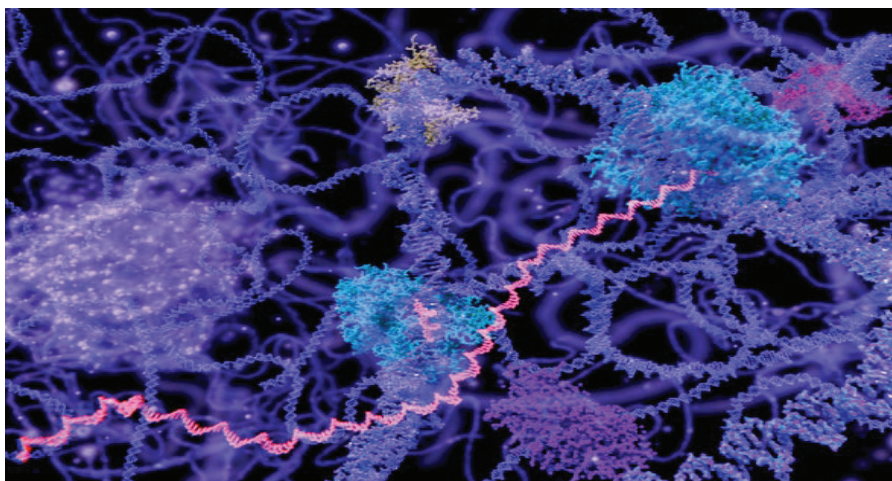


Kỹ thuật chỉnh sửa RNA đang “cắt cánh”

Sau một thời gian bị lu mờ bởi công nghệ chỉnh sửa gen CRISPR-Cas9, kỹ thuật chỉnh sửa RNA đang dần lấy lại ưu thế. Theo dữ liệu từ Scopus, riêng trong năm 2019, các nhà nghiên cứu đã xuất bản hơn 400 bài báo về chủ đề này. Một số công ty đang bắt đầu sử dụng hệ thống kỹ thuật chỉnh sửa RNA để phát triển các phương pháp điều trị tiềm năng cho những căn bệnh từ di truyền đến cấp tính.

Kỹ thuật RNA đang lấy lại ưu thế

Năm 2012, Thorsten Stafforst (Đại học Tübingen, Đức) đã có bước ngoặt lớn trong sự nghiệp nghiên cứu của mình. Nhóm nghiên cứu của ông đã phát hiện ra rằng, bằng cách liên kết các enzyme với các chuỗi RNA¹ được thiết kế, có thể giúp thay đổi trình tự các phân tử RNA thông tin (mRNA) trong các tế bào. Về bản chất, điều này có thể giúp họ viết lại các hướng dẫn cho bộ gen trong quá trình tạo ra các protein. Về mặt lý thuyết, quá trình này có thể phục vụ để điều trị nhiều bệnh, kể cả những bệnh có nền tảng di truyền, bằng cách can thiệp để thay đổi số lượng hoặc loại protein muốn tạo ra. Tuy vậy, khi công bố kết quả nghiên cứu, Stafforst gặp rất nhiều khó khăn. Kết quả nghiên cứu của ông bị lu mờ bởi những nghiên cứu đã được công bố vài tháng trước đó về CRISPR-Cas9². Với những ưu



Chỉnh sửa RNA có thể tạo ra những thay đổi chính xác đối với RNA thông tin (màu hồng).

điểm của mình, CRISPR-Cas9 trở thành chủ đề “hot” trong các phòng thí nghiệm về biến đổi gen; đã có nhiều công ty khởi nghiệp được sinh ra từ việc sử dụng công nghệ này để phát triển thuốc và phương pháp điều trị.

Tuy nhiên sau một thời gian, việc ứng dụng công cụ CRISPR-Cas9 vào trị liệu đã không dễ dàng như mong đợi ban đầu. Việc sử dụng enzyme Cas9 đã kích hoạt phản ứng của hệ miễn dịch và gây ra những thay đổi ngẫu nhiên, không thể kiểm soát cho bộ gen một cách vĩnh viễn. Ngược lại, kỹ thuật điều chỉnh gen bằng RNA cho phép các bác sĩ lâm sàng chỉnh sửa một cách tạm thời để loại bỏ những đột biến

trong protein, làm ngừng sự sản xuất của protein hoặc thay đổi cách chúng hoạt động trong các cơ quan nội tạng và mô riêng biệt, bất kỳ lỗi nào xuất hiện bởi liệu pháp điều trị sẽ được làm sạch mà không bị tồn tại mãi trong bộ gen như kỹ thuật Cas9. Chính vì ưu điểm này, kỹ thuật chỉnh sửa RNA đang dần lấy lại sự quan tâm của cộng đồng khoa học. Theo dữ liệu từ Scopus, riêng năm 2019 đã có hơn 400 bài báo khoa học được công bố về chủ đề này. Một số công ty đang bắt đầu sử dụng kỹ thuật chỉnh sửa gen RNA để phát triển các phương pháp điều trị tiềm năng cho nhiều ứng dụng khác nhau từ các bệnh di truyền như rối loạn dưỡng cơ đến các bệnh đau cấp tính.

¹Axit ribonucleic (RNA) là một phân tử polyme cơ bản có nhiều vai trò sinh học trong mã hóa, dịch mã, điều hòa, và biểu hiện của gene. RNA và DNA là các axit nucleic; cùng với lipid, protein và cacbohydrat, tạo thành 4 loại phân tử cơ sở cho mọi dạng sự sống trên trái đất.

²CRISPR-Cas9 là phương pháp chỉnh sửa gen phổ biến bằng cách dùng các protein vi khuẩn để cắt ADN, trong đó một loại protein có tên Cas9 được nhiều chuyên gia sinh học và di truyền sử dụng để xóa bỏ, biến đổi, thậm chí là bổ sung DNA vào các hệ thống sinh học di truyền cơ bản bên trong sinh vật sống, từ nấm men cho tới con người.

Kỹ thuật chỉnh sửa RNA và những bước phát triển

Các nhà khoa học đã nỗ lực trong ba thập kỷ qua để tìm hiểu chính xác những gì mà kỹ thuật chỉnh sửa RNA có thể mang lại. Sự chỉnh sửa chỉ diễn ra trên các chuỗi RNA đôi, đôi khi xuất hiện trong tế bào dưới dạng các yếu tố điều tiết, hoặc virus. Một số người đã suy đoán rằng, các protein ADAR (enzyme adenosine deaminase hoạt động trên RNA) tiến hóa như một sự bảo vệ chống lại virus, nhưng nhiều loại virus có RNA chuỗi đôi lại không bị ảnh hưởng bởi các enzyme. Việc chỉnh sửa có thể phục vụ chức năng điều tiết, nhưng hầu hết các mô trường thành không thể tạo ra mức protein cao cần thiết cho quá trình chỉnh sửa.

Nhà sinh hóa Brenda Bass (Đại học Utah, Salt Lake, Hoa Kỳ) là một trong những người đầu tiên xác định ADAR trong phôi ếch. Cô cho biết không ai tìm thấy một vai trò cụ thể cho những thay đổi được thực hiện đối với các RNA không mã hóa protein, chúng chiếm phần lớn các phân tử được chỉnh sửa. Việc chỉnh sửa có thể phục vụ để bảo vệ các chuỗi RNA đôi khỏi sự tấn công của miễn dịch. Bass nghi ngờ rằng các ADAR chỉnh sửa các bản sao chuỗi đôi, thêm inosine như một cách để nói với cơ thể là hãy để chúng yên. Các enzyme đường như cũng có vai trò trong sự phát triển phôi thai: những con chuột thiếu gen ADAR chết trước khi sinh hoặc sau khi sinh không bao lâu. Điều này đã thu hút nhà sinh vật học Joshua Rosenthal (Đại học Puerto Rico, Hoa Kỳ). Năm

2013, nhóm nghiên cứu của ông đã tái cấu trúc các enzyme ADAR và gắn chúng để hướng dẫn các RNA liên kết với một điểm cụ thể trong một mRNA, tạo ra một chuỗi kép. Nhờ đó, họ đã có thể chỉnh sửa các bản sao trong phôi ếch và thậm chí trong các tế bào người trong nuôi cấy.

Sau một thời gian, nhiều yếu tố hội tụ đã khiến cho những phát hiện của Rosenthal và Stafforst được cộng đồng khoa học chú ý. Năm 2018, Cơ quan Quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt liệu pháp đầu tiên sử dụng RNA can thiệp (RNAi). Sự chấp thuận này đã mở ra cơ hội cho các liệu pháp khác liên quan đến tương tác mRNA. Nhiều người cho rằng, chỉnh sửa RNA là một thay thế quan trọng cho CRISPR. Công nghệ CRISPR đang có sức hút lớn, nhưng kỹ thuật chỉnh sửa DNA này có thể gây ra các đột biến ngoài mong muốn trong các phần khác của bộ gen và có thể tạo ra các vấn đề không mong đợi mới.

Bên cạnh đó, các nhà khoa học tin tưởng rằng việc chỉnh sửa RNA sẽ hữu ích cho các bệnh không có nguồn gốc di truyền. Rosenthal hiện đang sử dụng các ADAR để chỉnh sửa mRNA cho một gen mã hóa kênh natri Nav1.7 - có tác dụng điều khiển tín hiệu đau được truyền đến não. Thay đổi vĩnh viễn gen Nav1.7 thông qua chỉnh sửa DNA có thể loại bỏ cảm giác đau nhưng lại phá vỡ các chức năng cần thiết khác của protein trong hệ thần kinh; nhưng điều chỉnh nó thông qua chỉnh sửa RNA tại các mô được chọn có thể giúp giảm bớt

cảm giác đau đớn trong một thời gian mà không có tác dụng phụ. Tương tự, những người có đột biến nhất định trong gen PCSK9 (gen điều chỉnh cholesterol) sẽ có mức cholesterol thấp hơn và sửa đổi PCSK9 mRNA có thể mang lại lợi ích tương tự mà không làm gián đoạn vĩnh viễn các chức năng khác của protein. Nhà miễn dịch học Nina Papavasiliou thuộc Trung tâm Nghiên cứu ung thư (Heidelberg, Đức) cho biết, kết quả nghiên cứu tại Trung tâm đã cho thấy chỉnh sửa RNA có thể là biện pháp hiệu quả để chống lại sự phát triển của các khối u mà không gây ảnh hưởng tới các tế bào khác. Trong một công trình nghiên cứu công bố năm 2019, Prashant Mali (Đại học California, San Diego, Hoa Kỳ) và các cộng sự cũng đã chứng minh hiệu quả của việc chỉnh sửa RNA trong điều trị căn bệnh loạn dưỡng cơ.

Mặc dù còn rất nhiều việc phải làm để công nghệ chỉnh sửa RNA đi đến sự hoàn hảo, song nhiều công ty trong lĩnh vực chỉnh sửa DNA đã tuyên bố sẽ tập trung vào RNA. Thách thức đối với ngành công nghiệp này là tìm ra cách tốt nhất để đưa các RNA dẫn hướng vào trong tế bào mà không gây ra phản ứng miễn dịch hoặc khiến tế bào bị suy giảm.

Thu Hương

(Theo *Scientificamerican* 5/2/2020)