

METABOLOMICS: Hướng đi mới cho xét nghiệm độc chất và rối loạn chuyển hóa

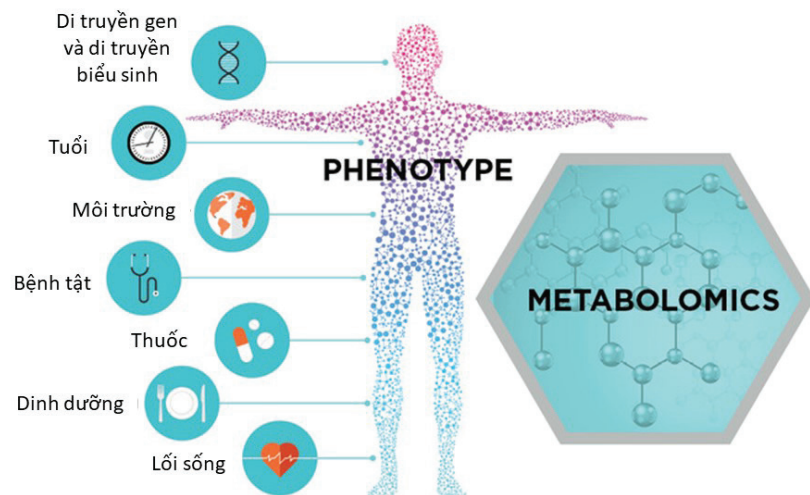
Trần Thụy Hương Quỳnh
Đại học Y khoa Kansai, Nhật Bản

Trong nền y học ngày nay, đôi khi các xét nghiệm mục tiêu không hỗ trợ chẩn đoán trong những trường hợp bệnh hiếm gặp, bệnh không điển hình hoặc có diễn tiến phức tạp. Metabolomics là một giải pháp mới giúp chúng ta thấy được bức tranh toàn cảnh và tìm ra nguyên nhân hiếm gây bệnh, giúp tiết kiệm thời gian và công sức, giảm chi phí liên quan đến các xét nghiệm vô ích, chi phí nằm viện và hao tổn trong thời gian trì hoãn công việc do bệnh tật, từ đó có thể bắt đầu liệu pháp điều trị tối ưu hơn.

Metabolomics: Hướng nghiên cứu và phương pháp tiếp cận

Metabolomics là phương pháp tạo lập hồ sơ của các phân tử nhỏ (thường <1,5 kDa) có nguồn gốc từ quá trình trao đổi chất của tế bào và phản ánh trực tiếp kết quả của mạng lưới các phản ứng sinh hoá phức tạp. Metabolomics có thể được ví như là một “nghiên cứu hệ thống về dấu ấn sinh hóa đặc trưng của tế bào”. Thuật ngữ Metabolomics tương tự như transcriptomics và proteomics, mô tả nghiên cứu về hệ thống các phân tử (metabolome). Cũng giống như transcriptome và proteome, metabolome có tính linh động và thay đổi từng giây.

Ứng dụng của Metabolomics trong thực hành lâm sàng vô cùng thú vị, tiêu biểu như trường hợp một ca bệnh ở Na Uy với các triệu chứng đau bụng, nôn ói, lú



Metabolomics là một giải pháp mới giúp chúng ta thấy được bức tranh toàn cảnh và tìm ra nguyên nhân hiếm gây bệnh trong cơ thể người, giúp tiết kiệm thời gian, công sức và chi phí xét nghiệm.

lẫn, rối loạn trương lực cơ, nghi do nhiễm độc hoặc liên quan đến rối loạn chuyển hóa bẩm sinh. Tuy nhiên khi làm các xét nghiệm độc chất, sinh hóa hoặc thậm chí là giải trình tự DNA cũng không thể giúp các bác sĩ tại đó đưa ra được chẩn đoán xác định, dù vậy

các xét nghiệm chuyên biệt nói trên lại ủng hộ nguyên nhân bất thường sinh hóa do một loại chất chưa rõ nào đó hơn là rối loạn bẩm sinh. Tiếp đó, bệnh nhân được làm xét nghiệm phân tích chất chuyển hóa có trong cơ thể (Global Metabolomics) và thật bất

ngờ khi kết quả cho thấy xuất hiện 3-nitropropionic acid (3-NPA) trong cơ thể bệnh nhân. 3-NPA là một loại độc chất đã từng được báo cáo với hàng loạt ca bệnh ở Trung Quốc với tiền căn bệnh nhân có liên quan đến việc sử dụng một số lượng mía bị nhiễm loại nấm *Arthrinium* spp. tạo ra loại độc tố thần kinh 3-NPA. Báo cáo này đã được đăng tải trên Journal of Applied Toxicology (Tạp chí Độc chất học ứng dụng) vào tháng 11/2021.

Hướng nghiên cứu chính

Hướng nghiên cứu của Metabolomics được chia thành các nhóm sau:

Nhóm “không mục tiêu” (untargeted metabolomics): Mô tả hàng nghìn chất chưa biết và đo lường khác biệt tương đối trong hai hoặc nhiều nhóm, hoặc giữa nhóm và quần thể.

Nhóm “bán mục tiêu” (semi-targeted metabolomics): Một số lượng các phân tử được xác định và định lượng rõ ràng, quá trình này cho phép tổng hợp dữ liệu thu được từ hàng trăm xét nghiệm sinh hóa riêng biệt để mô tả các đặc tính của mạng lưới chất hoặc con đường chuyển hóa. Phương pháp này được liệt vào nhóm bán mục tiêu vì có thể xác định được danh sách chất chuyển hóa nhưng lại không thể nắm được giả thuyết.

Nhóm “nhắm mục tiêu” (targeted metabolomics): Thường cung cấp những dữ liệu sâu hơn bằng cách thử nghiệm một giả thiết cụ thể thông qua việc đo nồng độ tuyệt đối của phân tử mục tiêu, hoặc tốc độ và dòng chuyển đổi từ một phân tử này sang một phân tử khác.

Nói một cách ngắn gọn, nghiên cứu Metabolomics “không mục tiêu” để tạo lập giả thiết, Metabolomics “mục tiêu” để xác nhận giả thiết, tuy nhiên đòi hỏi phải có một khối lượng thông tin và dữ liệu đáng kể đã biết và mức độ thành công phụ thuộc rất nhiều vào độ mạnh của giả thiết được thử nghiệm.

Mặc dù trong định nghĩa của Metabolomics chỉ bao gồm các chất chuyển hóa (metabolites) là các phân tử có kích thước dưới 1,5 kDa, tuy nhiên cũng có một vài ngoại lệ tùy thuộc vào mẫu và phương pháp phát hiện. Ví dụ trong nghiên cứu huyết thanh có thể phát hiện ra các đại phân tử lipoproteins và albumin.

Để đo lường nồng độ các chất chuyển hóa trong nghiên cứu Metabolomics hiện nay, chúng ta có hai công nghệ phổ biến bao gồm Mass Spectrometry (MS: đo phổ khối lượng), Nuclear Magnetic Resonance (NMR: đo cộng hưởng từ hạt nhân). Hai

phương pháp này đã giúp các nhà khoa học phát hiện hàng trăm đến hàng ngàn chất hóa học duy nhất (unique chemical entities - UCE). MS thường được sử dụng trong nghiên cứu “không mục tiêu” hoặc “bán mục tiêu” bởi độ nhạy và độ xử lý thông tin cao hơn và có thể đo nhiều phân tử hơn trong một mẫu sinh học phức tạp. Một số máy đo phổ khối tân tiến hiện nay có thể đo khối lượng phân tử với độ chính xác lên đến năm chữ số thập phân và có thể phân biệt giữa phân tử có khối lượng 90.00000 Da và phân tử có khối lượng 90.00001 Da, tức là độ chính xác cao hơn một ngàn lần so với một số phương pháp tiêu chuẩn trong phòng thí nghiệm hiện nay.

Phương pháp nghiên cứu

“Nghiên cứu chuyển hóa toàn thể” (Global Metabolomics): Đây là phương pháp tiếp cận mở, tạo lập giả thiết, trong đó các chương trình phần mềm tiên tiến đánh giá tất cả các phân tử được phát hiện dựa trên các cơ sở dữ liệu khác nhau để xác định danh tính, số lượng, khả năng liên kết và những bất thường của các chất chuyển hóa cũng như vai trò của các chất trong những con đường và mạng lưới phản ứng sinh hóa khác nhau, từ đó xác định các mô hình giả thiết tiềm năng và các

dấu ấn sinh học. Phương pháp này hiện đang là một cuộc cách mạng trong nhiều chuyên ngành y khoa.

Kiểm tra giả thiết: Trong phương pháp này, giả thiết và kiến thức hiện có được sử dụng làm cơ sở để đánh giá các chất chuyển hóa cụ thể có liên quan. Phương pháp này có hai cách ứng dụng khác nhau: i) Đo lường một danh sách các chất chuyển hóa đã được chọn lọc, cũng là phương pháp đo phổ khối điển hình nhất trong nghiên cứu hóa sinh y khoa căn bản; ii) Thực hiện phương pháp “nghiên cứu chuyển hóa toàn thể”, như đã đề cập ở trên) trước và sau đó chỉ lọc lấy dữ liệu các loại chất chuyển hóa nhằm tới. Trong trường hợp này, tất cả các chất chuyển hóa được lưu trữ điện tử và sẵn có trong trường hợp cần chiết xuất dữ liệu để thử nghiệm giả thiết mới trong tương lai.

Thách thức và tầm nhìn tương lai

Mặc dù không có một giới hạn công nghệ nào liên quan đến kích thước phân tử trong nghiên cứu Metabolomics, nhưng do cài đặt thiết bị và quá trình chuẩn bị mẫu vật nên trên thực tế vẫn chưa thể phân tích các chất chuyển hóa có phân tử nhỏ như axit amin, carbohydrate, nucleotide, lipid... và các phân tử quá lớn như

protein. Như đã đề cập ở trên, Metabolomics thường nghiên cứu về các chất chuyển hóa có khối lượng dưới 1,5 kDa, do đó có thể gặp một số thách thức vì các chất chuyển hóa có đặc tính hóa lý khác nhau, nên không thể chiết xuất và phân tích các chất trong một mẫu, với một mô hình chuẩn bị và phân tích duy nhất. Các phân tử nhỏ tan trong nước và các phân tử lipid cần có điều kiện chuẩn bị và phân tích mẫu khác nhau. Tuy nhiên có thể tối ưu hóa mô hình để phát hiện các chất chuyển hóa một cách hoàn chỉnh nhất. Do đó, thách thức lớn nhất trong nghiên cứu Metabolomics là đảm bảo xác định chính xác các chất chuyển hóa. Có một số phân tử có cùng công thức hóa học (cùng thành phần nguyên tử, cùng khối lượng phân tử), do vậy chỉ riêng khối lượng phân tử chính xác cũng chưa đủ để xác định danh tính phân tử. Một số dấu ấn sinh hóa để xác định phân tử đôi khi cũng phụ thuộc vào yếu tố năng lượng va chạm được sử dụng để xác định phân tử. Do đó, việc xác định chính xác phân tử trở thành một câu hỏi khiến nhiều nhà khoa học bối rối.

May mắn là các chương trình phân tích và cơ sở dữ liệu trong nghiên cứu Metabolomics hiện nay liên tục được cải tiến và các thư viện dữ liệu liên tục được cập

nhật để xác định nhanh chóng phân tử với mức độ tin cậy cao nhất.

Trong nền y học ngày nay, đôi khi các xét nghiệm mục tiêu không hỗ trợ chẩn đoán trong các trường hợp bệnh hiếm gặp, bệnh không điển hình hoặc có diễn tiến phức tạp. Metabolomics chính làm một giải pháp mới để thấy được bức tranh toàn cảnh và tìm ra nguyên nhân hiếm gây bệnh, giúp tiết kiệm thời gian và công sức, giảm chi phí liên quan đến các xét nghiệm vô ích, chi phí nằm viện và hao tổn trong thời gian trì hoãn công việc do bệnh tật, bắt đầu liệu pháp điều trị tối ưu hơn ✍

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jat.4259>.
2. <https://tidsskriftet.no/en/2022/04/perspectives/metabolomics-new-biochemical-golden-age-personalised-medicine>.
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5376220/>.
4. <https://en.wikipedia.org/wiki/Metabolomics>.