

LIỆU PHÁP GEN VÀ ỨNG DỤNG

GV thực hiện: Võ Văn Quý

Đơn vị: Trường THPT Chuyên LQĐ - Ninh Thuận

1. Liệu pháp gen:

Là liệu pháp đưa acid nucleic vào các tế bào của bệnh nhân như một loại thuốc điều trị bệnh.

Cần lưu ý rằng không phải tất cả các phương pháp y học làm thay đổi cấu trúc gen của bệnh nhân đều được coi là liệu pháp gen mà nó được định nghĩa bởi độ chính xác của quy trình và hiệu quả điều trị trực tiếp.

2. Phương pháp tiếp cận

Sau những phát triển đầu tiên trong kỹ thuật di truyền trên vi khuẩn, tế bào và động vật nhỏ, các nhà khoa học bắt đầu xem xét làm thế nào để áp dụng vào y học. Hai phương pháp chính được xem xét là thay thế hoặc làm gián đoạn gen khiếm khuyết. Các nhà khoa học tập trung vào các bệnh do sai hỏng đơn gen, như xơ nang, máu khó đông, teo cơ, thiếu máu ác tính và thiếu máu hồng cầu hình liềm.

ADN phải được đưa vào cơ thể, đến tế bào bị lỗi, xâm nhập vào tế bào và biểu hiện/ làm gián đoạn protein. Nhiều kỹ thuật đưa ADN vào tế bào đã được khai thác. Phương pháp đầu tiên là đưa ADN vào một virus đã được cải biến để có thể đưa vào một nhiễm sắc thể. Phương pháp ADN trần (ADN naked) cũng đã được phát triển, đặc biệt là trong phát triển vắc-xin.

Nói chung, nhiều nỗ lực tập trung vào việc đưa một gen mã hoá cho một protein vào cơ thể. Mới đây, sự hiểu biết về chức năng của nuclease đã cho phép khả năng chỉnh sửa ADN một cách trực tiếp hơn, sử dụng các kỹ thuật như Zinc Finger nuclease và CRISPR.

Các công nghệ khác sử dụng antisense, small interfering ARN và ADN. Các công nghệ này không làm thay đổi ADN, thay vào đó trực tiếp tương tác với các phân tử như ARN, do đó không được xem là “liệu pháp gen”.

3. Phân loại

Liệu pháp gen có thể được phân thành các loại:

3.1. Tế bào soma

Trong liệu pháp gen tế bào soma (*somatic cell gene therapy – SCGT*), các gen điều trị được chuyển vào bất kỳ tế bào nào ngoại trừ giao tử, tế bào mầm, giao bào (germocyte) hoặc tế bào gốc không biệt hoá. Bất kỳ thay đổi nào ở các tế bào này chỉ ảnh hưởng đến cá nhân người bệnh và không di truyền cho thế hệ sau. Liệu pháp gen soma đại diện cho nghiên cứu cơ bản và lâm sàng chủ đạo, trong đó ADN (hoặc tích hợp trong hệ gen hoặc như một episome bên ngoài hoặc plasmid) được sử dụng để điều trị bệnh.

Hơn 600 thử nghiệm lâm sàng sử dụng SCGT đang được tiến hành tại Mỹ. Hầu hết tập trung vào các rối loạn di truyền nghiêm trọng, bao gồm suy giảm miễn dịch, máu khó đông, thiếu máu ác tính và xơ nang. Rối loạn đơn gen là ứng cử viên tốt cho liệu pháp tế bào soma. Việc chỉnh sửa hoàn toàn một rối loạn di truyền hoặc thay thế nhiều gen vẫn chưa thể thực hiện được.

3.2. Tế bào mầm

Trong liệu pháp gen dòng mầm (GGT), các tế bào mầm (tinh trùng hoặc trứng) được sửa đổi bằng cách đưa các gen chức năng vào hệ gen của chúng. Sửa đổi một tế bào mầm mang lại sự biến đổi gen trong toàn bộ các tế bào của cơ thể. Do đó, sự thay đổi này có tính di truyền và có thể truyền lại cho thế hệ sau. Úc, Canada, Đức, Israel, Thụy Sĩ và Hà Lan cấm áp dụng GGT trên người, vì lý do kỹ thuật và đạo đức, không có đủ kiến thức về những rủi ro có thể mang lại cho thế hệ tương lai và rủi ro cao hơn so với SCGT. Mỹ không kiểm soát cụ thể cho việc sửa đổi di truyền ở người (ngoài quy định của FDA cho các liệu pháp nói chung).

4. Vectors

Việc đưa ADN vào các tế bào có thể được thực hiện bằng nhiều phương pháp. Có hai loại chính là sử dụng các virus tái tổ hợp (đôi khi được gọi là các hạt nano sinh học hoặc vector virus) và ADN trần hay ADN phức (phương pháp phi virus).

4.1. Virus

Để có thể sinh sản, virus đưa vật liệu di truyền vào tế bào vật chủ, đánh lừa bộ máy tế bào của vật chủ để sử dụng nó như là “bản thiết kế” và tạo ra protein của virus. Các nhà khoa học khai thác điều này bằng cách thay thế vật liệu di truyền của virus với ADN điều trị. (Thuật ngữ “ADN” là để đơn giản hoá vì một số loại virus chứa ARN, và liệu pháp gene cũng có thể tiến hành được dưới hình thức này). Một số virus đã được sử dụng cho liệu pháp gen trên người, bao gồm retrovirus, adenovirus, lentivirus, herpes simplex, vaccinia và adeno-associated virus. Cũng giống như các vật liệu di truyền (ADN hoặc ARN) trong virus, ADN điều trị có thể được thiết kế để tồn tại tạm thời và phân hủy tự nhiên hoặc (ít nhất là về mặt lý thuyết) xâm nhập vào hệ gen của vật chủ và trở thành một phần vĩnh viễn của ADN của vật chủ trong tế bào nhiễm.

4.2. Phi virus

Phương pháp phi virus mang lại một số lợi ích so với các phương pháp sử dụng virus, chẳng hạn như có thể sản xuất quy mô lớn và ít gây kích thích đáp ứng miễn dịch. Tuy nhiên, ban đầu phương pháp phi virus có mức xâm nhập và biểu hiện gen thấp, và do đó hiệu quả trị liệu thấp hơn. Công nghệ sau này đã khắc phục được điểm yếu này.

Các phương pháp trị liệu gen không virus bao gồm việc tiêm ADN trần, xung điện, súng bắn gen, sonoporation (siêu âm), magnetofection và việc sử dụng các oligonucleotide, lipoplexes, dendrimers và các hạt nano vô cơ.

5. Khó khăn

Một số vấn đề chưa được giải quyết bao gồm:

- Hiệu quả ngắn hạn – Trước khi liệu pháp gen có thể trở thành một phương pháp chữa bệnh lâu dài, các ADN điều trị khi đến các tế bào đích phải thực hiện được chức năng và các tế bào chứa ADN điều trị phải ổn định. Việc tích hợp ADN trị liệu vào hệ gen và tính chất phân chia nhanh chóng của nhiều dòng tế bào ngăn chặn việc đạt được hiệu quả lâu dài. Bệnh nhân cần có nhiều phương pháp điều trị kết hợp.
- Đáp ứng miễn dịch – Bất cứ một vật thể lạ nào được đưa vào các mô người đều gây đáp ứng miễn dịch. Kích thích hệ thống miễn dịch có thể là một nguyên

nhân làm giảm hiệu quả của liệu pháp gen. Sự tăng cường hệ thống miễn dịch để ứng phó với virus mà cơ thể đã tiếp xúc trước đó làm giảm hiệu quả khi điều trị lặp đi lặp lại.

- Vấn đề với vector virus – vector virus mang theo những nguy cơ độc tính, đáp ứng viêm nhiễm, kiểm soát gen và các vấn đề về đích tác dụng.

- Rối loạn đa gen – Một số rối loạn thường gặp, như bệnh tim, huyết áp cao, bệnh Alzheimer, viêm khớp, và tiểu đường, chịu ảnh hưởng bởi biến thể của nhiều gen, dẫn đến sự phức tạp cho liệu pháp gen.

- Một số phương pháp điều trị có thể phá vỡ rào cản Weismann (giữa dòng tế bào soma và dòng mầm) có tác dụng bảo vệ tinh hoàn, có khả năng thay đổi dòng mầm, do đó bị cấm ở các nước có quy định nghiêm cấm việc thực hành liệu pháp gen trên dòng mầm.

- Đột biến ghép – Nếu ADN được tích hợp vào điểm nhạy cảm trong hệ gen, ví dụ gen ức chế khối u, việc điều trị có thể gây ra khối u. Điều này đã xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng liên kết với nhiễm sắc thể X (X-SCID), các tế bào gốc tạo máu được tải nạp một gen bằng cách sử dụng retrovirus, và điều này dẫn đến sự phát triển của bệnh bạch cầu tế bào T ở 3 trong số 20 bệnh nhân. Giải pháp có thể là thêm một gen ức chế khối u vào ADN được tích hợp. Đây có thể là một vấn đề vì ADN càng dài thì càng khó để tích hợp vào hệ gen của tế bào. Công nghệ CRISPR cho phép các nhà nghiên cứu thực hiện thay đổi hệ gen chính xác hơn tại các địa điểm xác định.

- Chi phí – Alipogene tiparvovec hoặc Glybera, ví dụ, với chi phí là 1.6 triệu USD mỗi bệnh nhân, đã được báo cáo trong năm 2013 là thuốc đắt tiền nhất thế giới.

6. Các ứng dụng khác

*** *Tăng tuổi thọ***

Lão hóa có liên quan đến sự ngắn lại của telomere trong ADN. Nhà sinh học Aubrey De Grey của Methuselah Foundation và SENS Research Foundation đã đề xuất một liệu pháp gen và chương trình nghiên cứu tế bào được gọi là **Strategies for Engineered Negligible Senescence** hoặc SENS.

Trong ngày 15 tháng 9 năm 2015, Elizabeth Parrish đã trở thành người đầu tiên sử dụng liệu pháp gen để chống lão hóa – gần như chính xác 25 năm sau lần đầu tiên liệu pháp gen được chứng nhận và sử dụng thành công.

*** *Liệu gen (Gen doping)***

Các vận động viên có thể áp dụng công nghệ liệu pháp gen để cải thiện hiệu suất. Chưa có báo cáo về việc sử dụng gen doping, nhưng nhiều liệu pháp gen có thể có tác dụng như vậy. Kayser và cộng sự lập luận rằng gen doping có thể tạo ra một sân chơi bình đẳng nếu tất cả các vận động viên được tiếp cận bình đẳng. Các nhà phê bình cho rằng bất kỳ sự can thiệp nào mà không nhằm mục đích trị liệu/tăng cường đều gây ảnh hưởng đến nền tảng đạo đức của y học và thể thao.

*** *Kỹ thuật di truyền ở người***

Kỹ thuật di truyền có thể được sử dụng để thay đổi hình thể, sự trao đổi chất, và thậm chí cải thiện các khả năng về thể chất và năng lực trí tuệ như trí nhớ và trí thông minh. Tranh cãi đạo đức xung quanh kỹ thuật trên dòng mầm bao gồm niềm tin mỗi thai nhi đều có quyền được giữ nguyên về mặt di truyền, mà cha mẹ giữ quyền đó, và mọi trẻ em đều có quyền được sinh ra không mắc các bệnh có thể phòng ngừa được. Đối với người lớn, kỹ thuật di truyền có thể được xem như là một kỹ thuật nâng cao để thêm vào chế độ ăn uống, thể dục, giáo dục, mỹ phẩm và phẫu thuật thẩm mỹ. Nhà lý thuyết khác cho rằng mối quan tâm về vấn đề đạo đức hạn chế nhưng không cấm công nghệ dòng mầm.

Đề án quy định có thể bao gồm một lệnh cấm hoàn toàn, áp dụng tất cả mọi người, hoặc tự quy định chuyên nghiệp. Hội đồng Hiệp hội Y khoa Hoa Kỳ về đạo đức và tư pháp cho rằng “can thiệp di truyền để nâng cao các tính trạng cần được xem xét và cho phép với giới hạn khắt khe: (1) có những lợi ích rõ ràng và có ý nghĩa đối với thai nhi hoặc trẻ em; (2) không ảnh hưởng tới các đặc điểm hoặc tính trạng khác; và (3) sự công bằng trong việc tiếp cận công nghệ gen, không phân biệt thu nhập hoặc các đặc điểm kinh tế xã hội khác “.

Trong thời gian đầu của lịch sử của công nghệ sinh học vào khoảng năm 1990, cộng đồng khoa học đã phản đối các nỗ lực để sửa đổi gen trong các dòng mầm trên người sử dụng các công cụ mới này và những cảnh báo như vậy tiếp tục

với sự phát triển của công nghệ. Với sự ra đời của các kỹ thuật mới như CRISPR, tháng 3 năm 2015 các nhà khoa học kêu gọi một lệnh cấm trên toàn thế giới về ứng dụng lâm sàng công nghệ chỉnh sửa gen trong việc chỉnh sửa hệ gen người mà có thể di truyền được. Vào tháng Tư năm 2015, các nhà nghiên cứu gây tranh cãi gay gắt khi họ báo cáo kết quả của nghiên cứu cơ bản về chỉnh sửa ADN của phôi chết của người sử dụng CRISPR. Ngoài ra, có ý kiến cho rằng với sự phát triển nhanh chóng của “khuôn sinh học”, công nghệ in 3D có thể được ứng dụng tạo khuôn cho việc cấy ghép tế bào gốc.

Giáo viên: Nguyễn Thị Hương

Tổ: Sinh-CN