

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – ICF
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

HELYONAY YASMIN VIEIRA SILVA

**ANÁLISE METABOLÔMICA NA IDENTIFICAÇÃO DE ALVOS TERAPÊUTICOS PARA
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

MACEIÓ – AL

2024

HELYONAY YASMIN VIEIRA SILVA

**ANÁLISE METABOLÔMICA NA IDENTIFICAÇÃO DE ALVOS TERAPÊUTICOS PARA
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso – TCC,
apresentado ao corpo docente do Instituto de
Ciências Farmacêutica da Universidade
Federal de Alagoas como requisito necessário
para a obtenção do título de bacharel em
Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Duzzioni.

MACEIÓ – AL

2024



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Atualizações em promoção da saúde [livro eletrônico] / organizadores Paulo Sérgio da Paz Silva Filho, Lennara Pereira Mota. --
Teresina, PI : SCISAUDE, 2024.
PDF

Vários autores.
Bibliografia.
ISBN 978-65-85376-26-6

1. Saúde - Brasil 2. Saúde pública
3. Promoção da saúde 4. Sistema Único de Saúde
(Brasil) I. Silva Filho, Paulo Sérgio da Paz.
II. Mota, Lennara Pereira.

24-194718

CDD-613

Índices para catálogo sistemático:

1. Saúde : Promoção da saúde : Ciências médicas 613

Tábata Alves da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9253

 10.56161/sci.ed.20240221

ISBN: 978-65-85376-26-6



SCISAUDE

Teresina – PI – Brasil
scienceesaude@hotmail.com
www.scisaude.com.br



DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que **HELYONAY YASMIN VIEIRA SILVA**, matrícula **19110588**, teve seu Trabalho de Conclusão de Curso “**Análise metabólica na identificação de alvos terapêuticos para Esclerose Lateral Amiotrófica: Uma revisão integrativa.**” avaliado e aprovado com nota **10,0** (dez), pela Banca Examinadora, listada abaixo, em 27/01/2024.

Orientador: Prof. MARCELO DUZZIONI

Membro da Banca: Prof^{ra}. CAMILA BRAGA DORNELAS

Membro da Banca: Prof. VALTER ALVINO DA SILVA

Maceió, 27 de janeiro de 2025.



Documento assinado digitalmente

FRANKLYN EMANUELL GOMES DOS SANTOS

Data: 27/01/2025 17:09:28-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>



CAPÍTULO 7

ANÁLISE METABOLÔMICA NA IDENTIFICAÇÃO DE ALVOS TERAPÊUTICOS PARA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

METABOLOMIC ANALYSIS IN IDENTIFYING THERAPEUTIC TARGETS FOR AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: A INTEGRATIVE REVIEW

 10.56161/sci.ed.20240221c7

Helyonay Yasmin Vieira Silva

Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0006-4440-5693>

Thayuanne Silva de Melo Vasconcelos

Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0000-7277-7431>

Marcelo Duzzioni

Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0000-0002-2212-8027>

Axel Helmut Rulf Cofré

Centro Universitário Cesmac

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0000-0001-6837-9190>

RESUMO: OBJETIVO: Realizar uma revisão integrativa sobre o uso da análise metabolômica na identificação de possíveis alvos terapêuticos para Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). **METODOLOGIA.** Adotou-se uma abordagem qualitativa para identificar estudos relevantes publicados entre 2018 e 2023. Utilizou-se a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde, empregando os descritores: Esclerose Lateral Amiotrófica, Metabolômica e Alvo Terapêutico em quatro idiomas (português, inglês, espanhol e francês). **RESULTADOS.** Após a aplicação dos filtros, foram encontrados inicialmente 16 artigos, dos quais um foi excluído após os critérios de exclusão, resultando em 15 artigos selecionados e analisados. A maioria dos estudos apresentou resultados promissores quanto ao uso da análise



metabolômica como uma ferramenta para identificar alvos terapêuticos eficazes para a ELA. **CONCLUSÃO.** Os estudos evidenciaram alterações em biomarcadores e vias metabólicas importantes para a progressão da ELA, contribuindo para a identificação de mecanismos complexos ligados à patologia. A análise metabolômica identificou alterações capazes de revelar padrões preditivos à evolução da doença e, apesar da necessidade de validação, essa abordagem surge como uma ferramenta essencial na busca de novas estratégias terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE: Esclerose Amiotrófica Lateral; Metabolômica; Alvo Terapêutico.

ABSTRACT: OBJECTIVE. To carry out a integrative review on the use of metabolomic analysis in identifying possible therapeutic targets for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). **METHODOLOGY.** A qualitative approach was adopted to identify relevant studies published between 2018 and 2023. The Virtual Health Library (VHL) of the Ministry of Health was used, using the descriptors: *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *Metabolomics* and *Therapeutic Target* in four languages (Portuguese, English, Spanish and French). **RESULTS.** After applying the filters, 16 articles were initially found, of which one was excluded after the exclusion criteria, resulting in 15 articles selected and analyzed. Most studies have shown promising results regarding the use of metabolomic analysis as a tool to identify effective therapeutic targets for ALS. **CONCLUSION.** Studies have highlighted changes in biomarkers and metabolic pathways important for the progression of ALS, contributing to the identification of complex mechanisms linked to the pathology. Metabolomic analysis identified changes capable of revealing predictive patterns for the evolution of the disease and, despite the need for validation, this approach emerges as an essential tool in the search for new therapeutic strategies.

KEYWORDS: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Metabolomics; Therapeutic Target.

1. INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que afeta os neurônios motores, resultando na perda progressiva da função muscular, levando à fraqueza, paralisia e culminando no comprometimento respiratório fatal (Rojas; Ramírez; Fernández-Albarral *et al.*, 2020). A média de vida após o diagnóstico varia de 2 a 5 anos, mas isso pode depender de fatores como fenótipo, idade e condição nutricional (Stella *et al.*, 2021). Os desafios na sua compreensão residem na complexidade patológica, envolvendo fatores genéticos, ambientais e mitocondriais, além da falta de terapias eficazes para deter ou reverter a progressão da doença (Steventon; Mitchell, 2018; Blasco *et al.*, 2020; Marino; Grimaldi; Sommella *et al.*, 2022).

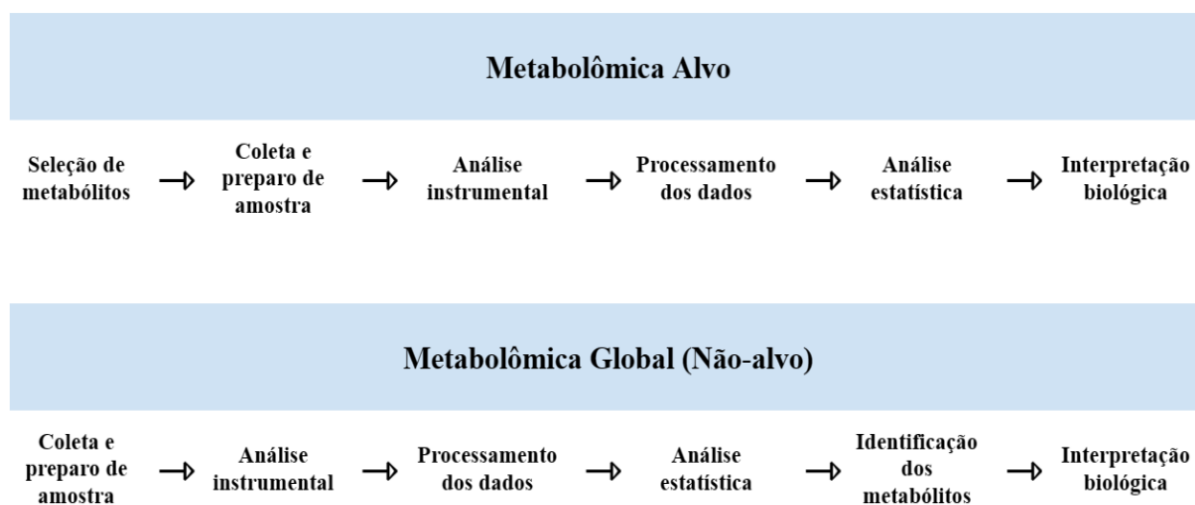
No contexto biológico, o termo "ômicas" denota a totalidade dos componentes constituintes de uma célula, tendo as ciências ômicas a meta global de elucidar, caracterizar e quantificar as biomoléculas, bem como os processos moleculares subjacentes que influenciam a morfologia e função das células e tecidos (Martins; Sipahi; Mendes *et al.*, 2022).



A metabolômica representa um campo das ciências ômicas que se dedica principalmente à exploração detalhada do metaboloma, englobando os intricados processos metabólicos que ocorrem em seres vivos, enquanto na pesquisa científica, consiste em uma análise abrangente e quantitativa do metaboloma de um sistema biológico, investigando como os metabólitos sofrem modificações e de que maneira tais alterações podem influenciar o funcionamento dos organismos, potencialmente ocasionando condições patológicas e distúrbios (Canuto; Luiz da Costa; R. da Cruz *et al.*, 2018; Eva-Maria Harrieder; Kretschmer; Böcker *et al.*, 2022).

Nas análises metabolômicas algumas etapas são necessárias para conduzir os estudos, como a escolha de uma abordagem que pode ser a abordagem metabolômica alvo ou abordagem não alvo, também chamada de abordagem global (Canuto; Luiz da Costa; R. da Cruz *et al.*, 2018). Os estudos podem explorar as mudanças nos metabólitos, como aminoácidos, lipídios e antioxidantes, buscando compreender os mecanismos envolvidos na ELA e identificar possíveis biomarcadores que venham a ajudar no diagnóstico, prognóstico e desenvolvimento de terapias (Lanznaster *et al.*, 2018).

Figura 1 - Fluxograma de trabalho utilizado na análise metabolômica.



Fonte: Autores, 2024.

A metabolômica tem sido aplicada para identificar biomarcadores, tais como olesoxime, fenilalanina hidroxilase e metabólitos específicos, que são examinados minuciosamente visando compreender as assinaturas metabólicas que apresentam variações distintas entre os pacientes diagnosticados com ELA e indivíduos saudáveis (Blasco *et al.*, 2018). Esses estudos buscam não apenas identificar os marcadores precoces, mas também estabelecer correlações entre sua progressão e os padrões metabólicos identificados, bem como



a resposta dos pacientes aos tratamentos disponíveis, sendo promissores para a busca de indicadores metabólicos que não apenas auxiliam na detecção da doença, como também contribuem para uma compreensão mais abrangente da sua evolução e das possíveis respostas terapêuticas (Blasco *et al.*, 2018; Mitchell, 2018).

Os estudos de metabolômica têm oferecido visões valiosas sobre os processos fisiológicos ocorridos na ELA, identificando alterações metabólicas associadas à doença, como mudanças nos níveis de glutamato, ácido ascórbico, ácido úrico, lipídios e creatinina, revelando potenciais alvos terapêuticos e indicando os processos biológicos afetados, como a regulação do metabolismo energético, estresse oxidativo e função muscular (Goutman *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2019). Essas análises estão em processo de exploração para identificação de padrões metabólicos precoces que possam ser usados como marcadores diagnósticos, visando encontrar alterações específicas em estágios iniciais da ELA, permitindo um diagnóstico mais rápido e a possibilidade de intervenção terapêutica prévia (Goutman *et al.*, 2020).

Ao identificar metabólitos associados a vias fisiopatológicas e fornecer informações sobre a evolução da patologia, este tipo de análise possibilita o reconhecimento de marcadores prognósticos que refletem a progressão da doença nos pacientes (Straub; Woranontee; Shoubridge, 2021). Certos metabólitos, como glutamato, antioxidantes e lipídios, juntamente com vias metabólicas relacionadas, estão sendo investigados como potenciais alvos terapêuticos, visando corrigir desequilíbrios metabólicos, reduzir o estresse oxidativo e melhorar o metabolismo energético, com o objetivo de desenvolver novas abordagens no tratamento da doença (Lanznaster *et al.*, 2018; Delaye *et al.*, 2020; Zeng *et al.*, 2020; Blasco *et al.*, 2020;).

Algumas limitações na aplicação da metabolômica incluem a necessidade de validação dos biomarcadores identificados, a variação nas técnicas analíticas e a falta de estudos em larga escala e bem delineados para confirmar a utilidade clínica desses biomarcadores (Lanznaster *et al.*, 2018; Zeng *et al.*, 2020). Ultrapassadas as limitações, essa análise pode contribuir para o desenvolvimento de terapias personalizadas ao identificar subgrupos de pacientes com base em suas características metabólicas específicas, permitindo a aplicação de tratamentos direcionados e mais eficazes para cada paciente, considerando as variações nos perfis metabólicos e suas respostas a diferentes terapias (Lastres-Becker *et al.*, 2021).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia adotada para a realização desta revisão integrativa envolveu uma abordagem qualitativa para identificar estudos relevantes sobre o tema. Inicialmente, foi

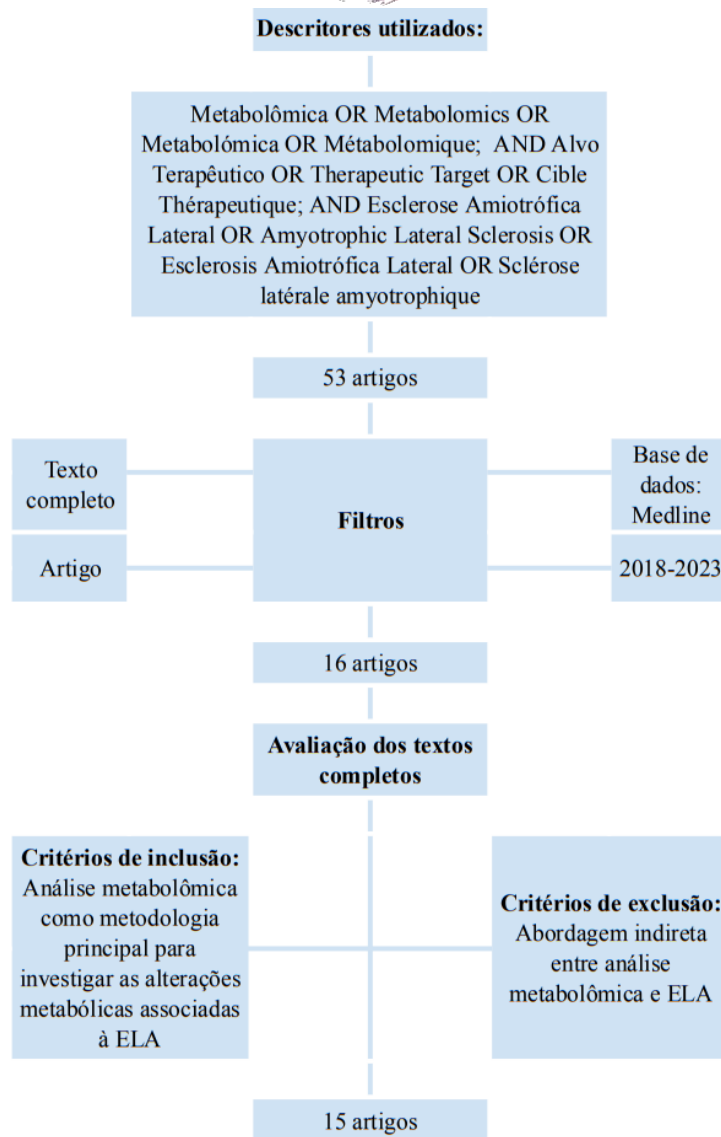


realizado um levantamento bibliográfico na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde. Para a seleção dos artigos, após uma cuidadosa pesquisa acerca da literatura existente, os seguintes termos foram utilizados como descritores: *Metabolômica OR Metabolomics OR Metabolómica OR Métabolomique*; AND *Alvo Terapêutico OR Therapeutic Target OR Cible Thérapeutique*; AND *Esclerose Amiotrófica Lateral OR Amyotrophic Lateral Sclerosis OR Esclerosis Amiotrófica Lateral OR Sclérose latérale amyotrophique*. A seleção inicial resultou em um conjunto de 53 artigos. Foram, então, aplicados filtros como: textos completos, base de dados (Medline), assunto (Esclerose Amiotrófica Lateral e Metabolômica), tipo de documento (Artigo) e período de publicação (2018 a 2023). O critério de inclusão foi estabelecido com o objetivo de selecionar estudos que contribuíssem significativamente para a compreensão da Esclerose Lateral Amiotrófica por meio da análise metabolômica e, para isso, foram incluídos trabalhos que empregaram análise metabolômica como metodologia principal para investigar as alterações metabólicas associadas à ELA. O critério de exclusão foi definido para garantir a seleção de pesquisas mais alinhadas aos objetivos da revisão e, dessa forma, foram excluídos os artigos que não abordavam diretamente a relação entre análise metabolômica e ELA. Esses critérios foram aplicados para garantir a seleção de estudos relevantes que fornecessem informações substanciais sobre a relação entre análise metabolômica e Esclerose Lateral Amiotrófica.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos filtros, restaram 16 artigos e, posteriormente, durante a avaliação dos textos completos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, mais um artigo foi excluído, resultando em um conjunto final de 15 artigos que passaram por uma análise minuciosa, evidenciando descobertas-chave e tendências significativas no âmbito da análise metabolômica voltada para a Esclerose Lateral Amiotrófica. Esses resultados serviram como base para a estruturação desta revisão integrativa.

Figura 2 - Passo a passo da pesquisa dos artigos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde.



Fonte: Autores, 2024.

De maneira ampla, identificou-se que 6 dos 15 artigos analisados obtiveram os resultados das análises metabolômicas empregando a técnica de Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massa (LC-MS), sendo um dos principais métodos utilizados, ao permitir a identificação e quantificação precisa de uma vasta gama de metabólitos em amostras biológicas, tornando-se essencial para analisar e identificar metabólitos associados a vias metabólicas específicas, contribuindo para a identificação de metabólitos-chave presentes nas amostras biológicas dos pacientes, permitindo uma análise detalhada dos perfis e facilitando a identificação de metabólitos associados a processos bioquímicos e vias metabólicas específicas relacionadas à ELA (Gorrochategui; Jaumot; Tauler, 2019; Goutman *et al.*, 2020; Hergesheimer *et al.*, 2020; Delaye *et al.*, 2020; Stella *et al.*, 2021; Saiswaroop *et al.*, 2023).



Em relação às abordagens e estratégias metabolômicas, a Análise de Componentes Principais (PCA) é uma técnica analítica adotada para o processamento e interpretação das informações obtidas, utilizada para reduzir o tamanho dos dados e identificar padrões nos perfis metabólicos dos pacientes (Delaye *et al.*, 2020). Além disso, a Análise Discriminante por Quadrados Parciais (PLS-DA) é empregada para identificar diferenças significativas em grupos de metabólitos, auxiliando na discriminação entre pacientes com a condição e controles saudáveis (Hergesheimer *et al.*, 2020; Delaye *et al.*, 2020; Goutman *et al.*, 2020).

Algoritmos de aprendizado de máquina, como Random Forest e Support Vector Machines (SVM) são aplicados para a identificação de metabólitos relevantes e a previsão da progressão da doença (Blasco *et al.*, 2018; Goutman *et al.*, 2020). Esses algoritmos são eficazes na identificação de metabólitos associados à progressão da ELA e na predição de marcadores clínicos, contribuindo para uma compreensão mais aprofundada dos perfis metabólicos característicos da patologia (Blasco *et al.*, 2018).

Ademais, métodos como ROIMCR e XCMS, auxiliam na identificação e caracterização precisa dos metabólitos, permitindo uma análise mais abrangente e detalhada dos perfis associados à doença, fornecendo uma visão detalhada das alterações metabólicas (Gorrochategui; Jaumot; Tauler, 2019).

A associação entre diversos metabólitos e a fisiopatologia da ELA é um resultado comum na maioria dos estudos (Blasco *et al.*, 2018). A presença de biomarcadores em comum entre diferentes abordagens metabolômicas, destacando-se os aminoácidos glutamina, glicina e glutamato, que apresentaram variações notáveis nos pacientes acometidos pela doença em comparação com os grupos de controle, reforçando sua relevância como indicadores associados à condição e evidenciando sua consistência como potenciais biomarcadores (Straub; Woranontee; Shoubbridge, 2021; Stella *et al.*, 2021; Saiswaroop *et al.*, 2023).

Modificações nos metabólitos lipídicos também evidenciam sua relação com a patologia, incluindo esfingomielinas, ceramidas e ácidos graxos (Blasco *et al.*, 2018). Alterações nos metabólitos relacionados ao estresse oxidativo, como glutathiona e tocoferol também são observadas, sugerindo um papel no contexto antioxidante e indicando um possível componente relevante na patogênese da ELA (Goutman *et al.*, 2020). Isso ressalta a capacidade dos biomarcadores identificados de distinguir os perfis metabólicos associados a essa patologia em comparação com indivíduos saudáveis, o que pode ser fundamental para diagnóstico diferencial e futuras estratégias terapêuticas, como no caso da investigação do microbioma intestinal que evidencia discrepâncias entre pacientes com e sem a doença, sendo recomendada a utilização de sequenciamento de metagenômica e metabolômica, visando analisar as variações



na diversidade da flora intestinal e no metabolismo relacionado, buscando fornecer dados adicionais sobre o papel desempenhado pelo microbioma na ELA, sem descartar a necessidade de pesquisas sobre a possível causalidade desta relação e a realização de estudos mais amplos e multicêntricos para validar os resultados (Zeng *et al.*, 2020).

Quanto às vias metabólicas, as do glutamato assumiram uma importância crucial na ELA devido ao seu papel na regulação da excitotoxicidade, um fenômeno que desempenha um papel significativo na morte dos neurônios motores observada na patologia, ocorrendo devido ao aumento excessivo dos níveis de glutamato, um neurotransmissor, que, quando em quantidades elevadas, pode desencadear a morte celular e que para alguns pesquisadores está ligado aos mecanismos subjacentes à degeneração neuronal na ELA, tornando suas vias um alvo promissor para intervenção terapêutica (Stella *et al.*, 2021).

No que diz respeito ao estresse oxidativo e antioxidantes, há indícios de que a doença esteja associada a um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade antioxidante do organismo para neutralizá-los, resultando em danos às células nervosas e contribuindo para o progresso da patologia (Probert *et al.*, 2022). Essa relação entre o estresse oxidativo e os antioxidantes sugere a importância de estratégias terapêuticas para fortalecer os sistemas antioxidantes naturais do corpo ou administrar antioxidantes exógenos para reduzir o estresse oxidativo e, conseqüentemente, diminuir o impacto negativo na patologia (Stella *et al.*, 2021; Probert *et al.*, 2022; Saiswaroop *et al.*, 2023).

No tocante às alterações no metabolismo energético, desequilíbrios nos processos de produção e utilização de energia nas células nervosas podem levar à disfunção mitocondrial, comprometendo a capacidade das células de produzir energia de maneira eficiente, sugerindo as evidências, que a normalização desses processos metabólicos, talvez através da otimização da produção de energia ou melhoria da eficiência na utilização dos recursos metabólicos, pode representar uma estratégia terapêutica importante para retardar a progressão da ELA (Straub; Woranontee; Shoubbridge, 2021).

Em relação ao olesoxime e riluzole, indivíduos tratados com esses medicamentos exibem respostas metabólicas distintas em comparação com aqueles que receberam placebo ou outros tratamentos convencionais, levantando a possibilidade que esses fármacos podem afetar as vias metabólicas de maneira singular (Blasco *et al.*, 2018). A análise farmacometabólica indica que os padrões metabólicos identificados não apenas conseguem prever a progressão da condição, como também oferecer informações sobre como os pacientes respondem aos tratamentos específicos, abrindo caminho para o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e personalizadas com base em seus perfis metabólicos individuais (Goutman *et al.*, 2020). Já



quando se trata de medicamentos originalmente utilizados para outras doenças neurológicas, memantina e perampanel estão sendo investigados para o tratamento da ELA visando alterar a regulação do glutamato, um dos seus principais mecanismos (Lanznaster *et al.*, 2018).

Os estudos metabolômicos são de imensa importância para a compreensão mais aprofundada da ELA, sendo capazes de fornecer informações valiosas sobre os mecanismos envolvidos na condição, identificar biomarcadores e alvos terapêuticos potenciais (Straub; Woranontee; Shoubbridge, 2021; Saiswaroop *et al.*, 2023) e, além disso, as análises se revelaram previsoras da progressão da patologia, podendo levar ao desenvolvimento de terapias específicas para diferentes subgrupos de pacientes, visando a medicina personalizada e abordagens terapêuticas mais eficazes para uma doença tão complexa como a Esclerose Lateral Amiotrófica (Blasco *et al.*, 2020; Lastres-Becker *et al.*, 2021).

Os biomarcadores identificados têm um significado clínico relevante, pois contribuem para a compreensão da fisiopatologia da ELA, representando oportunidades potenciais para o desenvolvimento de novas terapias (Goutman *et al.*, 2020; Saiswaroop *et al.*, 2023). No entanto, existem desafios significativos na utilização clínica dos biomarcadores identificados, que incluem a necessidade de validação clínica mais robusta para garantir a eficácia e a especificidade, bem como a realização de estudos longitudinais em uma escala maior (Lanznaster *et al.*, 2018; Saiswaroop *et al.*, 2023). Além disso, a heterogeneidade da ELA e a falta de padronização nas técnicas de análise metabolômica representam desafios adicionais para sua aplicação clínica (Blasco *et al.*, 2018).

Embora as análises tenham proporcionado insights promissores, é essencial realizar validações clínicas e estudos em larga escala para confirmar a eficácia dos biomarcadores e alvos terapêuticos identificados, visto que a complexidade da doença demanda uma compreensão mais aprofundada de seus mecanismos para garantir a eficácia e segurança das intervenções propostas (Lanznaster *et al.*, 2018; Saiswaroop *et al.*, 2023).

Dessa forma, a análise metabolômica emerge como uma ferramenta crucial para a medicina personalizada voltada à ELA, permitindo a estratificação de paciente através da identificação de seus perfis metabólicos distintos, oferecendo oportunidades para terapias adaptadas às necessidades individuais, proporcionando revelações sobre o estado metabólico dos pacientes, permitindo a busca por alvos terapêuticos específicos e o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados (Blasco *et al.*, 2018; Lanznaster *et al.*, 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS



Os estudos forneceram evidências importantes sobre alterações em biomarcadores e vias metabólicas cruciais para a progressão da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), lançando luz sobre os intrincados mecanismos metabólicos associados à doença. A abordagem metabolômica na ELA destacou a identificação de mudanças nos níveis de aminoácidos, lipídios e substâncias relacionadas ao estresse oxidativo e inflamação e essas descobertas não apenas contribuíram para a identificação de mecanismos ligados à patologia, como também permitiram a identificação de padrões preditivos da progressão da ELA, revelando respostas específicas aos tratamentos com olesoxime e riluzole. Além disso, a análise farmacometabólica abriu caminho para a possibilidade de terapias personalizadas, sugerindo a capacidade de adaptar os tratamentos de acordo com os perfis metabólicos individuais dos pacientes. Portanto, apesar da aplicação clínica das descobertas exigir validação e pesquisas em maior escala, a análise metabolômica aplicada à Esclerose Lateral Amiotrófica emerge como uma ferramenta essencial na busca por novas estratégias, alvos terapêuticos e na estratificação de pacientes, fornecendo base para pesquisas contínuas e para descobertas de tratamentos mais eficazes.

REFERÊNCIAS

ROJAS, Pilar; RAMÍREZ, Ana; FERNÁNDEZ-ALBARRAL, José *et al.* Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Neurodegenerative Motor Neuron Disease With Ocular Involvement. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, 2020.

MARINO, Carmen; GRIMALDI, Manuela; SOMMELLA, Eduardo *et al.* The Metabolomic Profile in Amyotrophic Lateral Sclerosis Changes According to the Progression of the Disease: An Exploratory Study. **Metabolites**, v. 12, n. 9, p. 837–837, 2022.

MARTINS, Thiago; SIPAHI, Aytan; MENDES, Maria *et al.* Metaboloma use in ophthalmology. **Revista Brasileira De Oftalmologia**, v. 81, 2022.

STELLA, Roberto *et al.* Perturbations of the Proteome and of Secreted Metabolites in Primary Astrocytes from the hSOD1(G93A) ALS Mouse Model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 7028–7028, 2021.

EVA-MARIA HARRIEDER; KRETSCHMER, Fleming; BÖCKER, Sebastian *et al.* Current state-of-the-art of separation methods used in LC-MS based metabolomics and lipidomics. **Journal of Chromatography B**, v. 1188, p. 123069–123069, 2022.

CANUTO, Gisele; LUIZ DA COSTA; R. DA CRUZ, Pedro *et al.* Metabolômica: Definições, estado-da-arte e aplicações representativas. **Química Nova**, 2018.

PROBERT, Fay *et al.* In FUS[1–359]-tg mice 0,S–dibenzoyl thiamine reduces muscle atrophy, decreases glycogen synthase kinase 3 beta, and normalizes the metabolome. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 156, p. 113986–113986, 2022.



SAISWAROOP, R *et al.* Integrated Omic Analysis Delineates Pathways Modulating Toxic TDP-43 Protein Aggregates in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Cells**, v. 12, n. 9, p. 1228–1228, 2023.

LASTRES-BECKER, Isabel *et al.* Molecular Alterations in Sporadic and SOD1-ALS Immortalized Lymphocytes: Towards a Personalized Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 6, p. 3007–3007, 2021.

STRAUB, Isabella R; WORANONTEE Weraarpachai; SHOUBRIDGE, Eric A. Multi-OMICS study of a CHCHD10 variant causing ALS demonstrates metabolic rewiring and activation of endoplasmic reticulum and mitochondrial unfolded protein responses. **Human Molecular Genetics**, v. 30, n. 8, p. 687–705, 2021.

DELAYE, Jessy *et al.* Behavioral, Hormonal, Inflammatory, and Metabolic Effects Associated with FGF21-Pathway Activation in an ALS Mouse Model. **Neurotherapeutics**, v. 18, n. 1, p. 297–308, 2020.

HERGESHEIMER, Rudolf *et al.* Conditioned Medium from Cells Overexpressing TDP-43 Alters the Metabolome of Recipient Cells. **Cells**, v. 9, n. 10, p. 2198–2198, 2020.

ZENG, Qianqian *et al.* The alteration of gut microbiome and metabolism in amyotrophic lateral sclerosis patients. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 2020.

BLASCO, Hélène *et al.* Understanding and managing metabolic dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 20, n. 9, p. 907–919, 2020.

SUN, Xiao-Dong *et al.* Target-based metabolomics for fast and sensitive quantification of eight small molecules in human urine using HPLC-DAD and chemometrics tools resolving of highly overlapping peaks. **Talanta**, v. 201, p. 174–184, 2019.

GORROCHATEGUI, Eva; JAUMOT, Joaquim; TAULER, Rmá. ROIMCR: a powerful analysis strategy for LC-MS metabolomic datasets. **BMC Bioinformatics**, v. 20, n. 1, 2019.

STEVENTON, Glyn B.; MITCHELL, Stephen C. Phenylalanine hydroxylase: A biomarker of disease susceptibility in Parkinson's disease and Amyotrophic lateral sclerosis. **Medical Hypotheses**, v. 118, p. 29–33, 2018.

BLASCO, Hélène *et al.* A pharmaco-metabolomics approach in a clinical trial of ALS: Identification of predictive markers of progression. **PLOS ONE**, v. 13, n. 6, p. e0198116–e0198116, 2018.

LANZMASTER, Débora *et al.* Metabolomics Biomarkers: A Strategy Toward Therapeutics Improvement in ALS. **Frontiers in Neurology**, v. 9, 2018.

GOUTMAN, Stephen A. *et al.* Untargeted metabolomics yields insight into ALS disease mechanisms. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 91, n. 12, p. 1329–1338, 2020.