

Metabolômica e metabonômica por Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Ljubica Tasic

Laboratório de Química Biológica, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 13083-970, Brasil,
ljubica@iqm.unicam.br

Como uma ciência multidisciplinar, a **metabolômica** compreende fenômenos da Química e da Biologia e tem por finalidade uma análise quantitativa dos metabólitos presentes em um determinado sistema biológico, como, também, relacionar alterações nesses metabólitos com as perturbações genéticas ou ambientais. A **metabonômica** também abrange uma medição quantitativa da resposta metabólica de sistemas vivos a estímulos fisiopatológicos ou de modificações genéticas.

O termo metabolômica começou a surgir no início do século XXI vindo a complementar as análises feitas em estudos de genômica, transcriptômica e proteômica e passou a integrar as chamadas “tecnologias ômicas” que visam a identificação de moléculas que constituem as células, tecidos e organismos, tais como, genes (DNA), RNA e proteínas, respectivamente. A metabolômica é considerada dentre as abordagens “ômicas” como relativamente rápida e econômica.

A metabolômica é dividida em: i) análises de alvo (*target analyses*); ii) estudos de perfil metabólico (*metabolomic profile*); iii) impressão metabólica (*metabolic fingerprinting*). A análise de alvo é usada quando se deseja estudar apenas um processo biológico específico, por exemplo, uma alteração genética. O estudo de perfil metabólico consiste na monitoramento e identificação de mais de um alvo, por exemplo, de compostos que podem ser característicos para uma doença; ou são acompanhados todos efeitos bioquímicos de um fármaco. O método de *fingerprinting* é usado para rápida classificação do tipo de amostras tais como em processos de diagnósticos ou em setores de qualidade.

As aplicações da metabolômica são várias, por exemplo, na identificação de metabólitos, no estudo de biodiversidade ou de quimiotaxonomia, na identificação de

adulterantes e contaminantes, no estudo de efeitos de dieta alimentar; identificação de biomarcadores de transtornos e doenças, entre outros. O objetivo da metabolômica nas áreas médica, veterinária ou agrária é determinar as flutuações nos níveis de metabólitos endógenos e relacionar elas com as variações e condições fisiopatológicas específicas ou perturbações externas, como a doença, dieta ou intervenção terapêutica. Dessa forma, um dos principais desafios da metabolômica e da metabônica é a análise de todos os metabólitos presentes em um organismo, uma vez que compostos químicos menores que 1.500 Da, de diferentes funções químicas cuja concentração varia entre pmols a mmols compõem um metaboloma. Para essas análises, as plataformas analíticas mais empregadas são a espectroscopia de **ressonância magnética nuclear** (RMN) e a espectrometria de massas (EM), ambas em conjunto com a análise estatística multivariada. Apesar de ser menos sensível do que a espectrometria de massas, a RMN é uma técnica não destrutiva, quantitativa, reproduzível e que não necessita a derivatização dos componentes da amostra. Dessa forma, não é necessário introduzir mudanças estruturais nas substâncias envolvidas a fim de se obter alteração nas propriedades físicas dessas, tais como: solubilidade, ponto de fusão, ponto de ebulição entre outras. Com essas vantagens, a RMN foi introduzida como uma das principais técnicas para obtenção e caracterização de perfis metabólicos.

As principais etapas da metabolômica por RMN no estudo de doenças são: 1) coleta e armazenagem das amostras; 2) preparo das amostras; 3) aquisição de espectros; 4) processamento dos espectros; 5) análise estatística multivariada dos dados e, por fim, 6) atribuição de sinais e busca de metabólitos-chave através de comparações com os bancos de dados.

Durante a mesa-redonda da 69ª. Reunião Anual da SBPC, Belo Horizonte, Julho de 2017, iremos conversar sobre os projetos de metabômica de grupo de Química Biológica aplicados em estudos de doenças de plantas, animais e humanos. A ênfase especial será dada a análise metabolômica do soro de portadores de transtornos mentais graves, tais como o transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia e, também, a análise do perfil metabólico de usuários de crack, devido à dificuldade do diagnóstico desses transtornos somente através das entrevistas clínicas dos pacientes.

Referências Bibliográficas:

Tasic, L.; Pontes, J.; de Souza, R.; Brasil, A.; Cruz, G.; Asevedo, E.; Dal Mas, C.; Poppi, R.; Brietzke, E.; Hayashi, M.; Lacerda, A. NMR Spectroscopy Metabolomics Applied to Crack Cocaine Users and Patients with Schizophrenia: Similar Behavior but Defferent Molecular Causes. *Chemistry Select* **2017**, *2*, 2927-2930.

Sethi, S.; Pedrini, M.; Rizzo, L. B.; Zeni-Graiff, M.; Dal Mas, C. D.; Cassinelli, A.; Noto, M. N.; Asevedo, E.; Cordeiro, Q.; Pontes, J. G. M.; Brasil, A. J. M.; Lacerda, A.; Hayashi, M. A.; Poppi, R.; Tasic, L.; Brietzke, E. ¹H-NMR, ¹H-NMR T₂-edited and 2D-NMR in Bipolar Disorder Metabolic Profiling. *International Journal of Bipolar Disorders* **2017**, *5*:23 DOI: 10.1186/s40345-017-0088-2.

Pontes, J. G. M.; Brasil, A. J. M.; Cruz, G.; de Souza, R.; Tasic, L. NMR-based metabolomics strategies: plants, animals and humans. *Analytical Methods* **2017**, *9*, 1078-1096.

Tasic, L.; Pontes, J. G. M.; Carvalho, M. S.; Cruz, G.; Dal Mas, C.; Sethi, S.; Pedrini, M.; Rizzo, L.; Zeni-Graiff, M.; Asevedo, E.; Lacerda, A.; Bressan, R.; Poppi, R. J.; Brietzke, E.; Hayashi, M. Metabolomics and lipidomics analyses by ¹H nuclear magnetic resonance of schizophrenia patient serum reveal potential peripheral biomarkers for diagnosis. *Schizophrenia Research* **2017**, *185*, 182-189. DOI: 10.1016/j.schres.2016.12.024

Pontes, J. G. M.; Ohashi, W. Y.; Brasil, A. J. M.; Filgueiras, P.R.; Espindola, A.P. D. M.; Silva, J. S.; Poppi, R. J.; Coletta-Filho, H. D.; Tasic, L. Metabolomics by NMR Spectroscopy in Plant Disease diagnostic: Huanglongbing as a Case Study. *Chemistry Select* **2016**, *6*, 1176 – 1178.

Sethi, S.; Hayashi, M.; Sussulini, A.; Tasic, L.; Brietzke, E. ANALYTICAL APPROACHES FOR LIPIDOMICS AND ITS POTENTIAL APPLICATIONS IN NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS. *The World Journal of Biological Psychiatry* **2015**, *8*, 1-49.

Tasic, L.; Poppi, R. J.; Brietzke, E.; Hayashi, M. MÉTODO DE IDENTIFICAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) E QUMIOMETRIA DE BIOMARCADORES PARA DOENÇAS MENTAIS GRAVES E USOS DE MESMOS. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: **BR102015031930**, data de depósito: **18/12/2015**, INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

Tasic, L.; Poppi, R. J.; Brietzke, E.; Hayashi, M. MÉTODO DE IDENTIFICAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) E QUMIOMETRIA DE BIOMARCADORES PARA DOENÇAS MENTAIS GRAVES E USOS DE MESMOS. Patente: Privilégio de Inovação. Número do Processo Internacional **PCT/BR2016/000131**, data de depósito: **18/11/2016**.

SETHI, S.; HAYASHI, M. A. F.; BARBOSSA, B. S.; PONTES, J. G. M.; TASIC, L.; BRIETZKE, E. LIPIDOMICS, BIOMARKERS, AND SCHIZOPHRENIA: A CURRENT PERSPECTIVE. In: *Metabolomics: From Fundamentals to Clinical Applications (Advances in Experimental Medicine and Biology)* (Ed. Sussulini, Alessandra), 1 Ed., Chapter: 11, Springer, 2017, p. 265-290.

PONTES, J. G. M.; BRASIL, A. J. M.; CRUZ, G. C. F.; DE SOUZA, R. N.; TASIC, L. ¹H NMR METABOLOMIC PROFILING OF HUMAN AND ANIMAL BLOOD SERUM SAMPLES. *Multiplex Biomarker Techniques, Methods and Applications*. In: *Methods Mol. Biol.* (Ed. Guest, Paul C.), Springer Protocols, Springer Science and Business Media, Humana Press, 2017, 1546, p. 275-282.

ANAIS DA 69ª REUNIÃO ANUAL DA SBPC - BELO HORIZONTE - MG - JULHO/2017

FATTORI, J.; RODRIGUES, F. H. S.; PONTES, J. G. M.; ESPINDOLA, A. P. D. M.; TASIC, L. MONITORING INTERMOLECULAR AND INTRAMOLECULAR INTERACTIONS BY NMR SPECTROSCOPY. In: *Applications of NMR Spectroscopy Volume 3* (Eds: Atta-ur-Rahman, M. Iqbal Choudhary), 1 Ed., Bentham Science Publishers, 2015, p. 180-266.

MARTINS, L. G.; FIGUEIREDO, I. M.; CABEÇA, L. F.; TASIC, L.; RAMOS, C. H. I.; MARSALOLI, A. J. USO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ALTA RESOLUÇÃO PARA ESTUDOS DE INTERAÇÕES RECEPTORES-LIGANTES: FUNDAMENTOS, MÉTODOS E APLICAÇÕES. In: *Biotecnologia aplicada a saúde* (Org: Resende, Rodrigo Ribeiro; Soccol, Carlos Ricardo), 1 Ed., São Paulo: Edgard Blücher, 2015, v. 1, p. 499-532.

Sussulini, A.; Prando, A.; Maretto, D.; Poppi, R. J.; Banzato, C. E. M.; Tasic, L.; Arruda, M. A. Z.; Metabolic profiling of human blood serum from treated patients with bipolar disorder employing ^1H NMR spectroscopy and chemometrics. *Analytical Chemistry* **2009**, *81*, 9755-9763.