

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**Độc lập - Tự do - Hạnh phúc***Hà nội, ngày 31 tháng 5 năm 2021***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 ứng dụng liệu pháp tế bào CAR-T trong điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp. Mã số: KC10.39/16-20

Thuộc: Chương trình: “Nghiên cứu ứng dụng và phát triển công nghệ tiên tiến phục vụ bảo vệ và chăm sóc sức khỏe cộng đồng”, Mã số: KC.10/16-20

2. Mục tiêu nhiệm vụ:

- Xây dựng quy trình công nghệ tạo khối tế bào CAR-T nhận biết protein CD19 để điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp.
- Đánh giá kết quả thử nghiệm tiền lâm sàng liệu pháp tế bào CAR-T trong điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp.

3. Chủ nhiệm nhiệm vụ: PGS.TS. Cấn Văn Mão

4. Tổ chức chủ trì nhiệm vụ: Học viện Quân y

5. Tổng kinh phí thực hiện: **7.280** triệu đồng

Trong đó, kinh phí từ ngân sách SNKH: 7.280 triệu đồng

Kinh phí từ các nguồn khác: 0 triệu đồng

6. Thời gian thực hiện theo Hợp đồng:

Bắt đầu: tháng 6 năm 2019

Kết thúc: tháng 11 năm 2020

Thời gian thực hiện theo văn bản điều chỉnh của cơ quan có thẩm quyền: đến tháng 5 năm 2021 (QĐ số 3253/QĐ-BKHCN ngày 25 tháng 11 năm 2020 của Bộ khoa học và công nghệ)

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

TT	Họ và tên	Chức danh khoa học	Cơ quan công tác
1	PGS. TS. Cấn Văn Mão	Chủ nhiệm đề tài	Học viện Quân y
2	TS. Đặng Thành Chung	Thư ký đề tài	Học viện Quân y
3	GS.TS. Nguyễn Lĩnh Toàn	Thành viên chính	Học viện Quân y
4	TS. Chử Văn Mến	Thành viên chính	Học viện Quân y
5	TS. Phạm Thế Tài	Thành viên chính	Học viện Quân y
6	GS. TS. Nguyễn Văn Ba	Thành viên chính	BVQY 103 - Học viện Quân y
7	ThS. Hồ Viết Hoàn	Thành viên chính	BVQY 103 - Học viện Quân y
8	BSCKI. Phạm Khánh Hưng	Thành viên chính	BVQY 103 - Học viện Quân y
9	TS. Lê Quang Hòa	Thành viên chính	Viện CNSH-CNTTP, Đại học Bách Khoa Hà Nội
10	TS. Phùng Thị Thủy	Thành viên chính	Viện CNSH-CNTTP, Đại học Bách Khoa 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
	Sản phẩm dạng I:									
1	Tế bào CAR-T CD19RCD137 nhận biết protein CD19		X			X			X	
2	Tế bào CAR-T CD19RCD137-iCasp9-IL15 nhận biết protein CD19		X			X			X	
	Sản phẩm dạng II:									
1	Quy trình công nghệ tạo khối tế bào CAR-T nhận biết protein CD19 để điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào		X			X			X	

	lympho cấp								
2	Tiêu chuẩn cơ sở của khối tế bào CAR-T		X			X			X
3	Báo cáo kết quả thử nghiệm tiền lâm sàng liệu pháp tế bào CAR-T trong điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp		X			X			X
	Sản phẩm dạng III:								
	Bài báo khoa học 3/2 bài báo khoa đăng trên tạp chí chuyên ngành trong nước; 1/1 bài báo đăng trên tạp chí quốc tế	X				X			X
	Sản phẩm đào tạo								
	Thạc sĩ: 01 Tiến sĩ: 02 (Đăng ký theo thuyết minh là 1-2 Thạc sĩ)	X				X			X

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

Số TT	Tên sản phẩm	Thời gian dự kiến ứng dụng	Cơ quan dự kiến ứng dụng	Ghi chú

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

Số TT	Tên sản phẩm	Thời gian dự kiến ứng dụng	Cơ quan dự kiến ứng dụng	Ghi chú

2. Về những đóng góp mới của nhiệm vụ:

- Đã tổng hợp thành công 02 loại tế bào CAR-T CD19RCD137 và tế bào CAR-T CD19RCD137- iCasp9-IL15 nhận biết protein CD19 với chất lượng đảm bảo biểu hiện cấu trúc CAR, hiệu quả li giải tế bào ung thư, cũng như các tiêu chuẩn về độ vô trùng. Tế bào CAR-T CD19RCD137- iCasp9-IL15 ngoài tính năng diệt tế bào ung thư với cấu trúc CAR còn có đồng biểu hiện cấu trúc IL15 mà sẽ giúp cho tế bào CAR-T có thể hoạt hóa tốt hơn cũng như tồn tại lâu hơn trong cơ thể sống; . Đặc biệt là trên tế bào này còn có cấu trúc iCasp9 có thể gây chết tế bào CAR-T theo chương trình khi có sự hiện diện của AP20187 giúp kiểm soát sự tăng

sinh của tế bào CAR-T trong cơ thể người bệnh, hạn chế hiện tượng “on-target, off-tumor” hay phát sinh các tế bào T ung thư.

- Đã xây dựng được qui trình công nghệ tạo khối tế bào CAR-T nhận biết protein CD19 để điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp và xây dựng được tiêu chuẩn cơ sở của khối tế bào CAR-T đáp ứng được các tiêu chuẩn cho sản phẩm tiêm truyền trên thế giới và được diễn Việt nam.

- Đã đánh giá được chất lượng của khối tế bào CAR-T được tạo ra, kết quả cho thấy sản phẩm tế bào CAR-T đáp ứng yêu cầu về tính tinh sạch, độ tiệt trùng và không chứa độc tố, không gây tác dụng phụ trên động vật thực nghiệm và không gây ra khối u tại màng bụng và các cơ quan nội tạng của chuột trong vòng 6 tháng sau tiêm.

- Đã tiến hành đánh giá thử nghiệm tiền lâm sàng liệu pháp tế bào CAR-T trên invitro và chuột ung thư xenograft thể lan tỏa. Trên invitro, tế bào CAR-T có khả năng tăng sinh mạnh và li giải hiệu quả cũng như có khả năng tăng sinh các cytokine như IL2, TNF- α và IFN- γ khi đồng nuôi cấy cùng với tế bào ung thư mang CD19+. Trên mô hình chuột, tế bào CAR-T đã hạn chế sự tăng sinh của tế bào Daudi luc+ trong máu chuột, tăng thời gian sống sót và tăng một số tế bào miễn dịch trong máu và lách của chuột

3. Về hiệu quả kinh tế của nhiệm vụ:

3.1. Hiệu quả kinh tế

- Đề tài đã xây dựng được qui trình và tạo được tế bào CAR-T trong điều kiện nghiên cứu tại Việt nam, có ý nghĩa thiết thực, giảm chi phí cho bệnh nhân so với các sản phẩm ở nước ngoài, tiết kiệm cho xã hội, và đóng góp hiệu quả vào triển khai ứng dụng công nghệ sinh học trong lĩnh vực Y học nói riêng và kinh tế quốc dân nói chung.

3.2. Hiệu quả xã hội

- Đề tài tạo ra sản phẩm điều trị bệnh ung thư với kỹ thuật mới, hướng tới việc cung cấp một liệu pháp trị liệu trúng đích, hiệu quả cao trong điều trị ALL nói riêng và ung thư nói chung phù hợp với điều kiện ở Việt nam. Đề tài có ý nghĩa mở ra một hướng điều trị mới, thiết thực cho bệnh nhân, góp phần nâng cao trình độ khoa học công nghệ trong lĩnh vực Công nghệ Sinh học và Y học.

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:

- Đề tài thực hiện đúng tiến độ đề ra
- Các sản phẩm của đề tài đảm bảo đầy đủ về số lượng, khối lượng, chất lượng (các chỉ tiêu KT-KT) đạt được so với đăng ký trong hợp đồng. Đề tài có sản phẩm Dạng III (bài báo khoa học, và đào tạo) vượt so với đăng ký (3/2 bài báo trong nước; 2 tiến sĩ và 1 thạc sĩ/1-2 thạc sỹ).
- Đã xây dựng được quy trình công nghệ tạo khối tế bào CAR-T nhận biết protein CD19 để điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp, đạt tiêu chuẩn cơ sở.
- Đã đánh giá được chất lượng, tác dụng phụ và khả năng gây ung thư của khối tế bào CAR-T nhận biết protein CD19 trên thực nghiệm. Kết quả khẳng định tế bào CAR-T đảm bảo chất lượng về biểu hiện cấu trúc CAR, không nhiễm khuẩn, nấm. Tiêm màng bụng tế bào CAR-T (các liều 10^5 , 10^6 tế bào/ chuột được chiếu xạ gây suy giảm miễn dịch) không gây các tác dụng phụ nặng nề và không gây ung thư trong thời gian thử nghiệm 6 tháng
- Đã đánh giá được kết quả thử nghiệm tiền lâm sàng liệu pháp tế bào CAR-T trong điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp. Khẳng định khả năng ly giải các dòng tế bào ung thư bạch cầu lympho B CD19+ trên invitro của tế bào CAR-T đạt hơn 40%, hiệu quả điều trị in vivo của tế bào CAR-T trên mô hình chuột gây mô hình xenograft thể lan tỏa: hạn chế sự tăng sinh của tế bào Daudi luc+ trong máu chuột, tăng thời gian sống trung bình của chuột NODScid ở các nhóm điều trị so với nhóm chứng; tế bào CAR-T có khả năng hoạt hóa một số tế bào miễn dịch trong máu và lách của chuột.

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

PGS.TS. Cấn Văn Mão

THỦ TRƯỞNG
TỔ CHỨC CHỦ TRÌ NHIỆM VỤ
PHỤ GIÁM ĐỐC

GS. TS. Hoàng Văn Lương