

MÔ HÌNH MỚI NHẤT VỀ NGUYÊN NHÂN GÂY BỆNH ALZHEIMER

Mới đây, một nhóm các nhà nghiên cứu tại đại học Yale đã phát hiện ra một loại protein đóng vai trò chìa khóa trong giai đoạn phát triển của bệnh Alzheimer (AD). Nghiên cứu cho thấy khi hoạt động của loại protein này bị ngăn chặn bởi một loại thuốc cũ

Mới đây, một nhóm các nhà nghiên cứu tại đại học Yale đã phát hiện ra một loại protein đóng vai trò chìa khóa trong giai đoạn phát triển của bệnh Alzheimer (AD). Nghiên cứu cho thấy khi hoạt động của loại protein này bị ngăn chặn bởi một loại thuốc có sẵn, những chú chuột thí nghiệm được cấy mô hình não AD đã cho thấy sự phục hồi về trí nhớ.

Alzheimer (AD) là một căn bệnh của cuộc sống hiện đại. 10% những người trên 80 tuổi mắc phải bệnh này và số bệnh nhân trên toàn thế giới dự đoán sẽ tăng lên khoảng 100 triệu người tính đến năm 2050. AD được phát hiện như một sự kết hợp giữa nhiều triệu chứng đặc biệt từ những năm đầu thế kỷ 20. Tuy nhiên, căn bệnh này đã xuất hiện từ rất lâu trong lịch sử loài người. Trong quá khứ, AD không được xem là một vấn đề lớn đối với cuộc sống thường nhật. Tuổi thọ con người lúc đó ngắn hơn bây giờ rất nhiều và người ta sẽ chết trước khi mắc bệnh Alzheimer. Vì lý do này, chúng ta không có được các cơ chế bảo vệ hiệu quả trước sự tiến triển của AD cho dù thông qua sự tiến hóa tự nhiên hay thông qua sự phát triển của y học và sinh học.

Não của người bình thường (trái) và bệnh nhân mắc AD

Giới khoa học đã thiết lập nhiều mô hình để tìm hiểu nguyên nhân và diễn biến của bệnh Alzheimer. Mặc dù chưa có mô hình nào được chấp nhận rộng rãi nhưng hiện tại, có 2 mô hình khá phổ biến được giới khoa học khai thác và cả 2 đều liên quan đến sự tích tụ của các protein không bình thường trong não. Giả thuyết đầu tiên cho rằng sự tích tụ của các mảng amyloid từ amyloid-beta protein ($A\beta$) đã phá vỡ giao tiếp giữa các nơ-ron thần kinh. Cũng theo giả thuyết, một thụ thể sẽ gắn kết các mảng amyloid vào các prion protein. Prion protein là những phân tử protein không chứa acid nucleic hoặc có chứa nhưng quá ngắn để mã hóa protein. Prion protein luôn sẵn có trong cơ thể bình thường và không gây bệnh. Tuy nhiên tùy theo điều kiện, prion có thể thay đổi cấu trúc và gây nhiều bệnh nguy hiểm, gây thoái hóa hệ thần kinh và giảm sút trí tuệ như bệnh bò điên hay bệnh Creutzfeldt-Jakob trên người. Tuy nhiên, chức năng bị mất không thể phục hồi khi chỉ đơn thuần loại bỏ các mảng amyloid từ mô thần kinh. Vì vậy, giả thuyết này không thể hiện toàn bộ vấn đề đối với nguyên nhân của AD.

Giả thuyết thứ 2 liên quan đến tau protein - một loại protein giúp ổn định các vi ống bên trong nơ-ron của não trước những tổn thương cơ học và hóa học. Giả thuyết tau đối với bệnh Alzheimer nhấn mạnh rằng tau protein có thể lâm vào một trạng thái được biết đến với tên gọi hyperphosphorylation, trong đó protein đã hấp thụ vượt mức tối đa lượng photpho. Lúc này, chúng bắt đầu tự tập hợp đồng loạt thành các đám rối xoắn ốc và sợi thẳng. Những đám rối này tác động đến cấu trúc của nơ-ron khi chúng hình thành, thu hẹp chức năng của từng nơ-ron và sau cùng phá hủy các tế bào. Một khó khăn tiềm năng khác liên quan đến tau protein là nếu như biến đổi sai lệch, chúng có thể trở thành chất lắng không hòa tan, gây tổn hại đến khả năng hoạt động của nơ-ron. Điều này một lần nữa cho thấy mối liên hệ với các chứng bệnh lão hóa não đã được biết đến.

Mô hình hoàn chỉnh của đại học Yale đối với giả thuyết amyloid cho thấy vai trò mới của mGluR5 khi liên kết giữa các prion protein và Fyn

Trong một nghiên cứu trước đây về giả thuyết amyloid, nhóm nghiên cứu của giáo sư Stephen Strittmatter tại đại học Yale đã chứng minh rằng các phân đoạn ngắn của protein beta-amyloid

liên kết với prion protein tại màng tế bào của nơ-ron thần kinh. Sau đó, liên kết của amyloid và prion protein kích hoạt Fyn - một protein liên lạc trong chuyển hóa tế bào. Cuối cùng, sự kích hoạt này dẫn đến tình trạng giảm sút số lượng synapse (khớp thần kinh) và đám rối tau protein đặc trưng của AD.

Nhóm nghiên cứu tại Yale đã vừa công bố phát hiện của mình trên tạp chí y học Neuron. Họ kết luận sự kích hoạt của Fyn diễn ra trong suốt quá trình điều biến của một protein bên trong màng tế bào và thụ thể metabotropic glutamate 5 (mGluR5). Các loại thuốc kháng và chất điều tiết của thụ thể này đã được nghiên cứu từ trước đây nhằm điều trị cho các bệnh nhân mắc triệu chứng Fragile X - một dạng di truyền của bệnh tự kỷ.

Khi những loại thuốc kháng thụ thể nói trên được tiêm vào chuột thí nghiệm có não bị tổn thương tương tự bệnh Alzheimer, khả năng ghi nhớ những sự kiện trong quá khứ, hiện tại và những ký ức trong tương lai của chuột đã được phục hồi. Qua đó, việc ức chế đường dẫn tín hiệu của thụ thể mGluR5 đã chứng minh độ hiệu quả cao hơn so với liệu pháp loại bỏ các mảng amyloid khi điều trị các triệu chứng nói trên trên chuột.

Stephen Strittmatter cho biết: "Điều cực kỳ thú vị là trong tất cả các liên kết trong chuỗi phân tử, đây là protein có lẽ dễ bị tấn công nhất bằng thuốc kháng. Qua đây, chúng tôi hy vọng có thể tìm ra một loại thuốc làm giảm biến chứng của Alzheimer".

Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu còn rất nhiều việc phải làm. Đầu tiên, họ cần phải tìm hiểu xem liệu các phương pháp điều trị tương tự trên chuột có mang lại hiệu quả tương đương đối với bệnh nhân AD hay không. Sau đó, họ sẽ phải phân tích tính an toàn của thuốc để sử dụng trên những bệnh nhân cao tuổi. Thêm vào đó, vẫn chưa rõ mức thương tổn đối với não khi sử dụng liệu pháp điều trị mGluR5. Vì vậy, có lẽ sẽ phải mất thêm nhiều năm nữa để nghiên cứu của đại học Yale có thể mang lại niềm vui cho những bệnh nhân đang gánh chịu các biến chứng của Alzheimer.