ở đàn con có thể tới 70% ở tuần thứ 3-4 sau khi xuất hiện triệu chứng. Rối loạn sinh sản có thể kéo dài 4-8 tháng trước khi trở lại bình thường. Ảnh hưởng dài lâu của PRRS tới việc sinh sản rất khó đánh giá, đặc biệt với những đàn có tình trạng sức khỏe kém. Một vài đàn có biểu hiện tăng số lần phối giống lại, sảy thai. Ảnh hưởng của PRRS tới sản xuất như sau: Tỷ lệ sinh giảm 10-15% (90% đàn trở lại bình thường), giảm số lượng con sống sót sau sinh, tăng lượng con chết khi sinh, lợn hậu bị có thể sinh sản kém, đẻ sớm, tăng tỷ lệ sảy thai (2-3%), bỏ ăn giai đoạn sinh con.

- Lợn đực giống: Bỏ ăn, sốt, đờ đẫn hoặc hôn mê, giảm hưng phấn hoặc mất tính dục, lượng tinh dịch ít, chất lượng tinh kém và cho lợn con sinh ra nhỏ.

- Lợn con theo mẹ: Thể trạng gầy yếu, nhanh chóng rơi vào trạng thái tụt đường huyết do không bú được, mắt có đờ màu nâu, trên da có vết phỏng rộp, tiêu chảy nhiều, giảm số lợn con sống sót, tăng nguy cơ mắc các bệnh về hô hấp, chân choãi ra, đi run rẩy,..

- Lợn con cai sữa và lợn choai: Chán ăn, ho nhẹ, lông xác xơ,.. tuy nhiên, ở một số đàn có thể không có triệu chứng. Ngoài ra, trong trường hợp ghép với bệnh khác có thể thấy viêm phổi lan toả cấp tính, hình thành nhiều ổ áp-xe, thể

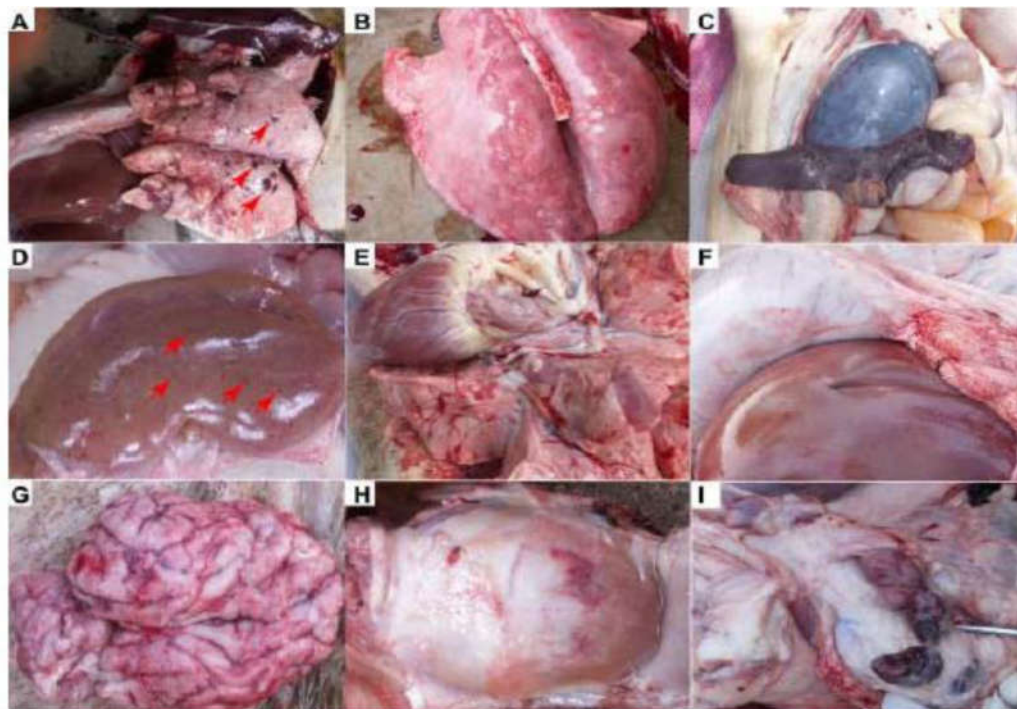


trạng gầy yếu, da xanh, tiêu chảy, ho nhẹ, hắt hơi, chảy nước mắt, thở nhanh, tỷ lệ chết có thể tới 15%.

### 2.3. Bệnh tích

Viêm phổi hoại tử và thâm nhiễm đặc trưng bởi những đám chắc, đặc trên các thùy phổi. Thùy bị bệnh có màu xám đỏ, có mũ và đặc chắc (nhục hoá). Trên mặt cắt ngang của thùy bệnh lồi ra, khô. Nhiều trường hợp viêm phế quản phổi hoá mủ ở mặt dưới thùy đỉnh. Về tổ chức phổi thai học, thường thấy dịch thâm xuất và hiện tượng thâm nhiễm, trong phế nang chứa đầy dịch viêm và đại thực bào, một số trường hợp hình thành tế bào khổng lồ nhiều nhân. Một bệnh tích đặc trưng nữa là sự thâm nhiễm của tế bào phế nang loại II (Pneumocyte) làm cho phế nang nhăn lại, thường bắt gặp đại thực bào bị phân huỷ trong phế nang.

Bệnh ảnh hưởng nghiêm trọng tới nhiều bộ phận trên lợn chết như: (A) Xuất huyết ở phổi. (B) Phổi bị phù thũng. (C) Lách nhồi máu, hóa gỗ và giãn nở tạo nhiều bong bóng chứa nước tiểu. (D) Thận có nhiều đốm máu. (E) Tim bị rối loạn. (F) Gan hoại tử, chảy máu trắng ngà. (G) mạch máu não mềm và mỏng. (H) Hạch não rĩ máu. (I) Hạch bạch huyết có những đốm băng huyết.



### **3. Vaccine phòng bệnh PRRS**

#### **3.1 Giới thiệu về vaccine**

##### **3.1.1. Định nghĩa**

Vắc-xin là chế phẩm có tính kháng nguyên dùng để tạo miễn dịch đặc hiệu chủ động, nhằm tăng sức đề kháng của cơ thể đối với một (số) tác nhân gây bệnh cụ thể. Các nghiên cứu mới còn mở ra hướng dùng vắc-xin để điều trị một số bệnh (vắc-xin liệu pháp, một hướng trong các miễn dịch liệu pháp). Thuật ngữ vắc-xin xuất phát từ vaccinia, loại virus gây bệnh đậu bò nhưng khi đem chủng cho người lại giúp ngừa được bệnh đậu mùa (tiếng Latinh vacca nghĩa là "con bò cái"). Việc dùng vắc-xin để phòng bệnh gọi chung là chủng ngừa hay tiêm phòng hoặc tiêm chủng, mặc dù vắc-xin không những được cấy (chủng), tiêm mà còn có thể được đưa vào cơ thể qua đường miệng.

##### **3.1.2. Các loại vắc-xin**

Vắc-xin có thể là các virus hoặc vi khuẩn sống, giảm độc lực, khi đưa vào cơ thể không gây bệnh hoặc gây bệnh rất nhẹ. Vắc-xin cũng có thể là các vi sinh vật bị bất hoạt, chết hoặc chỉ là những sản phẩm tinh chế từ vi sinh vật.

Ba loại vắc-xin kinh điển

\* Vắc-xin bất hoạt là các vi sinh vật độc hại bị giết bằng hóa chất hoặc bằng nhiệt. Thí dụ: các vắc-xin chống cúm, tả, dịch hạch và viêm gan siêu vi A. Hầu hết các vắc-xin loại này chỉ gây đáp ứng miễn dịch không hoàn toàn và ngắn hạn, cần phải tiêm nhắc nhiều lần.

\* Vắc-xin sống, giảm độc lực là các vi sinh vật được nuôi cấy dưới những điều kiện đặc biệt nhằm làm giảm đặc tính độc hại của chúng. Vắc-xin điển hình loại này thường gây được đáp ứng miễn dịch dài hạn và là loại vắc-xin được ưa chuộng dành cho người lớn khỏe mạnh. Các vắc-xin ngừa bệnh sốt vàng, sởi, bệnh ban đào và quai bị đều thuộc loại này.

\* Các "toxoid" là các hợp chất độc bị bất hoạt trích từ các vi sinh vật (trong trường hợp chính các độc chất này là phương tiện gây bệnh của vi sinh vật). Thí dụ: các vắc-xin ngừa uốn ván và bạch hầu.

Một số loại vắc-xin mới đang nghiên cứu. Các vắc-xin này còn được xem là vắc-xin của tương lai, có 6 hướng phát triển chính hiện nay:

\* Sử dụng các phụ gia (adjuvant) mới, nhằm gây ra loại đáp ứng miễn dịch mong muốn. Thí dụ, chất nhôm phosphate và các oligonucleotide chứa CpG demethyl hóa đưa vào vắc-xin khiến đáp ứng miễn dịch phát triển theo hướng dịch thể (tạo kháng thể) thay vì tế bào.

\* Vắc-xin khảm: sử dụng một sinh thể quen biết để hạn chế hiện tượng "phản tác dụng", thí dụ dùng virus vaccinia mang một số yếu tố của virus viêm gan B hay virus dại.

\* Vắc-xin polypeptidique: tăng cường tính sinh miễn dịch nhờ liên kết tốt hơn với các phân tử MHC: peptide nhân tạo 1/2 giống virus, 1/2 kia gắn MHC; đoạn peptide mô phỏng 1 quyết định kháng nguyên (epitope).

\* Anti-idiotypic: idiotype là cấu trúc không gian của kháng thể tại vị trí gắn kháng nguyên, đặc hiệu với kháng nguyên tương ứng. Anti-idiotypic là các kháng thể đặc hiệu đối với idiotype, do đó anti-idiotypic xét về mặt đặc hiệu lại tương tự với kháng nguyên. Vậy, thay vì dùng kháng nguyên X làm vắc-xin, người ta dùng idiotype anti-anti-X.

\* Vắc-xin DNA: DNA của tác nhân gây bệnh sẽ được biểu hiện bởi tế bào người được chủng ngừa. Lợi thế của DNA là rẻ, bền, dễ sản xuất ra số lượng lớn nên thích hợp cho những chương trình tiêm chủng rộng rãi. Ngoài ra, vắc-xin DNA còn giúp định hướng đáp ứng miễn dịch: tác nhân gây bệnh ngoại bào được trình diện qua MHC loại II, dẫn đến đáp ứng CD4 (dịch thể và tế bào). Khi kháng nguyên của tác nhân đó được chính cơ thể người biểu hiện, nó sẽ được trình diện qua MHC loại I, lúc này đáp ứng miễn dịch tế bào qua CD8 được kích

thích. Tuy nhiên phương pháp này là con dao hai lưỡi bởi lẽ tế bào mang DNA lạ có nguy cơ bị nhận diện là "không ta", sinh ra bệnh tự miễn.

\* Sử dụng véc-tơ tái tổ hợp – dùng các vi khuẩn thuần tính hoặc các tế bào trình diện kháng nguyên như tế bào tua được chuyển gen để biểu hiện kháng nguyên mong muốn.

Vắc-xin dùng để điều trị

Một trong những hướng nghiên cứu mới là miễn dịch liệu pháp, bao gồm miễn dịch liệu pháp thụ động và chủ động (tức vắc-xin liệu pháp). Người ta hy vọng là phương pháp này sẽ chữa được những bệnh như ung thư, AIDS và bệnh Alzheimer.

### **3.2. Vaccine phòng bệnh PRRS**

#### **3.2.1. Vaccine bất hoạt và nhược độc**

Hiện nay các vaccine phòng bệnh trên thị trường thuộc loại vaccine bất hoạt và vaccine nhược độc. Đầu tiên người ta li trích virus từ heo bệnh, sau đó đem nuôi chúng lên thành một số lượng lớn. Nếu là vaccine bất hoạt thì virus sẽ bị giết bằng các tác nhân hóa học hay vật lí. Nếu là vaccine nhược độc thì virus sẽ bị làm yếu đi bằng các tác nhân lí hóa hay được chuyển vào loài vật khác không bị ảnh hưởng bởi virus, qua nhiều đời virus sẽ bị yếu đi. Sau đó người ta dùng virus bất hoạt và nhược độc này để chế tạo vaccine.

Virus nhược độc sẽ có khả năng tạo khả năng đáp ứng miễn ứng miễn dịch cao hơn nhưng lại nguy hiểm hơn vì độc lực có thể mạnh trở lại

Một số loại vaccine bất hoạt:

- SUIPRAVAC - PRRS của hãng Tipra, Tây Ban Nha.

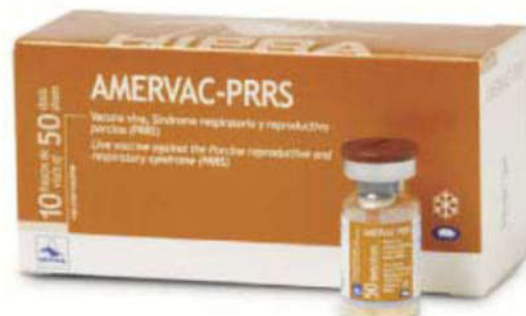


- BSK – PS 100 của hãng Besta, singapore



Một số loại vaccine nhược độc:

- AMERVAC – PRRS của hãng Tipra, Tây Ban Nha



- PSK – PS 100 của hãng Besta, singapore



### ***3.2.2 Vaccine độc tế kháng nguyên***

Dựa trên công nghệ MJPRRS cho phép thu nhận được tối đa kháng nguyên từ tế bào chủ.

Các bước tiến hành:

- Nuôi cấy mô tế bào
- Cho PRRSV nhiễm vào tế bào
- Cho PRRS phát triển đến khi mô cấy không phát triển nữa
- Thu hoạch tế bào, li trích kháng nguyên
- Tập trung kháng nguyên lại
- Pha chế với tá dược
- Vaccine

### **III. Kết luận**

Với công nghệ sản xuất vaccine hiện nay, ta đã có thể sản xuất được nhiều loại vaccine phòng bệnh PRRS, với giá thành không cao lắm, cần phải tiêm phòng đầy đủ để dịch không tái phát.

Cần phải nghiên cứu thêm các loại vaccine mới chất lượng tốt, giá thành rẻ để mọi người chăn nuôi đều có điều kiện tiêm phòng cho heo.