

Tuyển chọn hoạt chất ứng dụng trong điều trị bệnh đái tháo đường type II

Thông qua việc thực hiện đề tài “Phân lập, tuyển chọn và tinh sạch một số hoạt chất thứ cấp mới ức chế α -glucosidase định hướng ứng dụng trong điều trị bệnh đái tháo đường type II từ các chủng vi sinh vật phân lập ở Việt Nam” thuộc Chương trình phát triển khoa học cơ bản trong lĩnh vực hoá học, khoa học sự sống, khoa học trái đất và khoa học biển giai đoạn 2017-2025, PGS.TS Đỗ Thị Tuyên và các cộng sự thuộc Viện Công nghệ sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ (KH&CN) Việt Nam đã tinh sạch thành công và thu nhận được một số hoạt chất ức chế α -glucosidase định hướng ứng dụng tạo thực phẩm chức năng trong điều trị bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) type II từ các chủng vi sinh vật phân lập ở Việt Nam.

Nguy cơ gia tăng bệnh ĐTĐ

Bệnh ĐTĐ là do rối loạn chuyển hóa carbohydrate, protein và lipid do nhiều nguyên nhân, cơ chế sinh bệnh rất phức tạp. Khi insulin của tụy bị thiếu hoặc giảm dẫn đến lượng đường trong máu luôn cao. Bệnh ĐTĐ là một trong những nguyên nhân chính của nhiều bệnh hiểm nghèo như: bệnh tim mạch vành, tai biến mạch máu não, mù mắt, suy thận, liệt dương... Hiện nay, bệnh ĐTĐ đang được coi là một trong những vấn đề sức khỏe toàn cầu. Theo báo cáo của Liên đoàn Đái tháo đường quốc tế (IDF), số lượng bệnh nhân ĐTĐ trên toàn thế giới dự kiến có thể gần 700 triệu người vào năm 2045.

Tại Việt Nam, theo ước tính của Bộ Y tế, đối với lứa tuổi 20-79, bệnh ĐTĐ sẽ tăng khoảng 78,5% trong giai đoạn 2017-2045 (từ 3,53 triệu bệnh nhân năm 2017 có thể tăng lên 6,3 triệu người mắc ĐTĐ vào năm 2045). Không những thế, dưới ảnh hưởng nghiêm trọng của đại dịch toàn cầu COVID-19, quá trình điều trị cho những bệnh nhân ĐTĐ càng trở nên khó khăn hơn. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, bệnh nhân ĐTĐ kiểm soát đường huyết kém hơn khi mắc COVID-19 có tỷ lệ tử vong cao hơn khoảng 4 lần và thời gian nằm viện lâu hơn so với bệnh nhân không bị ĐTĐ.

Hoạt chất mới hỗ trợ điều trị bệnh ĐTĐ

Có hai hướng chính được áp dụng để điều trị bệnh ĐTĐ type II gồm:

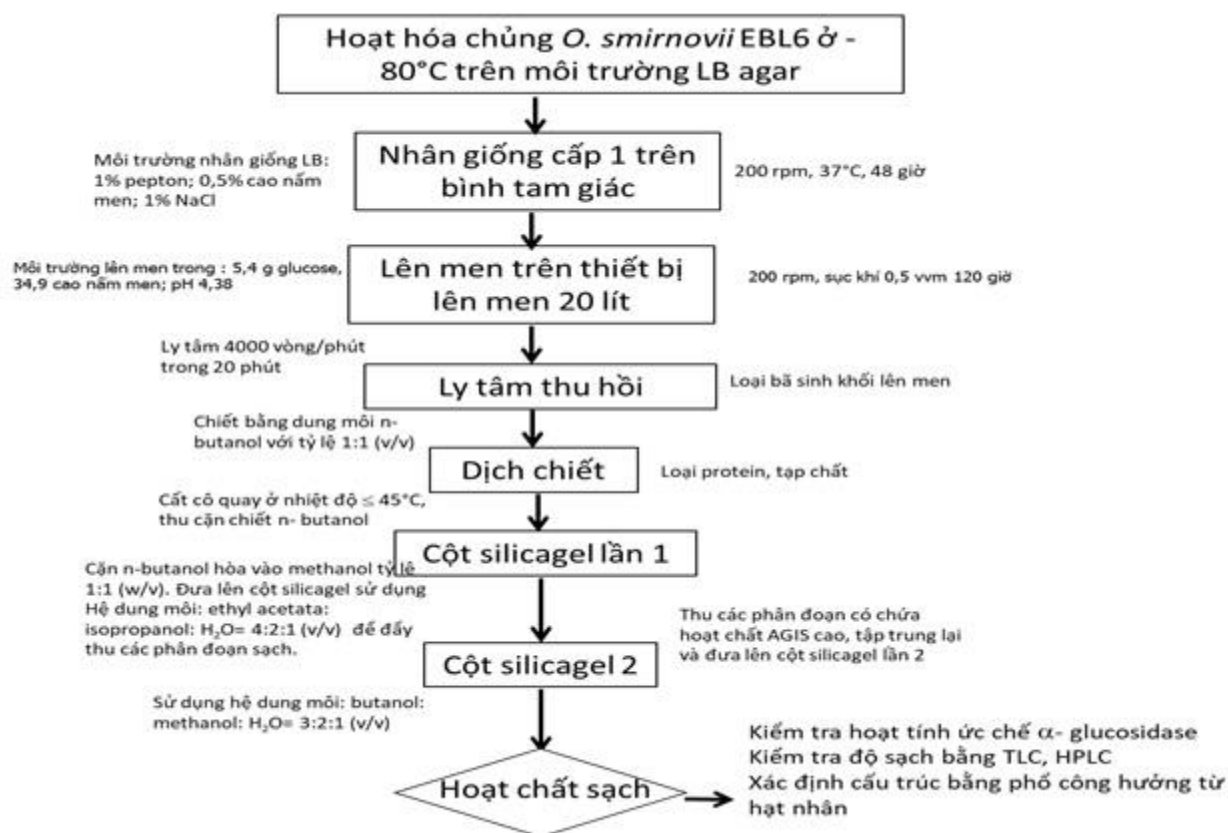
Một là, tăng lượng insulin bằng cách bổ sung trực tiếp, kích thích tế bào tuyến tụy hoặc tăng độ nhạy cảm của insulin. Các thuốc phổ biến: nhóm sulfonylurea: các thuốc này hạ đường huyết bằng cách kích thích tế bào của tuyến tụy tiết insulin. Hạn chế của thuốc là hiệu quả giảm dần theo thời gian, bệnh nhân dùng thuốc có thể bị hạ đường huyết, tăng cân. Một số loại thuốc: glibenclamid, glipizid, gliclazid. Nhóm biguanid: cải thiện tình trạng kháng insulin, tăng tác dụng của insulin tại cơ quan đích. Thuốc được sử dụng nhiều nhất trong nhóm này là metformin.

Hai là, giảm nồng độ đường huyết nhờ ngăn cản quá trình tiêu hóa và hấp thụ đường. Việc này có thể thực hiện bằng cách ức chế enzyme α -glucosidase trong ruột non. Những thuốc này có ưu điểm không tác động đến insulin nên có thể dùng độc lập hoặc phối hợp với các loại thuốc ở nhóm trên. Có rất nhiều hợp chất trong tự nhiên có tác dụng này như charantin trong quả mướp đắng, 6-O-caffeoylsophorose trong các cây thuộc họ khoai lang. Tuy nhiên, hầu hết các chất này có nguồn gốc thực vật (một số từ nấm), khi đem thử nghiệm trên động vật và người thì không mang lại hiệu quả cao.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy, các chủng vi sinh vật từ các chi *Bacillus*, *Actinoplanes*, *Streptomyces* và *Aspergillus*... có khả năng sinh tổng hợp rất nhiều các hợp chất có khả năng ức

chế α -glucosidase. Đây là cơ sở để các nhà khoa học thuộc Viện Công nghệ sinh học tìm kiếm các hợp chất mới có hoạt tính ức chế α -glucosidase dùng trong điều trị bệnh ĐTĐ type II từ các chủng vi sinh vật phân lập tại Việt Nam.

Thực hiện nhiệm vụ nêu trên, PGS.TS Đỗ Thị Tuyên và các cộng sự đã chọn được 03 chủng *S. costaricanus* EBL.HB6, *Actinoplanes hulinensis* 1094 và *Ocenimonas smirnovii* EBL6 có khả năng sinh tổng hợp hoạt chất AGIs đạt trên 90%, trình tự gene 16S rDNA của các chủng này đã được đăng ký trên ngân hàng Genbank với mã số tương ứng là MT 453944.1, MZ617258.1 và MN611430.1. Ngoài ra, nghiên cứu còn tuyển chọn được thêm 01 chủng có hoạt tính kháng nấm mạnh *P. aeruginosa*. Chủng *Ocenimonas smirnovii* EBL6 được tiếp tục nghiên cứu các điều kiện cũng như tối ưu bằng phương pháp đáp ứng bề mặt và đưa ra được các điều kiện môi trường cũng như các thông số lên men cho chủng có khả năng sinh tổng hợp các hoạt chất cao nhất bao gồm: 0,54% glucose, 3,49% cao nấm men, pH 4,38, nhiệt độ 37°C, tốc độ lắc 200 vòng/phút, 120 giờ nuôi cấy.



Sơ đồ các bước lên men và tinh sạch thu nhận hoạt chất ức chế α -glucosidase từ chủng *O. smirnovii* EBL6.

Đề tài đã xây dựng được phương pháp lên men, các điều kiện tinh sạch và thu nhận được hoạt chất 2,2-di-1-adamantyl-4,5-dimethyl-1,3-dioxolane có hoạt tính ức chế α -glucosidase. Hoạt chất 2,2-di-1-adamantyl-4,5-dimethyl-1,3-dioxolane là chất mới đã được xác định cấu trúc tại Viện Hóa học và nhận dạng với đặc điểm như sau: chất bột màu trắng, công thức phân tử là C₂₅H₃₈O₂, khối lượng phân tử là m/z là 376,1, tỷ lệ C:H:O tương ứng là 38,46%, 58,46% và 3,08%. Giá trị IC₅₀ đạt 42 $\mu\text{g/ml}$, sắc ký lớp mỏng cho một vết duy nhất có hệ số R_f = 0,73 trong hệ dung môi butanol: methanol: nước= 3:2:1.

Bên cạnh đó, nhóm nghiên cứu đã tiến hành đánh giá độ an toàn của hoạt chất 2,2-di-1-adamantyl-4,5-dimethyl-1,3-dioxolane: Hoạt chất 2,2-di-1-adamantyl-4,5-dimethyl-1,3-dioxolane ở liều 15,625 g/kg, cao gấp 217 lần liều dùng cho người đã quy đổi theo hệ số 12 không có biểu hiện độc tính cấp. Ngoài ra, hiệu quả sử dụng hoạt chất 2,2-di-1-adamantyl-4,5-dimethyl-1,3-dioxolane trong 4 tuần điều trị gần như tương đương với sản phẩm glucobay (chứa 100 mg hoạt chất acarbose) khi sử dụng trên mô hình chuột ĐTĐ bằng streptozocin. Hoạt chất 2,2-di-1-adamantyl-4,5-dimethyl-1,3-dioxolane có tác dụng làm giảm glucose máu sau ăn, giảm HbA1c và khi phối hợp với insulin có khả năng sớm ổn định chỉ số glucose máu trên các nhóm chuột bị ĐTĐ. Không có sự khác biệt giữa hoạt chất 2,2-di-1-adamantyl-4,5-dimethyl-1,3-dioxolane và sản phẩm glucobay trên các tác dụng giảm glucose máu sau ăn, giảm HbA1c và tác dụng trên chỉ số glucose máu lúc đói.

Hiện tại, PGS.TS Đỗ Thị Tuyên và các cộng sự đang tiếp tục nghiên cứu chuyên sâu về các chủng vi sinh vật từ các chi *Bacillus*, *Actinoplanes* và *Streptomyces* sinh tổng hợp các chất ức chế α -glucosidase nhằm hoàn thiện quy trình tinh sạch, điều kiện bảo quản sản phẩm, quy mô sản xuất thu nhận các hoạt chất ức chế α -glucosidase từ chủng *Ocenimonas smirnovii* EBL6 tinh sạch đạt chất lượng cao để cho ra mắt thị trường sản phẩm hỗ trợ điều trị bệnh ĐTĐ tuýp II trong thời gian sớm nhất.

Ngân Chu-Phong Vũ

Nguồn: TẠP CHÍ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM