

Nicotinamide mononucleotide: GIẢI PHÁP HỨA HẸN CHỐNG LẠI LÃO HÓA

Đặng Xuân Thắng¹, Ninh Xuân Diện²

¹Tổ chức Y khoa Heart Heroes ASEAN, Indonesia

²Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Bộ Khoa học và Công nghệ

Già hóa dân số kéo theo nhiều thách thức về mặt kinh tế và xã hội. Nguy cơ bệnh tật tăng lên theo độ tuổi đòi hỏi nhu cầu chăm sóc sức khỏe nhiều hơn. Những điều này thúc đẩy việc tìm kiếm các sản phẩm hỗ trợ chống lão hóa nhằm kéo dài tuổi thọ một cách mạnh khỏe. Mới đây, nhóm nghiên cứu thuộc Đại học Copenhagen (Đan Mạch) đã công bố một báo cáo về tác dụng của nicotinamide mononucleotide (NMN) ở người. Kết quả nghiên cứu đã thu hút sự quan tâm của cộng đồng khoa học về khả năng hỗ trợ chống lão hóa của NMN.

“Bắt đầu từ những ly rượu...”

NMN là một trong những chất trung gian trong quá trình sinh tổng hợp nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) và là một nucleotide có hoạt tính sinh học được hình thành do phản ứng giữa nhóm photphat và nucleoside chứa ribose và nicotinamide [1]. NAD là một co-enzyme oxy hóa khử chuyển hóa quan trọng được tìm thấy trong tế bào nhân thực và cần thiết cho hơn 500 phản ứng enzyme. Nó đóng một vai trò quan trọng trong các quá trình sinh học khác nhau, bao gồm trao đổi chất, lão hóa, chết tế bào, sửa chữa DNA và biểu hiện gen [2]. Vì vậy, NAD rất quan trọng đối với sức khỏe và tuổi thọ của con người. Co-enzyme lần đầu tiên được phát hiện bởi A. Harden và W. Young vào năm 1906 như là một thành phần làm tăng tốc độ lên men rượu trong dịch chiết nấm men [3]. Sau đó, năm 1936, O. Warburg và W. Christian cho rằng, NAD có thể đóng một vai



Hoạt chất NMN vốn tồn tại sẵn trong cơ thể và hỗ trợ làm chậm quá trình lão hóa. Nguồn: plandosee.com.vn.

trò trong các phản ứng oxy hóa khử [4]. Trong một thập kỷ gần đây, những mối quan tâm mới về NAD đã xuất hiện do sự liên kết của NAD⁺ phụ thuộc acetylase (sirtuins). Trong một cơ thể khỏe mạnh, cần có sự cân bằng giữa dạng nicotinamide bị oxy hóa và dạng khử, được gọi là tỷ lệ NAD⁺/NADH. Tỷ lệ này cho biết

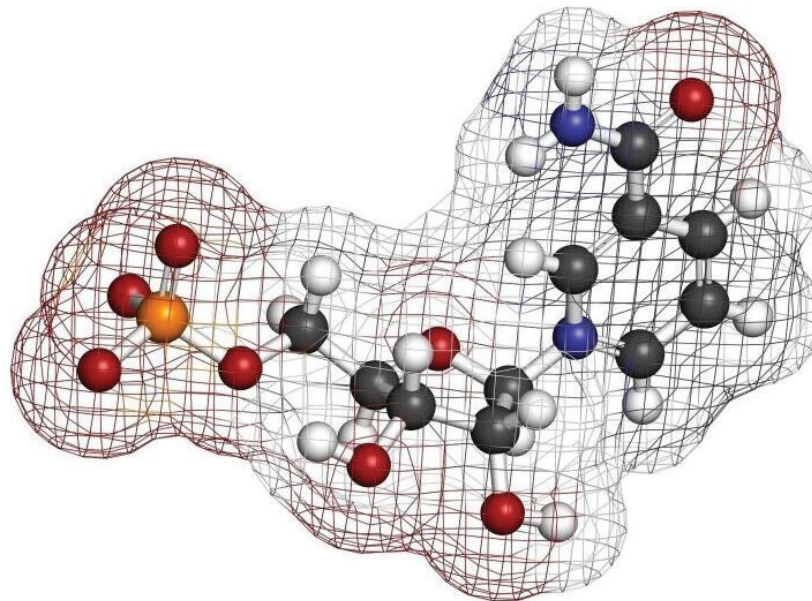
tình trạng của từng tế bào để sirtuins biết phải hoạt động như thế nào để đạt được sự cân bằng. NAD⁺ cần thiết cho cả chuyển hóa năng lượng và sửa chữa DNA và sirtuins để đảm bảo có đủ coenzym NAD⁺ trong cơ thể. Trước đây, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng, sirtuins đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh

hiều chức năng của tế bào như: tăng trưởng tế bào, chuyển hóa năng lượng, chống căng thẳng, phản ứng viêm và chức năng nhịp sinh học. Sự thiếu hụt NAD có liên quan chặt chẽ với các tình trạng bệnh lý khác nhau bao gồm: đái tháo đường tuýp 2, béo phì, suy tim, Alzheimer và thiếu máu não. Nồng độ NAD suy giảm ở nhiều cơ quan theo tuổi tác và điều này góp phần vào sự phát triển của nhiều bệnh liên quan đến tuổi. Do đó, bổ sung NAD có thể là một liệu pháp hiệu quả để điều trị các rối loạn nêu trên [1].

NMN chủ yếu nằm trong nhân, ty thể và tế bào chất, trong khi ở cơ thể con người, nó có thể được tìm thấy trong mô nhau thai và các chất dịch cơ thể như máu và nước tiểu. Bên cạnh đó, NMN cũng được tìm thấy ở tự nhiên trong nhiều loại trái cây và rau quả như: vỏ đậu nành chưa trưởng thành, bắp cải, dưa chuột, bông cải xanh, cà chua, nấm, bơ, thịt bò, tôm sống. Dựa trên bằng chứng về sự hiện diện của NMN trong tế bào hồng cầu, người ta đã đưa ra hàm lượng NMN thích hợp về mặt sinh lý, cần thiết cho quá trình sinh tổng hợp NAD và nhiều chức năng sinh lý được hấp thu từ nguồn thực phẩm hàng ngày. Ngoài ra, một số nghiên cứu cũng đã được thực hiện để tìm kiếm tiềm năng sản xuất NMN từ vi khuẩn và nấm men bằng công nghệ sinh học [5].

Cơ chế chống lão hóa của NMN

Lão hóa là một quá trình tự nhiên được xác nhận qua sự giảm sản xuất năng lượng bên trong ty thể tại các cơ quan như não, mô mỡ, da, gan, cơ xương, tuyến tụy... do sự suy giảm NAD.



Cấu trúc phân tử của NMN. Nguồn: nature.com.

Nồng độ NAD trong cơ thể giảm do hệ quả của việc tăng tiêu thụ enzyme NAD⁺ khi lão hóa. Các enzyme tiêu thụ NAD⁺ này bao gồm NADase (CD38/CD157), poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), sirtuins. Sirtuins tiêu thụ NAD để thực hiện nhiều chức năng khác nhau của quá trình khử acetyl. Hoạt tính sinh học của sirtuins liên quan chặt chẽ đến việc điều chỉnh tuổi thọ, lão hóa và những thay đổi sinh lý. Trong khi đó, CD38 sử dụng NAD để tạo ra ADP-ribose và nicotinamide tuần hoàn. Ngoài ra, PARP sử dụng NAD để tạo thành các polyme ADP-ribose phân nhánh hỗ trợ sửa chữa DNA. Mức NAD cạn kiệt này có thể được bù đắp bằng cách đưa NMN ngoại sinh vào cơ thể vì NMN là hợp chất trung gian của quá trình sinh tổng hợp NAD. Ngoài ra, nồng độ NAD trong cơ thể có thể tăng lên được cho là có liên quan đến giảm năng lượng tiêu thụ như hạn chế dung nạp calo, nhịn ăn, giảm lượng glucose hấp thu và tập thể dục. Tuy nhiên, nồng độ NAD sẽ giảm do ăn nhiều chất béo và lão hóa [5].

Hứa hẹn trong tương lai và thách thức về an toàn

Các thử nghiệm đầu tiên được tiến hành trên mô hình động vật. K.F. Mills và cs (2016) [6] nhận

thấy, kích thích chuyển hóa NAD bằng NMN giúp kéo dài tuổi thọ, sức khỏe và giảm thiểu các bệnh lão hóa sớm ở chuột. Sử dụng NMN đường uống dài hạn (12 tháng) sẽ ngăn chặn sự tăng cân liên quan đến tuổi tác, tăng cường chuyển hóa năng lượng, cải thiện độ nhạy insulin và ngăn ngừa những thay đổi liên quan đến tuổi tác trong biểu hiện gen. Sau khi điều trị, mức độ trao đổi chất và năng lượng của những con chuột già giống với những con chuột trẻ hơn.

Những năm tiếp theo, các nhà nghiên cứu mới bắt đầu kiểm tra tác động của NMN trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có kiểm soát để xem liệu các tác động quan sát được trong mô hình động vật có giữ được khi thực hiện trên con người hay không. Năm 2016, các nhà nghiên cứu tại Trường Y thuộc Đại học Keio (Nhật Bản) đã khởi xướng nghiên cứu lâm sàng đầu tiên trên thế giới để đánh giá sự an toàn của NMN ở người [6]. Theo đó, 10 người đàn ông Nhật Bản khỏe mạnh được cho uống một lần NMN (từ 100 đến 500 mg). Kết quả cho thấy, NMN được chuyển hóa an toàn và hiệu quả mà không gây ra bất kỳ tác dụng phụ đáng kể nào. Các nhà nghiên cứu không tìm thấy sự

thay đổi nào về triệu chứng tiêu hóa, nhịp tim, huyết áp, độ bão hòa oxy, nhiệt độ, nhãn khoa hay chất lượng giấc ngủ. Hơn nữa, phân tích mẫu máu và nước tiểu cho thấy không có thay đổi nào sau khi tiêu thụ NMN, ngoại trừ việc tăng nồng độ bilirubin huyết thanh, giảm nồng độ creatinine, clorua và đường huyết trong huyết thanh. Những thay đổi này đều nằm trong phạm vi bình thường, khiến các nhà nghiên cứu kết luận rằng, sử dụng tới 500 mg NMN là an toàn và là một chiến lược khả thi để giảm thiểu các tình trạng liên quan đến lão hóa ở người [7]. Đặc biệt, nghiên cứu của K. Tsubota (2017) [8] cho thấy, NMN có tác dụng bảo vệ chống lại các bệnh về mắt liên quan đến tuổi tác như bệnh tăng nhãn áp, khô mắt và thoái hóa điểm vàng.

Những năm gần đây, NMN cũng nổi lên như một giải pháp tiềm năng để giúp cải thiện tình trạng lão hóa da. Một nghiên cứu gần đây cho thấy, NMN kết hợp với vi khuẩn đường ruột *Lactobacillus fermentum* bảo vệ da chuột khỏi tổn thương do chiếu xạ tia cực tím - nguyên nhân chính gây lão hóa da sớm. X. Zhou ở Đại học Chongqing (Trung Quốc) đang nghiên cứu công nghệ thâm nhập vào da (hệ thống phân phối thuốc bằng hạt nano) cho phép NMN xâm nhập vào tế bào da người và quan sát tác động của NMN lên nguyên bào sợi và tế bào sừng. Mục đích của nghiên cứu này để xem xét liệu việc sử dụng hệ thống phân phối bằng hạt nano để đưa NMN vào tế bào da có thể ngăn chặn sự lão hóa của tế bào và kích hoạt sự phân chia tế

bào, hoạt động của ty thể và sản xuất axit hyaluronic hay không. Axit hyaluronic là một phân tử đường tự nhiên được tìm thấy trong da, mắt và dịch khớp của khớp. Nó liên kết với nước, giúp giữ độ ẩm và cải thiện độ đàn hồi, săn chắc của da. Yoshihiro Uto và các đồng nghiệp hiện đã phát triển thành công một loại kem có chứa NMN và một giải pháp công nghệ độc quyền nhằm kích thích quá trình tự thực bào, giúp loại bỏ các thành phần tế bào bị hư hỏng hoặc không cần thiết. Hiện, loại kem này đang thử nghiệm tính hiệu quả của nó đối với những người trung niên [9].

Mặc dù có nhiều tiềm năng để ứng dụng vào thực tiễn song vẫn còn nhiều thách thức khác nhau trong việc phát triển và thương mại hóa các sản phẩm có chứa NMN. NMN ổn định trong nước ở nhiệt độ phòng và được hấp thu nhanh chóng khi cho chuột uống bằng miệng. Tuy nhiên, có sự khác biệt giữa các mô và có bằng chứng cho thấy hệ vi sinh vật đường ruột có thể cản trở quá trình chuyển hóa NMN ở người và ngăn chặn sự hấp thu qua đường tiêu hóa khi dùng qua đường uống [10]. Bên cạnh đó, cũng cần có nhiều thử nghiệm lâm sàng hơn để thiết lập nghiêm ngặt phạm vi liều điều trị, nhằm đảm bảo các sản phẩm có chứa NMN được quản lý hiệu quả và phát huy tối đa tiềm năng mà chúng mang lại ✍

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] W. Hong, F. Mo, Z. Zhang, et al. (2020), "Nicotinamide mononucleotide: A promising molecule for therapy of diverse diseases by targeting NAD⁺ metabolism", *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, DOI: 10.3389/fcell.2020.00246.

[2] L. Rajman, K. Chwalek, D.A. Sinclair (2018), "Therapeutic potential of NAD-Boosting molecules: The *in vivo* evidence", *Cell Metab.*, **27**, pp.529-547, DOI: 10.1016/j.cmet.2018.02.011.

[3] A. Harden, W. Young (1906), "The alcoholic ferment of yeast-juice, Part II. The conformation of yeast-juice", *Proc. R. Soc. Lond. Ser.*, **78(526)**, pp.369-375, DOI: 10.1098/rspb.1906.0070.

[4] O. Warburg, W. Christian (1936), "Pyridine, the hydrogen transferring element of fermentation enzymes. (Pyridine-nucleotide.)", *Biochemische Zeitschrift*, **287**, pp.291-328.

[5] H. Nadeeshani, J. Li, T. Ying, et al. (2022), "Nicotinamide mononucleotide (NMN) as an anti-aging health product - Promises and safety concerns", *Journal of Advanced Research*, **37**, pp.267-278, DOI: 10.1016/j.jare.2021.08.003.

[6] K.F. Mills, S. Yoshida, L.R. Stein, et al. (2016), "Long-term administration of nicotinamide mononucleotide mitigates age-associated physiological decline in mice", *Cell Metabolism*, **24(6)**, pp.795-806, DOI: 10.1016/j.cmet.2016.09.013.

[7] Junichiro Irie (2020), "Effect of oral administration of nicotinamide mononucleotide on clinical parameters and nicotinamide metabolite levels in healthy Japanese men", *Endocr. J.*, **67**, pp.153-160, DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0313.

[8] K. Tsubota (2017), "Anti-aging approach for ocular disorders: From dry eye to retinitis pigmentosa and myopia", *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, **121(3)**, pp.232-248

[9] X. Zhou, H.H. Du, L. Ni, et al. (2021), "Nicotinamide mononucleotide combined with lactobacillus fermentum TKSNO41 reduces the photoaging damage in murine skin by activating AMPK signaling pathway", *Frontiers in Pharmacology*, **12**, DOI: 10.3389/fphar.2021.643089.

[10] Nature Portfolio (2023), *Recent Research Into Nicotinamide Mononucleotide and Ageing*, <https://www.nature.com/articles/d42473-022-00002-7#ref-CR12>, accessed 21 August 2023.