

KÉO DI TRUYỀN CRISPR/Cas9 VÀ QUYỀN NĂNG VIẾT LẠI MÃ SỰ SỐNG

Nguyễn Chấn Hùng¹✉, Phạm Như Hiệp², Phạm Xuân Dũng³, Đặng Huy Quốc Thịnh³

¹Hội Ung thư Việt Nam.

²Bệnh viện Trung ương Huế.

³Bệnh viện Ung Bướu TP Hồ Chí Minh.

TÓM TẮT

Kéo di truyền CRISPR/Cas9 được Charpentier và Doudna khám phá vào năm 2012. Từ đó có sự bùng nổ ứng dụng chỉnh sửa bộ gen. Các nhà nghiên cứu có thể biến đổi phân tử DNA của các loài thú, của cây cối và các vi sinh vật với độ chính xác thật cao. Trong lĩnh vực y học, những liệu pháp mới chống ung thư đang được thử nghiệm lâm sàng và ước mơ trị được các bệnh di truyền dần trở thành hiện thực. Kéo CRISPR/Cas9 tạo dấu ấn mới trên các khoa học sự sống và đang mang lại những điều lợi lớn lao cho nhân loại.

Đến mùa xuân năm 2015, Doudna kêu gọi toàn cầu tạm ngưng dùng CRISPR/Cas9, một kỹ thuật do bà khám phá nhằm viết lại mã di truyền trong phôi người. Bà cảnh giác trách nhiệm lớn lao đi với khả năng viết lại mã sự sống.

Từ khóa: Kéo di truyền, CRISPR/Cas9, sự sống.

ABSTRACT

THE CRISPR/Cas9 GENETIC SCISSORS: A TOOL FOR REWRITING THE CODE OF LIFE

Nguyễn Chấn Hùng¹✉, Phạm Như Hiệp², Phạm Xuân Dũng³, Đặng Huy Quốc Thịnh³

Ngày nhận bài:

06/7/2022

Ngày chỉnh sửa:

1/8/2022

Chấp thuận đăng:

11/8/2022

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Chấn Hùng

Email:

nchanhung@gmail.com

SĐT: 0903802504

Since Charpentier and Doudna discovered the CRISPR/Cas9 genetic scissors in 2012 their use has exploded. Researchers can change the DNA of animals, plants and microorganisms with extremely high precision. In medicine, clinical trials of new cancer therapies are underway, and the dream of being able to cure inherited diseases is about to come true. These genetic scissors have taken the life sciences into a new epoch and, in many ways, are bringing the greatest benefit to humankind.

In 2015, Doudna called for a worldwide moratorium on the use CRISPR/Cas9, a technology she developed to rewrite genetic code in human embryos. She discuss the enormous responsibility that comes with the ability to rewrite the code of life.

Keywords: Genetic scissors, CRISPR/Cas9, life.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nay đã biết muôn loài đều mang phân tử DNA từ buổi ban sơ của Trái Đất [1]. Năm 1953 Watson và Crick đề xuất cấu trúc xoắn đôi DNA, chỉ ra đây là mã sự sống [2 - 4]. Con người bắt đầu vào nơi sâu

thẳm của sự sống. Đến nay, con người dần hiểu được mẹ thiên nhiên chất chứa sự sống cho muôn loài.

Năm 2012, Charpentier và Doudna khám phá kéo di truyền CRISPR/Cas9 [5, 6]. Từ nay con người quyền năng viết lại mã sự sống.

II. NỘI DUNG

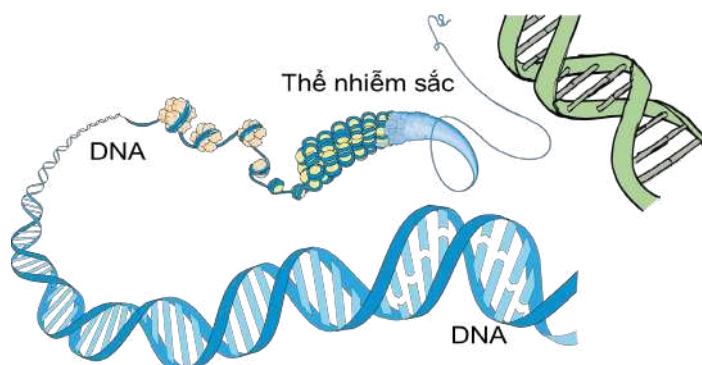
2.1. Muôn loài đều mang DNA

Khoảng 3,5 tỉ năm trước, sự sống trên địa cầu bắt đầu với những con vi khuẩn, sinh vật nhân sơ gồm một tế bào không nhân chứa một thể nhiễm sắc mang phân tử DNA, có khả năng tự sao chép và tiến hóa [1].



Hình 1: DNA trong muôn loài

Phân nửa sau của lịch sử sự sống, khoảng 2 tỉ năm tuổi của địa cầu, các sinh vật nhân chuẩn mới xuất hiện, các tế bào có nhân gói nhiều thể nhiễm sắc mang phân tử DNA. Các nhà khoa học có bằng chứng về muôn loài tiến hóa. Mọi vật sống trên Trái Đất có cùng tổ tiên. Chúng ta là anh chị em họ xa: con người và cây sồi, loài chim và cá voi [1].



Hình 2: Watson & Crick và mô hình xoắn đôi DNA

Các thể nhiễm sắc như các nòng tiên sắc màu rực rỡ, giữ sợi chỉ thần của sự sống, xoắn đôi DNA.



Hình 3: DNA khác nào cô lái đò chở vón di truyền của muôn loài đến bến đời đời.

2.2. Con người vào nơi sâu thẳm của sự sống

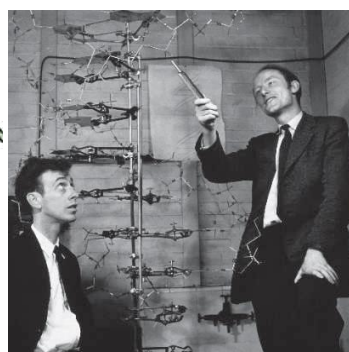
Thật kỳ thú! Chỉ mới đây thôi từ giữa thế kỷ trước con người mới vào được vùng sâu thẳm của sự sống của muôn loài và của giống loài mình.

Năm 1953 Watson và Crick đề xuất cấu trúc xoắn đôi DNA, chỉ ra đây là mã sự sống [2 - 4]. Năm 1958 Francis Crick gợi ý dòng chảy sinh học [7]. Năm 2003 dự án bộ gen người hoàn tất: thành tựu lịch sử làm rõ quyền sách của sự sống. Đến nay, con người dần hiểu được mẹ thiên nhiên chất chiu mã sự sống cho muôn loài. Chính là quyền năng của tạo hóa.

Xoắn đôi DNA - mã sự sống

Tháng 4 năm 1953, trên báo Nature, James Watson và Francis Crick đề xuất cấu trúc của xoắn đôi DNA. Họ đã giải quyết một trong những gút mắc nhất của sinh học: xoắn đôi DNA là phân tử cốt yếu của sự truyền di, là mã sự sống (the code of life) [2 - 4].

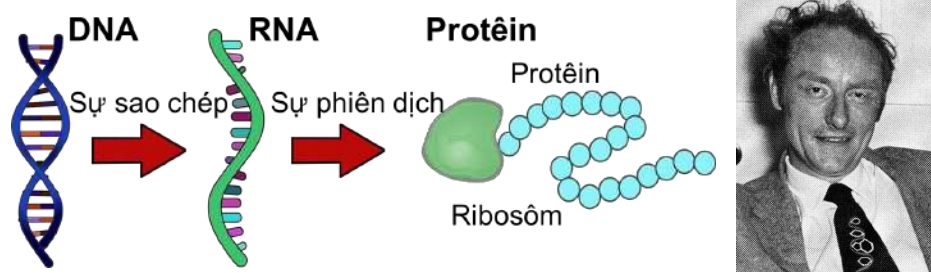
Là cơ sở của sự sống trên hành tinh của chúng ta, phân tử DNA (Deoxyribonucleic Acid) chứa tất cả thông tin di truyền mà một giống loài cần để phát triển, hoạt động, sống còn và sinh sôi. DNA chính là mã sự sống được truyền từ các cơ thể trưởng thành xuống đến lớp hậu duệ.



Sâu thẳm dòng chảy lớn

Năm 1958 Francis Crick nêu ra “Giáo điều trung tâm của sinh học phân tử” (Central dogma of molecular biology) gợi ý dòng chảy sinh học: “DNA tạo RNA và RNA tạo protein” [7,8].

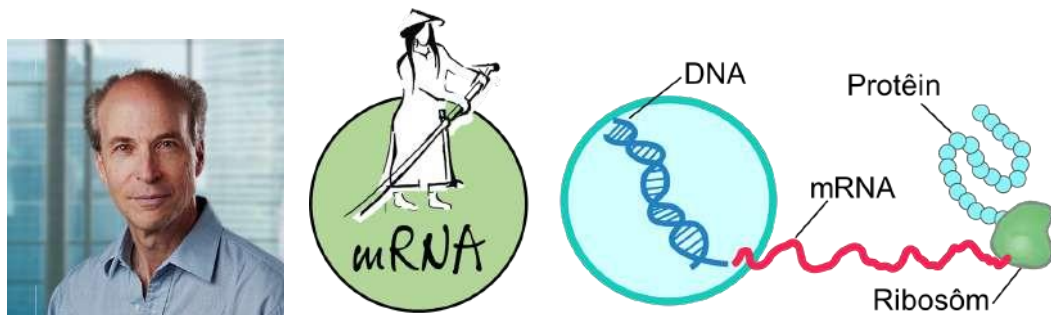
Dòng chảy truyền tải thông tin sinh học: DNA có thể được sao chép thành DNA (sự nhân đôi DNA), DNA có thể được sao chép thành mRNA (sự sao chép) và các protein có thể được tổng hợp từ thông tin trong mRNA (sự phiên dịch).



Hình 4: Francis Crick

mRNA cô lái đò ngang

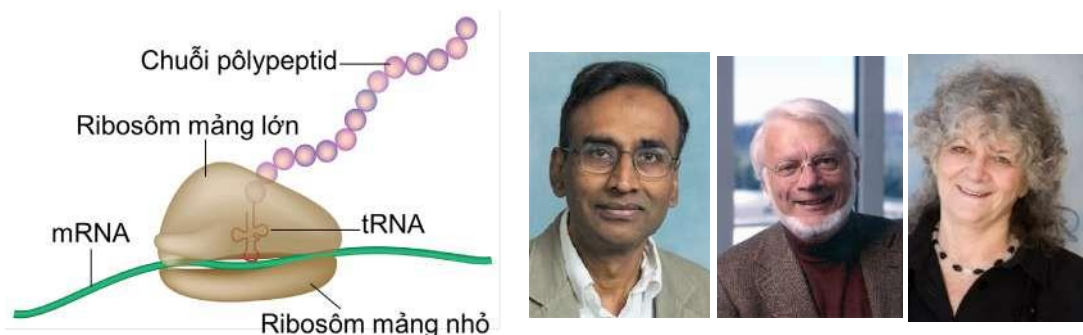
Roger Kornberg công bố hình ảnh đầy đủ về sự sao chép vào năm 2001, làm rõ quá trình sao chép: như cuộn phim ghi rõ vóc dáng cô lái mRNA, nhịp nhàng chèo đò chở thông tin di truyền trong nhân ra tới tế bào chất và cặp bến ribosôm. Ông ôm trọn giải Nobel Hóa học 2006 [9].



Hình 5: Roger Kornberg và giải Nobel Hóa học 2006

Ribosôm nhà máy chế tạo sự sống

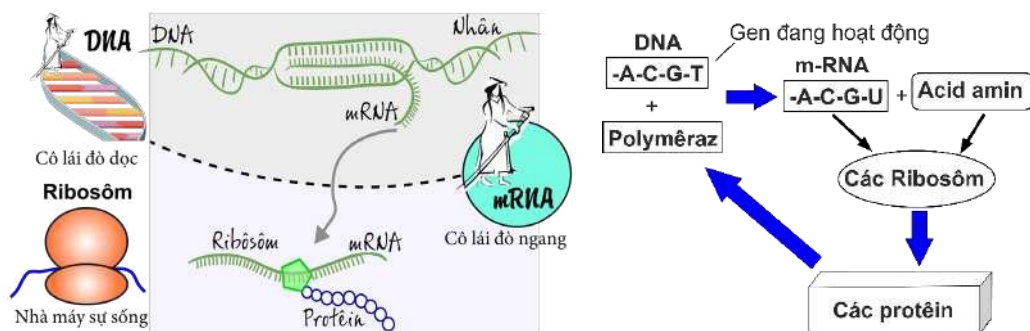
Năm 2000 Yonath, Steitz và Ramakrishnan làm rõ cấu trúc nguyên tử và hoạt động của ribosôm (giải Nobel Hóa học 2009). Ribosôm có vai trò phiên dịch mật mã từ các phân tử mRNA để tổng hợp các protein từ các acid amin (sự phiên dịch). Cả chục ngàn loại protein khác nhau điều động mọi hoạt động trong cơ thể với độ chính xác tuyệt vời [10, 11].



Hình 6: Venkatraman Ramakrishnan, Thomas A. Steitz và Ada E. Yonath

Hai cô lái đồ và một nhà máy

“DNA → RNA, RNA → Protein”. DNA như cô lái đồ đọc chờ vốn di truyền của muôn loài đến bến đời đời.



Hình 7: mRNA như cô lái đồ ngang chờ thông tin từ DNA đến nhà máy ribosôm. Ribosôm nhà máy sự sống chế tạo protein.

Hiểu được quyền sách sự sống

Tích lũy lịch sử tiến hóa bộ gen người hay quyền sách sự sống mang những chỉ dẫn để tạo ra con người.

Năm 2003 dự án bộ gen người hoàn thành. Phân lập tất cả gen trong DNA người (khoảng 20.000 - 25.000). Mỗi tế bào người chứa khoảng ba tỉ cặp baz, cất giữ trong 46 TNS hay là 23 cặp.

Nâng niu mã sự sống

Dần dần người ta hiểu ra mã sự sống luôn bấp bênh. DNA luôn bị hư hại và vốn di truyền của chúng ta sẽ sạm luôn nếu không ngừng được sửa chữa. Bộ máy sửa chữa liên tục đeo bám và gỡ rối cho phân tử DNA (Tomas Lindahl, Paul Modrich và Aziz Sancar, Nobel Hóa học 2015). Vậy là mẹ thiên nhiên luôn chất chịu mã sự sống [12 - 14].

2.3. Quyền năng tạo hóa vào tay con người

Năm 2012, Emmanuelle Charpentier và Jennifer Doudna chế tạo thành công kéo di truyền CRISPR/Cas9, công cụ tuyệt vời chỉnh sửa bộ gen [5, 6, 15]. Vậy là con người từ nay có thể thay đổi phân tử DNA nghĩa là có được quyền năng viết lại mã sự sống. Giải Nobel Hóa học năm 2020 vinh danh hai phụ nữ [16].

Nhái theo Thợ Tạo

Doudna và Charpentier chế tạo cái kéo CRISPR/Cas9 dựa theo bộ máy miễn dịch cổ xưa [6].



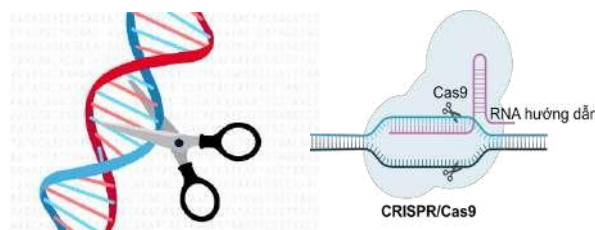
Hình 8: Virus, CRISPR/ Cas9 và vi khuẩn

Bộ máy miễn dịch cổ xưa. Bà Emmanuelle Charpentier tìm thấy vi khuẩn *Streptococcus pyogenes* dùng CRISPR/Cas9 cắt đứt DNA nhằm phan thanh virus loại xức vi khuẩn (bacteriophage) [17]. CRISPR/Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats - sự lặp đi lặp lại một trình tự mã di truyền trong các vi sinh vật) thuộc bộ máy miễn dịch cổ xưa của vi khuẩn. Bà công bố thành tựu năm 2011.

Nhái theo Thợ Tạo. Cùng năm Jennifer Doudna đến hợp tác với hiểu biết của cả hai về RNA và CRISPR. Họ ráp hai thứ làm một phân tử và làm cho “cái kéo” tiện dụng hơn. CRISPR/Cas9 được nhái theo bộ máy miễn dịch cổ xưa của vi khuẩn dùng chống lại virus. Bàn tay Thợ Tạo thật kỳ diệu [18]!

Kéo di truyền CRISPR/Cas 9

Năm 2012, Charpentier và Doudna tạo được kéo di truyền (genetic scissors) có thể cắt bất cứ phân tử DNA nào ở một vị trí định trước. CRISPR/Cas9 thì đơn giản, hoạt động nhanh hơn, chính xác hơn, hiệu quả hơn và rẻ hơn các phương pháp có từ trước. Từ nay con người có trong tay một công cụ thay đổi DNA với sự chính xác cực kỳ và đáng tin cậy nhất. Kỹ thuật này là một cuộc cách mạng giúp hiểu biết sự sống sâu thẳm đến mức phân tử [19 - 22].



Hình 9: Kéo di truyền CRISPR/Cas9

Bệnh viện Trung ương Huế

Cấu trúc Kéo gồm hai phần: RNA dẫn đường và Cas9 cắt đứt DNA. RNA mang enzym Cas9 đến đúng vị trí DNA cần cắt. Khi tới đúng chỗ, Cas9 cắt đứt DNA [23 - 26].

Việc ứng dụng bùng nổ: CRISPR/Cas9 được dùng rộng rãi với loài vật, với cây cối, và các vi sinh vật. Nhiều nghiên cứu dùng kéo chỉnh sửa gen trong tế bào người. Ngày càng thêm hy vọng trị nhiều bệnh khó [27, 28].

Đang có nhiều thử nghiệm điều trị hiệu quả các bệnh di truyền như teo cơ (hội chứng Duchenne), xơ nang (cystic fibrosis), bệnh tan máu bẩm sinh, bệnh thiếu máu hồng cầu liềm, bệnh Huntington, HIV... Đang nở rộ nhiều thử nghiệm các phương pháp mới trị ung thư bằng cách thao tác gen nắm mã hệ miễn dịch người [22].

Cần biết, kỹ thuật này đang gặp nhiều vấn đề y đức gắt gao, chủ yếu liên hệ chỉnh sửa gen người (thao tác di truyền các tế bào mầm).

Viết lại mã sự sống

Từ nay con người có quyền năng viết lại mã sự sống (rewrite the code of life of life) của muôn loài và của mình. Đây vốn là quyền năng của Hóa Công từ thuở khai thiên lập địa! Vậy là Doudna - Charpentier nhái theo Thợ Tạo làm ra cái kéo di truyền CRISPR/Cas9 để đẩy bè Hóa Công [1].



Hình 10: Viết lại mã sự sống

Loài người phải hết sức thận trọng

Khắp nơi trên thế giới, các nhà khoa học đang tranh cãi về các cơ hội và các nguy hại của việc chỉnh sửa gen. Các nhà di truyền muốn tạo ra các giống cây cho sản lượng cao để chống đói cho loài người. Các nhà phê phán lại cảnh báo các nguy hại không lường trước được trên sức khỏe con người và môi trường. Các chuyên gia y học muốn trị khỏi các bệnh di truyền và bệnh ung thư nhưng các nhà đạo đức y học e ngại “chỉnh sửa gen” có thể dẫn đến việc “kiến tạo con người”. Hiện nay việc chỉnh sửa

tế bào mầm (trứng và tinh trùng) và genôm phôi thai người là bất hợp pháp ở nhiều nước. Chính Jennifer Doudna nhắc nhở các nhà nghiên cứu dừng vội dùng kéo di truyền cho mục tiêu này, còn phải chờ đợi. Coi chừng kéo di truyền trong tay kẻ xấu có thể gây thảm họa cho sự tiến hóa của loài người. Khai thác phi nhân có thể gây chiến tranh sinh học. “Kiến tạo con người” tạo ra siêu nhân hoặc quái vật [1].

III. KẾT LUẬN

Nhớ lại năm 1953 Watson và Crick chỉ ra xoắn đôi DNA là mã di truyền, con người bắt đầu vào nơi sâu thẳm của sự sống. Sao mau quá vậy. Đến năm 2012, Charpentier và Doudna tạo được kéo di truyền CRISPR/Cas9. Vậy là từ nay con người có được quyền năng Viết lại Mã Sự Sống. Kéo di truyền CRISPR/Cas9 cung cấp cho nhân loại nhiều cơ hội tốt. Nhưng con người phải hết sức thận trọng với quyền năng lớn lao của CRISPR/Cas9.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Chấn Hùng. Con người viết lại mã sự sống. Sâu Thẳm Sự Sống. NXB Tổng Hợp TP. Hồ Chí Minh. 2022.
2. Cobb M. 1953: when genes became “information”. Cell. 2013;153:503-6.
3. Gao YZ. [The double helix model of DNA structure - the physical nature of the gene]. Yi Chuan. 2002;24:691-4.
4. Tamura K. The Genetic Code: Francis Crick’s Legacy and Beyond. Life (Basel). 2016;6.
5. Charpentier E. CRISPR - Cas9: how research on a bacterial RNA - guided mechanism opened new perspectives in biotechnology and biomedicine. EMBO Mol Med. 2015;7:363-5.
6. Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR - Cas9. Science. 2014;346:1258096.
7. Cobb M. 60 years ago, Francis Crick changed the logic of biology. PLoS Biol. 2017;15:e2003243.
8. Crick F. Central dogma of molecular biology. Nature. 1970;227:561-3.
9. Kornberg R. The molecular basis of eukaryotic transcription (Nobel Lecture). Angew Chem Int Ed Engl. 2007;46:6956-65.
10. Rodnina MV, Wintermeyer W. The ribosome goes Nobel. Trends Biochem Sci. 2010;35:1-5.
11. Steitz TA, Moore PB. Perspectives on the ribosome. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2017;372.
12. Lehmann AR. DNA repair, DNA replication and human

- disorders: a personal journey. DNA Repair (Amst). 2012;11:328-34.
13. Lindahl T. My journey to DNA repair. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2013;11:2-7.
14. Saini N. The journey of DNA repair. Trends Cancer. 2015;1:215-216.
15. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual - RNA - guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science. 2012;337:816-21.
16. Westermann L, Neubauer B, Kottgen M. Nobel Prize 2020 in Chemistry honors CRISPR: a tool for rewriting the code of life. Pflugers Arch. 2021;473:1-2.
17. Le Rhun A, Escalera - Maurer A, Bratovic M, Charpentier E. CRISPR - Cas in Streptococcus pyogenes. RNA Biol. 2019;16:380-389.
18. Jiang F, Doudna JA. CRISPR - Cas9 Structures and Mechanisms. Annu Rev Biophys. 2017;46:505-529.
19. Urena - Bailen G, Lamsfus - Calle A, Daniel - Moreno A, Raju J, Schlegel P, Seitz C, et al. CRISPR/Cas9 technology: towards a new generation of improved CAR - T cells for anticancer therapies. Brief Funct Genomics. 2020;19:191-200.
20. Liu Z, Liao Z, Chen Y, Zhou L, Huangting W, Xiao H. Research on CRISPR/system in major cancers and its potential in cancer treatments. Clin Transl Oncol. 2021;23:425-433.
21. Karimian A, Gorjizadeh N, Alemi F, Asemi Z, Azizian K, Soleimanpour J, et al. CRISPR/Cas9 novel therapeutic road for the treatment of neurodegenerative diseases. Life Sci. 2020;259:118165.
22. Herrera - Carrillo E, Gao Z, Berkhout B. CRISPR therapy towards an HIV cure. Brief Funct Genomics. 2020;19:201-208.
23. Dong MB, Wang G, Chow RD, Ye L, Zhu L, Dai X, et al. Systematic Immunotherapy Target Discovery Using Genome - Scale In Vivo CRISPR Screens in CD8 T Cells. Cell. 2019;178:1189-1204 e23.
24. Cheng X, Fan S, Wen C, Du X. CRISPR/Cas9 for cancer treatment: technology, clinical applications and challenges. Brief Funct Genomics. 2020;19:209-214.
25. Chen M, Xu J, Zhou Y, Zhang S, Zhu D. CRISPR - Cas9 genome editing for cancer immunotherapy: opportunities and challenges. Brief Funct Genomics. 2020;19:183-190.
26. Behan FM, Iorio F, Picco G, Goncalves E, Beaver CM, Migliardi G, et al. Prioritization of cancer therapeutic targets using CRISPR - Cas9 screens. Nature. 2019;568:511-516.
27. Ye ZJ, Zhang XY, Liang J, Tang Y. The Challenges of Medical Ethics in China: Are Gene - Edited Babies Enough? Sci Eng Ethics. 2020;26:123-125.
28. Wu SS, Li QC, Yin CQ, Xue W, Song CQ. Advances in CRISPR/Cas - based Gene Therapy in Human Genetic Diseases. Theranostics. 2020;10:4374-4382.