
Metabolomikk – ny biokjemisk gullalder for persontilpasset medisin

KRONIKK

HELGE ROOTWELT

helge.rootwelt@ous-hf.no

Helge Rootwelt er dr.med. og spesialist i medisinsk biokjemi ved Avdeling for medisinsk biokjemi, Klinikk for laboratoriemedisin, Oslo universitetssykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KATJA BENEDIKTE PRESTØ ELGSTØEN

Katja Benedikte Prestø Elgstøen er ph.d. og forskningsgruppeleder og leder av utviklingsenheten ved Nasjonal behandlingstjeneste for avansert laboratoriediagnostikk av medfødte metabolske sykdommer ved Avdeling for medisinsk biokjemi, Klinikk for laboratoriemedisin, Oslo universitetssykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Flere tusen ulike molekyler kan måles i én dråpe blod. Metabolomikk kan påvise «alle» småmolekylære stoffer i ethvert prøvemateriale. Dette er biokjemiens svar på genetikkens helgenomundersøkelse. Teknologien kan løfte persontilpasset medisin til neste nivå.

Medisinske fremskritt skyldes ofte teknologiske nyvinninger. Vi kjenner alle eksempler på dette fra våre egne fagfelt. For et par generasjoner siden kom analyseinstrumenter, automasjon og datamaskiner. Det ble en gullalder i medisinsk biokjemi, som resulterte i bedre diagnostikk og pasientbehandling. Dagens laboratoriemedisin er målrettet, basert på klinisk skjønn og velfunderte hypoteser. Rekvirenten bestiller noen velvalgte analyser i tråd med Gjør kloke valg-kampanjen. Veldig bra. Men hva om laboratoriet kunne analysert «alle» metabolittene i prøven og presentert et unikt, biokjemisk fingeravtrykk velegnet til både diagnostikk, persontilpassede terapivalg og monitorering av sykdomsforløp, etterlevelse og behandlingseffekt?

Metabolomikk – et detaljert biokjemisk øyeblikksbilde

Metabolittene er alle de små molekylene i en biologisk prøve. De er substrater, intermediater eller sluttprodukter i de tusenvis av biokjemiske reaksjonene som hele tiden skjer i kroppen vår og som sørger for at vi holder oss friske, eller som halter når vi er syke. Legemidler og annet vi inntar eller blir eksponert for fra vårt mikrobiom og annet, er også metabolitter. Metabolomikk er læren om og analysen av alle disse småmolekylære stoffene som til sammen utgjør det såkalte metabolomet.

«Metabolomet er altså dynamisk og gir et detaljert og presist øyeblikksbilde av pasientens biokjemiske status»

Ulike kroppsvæsker og vevsprøver er åpenbart svært forskjellige og har hver sine metabolomer, som igjen endres over tid betinget av helsestatus, alder og miljøfaktorer som fødeinntak, fysisk aktivitet, behandling osv. Metabolomet er altså dynamisk og gir et detaljert og presist øyeblikksbilde av pasientens biokjemiske status. Genomet er på den annen side statisk og representerer et genetisk betinget mulighetsrom for pasientens egenskaper. Transkriptomet er igjen dynamisk og viser hvilke gener som er aktive og uttrykkes, og proteomet beskriver disse uttrykte proteinene med sine modifikasjoner. Selv om metabolomikken er den yngste av disse teknologiene, er det den som er raskest voksende og som best beskriver pasientens fenotype og helsestatus. Metabolomet kan analyseres med ulike teknikker, hvorav høyoppløselig massespektrometri er uovertruffen for de fleste formål.

Massespektrometri – supernøyaktig molekylvektmåling

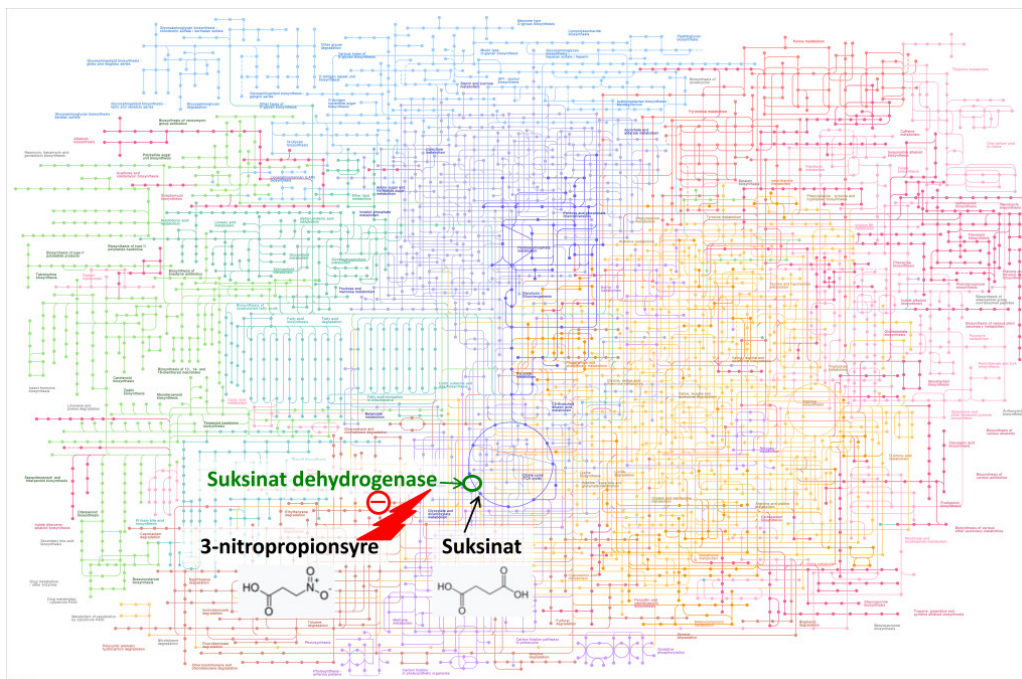
Et avansert massespektrometer kan måle molekylvekten med inntil fem desimalers nøyaktighet og kan skille et molekyl som veier 90,00000 dalton (Da) fra ett som veier 90,00001. Dette er tusen ganger mer nøyaktig enn de fleste massespektrometrene som brukes til vanlige laboratorieundersøkelser. For å analysere tusenvis av ulike molekyler i én og samme analyse, må de spres noe fra hverandre i tid før de ankommer massespektrometeret for å veies. Til det benyttes oftest væskechromatografi. Her vandrer molekylene med ulik hastighet gjennom en kolonne basert på molekylenes, kolonnens og mobilfasens egenskaper og kommer dermed frem til massespektrometeret til forskjellig tid og påvises og kvantifiseres mer eller mindre enkeltvis og uforstyrret.

I tillegg til at molekylene identifiseres basert på eksakt masse, kan de også fragmenteres i en kollisjonscelle og gjenkjennes basert på sitt fragmenteringsmønster (molekylets «fingeravtrykk»). På mindre enn en time kan man påvise og kvantifisere flere tusen ulike molekyler fra f.eks. én dråpe av en hvilken som helst kroppsvæske. I tillegg kan alle vev undersøkes ved homogenisering og analyse av væskefasen. Prøvevæsken kan analyseres som den er eller dryppes på et filterpapir og tørkes, slik man gjør ved

nyfødtscreening. Etter inntørring er de fleste metabolitter stabile. Dette muliggjør prøvetaking i hjemmet – eller hvor som helst på kloden uten tilgang til kjøling og rask analysing. Filterpapirprøven kan så sendes med post dit kompetansen finnes.

To tilnærminger – uendelige muligheter

«Global metabolomikk» er en åpen, hypotesegenererende tilnærming, der avanserte dataprogrammer vurderer alle detekterte molekyler opp mot ulike databaser for å avklare metabolittenes identitet, mengde, innbyrdes sammenhenger og avvik og roller i de ulike biokjemiske reaksjonsrutene og nettverkene (figur 1), for om mulig å identifisere potensielle forklaringsmodeller og biomarkører (1, 2). Dette er i ferd med å revolusjonere grunnforskningen på mange av de medisinske fagområdene. Gjør du et PubMed-søk på ditt fagfelt og «metabolom», kan det hende du blir overrasket.



Figur 1 KEGG Metabolic pathways (2) presenterer de ulike biokjemiske reaksjonsrutene med sine tusenvis av metabolitter (prikkene i figuren) som vi kan undersøke ved hjelp av én metabolomikkanalyse. (For interaktiv versjon: <https://kegg.jp/pathway/map01100>. Juster skaleringen øverst til venstre og manøvrer deg videre inn i et magisk metabolsk mikrokosmos.)

«Alle data høstes og lagres, men man henter kun ut de enkeltmetabolittene eller metabolittprofilene man ønsker å se nærmere på»

Den andre tilnærmingen er hypotesetestende, der man basert på en hypotese og eksisterende kunnskap spesifikt kun henter ut de metabolittene man vurderer som relevante. Dette kan gjøres på to ulike måter: Instrumenteringen stilles inn på å analysere kun en forhåndsdefinert liste med metabolitter, noe som er den mest typiske bruken av massespektrometri i standard medisinsk biokjemi. Men mest anvendelig er det å utføre global metabolomikk og *deretter* spesifikt hente ut kun de metabolittene man er interessert i. Da foreligger alle metabolittene digitalt arkivert og tilgjengelig for uthenting når som helst i fremtiden om man ønsker å teste ut nye hypoteser eller se på

nye metabolitter og biokjemiske reaksjonsruter. Dette er biokjemiens analog til genetikkens helgenomsekvensering. Alle data høstes og lagres, men man henter kun ut de enkeltmetabolittene eller metabolittprofilene man ønsker å se nærmere på basert på den aktuelle problemstillingen.

Utfordringer og nitidig detektivvirksomhet

Det er egentlig ingen teknologiske begrensninger på størrelsen av molekylene som kan analyseres, men instrumentinnstillinger og prøvepreparering gjør at man ikke kan analysere småmolekylære metabolitter som aminosyrer, karbohydrater, nukleotider, lipider m.m. (metabolomikk) samtidig med store molekyler som f.eks. proteiner (proteomikk). Metabolomikk ser typisk på molekyler godt under 2 000 Da. Det er i dette størrelsesområdet vi stort sett finner substratene, intermediatene og sluttproduktene i de myriadene av biokjemiske reaksjoner som sikrer normal funksjon av kroppens celler og vev.

Utfordringen går mer på at de ulike metabolittene kan ha svært ulike fysiske og kjemiske egenskaper som gjør det umulig å ekstrahere og analysere alle metabolittene i en prøve med ett eneste oppsett for prøvepreparering og analysering. Små vannløselige molekyler og store lipider krever ulike betingelser for å kunne påvises. Med ett optimalisert oppsett kan man imidlertid påvise de fleste vannløselige, og også svært mange fettløselige, metabolitter (3). For analysering av et mest mulig komplett metabolom er det nødvendig også med et spesialoppsett for de mest hydrofobe metabolittene (lipidomikk).

Massespektrometrene til metabolomikk er meget sensitive og har et svært stort lineært konsentrasjonsområde. Metoden takler stort sett godt at noen molekyler finnes i meget lave konsentrasjoner og andre i svært høye. I motsetning til de fleste laboratorieundersøkelser som gir svar med eksakte konsentrasjoner, benytter metabolomikk relativ kvantifisering og arealer av massespektrometritopper. I tillegg er det utfordringer knyttet til å sammenlikne resultater mellom analyseserier.

Den største utfordringen for øyeblikket er likevel å sikre korrekt identifisering av metabolittene. Til dette brukes store internasjonale biblioteker med massespektre. Det er mange molekyler med samme kjemiske summeformel (molekylers atomsammensetning som gir identisk molekylvekt), så presis molekylvekt alene er sjelden nok for molekylær identifikasjon. Fragmenteringsmønstrene kan heller ikke alltid gi sikker identifikasjon, da dette fingeravtrykket er avhengig av kollisjonsenergien som er benyttet. I tillegg benyttes ulike kromatografiinnstillinger, slik at heller ikke tidspunktet for når metabolitten kommer til detektoren (retensjonstid) i særlig grad kan benyttes til identifisering. Dette gjør sikker identifisering til et krevende puslespillarbeid.

Heldigvis blir dataprogrammer og databaser stadig bedre, og man kan bygge opp interne biblioteker i eget laboratorium basert på kommersielt tilgjengelige metabolitter med sikker identitet. Selv har vi et bibliotek som nærmer seg tusen av de viktigste metabolittene. Dette gjør at vi raskt kan identifisere disse med høyeste grad av sikkerhet i enhver prøve vi analyserer.

Et diagnostisk mysterium løst

En tenåring ble innlagt med magesmerter, oppkast, konfusjon og dystoni, forenlig med intoksikasjon eller medfødt metabolsk sykdom. Men hverken standard rettstoksikologisk, biokjemisk undersøkelse eller DNA-dypsekvensering ga noen forklaring (4). Imidlertid ble det ved ulike spesialundersøkelser funnet noen biokjemiske avvik og et ukjent stoff. Det ble utført global metabolomikk for å identifisere den ukjente metabolitten og lokalisere hvilke biokjemiske reaksjonsruiter som var affisert.

«Til vår store overraskelse fant vi et plantetoksin som i medisinsk litteratur har vært rapportert å forårsake nærmere hundre dødsfall i Kina etter inntak av infiserte sukkerroer»

Til vår store overraskelse fant vi 3-nitropropionsyre (3-NPA), et plantetoksin som i medisinsk litteratur har vært rapportert å forårsake nærmere hundre dødsfall i Kina etter inntak av infiserte sukkerroer. Utover dette er det knapt publisert noe om 3-NPA-intoksikasjon fra øvrige deler av verden. 3-NPA virker toksisk ved å binde seg irreversibelt til og hemme enzymet suksinat-dehydrogenase (figur 1). Dette enzymet inngår i både sitronsyresyklus og elektrontransportkjeden og er meget viktig i metabolismen vår. 3-NPA-intoksikasjon gir så kraftig reduksjon i cellenes energiproduksjon og så kraftig økt oksidativt stress at det kan forårsake store skader i energikrevende vev, som bl.a. i hjernen. Metabolomikk på suksessive prøver av blod, urin og spinalvæske fra pasienten viste at 3-NPA gav omfattende biokjemiske avvik og alvorlige sekundæreffekter som følge av energimangel og oksidativt stress. Ved hjelp av metabolomikk kunne man således stille en presis og uventet diagnose samt karakterisere omfanget av og utviklingen av omfattende biokjemiske forstyrrelser over timer, dager og uker. Kilden til 3-NPA-intoksikasjonen klarte man ikke å finne, tross iherdige forsøk. Hva kan så helsevesenet lære av dette eksempelet?

En smakebit av fremtiden

Målrattede undersøkelser kommer innimellom til kort ved sjeldne, atypiske eller kompliserte sykdomsbilder. Ofte kan listen over mulige differensialdiagnoser og forklaringer være lang, uoversiktlig og mangelfull. Vi må ta i bruk de nye -omikk-teknologiene for å se helheten og finne det sjeldne og uventede som ikke enkelt lar seg avklare. Det kan spare tid og lidelse samt redusere kostnader knyttet til unødig diagnostisk odysse, liggetid, sykefravær og forsinket oppstart av optimal behandling.

«Vi må ta i bruk de nye -omikk-teknologiene for å se helheten og finne det sjeldne og uventede som ikke enkelt lar seg avklare»

Å se for seg diagnostikk og persontilpasset medisin i fremtiden uten metabolomikk er å stikke hodet i sanden. Men hva med kostnadene? Private aktører tilbyr metabolomikk med priser fra 1 000 kroner og langt oppover per analyse. Instrumenteringen koster om lag ti millioner kroner og kan benyttes i minst ti år – en utgift på «bare» én million kroner i året. Forbruksmateriellet koster kun noen få titalls kroner per analyse. Det er derfor personalressurser og kompetanse som er den begrensende faktoren: biokjemisk dybdekompetanse og analytisk kjemisk spisskompetanse hånd i hånd med avansert informasjonsteknologi, og ikke minst lang erfaring med kvalitetssikring av alle faser fra personens status forut for og under prøvetakingen, selve prøvetakingssituasjonen, prøvebehandling, analysering, validering av resultater, tolkning og svarrapportering. Informasjonskjeden er ikke sterkere enn det svakeste leddet.

Enn så lenge er det ingen snarvei til robust, kvalitetssikret metabolomikk til klinisk bruk. Vi vet det. Vi har jobbet med dette i nærmere ti år. Det er en uendelighet av valgmuligheter og fallgruver som uerfarne ikke kan se eller vet å forholde seg til. Man må investere i infrastruktur, hensiktsmessig organisering og kompetanse for å sikre en forsvarlig og fremtidsrettet metabolomikktjeneste innenfor det norske helsevesenet. Og vi må gjøre det nå.

Ledere, dere må lede

«*Leaders of the world, you must lead.*» Sir David Attenboroughs oppfordring på FN-klimatoppmøtet har overføringsverdi til persontilpasset medisin. Etter årtier med satsning på DNA-teknologi har dypsekvenseringsteknologi fått en soleklar plass. Metabolomikk kan på tilsvarende vis løfte persontilpasset medisin til neste nivå gjennom mer presis diagnostikk og persontilpassede behandlingsvalg og ved å kunne monitorere sykdomsutvikling, etterlevelse og behandlingseffekt hos pasienten mye raskere enn vi kan observere dette klinisk eller på annet vis. Med *Pasienten i sentrum*, ønske om bedre persontilpasset medisin og ny teknologi og kompetanse tilgjengelig er tiden inne til å satse på metabolomikk.

Ledere i det norske helsevesen, led vei!

REFERENCES

1. Rampler E, Abiead YE, Schoeny H et al. Recurrent Topics in Mass Spectrometry-Based Metabolomics and Lipidomics-Standardization, Coverage, and Throughput. *Anal Chem* 2021; 93: 519–45. [PubMed][CrossRef]
2. Okuda S, Yamada T, Hamajima M et al. KEGG Atlas mapping for global analysis of metabolic pathways. *Nucleic Acids Res* 2008; 36 (Web Server): W423-6. [PubMed][CrossRef]
3. Skogvold HB, Sandås EM, Østeby A et al. Bridging the Polar and Hydrophobic Metabolome in Single-Run Untargeted Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Dried Blood Spot Metabolomics for Clinical Purposes. *J Proteome Res* 2021; 20: 4010–21. [PubMed][CrossRef]

4. Skogvold HB, Yazdani M, Sandås EM et al. A pioneer study on human 3-nitropropionic acid intoxication: Contributions from metabolomics. J Appl Toxicol 2021; 41: jat.4259. [CrossRef]

Publisert: 1. april 2022. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0034

Mottatt 10.1.2022, første revisjon innsendt 21.2.2022, godkjent 23.2.2022.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 9. september 2026.