

EM BÉ CHỈNH SỬA GEN: Khi nào thế giới sẵn sàng?

CRISPR là công cụ cho phép các nhà nghiên cứu kiểm soát gen nào được biểu hiện (trội) ở thực vật, động vật và cả con người, cũng như xóa các tính trạng (trait) xấu và thêm các tính trạng tốt vào bộ gen. Điều quan trọng là CRISPR cho phép thực hiện các chỉnh sửa trên nhanh hơn và chính xác hơn các kỹ thuật trước đây. Nhưng trên thực tế, những nỗ lực để tạo ra sự thay đổi có thể có trong bộ gen của con người còn tồn tại nhiều nghi vấn. Bài viết đề cập đến những vấn đề mà giới khoa học cần giải quyết để kỹ thuật này trở nên an toàn và chấp nhận được.

Jeff Carroll và vợ quyết định không sinh con khi đã kết hôn được 6 tháng, do Carroll phát hiện ra mình bị đột biến gây ra bệnh Huntington, một rối loạn di truyền tàn phá não và hệ thần kinh, gây tử vong sớm. Đối mặt với 50% khả năng truyền lại số phận nghiệt ngã cho thế hệ sau, cặp vợ chồng này đã đưa ra quyết định đầy khó khăn của mình. Sau đó, ông đã bắt đầu nghiên cứu về sinh học với hy vọng tìm hiểu thêm về căn bệnh này. Ông đã tìm ra một quá trình gọi là chẩn đoán di truyền tiền cấy phôi (PGD - Preimplantation Genetic Diagnosis). Bằng cách thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) và sàng lọc phôi, Carroll và vợ có thể loại trừ khả năng truyền đột biến, và có cặp song sinh không mắc đột biến gây bệnh Huntington vào năm 2006.

Hiện tại, Jeff Carroll là một nhà nghiên cứu tại Đại học Western Washington ở Bellingham, nơi ông có thể sử dụng một kỹ thuật khác giúp các cặp vợ chồng ở hoàn cảnh tương tự mình: chỉnh sửa gen CRISPR. Ông đã sử dụng công cụ này để điều chỉnh biểu hiện gen chịu trách nhiệm về



Jeff Carroll và vợ đã sử dụng PGD để đảm bảo rằng con cái họ sẽ không mắc đột biến gây ra bệnh Huntington.

bệnh Huntington trong các tế bào chuột, bởi nó được gây ra bởi một gen duy nhất. Nhưng viễn cảnh sử dụng CRISPR để thay đổi gen trong phôi người vẫn khiến Carroll lo lắng bởi có thể xảy ra nhiều hậu quả khôn lường cho cả sức khỏe của cá nhân và xã hội. Ông cho rằng, CRISPR sẽ mất thêm nhiều thập kỷ nghiên cứu, trước khi có thể được sử dụng một cách an toàn.

Có thể dư luận về chỉnh sửa gen

để ngăn ngừa bệnh phần lớn là tích cực, nhưng những nghi vấn của Carroll là tương đối phổ biến trong giới khoa học. Chính vì lẽ đó, ngay sau tuyên bố “hai em bé chỉnh sửa gen đầu tiên trên thế giới đã chào đời” của nhà khoa học Trung Quốc He Jiankui (Đại học Khoa học và kỹ thuật Nam Phương, tỉnh Thâm Quyến), cộng đồng khoa học đã lên án động thái này là quá sớm và rất vô trách nhiệm. Jiankui đã dùng kỹ thuật CRISPR Cas9 để chỉnh sửa gen trên phôi cho 7 cặp

vợ chồng, kết quả là có hai phôi đậu thai thành cặp song sinh hai bé gái Lulu và Nana có khả năng miễn nhiễm với HIV/AIDS. Từ sự việc này, hầu hết giới khoa học đã kêu gọi một lệnh cấm việc chỉnh sửa những gen có thể di truyền ở người. Nhưng lệnh cấm như vậy lại đặt ra câu hỏi quan trọng: khi nào thì nó sẽ hết hiệu lực? Muốn vậy cần phải đáp ứng những điều kiện gì? Và các nội dung dưới đây là những vấn đề cần giải quyết để kỹ thuật CRISPR trở nên an toàn và chấp nhận được.

Chỉnh sửa ngoài mục tiêu vẫn còn xảy ra quá nhiều

Ngoài những thách thức về kỹ thuật, chỉnh sửa bộ gen còn tạo ra những thay đổi di truyền không mong muốn. Tuy nhiên, theo Martin Pera - nhà nghiên cứu tế bào gốc tại Phòng thí nghiệm Jackson (Hoa Kỳ), thử thách này có thể dễ dàng vượt qua.

Cách phổ biến nhất để chỉnh sửa gen là sử dụng kỹ thuật CRISPR Cas9 hoạt động theo cơ chế mà một số vi khuẩn tự bảo vệ để chống lại virus, nó sử dụng một loại enzyme có tên Cas9 để cắt ADN. Các nhà khoa học có thể cung cấp một đoạn ARN để hướng dẫn Cas9 đến một vị trí cụ thể trong bộ gen. Như đã biết trước đây, Cas9 và các enzyme giống như nó có thể cắt ADN ở các vị trí khác, đặc biệt là khi tồn tại các chuỗi ADN trong bộ gen tương tự như mục tiêu (hiệu ứng ngoài mục tiêu). Việc cắt nhầm mục tiêu như vậy có thể dẫn đến các vấn đề về sức khỏe, ví dụ thay đổi gen ngăn chặn sự phát triển của khối u, có thể dẫn đến ung thư. Do đó, các nhà nghiên cứu đã tìm cách phát triển thêm các lựa chọn thay thế cho enzyme Cas9 để việc chỉnh sửa ít bị lỗi hơn, đồng thời thiết kế các phiên bản Cas9 có tỷ lệ lỗi

thấp hơn. Nhưng vấn đề là, nhiều enzyme chỉnh sửa gen chỉ được nghiên cứu ở chuột hoặc trên tế bào người được nuôi cấy - không phải trên phôi người, dẫn đến tỷ lệ sai khác giữa chuột và người, cũng như giữa tế bào trưởng thành và phôi.

Số lượng lỗi có thể không cần bằng 0, bởi trên thực tế một số lượng nhỏ các thay đổi ADN vẫn xảy ra tự nhiên mỗi khi tế bào phân chia. Một số ý kiến cho rằng, một vài thay đổi nền có thể được chấp nhận, đặc biệt khi kỹ thuật này được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các căn bệnh nghiêm trọng. Tuy đã có một số nhà nghiên cứu coi tỷ lệ lỗi đối với CRISPR là đủ thấp, nhưng công bằng mà nói để chỉnh sửa trong tế bào trứng và phôi người thì vẫn cần sự chính xác cao hơn.

Về đích, nhưng sai: chỉnh sửa gen cần chính xác hơn thế

Một vấn đề lớn hơn các hiệu ứng ngoài mục tiêu là những thay đổi ADN trên mục tiêu nhưng không được như mong muốn. Sau khi Cas9 hoặc một loại enzyme tương tự cắt ADN, nó sẽ để tế bào tự chữa lành vết thương, nhưng quá trình sửa chữa của tế bào lại không thể đoán trước. Một hình thức sửa chữa có tên gọi nối đầu cuối không tương đồng, thường xóa một số chuỗi ADN tại vị trí cắt - một quá trình có thể hữu ích nếu mục tiêu chỉnh sửa là tắt biểu hiện của gen đột biến. Một hình thức sửa chữa khác, được gọi là sửa chữa theo hướng tương đồng, cho phép các nhà nghiên cứu viết lại chuỗi ADN, bằng cách cung cấp một mẫu được sao chép tại vị trí cắt. Điều này có thể được sử dụng để điều trị một số căn bệnh như xơ nang, gây ra do một khiếm khuyết trong gen CFTR. Cả hai quá trình đều khó kiểm soát. Việc chỉnh sửa không

tương đồng có thể tạo ra các chuỗi ADN khác nhau. Còn sửa chữa theo hướng tương đồng cho phép kiểm soát quá trình chỉnh sửa tốt hơn, nhưng tỷ lệ xảy ra thấp hơn nhiều so với việc xóa trong nhiều loại tế bào. Đặc biệt, những nghiên cứu trên chuột làm cho việc chỉnh sửa gen bằng kỹ thuật CRISPR có vẻ chính xác và hiệu quả hơn ở thời điểm hiện tại, nhưng theo Andy Greenfield - nhà di truyền học tại Hội đồng Nghiên cứu y khoa Vương quốc Anh, các nhà nghiên cứu phải lặp lại rất nhiều thử nghiệm mới có được chỉnh sửa phù hợp, giúp loại bỏ tất cả các lỗi, nhưng không thể làm điều tương tự với phôi người.

Bên cạnh đó, các nhà nghiên cứu đang phát triển các phương pháp khác nhằm khắc phục các vấn đề liên quan đến sửa chữa ADN. Hai báo cáo được công bố vào tháng 6/2019 thảo luận về một hệ thống CRISPR có thể chèn ADN vào bộ gen mà không làm đứt cả hai sợi, giúp bỏ qua sự phụ thuộc vào cơ chế sửa chữa ADN, mở ra hy vọng cung cấp cho các nhà nghiên cứu quyền kiểm soát tốt hơn đối với những gì họ chỉnh sửa.

Chỉnh sửa như thế nào để an toàn?

Năm 2017, Viện Hàn lâm Khoa học, Kỹ thuật và Y học Quốc gia Hoa Kỳ đã đưa ra các điều kiện cần đáp ứng trước khi chỉnh sửa phôi, một trong những tiêu chí là trình tự ADN được tạo ra đã phổ biến đối với con người và không gây ra nguy cơ mắc bệnh. Ví dụ một đột biến trong gen có tên là PCSK liên quan đến mức cholesterol thấp hơn giúp giảm nguy cơ mắc bệnh tim, được đề xuất như một ứng cử viên để chỉnh sửa.

Nỗ lực đầu tiên được biết đến trong việc chỉnh sửa gen có thể di

truyền ở người là vô hiệu hóa gen CCR5, nguyên nhân tạo ra một thụ thể trên tế bào miễn dịch, cho phép HIV lây nhiễm sang người. Theo lý thuyết này, He Jiankui đã phá vỡ gen để tạo nên những đứa trẻ virus, sau đó cố gắng tìm ra một đột biến CCR5 tự nhiên ở một số người gốc châu Âu có liên quan đến tình trạng kháng HIV để hợp thức hóa cho việc làm này. Nhưng một nghiên cứu được công bố trong tháng 6/2019, sử dụng dữ liệu từ Biobank (Vương quốc Anh) cho thấy việc xóa CCR5 có thể rút ngắn tuổi thọ. Đặc biệt, theo các công bố trước đây, tác động của một số biến thể di truyền cũng có thể phụ thuộc vào môi trường và các biến thể khác có trong bộ gen. Theo nhà đạo đức sinh học Cletus Tandoh Andoh tại Đại học Yaoundé (Cameroon), sự nhầm lẫn nêu trên có thể gây rắc rối trong việc chỉnh sửa gen có thể di truyền, bởi để chỉnh sửa bộ gen có thể di truyền ở châu Á, trước tiên cần phải thực hiện các nghiên cứu về môi trường và gen mở rộng đối với những người châu Á.

Các nhà nghiên cứu có thể ngăn chặn thể khảm?

Đôi khi các gen không chỉ khác nhau giữa các cá thể trong quần thể, mà còn giữa các tế bào của một cá thể. Thể khảm có thể đặt ra vấn đề cho chỉnh sửa gen. Một phôi được điều chỉnh để chỉnh sửa một gen gây bệnh Huntington có thể chứa các tế bào đã được sửa chữa và không được sửa chữa. Làm thế nào để không ảnh hưởng đến sức khỏe của đứa trẻ thật khó dự đoán trước, vì kết quả sẽ phụ thuộc vào tế bào nào được chỉnh sửa và tế bào nào không.

Một số nhà nghiên cứu đã báo cáo việc áp dụng kỹ thuật CRISPR Cas9 vào phôi ở giai đoạn đầu phát triển, khi chúng vẫn là một tế bào duy nhất sẽ giúp loại bỏ thể

khảm, nhưng nó cần phải được thử nghiệm nhiều lần nữa để có thể chắc chắn về mức độ thành công. Bên cạnh đó, việc chỉnh sửa sớm bộ gen trong quá trình phát triển đặt ra một vấn đề mới, bởi chưa có cách nào phân biệt phôi mang bệnh di truyền với những phôi khỏe mạnh ở giai đoạn tế bào đơn.

Các thử nghiệm lâm sàng trong thời gian bao lâu?

Các yêu cầu để tiến hành thử nghiệm lâm sàng phải cao, bởi vì những thay đổi có thể được truyền lại cho thế hệ tương lai. Như Cơ quan quản lý thụ tinh nhân tạo và phôi thai của Anh (HFEA) đã dành 14 năm để phân tích dữ liệu từ động vật và con người trước khi ra quyết định cho phép tiến hành kỹ thuật hiến tặng ty thể nếu đảm bảo những điều kiện cụ thể. Kỹ thuật này cho phép phụ nữ có đột biến gây bệnh trong ADN của ty thể sử dụng ty thể từ trứng của người hiến tặng khỏe mạnh. Nhưng với chỉnh sửa gen, nó có thể cho phép cha mẹ tránh được các đột biến nguy hiểm nhưng vẫn còn câu hỏi về sự an toàn đối với thế hệ sau khiến một số quốc gia bao gồm cả Hoa Kỳ chưa cấp phép.

Việc thử nghiệm lâm sàng ở người sẽ đưa ra một loạt các thử thách mới. Ví dụ, trẻ em được sinh ra nhờ kỹ thuật chỉnh sửa bộ gen cần được theo dõi trong thời gian bao lâu để khẳng định kỹ thuật là an toàn? Làm thế nào để theo dõi thế hệ sau của những đứa trẻ để tìm kiếm các hiệu ứng chỉnh sửa có thể xảy ra? Vào ngày 22/5/2019, Viện Hàn lâm Khoa học quốc gia Hoa Kỳ, Học viện Y khoa quốc gia Hoa Kỳ và Hiệp hội Hoàng gia Anh đã công bố thành lập Ủy ban Nghiên cứu những khía cạnh về chỉnh sửa gen di truyền với yêu cầu xuất bản một bộ tiêu chí chuyên sâu hơn về vấn đề này vào năm 2020.

Vậy thế giới đã sẵn sàng chưa?

Mặc dù có những rào cản đáng kể về khoa học đối với chỉnh sửa gen có thể di truyền nhưng khó khăn hơn cả vẫn là vấn đề đạo đức và sự chấp thuận của xã hội, do đó các cuộc tham vấn đã được tiến hành. Vào tháng 3/2019, một hội thảo do Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã kết luận rằng, ở thời điểm hiện tại việc thực hiện các chỉnh sửa gen có thể di truyền ở người là vô trách nhiệm. Các thành viên của Viện Hàn lâm Khoa học quốc gia Hoa Kỳ, Học viện Y khoa quốc gia Hoa Kỳ và Hiệp hội Hoàng gia Anh đều nhất trí rằng, cần phải đạt được sự đồng thuận rộng rãi trong xã hội trước khi đưa ra bất kỳ quyết định nào.

Các khảo sát công cộng thường tìm thấy sự đồng thuận cho việc chỉnh sửa bộ gen di truyền - nếu nó được chứng minh là an toàn và được sử dụng để điều trị các bệnh di truyền. Một cuộc khảo sát tại Vương quốc Anh do Hiệp hội Hoàng gia thực hiện cho thấy, 83% người tham gia ủng hộ chỉnh sửa dòng mầm để điều trị bệnh nan y. Nhiều nhà khoa học và nhà đạo đức học lại nêu ra vấn đề nếu được cấp phép sẽ có sự mập mờ giữa sửa đổi bộ gen để tăng cường khả năng thể thao, hoặc thay đổi màu mắt..., so với điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tật. Có những lo lắng bởi phần lớn các nhà khoa học ngoài di truyền học đều nghĩ rằng, sự ảnh hưởng của gen là độc lập với nhau, nhưng suy nghĩ này hoàn toàn sai lầm. Trên thực tế, các gen có tương tác với nhau theo quan hệ vô cùng phức tạp.

Nguyễn Tiến Thành
(theo www.nature.com)