

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Студентски трг 12-16, 11000 Београд, Србија

Наставно-научном већу Хемијског факултета у Београду

ПРЕДМЕТ: Образложење предлога теме докторске дисертације

Молим Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Хемијског факултета да одобри пријаву теме докторске дисертације под насловом:

„ Метаболомичко и липидомичко испитивање биомаркера у серуму оболелих од биполарног поремећаја применом течне хроматографије спрегнуте са масеном спектрометријом”

1. Научна област: Хемија (ужа научна област: Органска хемија)

2. Предмет научног истраживања

Предмет научног истраживања предложене докторске дисертације је метаболомичко и липидомичко испитивање серума оболелих од биполарног поремећаја, у складу са одобрењем Етичког одбора Специјалне болнице за психијатријске болести Ковин, Универзитета у Београду – Хемијског факултета, Института за ментално здравље и Института за трансфузију крви Србије. Током истраживања идентификоваће се метаболити као потенцијални биомаркери овог поремећаја. Такође ће се оптимизовати и развити спектрометријске методе које би могле бити примењиване у клиничкој пракси за дијагностику и праћење дејства медицинске терапије код ових обољења.

3. Основне хипотезе

Биполарни поремећај је манично и рецидивно стање расположења, које се манифестује епизодама повишене еуфорије (манија/хипоманија) и дубоке депресије, уз значајно смањење функционалности и квалитета живота. Биполарни поремећај је распрострањен широм света у свим популацијама. Према подацима Светске здравствене организације (СЗО), у 2019. години око 40 милиона људи глобално живело је са биполарним поремећајем, што износи приближно 0,5% светске популације одраслих (отприлике 1 на 150 одраслих). Ови подаци су конзистентни широм различитих култура – иако постоје мање варијације међу земљама у укупној учесталости, тежина болести и образац коморбидитета показују запањујућу сличност интернационално. У Сједињеним Државама, које спадају у земље са највишом забележеном преваленцијом, око 2,8% одраслих испуњава критеријуме биполарног поремећаја у току једне године, док око 4,4% доживи биполарни поремећај у неком тренутку током живота. Важно је нагласити да упркос значајној распрострањености, биполарни поремећај често остаје недијагностикован или неадекватно лечен широм света. СЗО истиче да је обухват лечења низак: велики део оболелих, нарочито у земљама са

ниским и средњим приходима, нема приступ одговарајућој психијатријској нези . Поред тога, стигма и дискриминација везани за менталне поремећаје доприносе томе да оболели од биполарног поремећаја оклевају да потраже помоћ или остају скривени у систему здравства . Све ово указује на потребу за унапређењем раног препознавања и доступности лечења на глобалном нивоу.

Последице биполарног поремећаја нису само здравствене већ и економске, како за појединце и њихове породице, тако и за друштво у целини. Болест почиње у младости и погађа радно способну популацију, те проузрокује значајан губитак продуктивности, радне способности и квалитета живота током најпродуктивнијих година. Процењује се да биполарни поремећај спада међу најскупље медицинске поремећаје када се узму у обзир сви трошкови – и директни здравствени и индиректни. Годишње директни и индиректни трошкови у развијеним земљама достижу стотине милијарди долара (нпр. САД: ~\$200 млрд), при чему индиректни губици продуктивности чине преко 70 % укупног терета.

Биполарни поремећај настаје сложеним преплитањем наследних и стечених фактора, где генетска предипозиција и неуробиолошки механизми одређују осетљивост, а животни стрес и биолошки окидаћи покрећу клиничке епизоде.

Дијагностика овог поремећаја, заснована на клиничкој феноменологији, ограничена је на процену психијатра након стандардног разговора са пацијентом или његовим старатељом, временски је захтевна и може бити отежана услед заједничких симптома са другим поремећајима. Поред потребе за бољим разумевањем појаве болести, за поузданијом дијагностиком заснованом на биомаркерима у крви или урину оболелих, савремена медицина такође има потребу за персонализованим приступом пацијентима који подразумева оптимизован медицински третман и поуздано праћење деловања терапије.

4. Циљ истраживања и очекивани резултати

Циљ истраживања предложене докторске дисертације је идентификација биомаркера (метаболита) у серуму пацијента оболелих од биполарног поремећаја применом спектрометријских метода и хеометријске анализе. Припрема узорак крви пацијената, инструментални параметри и хроматографски услови за LC-MS анализу биће оптимизовани тако да развијене методе могу имати примену у клиничкој пракси. Анализа узорак крви оболелих од биполарног поремећаја и здравих особа (контролна група), применом развијених метода, ће омогућити идентификацију биомаркера погодних за дијагнозу болести, као и за тачније и поузданије разликовање овог обољења од осталих менталних обољења.

5. Методе истраживања

Узроковање крви ће бити у складу са одобрењем Етичког одбора Етичких одбора Специјалне болнице за психијатријске болести Ковин, Универзитета у Београду – Хемијског факултета, Института за ментално здравље и Института за трансфузију крви Србије. Пацијенти или њихови старатељи ће се писмено сагласити са донирањем узорак крви за ово истраживање. Идентитет даваоца крви ће остати непознат, али ће за потребе истраживања бити обезбеђени мета подаци о даваоцима: пол, године старости, медицинска терапија, историја болести, BMI, нутритивне навике, информације о етничкој и социјалној припадности.

Узорковање крви (до 30 мл по испитанику) пацијента ће вршити медицинско особље Специјалне болнице за психијатријске болести Ковин и Института за ментално здравље, а здравих индивидуа (контролна група) медицинско особље Института за трансфузију крви Србије, у складу са ISO/IEC 17025 стандардом. Планирано је прикупљање до 200 узорака крви оболелих и до 200 контролних узорака. Серуми из узорака крви ће се издвајати на Хемијском факултету, чувати на -80 °C и непосредно пре инструменталне анализе ће бити припремани у трипликату.

Серуми, издвојени из узорака крви, ће се чувати на -80 °C и непосредно пре инструменталне анализе ће бити припремани у трипликату. Метаболомичка и липидомичка испитивања серума изводиће се применом (LC-MS) метода са циљем утврђивања серумских биомаркера (аминокиселина, шећера и липида) схизофреније. Приликом статистичких хеометријских анализа у овом истраживању биће примењиване PCA, PLS-DA и OPLS-DA технике.

6. Литература

1. Quintero, M., Stanišić, D., Cruz, G., Pontes, G.M.J., Costa, T.B.B.C., Tasić, Lj., "Metabolomic Biomarkers in Mental Disorders: Bipolar Disorder and Schizophrenia", *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1118, 2019.
2. Jadranin, M., Avramović, N., Miladinović, Z., Gavrilović, A., Tasić, Lj., Tešević, V., Mandić, B., "Untargeted Lipidomics Study of Bipolar Disorder Patients in Serbia", *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16025, 2023.
3. Quintero, M., Stanišić, D., Cruz, G., Pontes, G.M.J., Costa, T.B.B.C., Tasić, Lj., "Metabolomic Biomarkers in Mental Disorders: Bipolar Disorder and Schizophrenia", *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 1118, 2019.
4. Ribeiro, H.C. et al., "A Preliminary Study of Bipolar Disorder Type I by Mass Spectrometry-Based Serum Lipidomics", *Psychiatry Research*, 258, 268–273, 2017.
5. Yoshimi, N. et al., "Blood Metabolomics Analysis Identifies Abnormalities in the Citric Acid Cycle, Urea Cycle, and Amino Acid Metabolism in Bipolar Disorder", *BBA Clinical*, 5, 151–158, 2016.
6. Pedrini, M., Cao, B., Nani, S.V.J., Cerqueira, O.R., Mansur, B.R., Tasić, Lj., Hayashi, M.A.F., McIntyre, R.S., Brietzke, E., "Advances and challenges in development of precision psychiatry through clinical metabolomics on mood and psychotic disorders", *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2019., 93, pp. 182-188
7. Jin Chen , et al., "Biomarkers of Bipolar Disorder Based on Metabolomics: A Systematic Review" *Journal of Affective Disorders*, 2024.
8. Kageyama, Y., Kasahara, T., Morishita, H., Mataga, N., Deguchi, Y., Tani, M., Kuroda, K., Hattori, K., Yoshida, S., Inoue, K., Kato, T., "Search for plasma biomarkers in drug-free patients with bipolar disorder and schizophrenia using metabolome analysis", *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2017., vol. 71, pp. 115-123
9. Yoshimi, N., Futamura, T., Kakumoto, K., Salehi, A.M., Sellgren, C.M., Holmén-Larsson, J., Jakobsson, J., Pålsson, E., Landén, M., Hashimoto, K., "Blood metabolomics analysis identifies

abnormalities in the citric acid cycle, urea cycle, and amino acid metabolism in bipolar disorder", BBA Clinical, 2016., vol. 5, pp. 151-158.

10. Burghardt, K.J. et al., "An Untargeted Metabolomics Analysis of Antipsychotic Use in Bipolar Disorder"
11. Pontes, J.G.M., Brasil, A.J.M., Cruz, G.C.F., de Souza, R.N., Tasić Lj., "NMR-based metabolomics strategies: plants, animals and humans", The Royal Society of Chemistry, 2017., vol. 9, No. 7, pp. 1063-1222
12. Song, Z., Wang, H., Yin, X., Deng, P., Jiang, W., "Application of NMR metabolomics to search for human disease biomarkers in blood", Clin Chem Lab Med, 2018., 57(4), pp. 417-441
13. Sethi, S., Pedrini, M., Rizzo, L.B., Zeni-Graif, M., Dal Mas, C., Cassinelli, A.C., Noto, M.N., Asevedo, E., Cordeiro, Q., Pontes, J.G.M., Brasil, A.J.M., Lacerda, A., Hayashi, M.A.F., Poppi, R., Tasić, Lj., Brietzke, E., "¹H-NMR, ¹H-NMR T₂-edited, and 2D-NMR in bipolar disorder metabolic profiling", International Journal of Bipolar Disorders, 2017.
14. Tasić, Lj., Pontes, J.G.M., Carvalho, M.S., Cruz, G., Dal Mas, C., Sethi, S., Pedrini, M., Rizzo, L.B., Zeni-Graiff, M., Asevedo, E., Lacerda, A.L.T., Bressan, R.A., Poppi, R.J., Brietzke, E., Hayashi, M.A.F., "Metabolomics and lipidomics analyses by 1 H nuclear magnetic resonance of schizophrenia patient serum reveal potential peripheral biomarkers for diagnosis", Schizophrenia Research, 2016.