

LIPIDÔMICA SÉRICA MOSTRA POTENCIAIS ALTERAÇÕES CELULARES EM GATOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

LAÍS O. C. LIMA¹, BEATRIZ C. ARANTES¹, NATALIA M.C. OLIVEIRA¹, NATACHA TEIXEIRA¹, MARIA C.F. PAPPALARDO¹, ANDRESSA R. AMARAL¹, PEDRO H. MARCHI², JÚLIO C.C. BALIEIRO², THIAGO H.A. VENDRAMINI^{1,2}

¹Serviço de Nutrologia de Cães e Gatos, FMVZ/USP, São Paulo/SP; ²Centro de Pesquisa em Nutrologia de Cães e Gatos (CEPEN Pet), FMVZ/USP, Pirassununga/SP

Contato: laisocl@usp.br / Apresentador: LAÍS O. C. LIMA

Resumo: A doença renal crônica (DRC) é uma afecção comum em felinos idosos e com relevância para a nutrição de pequenos animais. Nesse cenário, a lipidômica surge como técnica promissora para desvendar disrupções metabólicas associadas à DRC. Este trabalho objetivou caracterizar o perfil lipidômico sérico de gatos com DRC em comparação a gatos saudáveis. Foram avaliados 10 gatos com DRC (estádios 2 e 3) e 10 controles com características similares para análise lipidômica por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (UPLC-HRMS). Os dados foram submetidos a análises multivariadas e de vias metabólicas. Foram identificados 27 lipídeos diferencialmente abundantes entre os grupos, e a análise de agrupamento hierárquico demonstrou clara separação entre gatos com DRC e controles. A análise de vias metabólicas observou disrupção no metabolismo de glicerofosfolipídeos. Gatos com DRC apresentaram diminuição de fosfatidilcolinas e lisofosfatidilcolinas e aumento de fosfatidiletanolaminas, esfingomielinas e fosfatidilserinas, possivelmente associados a danos em membranas celulares. Conclui-se que gatos com DRC apresentam disrupções lipídicas marcantes, cuja identificação ajuda na compreensão da progressão da doença.

PalavrasChaves: felinos; metabolismo lipídico; nefrologia; nutrição animal

SERUM LIPIDOMICS REVEALS POTENTIAL CELLULAR ALTERATIONS IN CATS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) is a common disease in geriatric cats and is relevant for small animal nutrition. In this scenario, lipidomics emerges as a promising technique for unravelling metabolic disruptions associated with CKD. This study aimed to characterize the serum lipidomic profile of cats with CKD in comparison to healthy individuals. Ten cats with CKD (stages 2 and 3) and ten healthy controls with similar characteristics were used for lipidomic analysis by ultra-high performance liquid chromatography coupled with high resolution mass spectrometry (UPLC-HRMS). Data were subjected to multivariate and metabolic pathway analyses. Twenty-seven differentially abundant lipids were identified between the groups, and hierarchical clustering analysis demonstrated a clear separation between cats with CKD and controls. Metabolic pathway analysis revealed a disruption in glycerophospholipid metabolism. Cats with CKD showed a decrease in phosphatidylcholines and lysophosphatidylcholines, and an increase in phosphatidylethanolamines, sphingomyelins, and phosphatidylserines, possibly associated with cell membrane damage. In conclusion, cats with CKD present marked lipid disruptions, the identification of which helps in understanding the disease's progression.

Keywords: animal nutrition; felines; lipid metabolism; nephrology

Introdução: A doença renal crônica (DRC) apresenta-se como uma das doenças mais relevantes para a medicina veterinária de felinos (Grecu et al., 2025). O manejo nutricional é pilar central do tratamento do doente renal crônico, e tem como objetivos a mitigação de sinais clínicos, prevenção de complicações e retardamento da progressão (Parker, 2021). A análise lipidômica emerge como técnica inovadora e relativamente inexplorada na medicina veterinária, e neste cenário para a DRC, apresenta potencial para identificação de marcadores de progressão e diagnóstico precoce; compreensão de desregulações metabólicas; identificação de potenciais terapias associadas ao metabolismo de ácidos graxos (Afshinnia et al., 2016). Assim, o presente trabalho teve como objetivo a caracterização da lipidômica sérica de gatos com DRC, e sua comparação à de gatos saudáveis.

Material e Métodos: Foram utilizados 10 gatos com DRC previamente diagnosticada, em estágio 2 (n = 9) e 3 (n = 1) da doença (GDRC). O grupo controle (GCON) consistiu em 10 gatos saudáveis com idades e condição corporal similares ao grupo doente. Os animais foram submetidos a padronização por 60 dias com alimento coadjuvante destinado a gatos com DRC em estádios iniciais. Após padronização, realizou-se coleta de sangue para análise lipidômica após jejum alimentar de 12 h. As amostras foram centrifugadas (3000 rpm) e armazenadas a -80 °C. A extração de lipídeos seguiu o método proposto por Bligh e Dyer (1959), com secagem a vácuo da fase apolar. Para a análise de cromatografia líquida de ultra-alta performance acoplada à espectrometria de massas de alta resolução (UPLC-HRMS), os extratos lipídicos foram reconstituídos em 50 µL de H₂O/acetonitrila (95:5; 0,1% ácido fórmico). A separação ocorreu em gradiente linear de água e acetonitrila, ambos com 0,1% de ácido fórmico. O gradiente foi iniciado com 95:5 A:B, com evolução linear até 1:99 em 13 minutos, corrida total em 30 minutos. A detecção foi realizada em Thermo Orbitrap Exploris 120, com fonte ESI em modos positivo e negativo. Lipídeos diferencialmente abundantes (DALs) foram definidos por fold change (FC) = 1,5 ou = 0,66 e P = 0,05. Análises multivariadas incluíram análise de componentes principais (PCA), agrupamento hierárquico e análise discriminante de mínimos quadrados parciais (PLS-DA). Análise de enriquecimento de vias utilizou teste hipergeométrico e centralidade relativa de intermediação, com base na biblioteca de Homo sapiens.

Resultado e Discussão: Na análise lipidômica não-direcionada, foram identificados 11.912 sinais, dos quais 539 foram

anotados para avaliações posteriores. Os lipídeos identificados foram agrupados em 25 classes mais comuns, entre as quais as mais numerosas foram ácidos graxos e conjugados ($n = 44$; taxa de falsa descoberta [false discovery rate; FDR] $< 0,001$), glicerofosfolipídeos ($n = 42$; FDR $< 0,001$). Foram identificados 27 DALs entre os grupos GCON e GDRC, sendo nove mais abundantes no grupo GDRC. Quanto às análises multivariadas, a PCA não foi capaz de segregar os grupos, enquanto a análise de agrupamento hierárquico demonstrou clara formação de agrupamentos (Figura 1). A PLS-DA foi capaz de segregar os grupos com elevado ajuste de modelo, porém apresentou baixo desempenho preditivo, e foi mantida apenas como análise exploratória. A análise de vias metabólicas baseada em DALs mostrou alterações em metabolismo de glicerofosfolipídeos ($P = 0,001$; impacto = 0,22) e biossíntese da âncora de glicosilfosfatidilinositol ($P = 0,001$; impacto = 0,04). Gatos com DRC apresentaram alterações metabólicas significativas, incluindo diminuição em fosfatidilcolinas (PC) e lisofosfatidilcolinas (LPC), e aumento em fosfatidiletanolaminas (PE), esfingomielinas e fosfatidilserinas. Essas alterações podem estar associadas a dano em membrana celular e alterações na sinalização celular (Afshinnia et al., 2016). As disrupções observadas estão potencialmente associadas à inflamação crônica e dano tecidual intrínsecos à DRC, podendo no futuro, elucidar o impacto dessas vias em sua progressão.

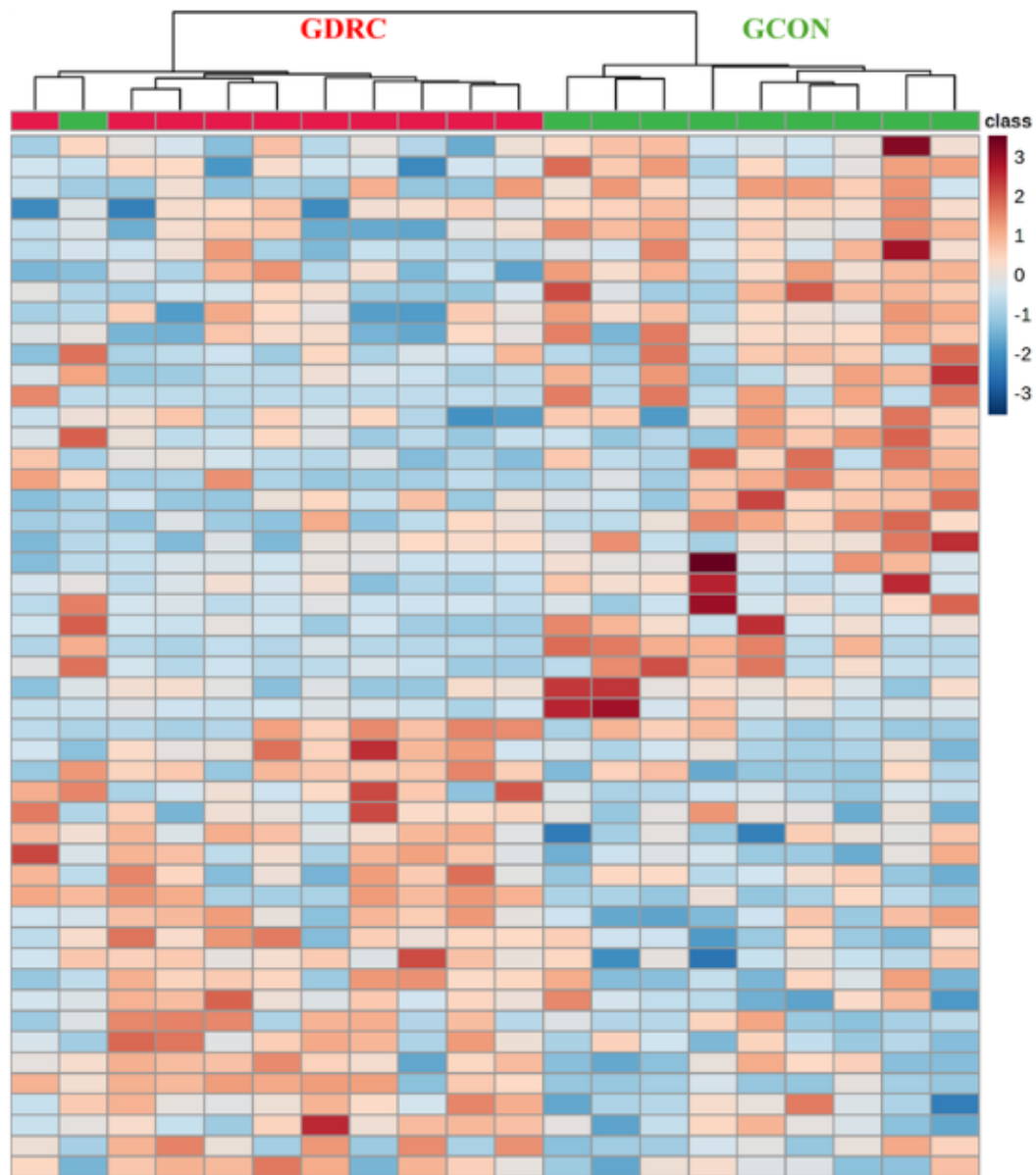


Figura 1. Análise de agrupamento hierárquico do perfil lipidômico de gatos com DRC (GDRC) e controles saudáveis (GCON).

Conclusão: Disrupções significativas no metabolismo lipídico estão presentes em gatos com DRC, particularmente associados com lipídeos relacionados a membrana celular. A identificação desses distúrbios metabólicos pode levar a melhor entendimento da fisiopatogenia e progressão da doença, bem como desenvolvimento de estratégias terapêuticas para DRC.

Agradecimentos: À Grandfood Indústria e Comércio LTDA (PremieRpet®) pelo investimento e manutenção do Centro de Pesquisa em Nutrologia de Cães e Gatos. O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil. Processo nº 2023/07727-5.

Referências Bibliográficas: AFSHINNIA, Farsad; RAJENDIRAN, Thekkelnaycke M.; KARNOVSKY, Alla; SONI, Tanu; WANG, Xue; XIE, Dawei; YANG, Wei; SHAFI, Tariq; WEIR, Matthew R.; HE, Jiang; BRECKLIN, Carolyn; RHEE, Eugene P.; SCHELLING, Jeffrey R.; OJO, Akinlolu; FELDMAN, Harold I.; MICHAILIDIS, George; PENNATHUR,

Subramaniam; APPEL, Lawrence J.; GO, Alan S.; KUSEK, John W.; LASH, James P.; TOWNSEND, Raymond R. Lipidomic Signature of Progression of Chronic Kidney Disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Kidney International Reports*, [S. l.], 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.EKIR.2016.08.007>. BLIGH, E. G.; DYER, W. J. A RAPID METHOD OF TOTAL LIPID EXTRACTION AND PURIFICATION. *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*, [S. l.], v. 37, n. 8, p. 911–917, 1 ago. 1959. Disponível em: <https://doi.org/10.1139/o59-099>. GRECU, Mariana; CAPOTA, Robert; HORHOGEA, Cristina; RÎMBU, Cristina; NASTASA, Valentin; TANASE, Oana. Epidemiology of Chronic Kidney Disease (CKD) in Cats: An Analysis of the Factors Involved. *Life*, [S. l.], v. 15, n. 12, p. 1856, 3 dez. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/life15121856>. PARKER, Valerie J. Nutritional Management for Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, [S. l.], v. 51, n. 3, p. 685–710, maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2021.01.007>.