

MỘT LIỆU PHÁP MỚI GIÚP SỐNG LÂU

Các nhà khoa học đã phát hiện ra một cơ chế có thể làm chậm sự lão hóa liên quan đến Rapamixin và hoạt tính của TOR nhờ một lọ đất được lấy ở phía Tây của Chile cách đây khoảng 5 thập kỷ. Cơ chế này đã đem đến niềm hy vọng có thể cải thiện sự lão hóa ở người trong một tương lai không xa...

Rapamixin và TOR

Trong thời gian dài, các nhà nghiên cứu về lão khoa cho rằng, có thể sớm phát hiện ra các hợp chất chống lão hóa. Sự lạc quan này càng tăng khi kết quả nghiên cứu về sự đột biến gen giúp kéo dài tuổi thọ cực đại (được đo bằng tuổi trung bình của 10% số động vật sống thọ nhất) ở các động vật và việc hạn chế calo có tác dụng kéo dài tuổi thọ cực đại ở nhiều loài. Năm 2006, khi thử nghiệm trên chuột nhắt, các nhà khoa học nhận thấy rằng, resveratrol - thành phần quen thuộc trong rượu vang đỏ chỉ giúp hạn chế lượng calo đối với chuột cho ăn theo chế độ nhiều mỡ mà không giúp kéo dài tuổi thọ cực đại ở chuột cho ăn ở chế độ bình thường. Tuy việc hạn chế calo có thể làm hạn chế các bệnh nan y như: ung thư, thoái hóa thần kinh, tiểu đường và các rối loạn khác liên quan đến tuổi già (khi thử nghiệm ở chuột nhắt) song một chế độ ăn uống nghiêm khắc lại không phải là lựa chọn tối ưu giúp làm chậm sự lão hóa ở người.

Vào tháng 11.1964, sau chuyến công tác của 38 nhà khoa học do GS Stanley Skorina (Đại học McGill, Canada) dẫn đầu đến đảo Phục sinh (phía Tây của Chile) để tìm hiểu về các sinh vật, hàng trăm mẫu thực vật và động vật cùng một ống nghiệm đựng đầy đất của khu vực này đã được đem về. Phân tích

thành phần của loại đất này đã phát hiện trong đó có chứa một loại vi khuẩn mà sau đó được các nhà khoa học đặt tên là Rapamixin. Kết quả thử nghiệm trên chuột nhắt đã cho thấy, Rapamixin giúp nâng tuổi thọ cực đại. Thành công này đã thúc đẩy các nghiên cứu mới làm tăng tuổi thọ (hoặc giảm nhẹ ảnh hưởng của lão hóa), cũng như cản trở/trì hoãn một số bệnh thường mắc khi về già ở người.

Việc phá vỡ “hàng rào” tuổi thọ ở động vật có vú bởi Rapamixin đã thu hút sự chú ý của giới khoa học về một cơ chế đã xuất hiện từ hàng tỷ năm trước có thể điều chỉnh sự lão hóa không chỉ ở chuột nhắt mà cả ở các động vật khác và ở người. Chất điều chỉnh chủ yếu là một protein gọi là TOR (*Target Of Rapamixin*) và gen đọc mã cho TOR. Hiện TOR là một đối tượng nghiên cứu của cả 2 lĩnh vực lão khoa và y học ứng dụng, bởi các kết quả nghiên cứu ở động vật và người đều cho thấy việc kiểm chế TOR trong các tế bào của động vật có vú - mTOR - có thể làm giảm nguy cơ mắc các bệnh thường mắc khi về già (như Alzheimer, Parkinson, xơ vữa, thoái hóa điểm vàng...) và các bệnh nan y (như ung thư, thoái hóa cơ tim...) ở người. Các con đường truyền tín hiệu bởi TOR và insulin ở động vật đan xen nhau, đây là những nối tiếp của các tương tác phân tử điều khiển hoạt tính của một tế bào. Insulin



Đảo Phục sinh - nơi các nhà khoa học Canada phát hiện ra vi khuẩn Rapamixin

là hoocmon tiết ra bởi tụy vào sau bữa ăn để báo cho cơ và các tế bào khác hấp thu glucoza từ máu dùng sản sinh năng lượng. Một đặc tính khác cũng rất quan trọng đối với sức khỏe, đó là quan hệ giữa các con đường TOR và insulin bao gồm mối liên hệ ngược: kích thích TOR sẽ khiến tế bào kém mẫn cảm với các tín hiệu của insulin. Ăn quá nhiều lâu ngày sẽ hoạt hóa TOR quá mức, khiến cho các tế bào ngày càng trở nên “điếc” với insulin, dẫn tới nồng độ đường huyết cao, gây nguy cơ mắc bệnh tiểu đường, và có thể cả bệnh tim.

TOR còn phản ứng với các stress của tế bào vượt xa sự thiếu hụt dinh dưỡng, chẳng hạn khi nồng độ oxy thấp, ADN bị hư hại (và khi tế bào cảm thấy bị đe dọa, hoạt tính của TOR sẽ có biểu hiện ngược lại). Việc tri hoãn tổng hợp protein và tăng sinh tế bào sẽ giải phóng nguồn nguyên liệu để tế bào có thể dùng sửa chữa ADN và các biện pháp phòng vệ khác. Những nghiên cứu ở ruồi giấm cho thấy, khi quá trình tổng hợp protein bị giảm mạnh, việc sản xuất protein chuyển dịch

theo hướng tổng hợp chọn lọc các thành phần ty thể chủ yếu, và điều này có thể giúp tế bào làm trẻ hóa hệ thống cung cấp năng lượng. Rõ ràng, sự “đáp ứng stress” đa dạng này giúp tế bào đối phó với những điều kiện khắc nghiệt nhưng cũng vô tình rèn luyện tế bào chống lại sự tàn phá của thời gian. Như thế, có thể thấy rằng các nhà nghiên cứu đang có những bước tiến dài trong việc tìm ra các biện pháp có thể làm chậm quá trình lão hóa.

Đi tìm mối liên quan của lão hóa

Từ những năm 90 của thế kỷ XX, các nhà khoa học đã nhận thấy các tế bào bị đói sẽ hạn chế quá trình sinh trưởng do làm giảm hoạt tính của TOR. Trước đó, vào năm 1935, Clive McCay (Đại học Cornell, Hoa Kỳ) đã thử nghiệm cho chuột mới ít ngày tuổi ăn theo chế độ gần như đói, kết quả cho thấy, chúng sinh trưởng chậm và sống lâu hơn. Trong các công trình nghiên cứu về hạn chế calo trong một thời gian dài trên khỉ già cũng đã cho kết quả khả quan là

cơ thể khỉ khỏe mạnh và trẻ hơn so với tuổi thực, tuổi thọ cực đại tăng 30-40% nhờ giảm lượng calo đưa vào trong giai đoạn 1/3 thời gian đầu đời. Năm 2003, Tibor Vellai (Đại học Fribourg, Thụy Sĩ) và năm 2004, Pankaj Kapahi (Viện Kỹ thuật California, Hoa Kỳ) sau khi thử nghiệm trên ruồi dấm, giun tròn đều đã cho các kết quả tương tự trong việc kéo dài tuổi thọ và bảo vệ chúng không bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn đủ dinh dưỡng giống hệt khi hạn chế calo. Năm 2005, Brian Kennedy (Đại học Washington, Hoa Kỳ) thử nghiệm trên loài nấm men, cũng cho biết tác dụng vô hiệu hóa các gen của TOR trong tế bào giúp nâng cao tuổi thọ.

Không chỉ dừng ở đây, các công trình nghiên cứu về lão hóa dựa vào cơ chế TOR đặc biệt hấp dẫn các nhà khoa học, vì chúng cho thấy sự kìm hãm TOR không chỉ bắt chước việc hạn chế calo mà còn bắt chước các gen đột biến (gerontogen) được biết đến với khả năng kéo dài tuổi thọ. Các gerontogen này đã được phát hiện ở giun tròn có tuổi thọ trung bình và cực đại lên gấp đôi bằng cơ

chế làm gián đoạn bản sao dùng truyền tín hiệu insulin từ gần 10 năm trước. Việc trì hoãn đáng kể quá trình lão hóa từng được xem là một trong những vấn đề phức tạp, khó giải quyết thì nay có thể thực hiện chỉ nhờ thay đổi một gen và các gen đột biến có khả năng kìm hãm sinh trưởng thông qua một insulin tương tự. Điều này đã đem lại cho lĩnh vực lão khoa hy vọng có thể làm chậm lão hóa ở người bằng việc sử dụng thuốc.

Trước năm 2000, các nhà lão khoa ít khi sử dụng Rapamixin bởi tính chất kiểm chế miễn dịch của chất hoá học này cho đến khi cả 3 phòng thí nghiệm về lão khoa ở Hoa Kỳ đều công bố là Rapamixin giúp nâng cao tuổi thọ ở chuột đực già 28%, ở chuột cái già 38% so với chuột đối chứng. Việc ức chế TOR kéo dài tuổi thọ ở các loài đã trở thành chủ đề thu hút sự quan tâm của các nhà nghiên cứu lão khoa về thành phần của mạng lưới được xác định gồm các enzym liên quan đến insulin và các protein gọi là FoxOs hoạt hóa đáp ứng stress trong tế bào. Sau đó, các kết quả nghiên cứu còn phát hiện sirtuin hạn chế được lượng calo ở động vật có vú và trong một số trường hợp còn tham gia kìm hãm TOR, thế nhưng TOR vẫn được coi là khâu thiết yếu nhất của mạng lưới với vai trò hợp nhất các “dữ liệu” khác nhau để điều khiển tốc độ lão hóa ở nhiều loài động vật.

Vén bức màn bí ẩn

Trong quá trình tìm hiểu tại sao kìm hãm TOR và hạn chế calo lại kéo dài tuổi thọ ở nhiều loài, các nhà nghiên cứu đã đi đến đối lập với điều bí ẩn xuất hiện từ lâu: vậy tại sao tồn tại một cơ chế tiến hóa nhằm trì hoãn sự lão hóa?

Vấn đề nêu trên đã khiến cho các nhà khoa học nghiên cứu về sinh học tiến hóa băn khoăn, bởi chọn lọc tự nhiên là nhằm khuyến khích sự sinh sản hiệu quả chứ không giúp các sinh vật sống lâu đến một độ tuổi mà các thành viên cùng loài đều đã bị hủy diệt. Các động vật hoang dã bị suy yếu vì đói có ít cơ hội sống lâu để được hưởng lợi từ các gen và truyền các gen làm chậm sự lão hóa, vì vậy đã nảy sinh sự đáp ứng đối tiến hóa.

Việc hạn chế calo kéo dài tuổi thọ là một tác dụng phụ của những đáp ứng tiến hóa nhằm các mục đích không liên quan với lão hóa, vì các nhà nghiên cứu cho rằng, trong thời gian đói, các động vật hoang dã phải ăn tạp (trong đó có những thức ăn lạ có chứa chất độc) và có thể nảy sinh xu hướng gia tăng sự bảo vệ bên trong chống lại các chất độc, hoạt hóa sự đáp ứng stress của tế bào và các quá trình sửa chữa kèm theo, vì vậy vô tình làm chậm quá trình lão hóa.

M.V. Blagosklonny (Viện Ung thư ở Buffalo, Hoa Kỳ) dựa trên những phát hiện về TOR cho rằng, sự hạn chế calo chỉ là ngẫu nhiên vì năng lực sinh trưởng khi trẻ dẫn con người sớm đi đến cái chết khi già. Hạn chế calo kéo dài cuộc sống bằng cách ngăn cản các con đường sinh trưởng, trong đó TOR là yếu tố quan trọng nhất. Như vậy, TOR - chủ yếu cần cho sự phát triển và sinh sản - trở thành động lực của lão hóa sau khi đạt được tuổi trưởng thành, vì khi truyền tín hiệu sinh trưởng, TOR kích thích sự tăng sinh của các tế bào cơ trơn trong động mạch (là bước chủ yếu để dẫn tới chứng xơ vữa động mạch), tích lũy mỡ (thúc đẩy sự

viêm loét của cơ thể), phát triển tính kháng insulin, sinh sản của các tế bào *hủy xương* (tế bào gây ra gãy xương và sinh trưởng của các khối u). Hơn nữa, do giảm sự tự thực, TOR tạo thuận lợi cho sự tích lũy các protein kết tụ và các ty thể hỗn loạn làm tiết ra các gốc tự do gây ra hư hại ADN và trao đổi năng lượng của tế bào. TOR còn là nguyên nhân gây tích lũy các protein kháng phân giải trong các neuron, dẫn đến bệnh Alzheimer và các bệnh thoái hóa về thần kinh.

Các phân tích trên cho thấy, tiến hóa không tạo ra một cơ chế để làm chậm lão hóa mà nói đúng hơn, các tác dụng kéo dài tuổi thọ của Rapamixin, hạn chế calo và các đột biến gen ngăn chặn các hoocmon sinh trưởng chỉ là những ngẫu nhiên của tự nhiên can thiệp vào “sự sinh trưởng méo mó” của lão hóa, giúp quá trình lão hóa diễn ra chậm hơn so với bình thường. Trên thực tế, con đường TOR thể hiện rất giống với chương trình lão hóa mặc dù được xây dựng để giúp cho sự phát triển sớm. Tuy thuyết của Blagosklonny là mới nhưng lại liên quan mật thiết với giả thuyết đã rất quen thuộc với quan điểm lão hóa được tạo nên bởi các gen 2 mặt do nhà sinh học George Williams (Hoa Kỳ) đề xuất từ năm 1957: có lợi lúc đầu đời nhưng có hại lúc cuối đời. Các gen như vậy được khuyến khích bởi tiến hóa do sự chọn lọc tự nhiên thường “hướng sự ưu tiên cho tuổi trẻ (hơn là cho tuổi già) một khi có sự xung đột về lợi ích” ■

Nguyễn Đình Quyền (tổng hợp)