

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0712812-6 A2**



(22) Data de Depósito: 24/05/2007
(43) Data da Publicação: 23/10/2012
(RPI 2181)

(51) *Int.Cl.:*
C07C 59/62
C07C 235/08
C07C 59/105
C07D 311/72
C07F 9/09
C07F 9/10
G01N 33/483
G01N 33/487
G01N 33/50

(54) **Título:** BIOMARCADORES ÚTEIS PARA DIAGNOSTICAR ESCLEROSE MÚLTIPLA E OUTRAS DESORDENS E SEUS METODOS

(30) **Prioridade Unionista:** 26/05/2006 US 60/803.267

(73) **Titular(es):** Phenomenome Discoveries Inc.

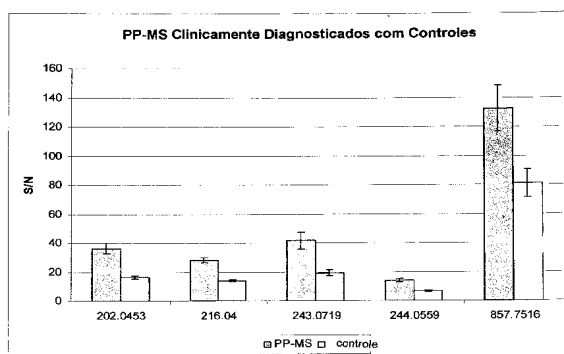
(72) **Inventor(es):** Lisa Cook

(74) **Procurador(es):** Bhering, Almeida & Associados SC Ltda

(86) **Pedido Internacional:** PCT CA2007000932 de 24/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/137410 de 06/12/2007

(57) **Resumo:** BIOMARCADORES ÚTEIS PARA DIAGNOSTICAR ESCLEROSE MÚLTIPLA E OUTRAS DESORDENS E SEUS MÉTODOS. A presente invenção descreve métodos o diagnóstico e diagnóstico diferencial das diferentes formas de esclerose múltipla. Os métodos medem as intensidades de moléculas pequenas específicas chamadas de metabólitos em amostras de pacientes clinicamente diagnosticados com esclerose múltipla recidiva-remissão ou formas primárias-progressivas e comparar essas intensidades com intensidades observadas em uma população de indivíduos saudáveis, assim identificando marcadores de esclerose múltipla. Também é proporcionando um método para diagnóstico diferencial de sujeitos afetados de esclerose múltipla recidiva-remissão a partir de esclerose múltipla secundário-progressivo.



BIOMARCADORES ÚTEIS PARA DIAGNOSTICAR ESCLEROSE MÚLTIPLA E OUTRAS DESORDENS E SEUS MÉTODOS

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a pequenas moléculas ou
5 metabólitos que se descobriu terem diferentes abundâncias ou
intensidades entre a ESCLEROSE MÚLTIPLA clinicamente
diagnosticada ou outras desordens neurológicas, e pacientes
normais. A presente invenção também se refere a métodos para
diagnosticar a ESCLEROSE MÚLTIPLA e outras desordens
10 neurológicas, ou indivíduos com risco de ter a ESCLEROSE
MÚLTIPLA ou outras desordens neurológicas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A ESCLEROSE MÚLTIPLA é a mais comum desordem neurológica
que afeta as pessoas abaixo dos trinta anos, e está em
15 segundo lugar apenas em relação à epilepsia como a doença
mais comum do sistema nervoso central (CNS) [1]. É geralmente
aceito que a ESCLEROSE MÚLTIPLA é uma desordem auto-imune que
resulta em áreas focais e distintas de inflamação e
demyelination (perda de mielina) por toda a substância branca
20 do CNS.

O índice de prevalência da ESCLEROSE MÚLTIPLA na América
do Norte vai de 1 por 500 a 1 por 1000, afetando uma
estimativa de 50.000 canadenses e 400.000 americanos; existem
aproximadamente 2 milhões de pessoas afetadas no mundo todo.
25 Estudos epidemiológicos revelaram que as fêmeas tem duas
vezes mais probabilidades de desenvolver a doença, a idade de
início é relativamente cedo (idade pico de 30 anos), e que
existe uma grande suscetibilidade nas pessoas que descendem

do norte da Europa [2]. Embora diferentes teorias tenham implicado o envolvimento de vários fatores ambientais [3,6], disfunção imune [3,4], e anomalias genéticas [3,4] no desenvolvimento dessa desordem, a etiologia ainda é desconhecida. É razoável presumir que qualquer fator que resulte em uma reação auto-imune contra as proteínas da mielina resulta em ESCLEROSE MÚLTIPLA. A teoria mais aceita envolvendo a sua etiologia leva em conta vários fatores e sugere que indivíduos geneticamente suscetíveis são expostos a uma entidade estranha, como um vírus ou uma toxina, e através de algum tipo de mimetismo molecular, uma reação auto-imune contra a mielina é iniciada. Aproximadamente de cinco a quinze anos mais tarde os primeiros sintomas clínicos se tornam aparentes/evidentes. [7].

A marca patológica da ESCLEROSE MÚLTIPLA são as áreas distintas e focais de perda de mielina, conhecidas como placas ou lesões. Essas placas podem consistir de quantidades variadas de demyelination (perda de mielina), gliose, inflamação, edema e degradação axonal [8]. Embora as localizações exatas dessas placas variem entre os pacientes, um padrão anatômico geral é evidente. As placas no interior do cérebro humano são localizadas periventriculares, no lóbulo temporal, corpo caloso, nervos óticos, tronco cerebral, e/ou cerebelo e tendem a circundar um ou mais vasos sanguíneos [7,9]. Mais da metade dos pacientes com ESCLEROSE MÚLTIPLA possui placas dentro da porção cervical do cordão espinhal [10]. A consequência fisiológica das placas é a transmissão reduzida ou bloqueada dos impulsos nervosos que

se manifesta como uma incapacidade sensorial e/ou motora. Em 2000, Lucchinetti et al [11] descreveram quatro padrões distintos de placas de ESCLEROSE MULTIPLA em termos de seus aspectos histológicos. Dois desses padrões sugerem que a demyelination (perda de mielina) resulta da destruição das células produtoras de mielina no interior do CNS, oligodendrócitos, enquanto que os outros dois padrões indicam que a destruição da mielina resulta da célula T ou célula mais anticorpo objetivando a bainha da mielina. Os dois padrões onde oligodendrócitos são destruídos diferem um do outro pela destruição seletiva de proteínas de mielina específicas em um padrão. As lesões de demyelination (perda de mielina) que contém células T diferem devido ao depósito contendo imunoglobulina e complemento ativado característico de um padrão. A descoberta dos quatro padrões de placas de ESCLEROSE MULTIPLA foi importante já que ela indica que o processo de demyelination (perda de mielina) nessa desordem pode ser alcançado de várias formas, e, assim, corrobora a noção de que qualquer processo que inicie a formação dessas placas resulta na manifestação clínica da ESCLEROSE MULTIPLA.

No entanto, o exame patológico das placas da ESCLEROSE MULTIPLA é problemático na medida em que é derivado primariamente de tecido post-mortem, o que representa apenas um instantâneo da doença em um dado momento. A maior parte desse tecido é adquirida de indivíduos que tiveram ESCLEROSE MULTIPLA por vários anos, e conseqüentemente representa tecido do estágio crônico da doença. O tecido post-mortem pode fornecer alguma informação sobre a patologia da doença,

mas não pode elucidar como a doença progride ou onde as lesões começaram. O exame de ressonância magnética (MRI) é comumente utilizado para visualizar as lesões da ESCLEROSE MULTIPLA *in vivo*. A utilização do MRI para estudar as lesões da ESCLEROSE MULTIPLA é limitada, no entanto, porque não pode
5 fornecer informação sobre a composição patológica das lesões.

O diagnóstico inicial da ESCLEROSE MULTIPLA é tipicamente ou por recidiva-remitência (RR-ESCLEROSE MULTIPLA) ou primário-progressivo (PP-ESCLEROSE MULTIPLA).
10 PP-ESCLEROSE MULTIPLA é o diagnóstico inicial em 10-15% dos pacientes e é definido como uma piora gradual dos sintomas durante o curso da doença sem qualquer remissão [4,12]. A RR-ESCLEROSE MULTIPLA é a forma mais comum já que é o diagnóstico inicial em 80% dos pacientes, e é definido por
15 ataques clínicos (recidivas) que duram pelo menos 24 horas seguidos por recuperação parcial ou completa (remissão). Dentro dos 20 anos do diagnóstico inicial, 90% dos pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA passarão para a forma secundária-progressiva de ESCLEROSE MULTIPLA (SP-ESCLEROSE MULTIPLA),
20 onde os sintomas pioram e os períodos de remissão eventualmente desaparecem. Alguns pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA dentro de um período de tempo de 15 anos experimentam poucas recidivas sem piora dos sintomas e longos períodos de remissão; esses pacientes teriam desenvolvido
25 ESCLEROSE MULTIPLA-benigna (BN-ESCLEROSE MULTIPLA). Atualmente, não há evidência que indique porque um paciente manifestaria inicialmente ou a PP-ESCLEROSE MULTIPLA ou a RR-ESCLEROSE MULTIPLA.

Em 2001, os Critérios McDonald [13] foram publicados para padronizar o diagnóstico da ESCLEROSE MULTIPLA. O aspecto fundamental dos critérios envolve a evidencia objetiva das lesões disseminadas tanto no tempo quanto no espaço. A evidencia clinica sozinha pode ser adequada a assegurar um diagnóstico se: 1) o indivíduo tiver passado por dois ataques/recidivas e 2) houver evidencia clinica de duas ou mais lesões separadas por tempo e espaço. Se o indivíduo não atingir esse critério clinico, são realizados testes para-clínicos adicionais de MRI, análise de fluido cerebroespinal (CSF) e/ou potenciais visuais evocados (VEP). O MRI é o teste para-clinico mais sensível e específico já que ele pode fornecer evidencia objetiva da disseminação de lesões tanto no tempo quanto no espaço. A análise CSF pode fornecer evidencia de reações imunes ou inflamatórias de lesões e pode auxiliar o diagnóstico quando a apresentação clinica e os critérios MRI não são alcançados, mas não pode fornecer informações sobre a disseminação de lesões ou eventos no tempo e no espaço. Os VEP em ESCLEROSE MULTIPLA são adiados, mas mostram uma ondulação bem preservada e podem ser utilizados para fornecer evidencia de uma segunda lesão se a primeira lesão não afetar o caminho visual. A evidencia suplementar fornecida pelos testes para-clínicos podem resultar em um diagnóstico de: a) ter ESCLEROSE MULTIPLA, B) não ter ESCLEROSE MULTIPLA, ou c) ter possível ESCLEROSE MULTIPLA. A maioria dos indivíduos diagnosticados com ESCLEROSE MULTIPLA exibem a forma RR-ESCLEROSE MULTIPLA, de modo que a disseminação das lesões no tempo e espaço é

muitas vezes evidente. No entanto, como não existem períodos de remissão na PP-ESCLEROSE MULTIPLA, os testes para-clínicos são particularmente importantes para assegurar um diagnóstico. A análise CSF e ou o MRI ou os VEP devem ser
5 obtidos para fornecer evidencia objetiva sobre o espaço, enquanto que a utilização do MRI e a contínua progressão dos sintomas clínicos durante um ano poderiam fornecer evidencia sobre a disseminação pelo tempo.

Antes da utilização desses testes para-clínicos, foram
10 necessários aproximadamente sete anos até que um médico pudesse assegurar um diagnóstico. Hoje, a utilização desses testes pode assegurar um diagnóstico de RR-ESCLEROSE MULTIPLA em meses. Os Critérios McDonald reduziram o tempo necessário para um diagnóstico substancialmente, mas para aqueles
15 indivíduos que dão diagnosticados com possível ESCLEROSE MULTIPLA, ou eventualmente irão receber um diagnóstico de PP-ESCLEROSE MULTIPLA, não foi o suficiente.

Ao mesmo tempo em que o teste para-clínico pode auxiliar no diagnóstico da esclerose múltipla e fornecer informação
20 referente à disseminação de lesões, não se obtém nenhuma informação específica com relação à composição patológica das lesões. Além disso, a interpretação dos resultados dos testes para-clínicos é subjetiva e requer a perícia de pessoal treinado. E mais ainda, instrumentos tais como o exame
25 patológico de placas de esclerose múltipla e o teste para-clínico não fornecem qualquer informação sobre a suscetibilidade da doença, mas sim são utilizados uma vez que os sintomas se tornam aparentes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a pequenas moléculas ou metabólitos que se descobriu terem abundância ou intensidades significativamente diferentes entre pessoas com ESCLEROSE MULTIPLA ou outras desordens neurológicas, e pacientes normais. A presente invenção também se refere a pequenas moléculas ou metabólitos que tem abundancias ou intensidades significativamente diferentes entre pessoas com neuropatologias associadas à ESCLEROSE MULTIPLA e pessoas com a ausência de tal patologia de modo que essas pequenas moléculas ou metabólitos podem ser indicativos de um estado patológico pré-clínico. A presente invenção também se refere a métodos para diagnosticar a ESCLEROSE MULTIPLA e outras desordens neurológicas.

A presente invenção fornece novos métodos para descobrir, validar e implementar um método de diagnóstico para uma ou mais doenças ou determinados estados de saúde. Em particular, a presente invenção fornece um método para o diagnóstico e diagnóstico diferencial da ESCLEROSE MULTIPLA em humanos através da medição dos níveis de específicas pequenas moléculas presentes em uma amostra e comparando-as com níveis de referencia "normais".

O tipo de desordem neurológica diagnosticada pelo método acima pode ser a ESCLEROSE MULTIPLA, ou outro tipo de desordem de perda de mielina. A amostra obtida do humano pode ser uma amostra de sangue.

É fornecido um método para o diagnóstico de sujeitos afligidos pela ESCLEROSE MULTIPLA (recidiva-remissão ou

primária-progressiva) e/ou para o diagnostico diferencial de sujeitos em transição da ESCLEROSE MULTIPLA recidiva-remissão para a primária-progressiva.

Os métodos da presente invenção, incluindo testes de
5 filtragem de alta resolução (HTS), podem ser utilizados para o seguinte, aos quais o "estado de saúde" específico deste pedido pode se referir, mas não está limitado a, ESCLEROSE MULTIPLA:

1. identificar biomarcadores de pequenas moléculas
10 metabólitos que podem discriminar entre múltiplos estados de saúde utilizando qualquer amostra biológica retirada de um indivíduo;

2. diagnosticar especificamente um estado de saúde utilizando metabólitos identificados no soro, plasma, sangue integral,
15 CSF, e/ou outra biópsia de tecido como descrito neste pedido;

3. selecionar o número mínimo de aspectos de metabólitos requeridos para a estatística de performance de teste de ótimo diagnostico utilizando métodos estatísticos supervisionados tais como aqueles mencionados neste pedido;

20 4. identificar características estruturais de metabólitos de biomarcadores selecionados de análise metabolômica não-direcionada utilizando LC-MS/MS, MSn e NMR;

5. desenvolver um método LC-MS/MS de alta resolução para analisar níveis selecionados de metabólitos em soro, plasma,
25 sangue integral, CSF, saliva, urina, cabelo, e/ou outra biópsia de tecido; e

6. diagnosticar um determinado estado de saúde, ou risco de desenvolver um estado de saúde determinando os níveis de

qualquer combinação de aspectos de metabólitos divulgados pela análise do Espectrômetro de Massa de Transformada Fourier (FTMS) do soro do paciente ou outro fluido ou tecido biológico, utilizando qualquer método incluindo, mas não
 5 limitado a, espectrometria de massa, NMR, detecção d UV, ELISA (teste imunossorvente ligado a enzima), reação química, análise de imagem, ou outro.

A presente invenção fornece a monitoração ou filtragem longitudinal da população em geral para um ou mais estados de
 10 saúde utilizando qualquer aspecto único ou combinação de aspectos divulgados no método descrito acima.

A presente invenção também fornece várias centenas de massas de metabólitos que possuem abundâncias diferenciais estatisticamente significativas entre RR-ESCLEROSE MULTIPLA
 15 clinicamente diagnosticada, PP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, SP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, e amostras normais, também chamadas aqui de amostras de referencia. Das massas de metabólitos identificadas, um ótimo painel de entre quatro e
 20 45 massas de metabólitos pode ser utilizado, ou qualquer número entre esses; por exemplo, um ótimo painel de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, ou 45 massas de metabólitos podem
 25 ser utilizadas para diferenciar entre RR-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, PP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, SP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada e estados normais. Em um exemplo

específico, não limitador, um ótimo painel de 36 massas de metabólitos pode ser utilizado.

A presente invenção também fornece um painel de cerca de 257 massas de metabólitos que pode ser utilizado como um
5 indicador de diagnóstico do curso da doença RR-ESCLEROSE MULTIPLA em amostras de soro em comparação com amostras normais (ver Tabela 1); em um outro exemplo, o painel pode conter cerca de 240 massas de metabólitos. Em um exemplo mais específico, um ótimo painel de nove massas de metabólitos
10 pode ser extraído e utilizado como um indicador de diagnóstico do curso da doença RR-ESCLEROSE MULTIPLA em amostras de soro em comparação com amostras normais; por exemplo, o painel de nove metabólitos pode incluir aqueles com massas (medidas em Daltons) 452.3868, 496.4157, 524.4448,
15 540.4387, 578.4923, 580.5089, 594.4848, 596.5012, 597.5062 onde uma diferença de +/-5 ppm indicaria o mesmo metabólito.

Também, a invenção fornece um painel de cerca de 100 massas de metabólitos que podem ser utilizados como um indicador de diagnóstico do curso da doença PP-ESCLEROSE
20 MULTIPLA em amostras de soro em comparação com amostras normais (ver Tabela 2); em um outro exemplo, o painel pode conter cerca de 60 massas de metabólitos. Em um exemplo mais específico, um ótimo painel de cinco massas de metabólitos pode ser extraído e utilizado como um indicador de
25 diagnóstico do curso da doença PP-ESCLEROSE MULTIPLA em amostras de soro em comparação com amostras normais; por exemplo, o ótimo painel de cinco metabólitos pode incluir aqueles com massas (medidas em Daltons) 202.0453, 216.04,

243.0719, 244.0559, 857.7516, onde uma diferença de +/-5 ppm indicaria o mesmo metabólito.

Além disso, a invenção fornece um painel de cerca de 226 massas de metabólitos que podem ser utilizadas como um
5 indicador de diagnostico do curso da doença SP-ESCLEROSE MULTIPLA em amostras de soro em comparação com amostras normais (ver Tabela 3); em um outro exemplo, o painel pode conter cerca de 129 massas de metabólitos. Em um exemplo mais específico, um ótimo painel de dezoito massas de metabólitos
10 pode ser extraído e utilizado como um indicador de diagnóstico do curso da doença SP-ESCLEROSE MULTIPLA em amostras de soro em comparação com amostras normais; por exemplo, o ótimo painel de dezoito metabólitos pode incluir aqueles com massas (medidas em Daltons) 194.0803, 428.3653,
15 493.385, 541.3415, 565.3391, 576.4757, 578.4923, 590.4964, 594.4848, 495.4883, 596.5012, 596.5053, 597.5062, 597.5068, 805.5609, 806.5643, 827.5446, 886.5582, onde uma diferença de +/-5 ppm indicaria o mesmo metabólito.

Além do mais, a invenção fornece um painel de cerca de
20 142 massas de metabólitos que podem ser utilizados como um indicador de diagnostico do curso da doença RR-ESCLEROSE MULTIPLA em amostras de soro em comparação com amostras de SP-ESCLEROSE MULTIPLA (ver Tabela 4); em um outro exemplo, o painel pode conter cerca de 135 massas de metabólitos. Em um
25 exemplo mais específico, um ótimo painel de seis massas de metabólitos que podem ser extraídos e utilizados como um indicador do curso da doença RR-ESCLEROSE MULTIPLA em amostras de soro em comparação com amostras de SP-ESCLEROSE

MULTIPLA, também chamada aqui de amostra de referencia; por exemplo, o ótimo painel de seis metabólitos pode incluir aqueles com massas (medidas em Daltons) 540.4387, 576.4757, 594.4848, 595.4883, 596.5012, 597.5062, onde uma diferença de
5 +/-5 ppm indicaria o mesmo metabólito.

A presente invenção também fornece um painel de cerca de 148 massas de metabólitos que podem ser utilizados como um indicador de diagnostico da transição de pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA para SP-ESCLEROSE MULTIPLA comparada com a
10 RR-ESCLEROSE MULTIPLA, também chamada aqui de amostra de referencia (ver Tabela 5); em um exemplo mais específico, um ótimo painel de 5 massas de metabólitos pode ser extraído e utilizado como um indicador de alterações neuropatológicas iniciais na transição de pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA
15 para SP-ESCLEROSE MULTIPLA comparada com a RR-ESCLEROSE MULTIPLA; por exemplo, o ótimo painel de cinco metabólitos pode incluir aqueles com massas (medidas em Daltons) 576.4757, 578.4923, 594.4848, 596.5012, 597.5062, onde uma diferença de +/-5 ppm indicaria o mesmo metabólito.

20 Além disso, a invenção fornece um painel de cerca de 309 massas de metabólitos que podem ser utilizados como um indicador de diagnóstico da transição de RR-ESCLEROSE MULTIPLA para SP-ESCLEROSE MULTIPLA comparada com SP-ESCLEROSE MULTIPLA (ver Tabela 6), também chamada aqui de uma
25 amostra de referencia; em um outro exemplo, o painel pode conter cerca de 42 massas de metabólitos. Em um exemplo mais específico, um ótimo painel de oito massas de metabólitos pode ser extraído e utilizado como um indicador de alterações

neuropatológicas iniciais na transição de RR-ESCLEROSE MULTIPLA para SP-ESCLEROSE MULTIPLA comparado com SP-ESCLEROSE MULTIPLA; por exemplo, o ótimo painel de oito metabólitos pode incluir aqueles com massas (medidas em
5 Daltons) 617.0921, 746.5118, 760.5231, 770.5108, 772.5265, 784.5238, 786.5408, e 787.5452, onde uma diferença de +/-5 ppm indicaria o mesmo metabólito.

A presente invenção também fornece um método para diagnosticar a RR-ESCLEROSE MULTIPLA, PP-ESCLEROSE MULTIPLA,
10 e a SP-ESCLEROSE MULTIPLA, compreendendo os passos de: introduzir uma ou mais amostras de um ou mais pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, PP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, ou SP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, introduzindo a
15 dita amostra contendo uma pluralidade de metabólitos em um espectrômetro de massa de alta resolução, por exemplo, um Espectrômetro de Massa de Ressonância Ciclotrônica de íon com Transformada de Fourier (FTICR-MS); obter, identificar e quantificar dados para os metabólitos; criar um banco de
20 dados dos ditos dados identificados e quantificados; comparar, identificar e quantificar dados da amostra com os dados correspondentes de uma amostra de um paciente normal (um que não tenha ESCLEROSE MULTIPLA); identificar um ou mais metabólitos que diferem; e selecionar o número mínimo de
25 marcadores de metabólitos necessários para um ótimo diagnostico.

Em outra representação da presente invenção é fornecido um método para identificar biomarcadores específicos para RR-

ESCLEROSE MULTIPLA, PP-ESCLEROSE MULTIPLA, e SP-ESCLEROSE MULTIPLA, compreendendo os passos de: introduzir uma ou mais amostras de um ou mais pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, PP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, ou SP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, a dita amostra contendo uma pluralidade de metabólitos em um FTICT-MS; obter, identificar e quantificar dados para os metabólitos; criar um banco de dados dos ditos dados identificados e quantificados; comparar os dados identificados e quantificados da amostra com dados correspondentes de uma amostra de um paciente normal (um que não tenha ESCLEROSE MULTIPLA); identificar um ou mais metabólitos que diferem; e selecionar o número mínimo de marcadores de metabólitos necessário para um ótimo diagnostico. Os marcadores de metabólitos necessários para um ótimo diagnostico de RR-ESCLEROSE MULTIPLA em uma amostra de soro podem ser selecionados do grupo consistindo de metabólitos com massas exatas (medidas em Daltons) 452.3868, 496.4157, 524.4448, 540.4387, 578.4923, 580.5089, 594.4848, 596.5012, , 597.5062, onde uma diferença de +/- 5 ppm indicaria o mesmo metabólito. Os marcadores de metabólitos necessários para um ótimo diagnostico de PP-ESCLEROSE MULTIPLA em uma amostra de soro podem ser selecionados do grupo consistindo de metabólitos com massas exatas (medidas em Daltons) 202.0453, 216.04, 243.0719, 244.0559, 857.7516, onde uma diferença de +/- 5 ppm indicaria o mesmo metabólito. Os marcadores de metabólitos necessários para um ótimo diagnostico de SP-ESCLEROSE MULTIPLA em uma amostra de soro

podem ser selecionados do grupo consistindo de metabólitos com massas exatas (medidas em Daltons) 194.0803, 428.3653, 493.385, 541.3415, 565.3391, 576.4757, 578.4923, 590.4964, 594.4848, 495.4883, 596.5012, 596.5053, 597.5062, 597.5068, 805.5609, 806.5643, 827.5446, 886.5582, onde uma diferença de ± 5 ppm indicaria o mesmo metabólito. Os marcadores de metabólitos necessários para uma ótima diferenciação de pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA de SP-ESCLEROSE MULTIPLA em uma amostra de soro podem ser selecionados do grupo consistindo de metabólitos com massas exatas (medidas em Daltons) 540.4387, 576.4757, 594.4848, 595.4883, 596.5012, 597.5062, onde uma diferença de ± 5 ppm indicaria o mesmo metabólito. Os marcadores de metabólitos necessários para uma ótima diferenciação da transição de RR-ESCLEROSE MULTIPLA para SP-ESCLEROSE MULTIPLA (RR-SP) em comparação com SP-ESCLEROSE MULTIPLA em uma amostra de soro podem ser selecionados do grupo consistindo de metabólitos com massas exatas (medidas em Daltons) 617.0921, 746.5118, 760.5231, 770.5108, 772.5265, 784.5238, 786.5408, e 787.5452, onde uma diferença de ± 5 ppm indicaria o mesmo metabólito. Os marcadores de metabólitos necessários para uma ótima diferenciação da transição de RR-ESCLEROSE MULTIPLA para SP-ESCLEROSE MULTIPLA (RR-SP) em comparação com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em uma amostra de soro podem ser selecionados do grupo consistindo de metabólitos com massas exatas (medidas em Daltons) 576.4757, 578.4923, 594.4848, 596.5012, 597.5062, onde uma diferença de ± 5 ppm indicaria o mesmo metabólito.

Em outra representação da presente invenção é fornecido um método para diagnosticar um paciente em relação a RR-ESCLEROSE MULTIPLA, PP-ESCLEROSE MULTIPLA, e SP-ESCLEROSE MULTIPLA, compreendendo os passos de: analisar uma amostra do

5 dito paciente para a quantificação de um ou mais marcadores de metabólitos e comparar as quantidades de marcadores de metabólitos com os dados correspondentes de uma amostra de um paciente normal (um que não tenha esclerose múltipla). Os marcadores de metabólitos para o diagnostico de RR-ESCLEROSE

10 MULTIPLA em uma amostra de soro podem ser selecionados do grupo consistindo de metabólitos com massas exatas (medidas em Daltons) 452.3868, 496.4157, 524.4448, 540.4387, 578.4923, 580.5089, 594.4848, 596.5012, 597.5062, onde uma diferença de +/- 5 ppm indicaria o mesmo metabólito. Os marcadores de

15 metabólitos para o diagnostico da PP-ESCLEROSE MULTIPLA em uma amostra de soro podem ser selecionados do grupo consistindo de metabólitos com massas exatas (medidas em Daltons) 202.0453, 216.04, 243.0719, 244.0559, 857.7516, onde uma diferença de +/- 5 ppm indicaria o mesmo metabólito. Os

20 marcadores de metabólitos para o diagnostico da SP-ESCLEROSE MULTIPLA em controles saudáveis em uma amostra de soro podem ser selecionados do grupo consistindo de metabólitos com massas exatas (medidas em Daltons) 194.0803, 428.3653, 493.385, 541.3415, 565.3391, 576.4757, 578.4923, 590.4964,

25 594.4848, 495.4883, 596.5012, 596.5053, 597.5062, 597.5068, 805.5609, 806.5643, 827.5446, 886.5582, onde uma diferença de +/- 5 ppm indicaria o mesmo metabólito. Os marcadores de metabólitos para o diagnostico de RR-ESCLEROSE MULTIPLA a

partir de SP-ESCLEROSE MULTIPLA em uma amostra de soro podem ser selecionados do grupo consistindo de metabólitos com massas exatas (medidas em Daltons) 540.4387, 576.4757, 594.4848, 595.4883, 596.5012, 597.5062, onde uma diferença de
5 +/- 5 ppm indicaria o mesmo metabólito. Os marcadores de metabólitos necessários para uma ótima diferenciação da transição de RR-ESCLEROSE MULTIPLA para SP-ESCLEROSE MULTIPLA (RR-SP) em comparação com SP-ESCLEROSE MULTIPLA em uma amostra de soro podem ser selecionados do grupo
10 consistindo de metabólitos com massas exatas (medidas em Daltons) 617.0921, 746.5118, 760.5231, 770.5108, 772.5165, 784.5238, 786.5408, e 787.5452, onde uma diferença de +/- 5 ppm indicaria o mesmo metabólito. Os marcadores de metabólitos necessários para uma ótima diferenciação da
15 transição de RR-ESCLEROSE MULTIPLA para SP-ESCLEROSE MULTIPLA (RR-SP) em comparação com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em uma amostra de soro podem ser selecionados do grupo consistindo de metabólitos com massas exatas (medidas em Daltons) 576.4757, 578.4923, 594.4848, 596.5012, 597.5062, onde uma
20 diferença de +/- 5 ppm indicaria o mesmo metabólito.

As formulas moleculares e estruturas propostas para alguns dos biomarcadores de ESCLEROSE MULTIPLA referidos acima foram determinados em uma representação da presente invenção. Eles estão resumidos abaixo. De acordo com os
25 resultados os biomarcadores poderiam ser derivativos de açúcares, fosfolipídios, e tocoferóis.

RR-ESCLEROSE MULTIPLA em comparação com um paciente normal

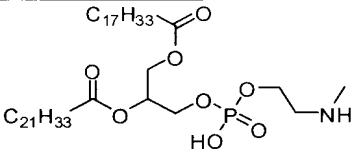
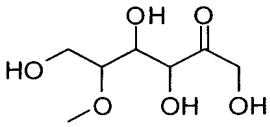
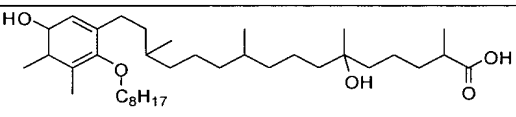
Massa	Formula	Estrutura
496.4157	$C_{30}H_{56}O_5$	
524.4448	$C_{32}H_{60}O_5$	
540.4387	$C_{32}H_{60}O_6$	
580.5089	$C_{36}H_{68}O_5$	
594.4848	$C_{36}H_{66}O_6$	
596.5012	$C_{36}H_{68}O_6$	
578.4923	$C_{36}H_{66}O_5$	

PP-ESCLEROSE MULTIPLA em comparação com um paciente normal

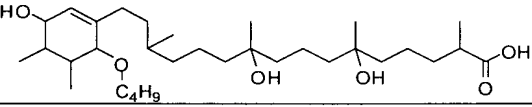
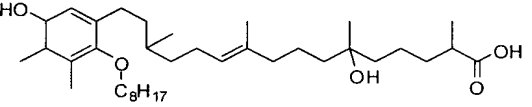
Massa	Formulas	Estrutura
216.04	$C_5H_{13}O_7P$	
202.0453	$C_6H_{11}O_6Na$	
244.0559	$C_8H_{13}O_7Na$	
857.7516	$C_{54}H_{99}NO_6$	

SP-ESCLEROSE MULTIPLA em comparação com um paciente normal

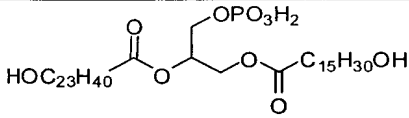
Massa	Formulas	Estrutura
541.3415	$C_{25}H_{52}NO_9P$	
565.3391	$C_{27}H_{52}NO_9P$	
428.3653	$C_{29}H_{48}O_2$	

805.5609	$C_{48}H_{80}NO_8P$	
194.0803	$C_7H_{14}O_6$	
578.4923	$C_{36}H_{66}O_5$	

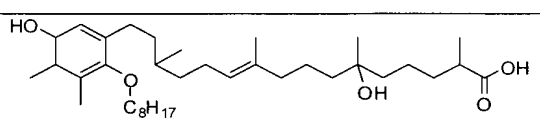
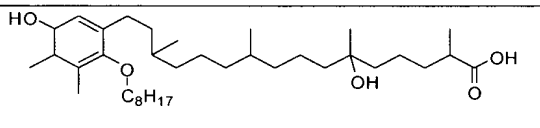
RR-ESCLEROSE MULTIPLA em comparação com um paciente com
SP-ESCLEROSE MULTIPLA

Massa	Formulas	Estrutura
540.4387	$C_{32}H_{60}O_6$	
576.4757	$C_{36}H_{64}O_5$	

Transição de RR-ESCLEROSE MULTIPLA para SP-ESCLEROSE
MULTIPLA em comparação com um paciente com SP-ESCLEROSE
5 MULTIPLA

Massa	Formulas	Estrutura
786.5408	$C_{43}H_{79}O_{10}P$	

Transição de RR-ESCLEROSE MULTIPLA para SP-ESCLEROSE MULTIPLA em comparação com um paciente com RR-ESCLEROSE MULTIPLA

Massa	Formulas	Estrutura
576.4757	$C_{36}H_{64}O_5$	
578.4923	$C_{36}H_{66}O_5$	

A identificação de biomarcadores específicos para

5 ESCLEROSE MULTIPLA em soro humano é extremamente útil já que é minimamente invasivo, e podem ser utilizados para detectar a presença da patologia da ESCLEROSE MULTIPLA antes da manifestação de sintomas clínicos. Um teste de soro é minimamente invasivo e seria aceito pela população em geral.

10 Descobriu-se que as massas de metabólitos atualmente identificadas tem abundancias significativamente diferenciais estatisticamente entre RR-ESCLEROSE MULTIPLA, PP-ESCLEROSE MULTIPLA, SP-ESCLEROSE MULTIPLA e soro normal, do qual um ótimo painel pode ser extraído e utilizado como um indicador

15 de diagnostico da presença da doença. Um teste diagnostico baseado em pequenas moléculas ou metabólitos em soro pode ser transformado em um teste relativamente simples e de custo efetivo que seja capaz de detectar metabólitos específicos. A tradução do método em um teste clinico, compatível com o

20 atual equipamento laboratorial de química clinica, é

comercialmente aceitável e efetivo, e poderia resultar em uma rápida distribuição mundial. Além disso, a exigência de pessoal altamente treinado para realizar e interpretar o teste seria eliminada.

5 Como a presente invenção se refere a painéis de moléculas que são aumentadas em indivíduos com RR-ESCLEROSE MULTIPLA e PP-ESCLEROSE MULTIPLA em comparação com indivíduos saudáveis, o teste pode ser utilizado como um indicador de suscetibilidade para o tipo específico de
10 ESCLEROSE MULTIPLA ou, alternativamente, um indicador da doença em fase bem inicial. A possibilidade de um teste de predisposição para ESCLEROSE MULTIPLA altamente preciso em soro seria o primeiro do gênero.

 O impacto da presente invenção no diagnostico da
15 ESCLEROSE MULTIPLA seria enorme, já que literalmente todo mundo poderia ser analisado longitudinalmente durante a vida para avaliar o risco. Dado que as características de performance do teste da presente invenção são representativas para a população em geral, esse teste sozinho poderia ser
20 superior a qualquer outro método de análise atualmente disponível, já que pode ter o potencial de detectar a progressão da doença antes do surgimento de sintomas clínicos.

 Esse sumário da invenção não descreve necessariamente
25 todos os aspectos da invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Esses e outros aspectos da invenção ficarão mais claros a partir da seguinte descrição na qual é feita referencia aos desenhos em anexo, nos quais:

A FIGURA 1A mostra um diagrama de erro de treinamento da
5 Análise de Prognostico de Micro-ordenação (PAM) e a FIGURA 1B mostra um diagrama de erro de classificação validado, de acordo com uma representação da presente invenção.

A FIGURA 2 mostra probabilidades de diagnóstico validado para pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE
10 MULTIPLA e controles, de acordo com uma representação da presente invenção.

A FIGURA 3 mostra uma curva característica receptor-operador (ROC) com base em probabilidades validadas, de acordo com uma outra representação da presente invenção.

15 A FIGURA 4 mostra predições diagnosticas para um equipamento de teste cego, de acordo com uma outra representação da presente invenção.

A FIGURA 5 mostra uma curva ROC em equipamento de teste previsto de pacientes clinicamente diagnosticados com RR-
20 ESCLEROSE MULTIPLA e controles, de acordo com uma outra representação da presente invenção.

A FIGURA 6 mostra uma curva ROC baseada em pacientes clinicamente diagnosticados com PP-ESCLEROSE MULTIPLA e controles, de acordo com outra representação da presente
25 invenção.

A FIGURA 7 mostra uma curva ROC baseada em pacientes clinicamente diagnosticados com SP-ESCLEROSE MULTIPLA e

controles, de acordo com uma outra representação da presente invenção.

A FIGURA 8 mostra uma curva ROC baseada em RR-ESCLEROSE MULTIPLA e SP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticadas
5 de acordo com outra representação da presente invenção.

A FIGURA 9 mostra uma curva ROC baseada em pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA e a transição de RR-ESCLEROSE MULTIPLA para SP-ESCLEROSE MULTIPLA, de acordo com outra representação da presente
10 invenção.

A FIGURA 10 mostra uma curva ROC baseada em SP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada e a transição de pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA para SP-ESCLEROSE MULTIPLA, de acordo com uma outra representação da presente
15 invenção.

A FIGURA 11 mostra um sinal-de-ruído +/-SEM médio do painel de 9 biomarcadores de soro de RR-ESCLEROSE MULTIPLA em relação a controles, de acordo com outra representação da presente invenção.

20 A FIGURA 12 mostra um sinal-de-ruído +/-SEM médio do painel de 5 biomarcadores de soro de PP-ESCLEROSE MULTIPLA em relação a controles, de acordo com outra representação da presente invenção.

A FIGURA 13 mostra um sinal-de-ruído +/-SEM médio do
25 painel de 18 biomarcadores de soro de SP-ESCLEROSE MULTIPLA em relação a controles, de acordo com outra representação da presente invenção.

A FIGURA 14 mostra um sinal-de-ruído +/-SEM médio do painel de 6 biomarcadores de soro de RR-ESCLEROSE MULTIPLA em relação à SP-ESCLEROSE MULTIPLA, de acordo com uma outra representação da presente invenção.

5 A FIGURA 15 mostra um sinal-de-ruído +/-SEM médio do painel de 5 biomarcadores de soro de RR-ESCLEROSE MULTIPLA em relação a pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA, , de acordo com outra representação da presente invenção.

10 A FIGURA 16 mostra um sinal-de-ruído +/-SEM médio da transição de pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA para SP-ESCLEROSE MULTIPLA painel de 8 biomarcadores de soro em relação à SP-ESCLEROSE MULTIPLA, de acordo com uma outra representação da presente invenção.

15 **DESCRIÇÃO DETALHADA**

A presente invenção se refere a pequenas moléculas ou metabólitos que se descobriu terem abundancias ou intensidades significativamente diferentes entre pacientes clinicamente diagnosticados com ESCLEROSE MULTIPLA ou outras
20 desordens neurológicas, e pacientes normais. A presente invenção também se refere a métodos para diagnosticar a ESCLEROSE MULTIPLA e outras desordens neurológicas.

A presente invenção fornece novos métodos para descobrir, validar e implementar um método de diagnóstico
25 para uma ou mais doenças ou determinados estados de saúde. Em particular, a presente invenção fornece um método para o diagnóstico e o diagnóstico diferencial da ESCLEROSE MULTIPLA em humanos medindo os níveis de pequenas moléculas

especificas presentes em uma amostra e comparando-as com níveis "normais" de referencia. Uma amostra de referencia pode ser uma amostra normal ou uma amostra de um paciente com outras formas de ESCLEROSE MULTIPLA. A amostra pode ser
5 qualquer amostra biológica, incluindo, mas não exclusiva a sangue, urina, saliva, cabelo, fluido cerebrospinal (CSF), amostras de biópsia ou autópsia. Os métodos medem as intensidades de pequenas moléculas especificas, também chamadas de metabólitos, na amostra de pacientes com
10 ESCLEROSE MULTIPLA e comparam essas intensidades com as intensidades observadas em uma população de indivíduos saudáveis (não-ESCLEROSE MULTIPLA).

As pequenas moléculas medidas em uma amostra também podem ser chamadas aqui de "marcadores", "biomarcadores", ou
15 "metabólitos". Os metabólitos podem ser caracterizados de qualquer forma conhecida, por exemplo mas não limitado a, pela massa (também chamada de "massa de metabólito" ou "massa exata"), formula molecular, polaridade, propriedades ácido/base, espectros NMR, espectros MS/MS ou MS", estrutura
20 molecular, ou qualquer combinação deles. O termo "aspecto de metabólito" se refere a um metabólito, um fragmento dele, um análogo, ou um seu equivalente químico.

O diagnostico ou a exclusão de quaisquer tipos de desordens neurológicas é contemplado pela presente invenção,
25 utilizando todos ou um subconjunto de metabólitos divulgados aqui. Os tipos de desordens neurológicas incluem, mas não estão limitadas a: doença de Alzheimer (AD), demência com corpos Lewy (DLB), demência do lóbulo frontotemporal (FTD),

demência induzida vascular (ex., demência multi-infarto),
 demência induzida por evento anóxico (ex., parada cardíaca),
 demência induzida por trauma cerebral (ex., demência
 pugilística [demência de boxeur]), demência resultante de
 5 exposição a um agente infeccioso (ex., Doença de Creutzfeldt-
 Jakob), ou tóxico (ex., demência induzida por álcool),
 Encefalomyelite Disseminada Aguda, Síndrome de Guillain-
 Barré, Adrenoleucodistrofia, Adrenomyeloneuropatia,
 Neuropatia Ótica Hereditária de Leber, Mielopatia associada a
 10 HTLV, Doença de Krabbe, fenilacetônúria, Doença de Canavan,
 Doença de Pelizaeus-Merzbacher, Doença de Alexander,
 Neuromielite Ótica, Mielinólise Pontina Central,
 Leucodistrofia Metacromática, Doença de Schilder, Autismo,
 Esclerose Múltipla, Doença de Parkinson, Transtorno Bipolar,
 15 Isquemia, Coreia de Huntington, Transtorno Depressivo
 Principal, Dano de Crânio Fechado, Hidrocefalia, Amnésia,
 Transtorno de Ansiedade, Dano Cerebral Traumático, Transtorno
 Obsessivo Compulsivo, Esquizofrenia, Retardamento Mental,
 Epilepsia e/ou outro transtorno que esteja associado a uma
 20 resposta imune, demielinação, mielite ou encefalomyelite,

A presente invenção fornece um método para diagnosticar
 a ESCLEROSE MÚLTIPLA e os seus subtipos medindo os níveis de
 pequenas moléculas específicas presentes em uma amostra
 obtida de um humano e comparando-os a níveis "normais" de
 25 referência.

De modo a determinar se existem marcadores bioquímicos
 de um determinado estado de saúde em uma população em
 particular, um grupo de pacientes representativos do estado

de saúde (i.e., uma determinada doença) e um grupo de correspondentes "normais" são requeridos. Amostras biológicas retiradas dos pacientes em uma determinada categoria de estado de saúde são então comparadas com as mesmas amostras retiradas da população normal bem como pacientes em categorias de estados de saúde similares para identificar diferenças bioquímicas entre os dois grupos, analisando a bioquímica presente nas amostras utilizando FTMS e/ou LC-MS. As amostras biológicas poderiam se originar de qualquer parte do corpo, incluindo, mas não limitado a, sangue (soro/plasma), fluido cerebroespinal (CSF), urina, fezes, saliva, ou a biopsia de qualquer tecido sólido incluindo tumor, normal adjacente, musculatura lisa e esquelética, tecido adiposo, fígado, pele, cabelo, cérebro, rim, pâncreas, pulmão, cólon, estômago, ou outro. De particular interesse são as amostras de soro. Quando o termo "soro" for utilizado aqui, os especialistas reconhecerão que plasma, sangue integral, ou uma subfração de sangue integral podem ser utilizados.

O método da presente invenção, baseado em pequenas moléculas ou metabólitos em uma amostra, cria um teste de filtragem ideal já que o desenvolvimento de análises capaz de detectar metabólitos específicos é relativamente simples e de custo efetivo. O teste é minimamente invasivo e é indicativo da patologia da ESCLEROSE MULTIPLA, e pode ser útil para diferenciar subtipos de ESCLEROSE MULTIPLA uns dos outros. A tradução do método em um teste clínico compatível com o atual equipamento laboratorial de química clínica é comercialmente

aceitável e efetivo. Além disso, o método da presente invenção não requer pessoal altamente treinado para realizar e/ou interpretar o teste.

A presente invenção também fornece centenas de massas de
5 metabólitos que se descobriu terem abundancias diferenciais significativas estatisticamente entre a RR-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, a PP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, a SP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada e o soro normal.

10 *Estratégias Metabolômicas Não-Direcionadas.* Múltiplas estratégias metabolômicas não-direcionadas tem sido descritas na literatura científica incluindo estratégias NMR [14], GC-MS [15-17], LC-MS, e FTMS [14, 18-20]. A estratégia de perfil metabólico empregada para a descoberta de metabólitos
15 diferencialmente expressos neste pedido foi a estratégia FTMS não-direcionada desenvolvida por Phenomenome Discoveries [17, 20-23; ver também Pedido Publicado US N° 2004-0029120 A1, Pedido Canadense N° 2.298.181, e WO 01/57518]. A análise não-direcionada envolve a medição de tantas moléculas em uma
20 amostra quanto possível, sem qualquer prévio conhecimento ou seleção de componentes antes da análise. Conseqüentemente, o potencial da análise não-direcionada para descobrir novos biomarcadores de metabólitos é alto versus métodos direcionados, que detectam uma lista predefinida de
25 moléculas. A presente invenção utiliza um método não-direcionado para identificar componentes de metabólitos em amostras de soro que diferem entre:

1. Pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada e controles saudáveis;

2. Pacientes com PP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada e controles saudáveis;

5 3. Pacientes com SP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada e controles saudáveis;

4. Pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada e pacientes com SP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada;

10 5. Pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA e pacientes com SP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada; e

6. Pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para
15 SP-ESCLEROSE MULTIPLA e pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ES CLEROSE MULTIPLA.

Processamento de Amostras. Quando uma amostra de sangue é retirada de um paciente existem várias maneiras pelas quais essa amostra pode ser processada. O âmbito do processamento
20 pode ser tão restrito quanto nenhum (i.e., sangue integral congelado) ou tão complexo quanto o isolamento de um determinado tipo de célula. Os procedimentos mais comuns e rotineiros envolvem a preparação de soro ou plasma do sangue integral. Todos os métodos de processamento de amostras de
25 sangue, incluindo salpicar amostras de sangue sobre apoios de fase sólida, tais como papel de filtro ou outros materiais imóveis, também são contemplados pela presente invenção.

Extração de Amostras. A amostra de sangue processado descrita acima é então novamente processada para torná-la compatível com a técnica de análise metódica a ser empregada na detecção e medição da bioquímica contida na amostra de soro processada. Os tipos de processamento podem ir de tão pouco quanto nenhum processamento a tão complexo quanto a extração diferencial e derivação química. Os métodos de extração podem incluir a sonicação, extração soxhlet, extração assistida por microondas (MAE), extração de fluido supercrítico (SFE), extração por solvente acelerado (ASE), extração de líquido pressurizado (PLE), extração por água quente pressurizada (PHWE), e/ou extração assistida por surfactante (PHWE) em solventes comuns como o metanol, etanol, misturas de álcoois e água, ou solventes orgânicos como o etil acetato ou hexano. O método preferido de extração de metabólitos para análise não-direcionada FTMS é o de realizar uma extração líquido/líquido através da qual os metabólitos não-polares se dissolvem em um solvente orgânico e os metabólitos polares se dissolvem em um solvente aquoso.

Análise de extratos por Espectrometria de Massa. Extratos de amostras biológicas são receptivos a análise em essencialmente qualquer plataforma de espectrometria de massa, seja por injeção direta ou seguindo a separação cromatográfica. Típicos espectrômetros de massa compreendem uma fonte, que ioniza moléculas dentro da amostra, e um detector para detectar as moléculas ionizadas ou fragmentos de moléculas. Exemplos de fontes comuns incluem impacto por elétron, ionização por eletrospray (ESI), ionização química

por pressão atmosférica (APPI), ionização por desabsorção de laser assistido na matriz (MALDI), ionização por desabsorção de laser de superfície aumentada (SELDI), e seus derivados. Sistemas comuns de separação e detecção podem incluir

5 quadrupolo, quadrupolo ion trap, tempo-de-vôo (TOF), setor magnético, ion ciclotrônico (FTMS), Orbitrap, e suas derivações e combinações. A vantagem do FTMS sobre outras plataformas com base em MS é a sua alta capacidade de resolução que permite a separação de metabólitos diferindo

10 por apenas centésimos de um Dalton, muitos dos quais seriam perdidos por instrumentos de menor resolução.

Classificador de treinamento. O classificador de treinamento validado foi criado utilizando o algoritmo da Analise de Prognostico de Microsistemas (PAM) (<http://www-stat.stanford.edu/~tibs/PAM/>) [24]. O método envolve treinar

15 um algoritmo classificador utilizando amostras com diagnostico conhecido que podem então ser aplicadas a amostras diagnosticadas às cegas (i.e., um conjunto de testes). Existem vários métodos supervisionados, dos quais

20 qualquer um poderia ter sido usado para identificar o melhor conjunto de aspectos, incluindo redes neurais artificiais (ANNs), maquinas de apoio vetor (SVMs), análise parcial discriminatória de mínimos quadrados (PLSDA), métodos de associação sub-linear, métodos de inferência Bayesianos,

25 analise de componente de princípio supervisionado, centróides encolhidos, ou outros (ver [25] para revisão).

Com referencia aos Exemplos 1 a 4, e com base na similaridade da formula molecular, padrões de fragmentação

MS/MS, e dados NMR, os metabólitos identificados no soro, ou seus subconjuntos, compreendendo o conjunto de aspectos de diagnostico pode ser quimicamente relacionado. Além disso, existem muitos outros compostos relacionados presentes no conjunto de dados FTMS que também mostram uma maior abundancia na população com esclerose múltipla, e que compartilham formulas moleculares similares ao subconjunto identificado. Conseqüentemente, o resultado sugere que uma família inteira de metabólitos compartilhando propriedades estruturais em comum é anormal em pacientes com ESCLEROSE MULTIPLA. Sem querer se prender pela teoria, o caminho bioquímico responsável por regular os níveis desses metabólitos pode ser perturbado em pacientes com ESCLEROSE MULTIPLA, e conseqüentemente pode ser um alvo intervencional putativo para o tratamento. Possíveis tipos de intervenção incluem o desenvolvimento de combatentes ou antagonistas para as proteínas envolvidas nos caminhos implicados e/ou o desenvolvimento de suplementos nutricionais que diminuiriam a concentração dos metabólitos implicados ou o desenvolvimento de pró-drogas ou pró-nutrientes para diminuir a concentração desses metabólitos.

A presente invenção também fornece as características estruturais dos metabólitos utilizados para o diagnóstico diferencial da RR-ESCLEROSE MULTIPLA, PP-ESCLEROSE MULTIPLA, e SP-ESCLEROSE MULTIPLA, que pode incluir a determinação da massa exata e da formula molecular, polaridade, propriedades ácido/base, espectros NMR, e espectros MS/MS ou MS". As técnicas utilizadas para determinar essas características

incluem, mas não estão limitadas a, fase reversa LC-MS usando uma coluna C18 seguida pela análise por MS, fragmentação MS/MS utilizando dissociação induzida por colisão (CID), ressonância magnética nuclear (NMR), e extração. As

5 características dos metabólitos obtidas por vários métodos são então usadas para determinar a estrutura dos metabólitos.

A presente invenção também fornece métodos de alta resolução para o diagnostico diferencial da ESCLEROSE MULTIPLA e estados normais. O método envolve a fragmentação

10 da molécula matriz; em um exemplo não limitador, isso pode ser conseguido por um sistema Q-Trap tm. A detecção dos metabólitos pode ser realizada utilizando-se uma ou mais plataformas de teste, incluindo testes químicos colorimétricos (UV, ou outro comprimento de onda), testes

15 imunosorventes ligados a enzimas com base em anticorpos (ELISAs), testes baseados em chip e PCR para detecção de ácido nucléico, métodos de detecção de ácido nucléico baseados em cordão, testes químicos de varetas ou outra reação química, análises de imagem tais como a imagem por

20 ressonância magnética (MRI), exame de tomografia por emissão de positron (PET), exame de tomografia computadorizada (CT), ressonância magnética nuclear (NMR), e vários sistemas baseados em espectrometria de massa.

Os metabólitos e os métodos da presente invenção também

25 podem ser combinados com as atuais ferramentas de diagnostico da ESCLEROSE MULTIPLA, o que inclui a história clínica, análise por neuroimagem, potenciais evocados, e análise do fluido cerebrospinal de proteináceos e componentes

inflamatórios dentro do fluido cerebrospinal. As técnicas de imagem incluem, mas não estão limitadas a, imagem por ressonância magnética estrutural (MRI), MRI por contraste aumentado, tomografia por emissão de positron (PET), tomografia computadorizada (CT), imagem por ressonância magnética funcional (fMRI), eletroencefalografia (EEG), tomografia por emissão de positron único (SPECT), potenciais relacionados a evento, magnetoencefalografia, e/ou imagem multi-modal. A avaliação clínica pode incluir, mas não está limitada a, escala de situação de incapacidade prolongada de Kurtzke (EDSS), escala de impacto da esclerose múltipla (MSIS), a escala de graduação neurológica de Scripps (NRS), o índice de ambulação (AI), escala de sintomas relacionados a MS, escala de atividades de 15 itens de auto-cuidado diário para Pessoas MS, escala de situação de Incapacidade, medida de independência funcional, e/ou oftalmoplegia internuclear. Um especialista reconheceria que a combinação de metabólitos e métodos como descrito aqui com as técnicas atuais tem o potencial de diagnosticar ou diferenciar qualquer forma de esclerose múltipla e/ou a sua patologia.

A presente invenção será ainda ilustrada nos exemplos seguintes.

Exemplo 1: Identificação de Metabólitos Expressos Diferencialmente

Metabólitos expressos diferencialmente são identificados em indivíduos com RR-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, PP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente

diagnosticada, SP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, bem como em controles saudáveis.

Amostras Clínicas. Para o teste diagnóstico de soro da ESCLEROSE MULTIPLA descrito, foram obtidas amostras de

5 populações representativas de indivíduos saudáveis e aqueles com RR-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, PP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, e pacientes com SP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada. Os

10 marcadores bioquímicos de RR-ESCLEROSE MULTIPLA descritos na invenção foram derivados da análise de 93 amostras de soro de pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA, amostras de soro de 18 pacientes com PP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, amostras de soro de 22

15 pacientes com SP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada, e 51 amostras de soro de controles. Os 93 pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA foram ainda divididos em um de dois grupos: aqueles ainda exibindo um curso de doença de recidiva-remissão (duração média da doença de 5,9 anos, n = 46) e aqueles transitando para o curso crônico da doença

20 secundário-progressivo (duração média da doença de 11,4 anos, n = 47). As amostras nos quatro grupos foram de uma população diversa de indivíduos, variando em idade, demografia, peso, ocupação, e exibindo variados estados de saúde não relacionados à ESCLEROSE MULTIPLA. Todas as amostras foram

25 coletas de um único tempo-ponto.

Os metabólitos contidos nas 184 amostras de soro utilizadas neste exemplo foram separadas em extratos polares

e não-polares através de sonicação e mixagem vigorosa (mixagem por vórtice).

A análise de extratos de soro coletados de 184 indivíduos (93 clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE
5 MULTIPLA, 18 clinicamente diagnosticados com PP-ESCLEROSE MULTIPLA, 22 clinicamente diagnosticados com SP-ESCLEROSE-MULTIPLA, e 51 controles saudáveis) foi realizada por injeção direta em um FTMS e ionização ou por ESI ou por ionização química por pressão atmosférica (APCI) em ambos os modos
10 positivo e negativo. As amostras de extratos foram diluídas três ou seis vezes em metanol:0.1% (v/v) hidróxido de amônio (50:50, v/v) para modos de ionização negativos, ou em metanol:0.1% (v/v) ácido fórmico (50:50, v/v) para modos de ionização positivos. Para APCI, os extratos de amostras foram
15 diretamente injetados sem diluir. Todas as análises foram realizadas em um espectrômetro de massa de ressonância ciclotrônica de íon e transformada de Fourier Bruker Daltonics APEX III equipado com um magneto supercondutor ativamente blindado 7,0 T (Bruker Daltonics, Billerica, MA).
20 As amostras foram diretamente injetadas usando ionização por eletrospray (ESI) e APCI a um índice de fluxo de 1200 ul por hora. Os parâmetros de transferência/detecção de íon foram otimizados utilizando uma mistura padrão de serina, tetra-alanina, reserpina, mistura de sintonização Hewlett-Packard e
25 o fragmento hormonal adrenocorticotrópico 4-10. Além disso, as condições do instrumento foram sintonizadas para otimizar a intensidade do íon e acumulação de banda larga pela extensão de massa de 100-1000 amu de acordo com as

recomendações do fabricante do instrumento. Uma mistura dos padrões acima mencionados foi utilizada para calibrar internamente cada espectro de amostra para exatidão da massa pela extensão de aquisição de 100-1000 amu.

5 No total seis análises separadas compreendendo combinações de extratos e modos de ionização foram obtidos para cada amostra:

Extrato Aquoso

1. ESI positivo (modo de análise 1101)

10 2. ESI negativo (modo de análise 1102)

Extrato orgânico

3. ESI positivo (modo de análise 1201)

4. ESI negativo (modo de análise 1202)

5. APCI positivo (modo de análise 1203)

15 6. APCI negativo (modo de análise 1204)

Processamento de Dados da Espectrometria de Massa.

Utilizando uma linha de regressão linear de mínimos quadrados, os valores de eixo da massa foram calibrados de modo a cada pico de massa padrão interno ter um erro de massa

20 de <1 ppm comparado com a sua massa teórica. Utilizando o software XMASS de Bruker Daltonics Inc., tamanhos de arquivos de dados de 1 megaword foram adquiridos e zero-filled para 2 megawords. Uma transformação de dados sinm foi realizada antes da transformada de Fourier e dos cálculos de magnitude.

25 Os espectros de massa de cada análise foram integrados, criando uma lista de pico que continha a massa exata e intensidade absoluta de cada pico. Compostos na extensão de 100-2000 m/z foram analisados. De modo a comparar e sumarizar

os dados através de diferentes modos de ionização e polaridades, todos os picos de massa detectados foram convertidos às suas massas neutras correspondentes assumindo a formação de aduzir hidrogênio. Um sistema auto-gerado

5 bidimensional (massa vs. intensidade da amostra) foi então criado usando o software DISCOVAmetrics tm (Phenomenome Discoveries Inc., Saskatoon, SK, Canadá). Os dados de múltiplos arquivos foram integrados, e esse arquivo combinado foi então processado para determinar todas as massas únicas.

10 A média de cada massa única foi determinada, representando o eixo y. Esse valor representa a média de todas as massas exatas detectadas que foram estatisticamente determinadas como equivalentes. Considerando que a exatidão da massa do instrumento para os padrões de calibração é de

15 aproximadamente 1 ppm, um especialista reconhecerá que essas massas médias podem incluir massas individuais que caiam dentro de +/- 5 ppm dessa massa media. Foi criada uma coluna para cada arquivo que foi originalmente selecionado para ser analisado, representando o eixo x. A intensidade de cada

20 massa encontrada em cada um dos arquivos selecionados foi então inserida na sua coordenada x, y representativa. Coordenadas que não contem um valor de intensidade foram deixadas em branco. Uma vez no sistema, os dados foram então processados, visualizados e interpretados, e foram designadas

25 identidades químicas putativas. Foi então tomado o pico de cada um dos espectros para obter a massa e intensidade de todos os metabólitos detectados. Esses dados de todos os modos foram então fundidos para criar um arquivo de dados por

amostra. Os dados de 184 amostras foram então fundidos e alinhados para criar um sistema de metabólitos bidimensional no qual cada amostra é representada por uma coluna e cada único metabólito é representado por uma única fileira. Na
 5 célula correspondente a uma dada combinação de amostras de metabólitos, a intensidade do metabólito naquela amostra é exibida. Quando os dados são representados nesse formato, os metabólitos mostrando diferenças entre grupos de amostras podem ser determinados.

10 ***Interpretação de Dados Avançados - Biomarcadores de Soro.*** O teste-T de um estudante foi utilizado para selecionar os metabólitos que diferiam significativamente entre os seguintes diferentes grupos clínicos em soro:

1. pacientes clinicamente diagnosticados com RR-
 15 ESCLEROSE MULTIPLA (n=46) e controles (n=51), [240 metabólitos, ver Tabela 1];

2. pacientes clinicamente diagnosticados com PP-
 ESCLEROSE MULTIPLA (n=18) e controles (n=51), [60 metabólitos, ver Tabela 2];

20 3. pacientes clinicamente diagnosticados com SP-
 ESCLEROSE MULTIPLA (n=22) e controles (n=51), [129 metabólitos, ver Tabela 3];

4. pacientes clinicamente diagnosticados com RR-
 ESCLEROSE MULTIPLA (n=46) e pacientes clinicamente
 25 diagnosticados com SP-ESCLEROSE MULTIPLA (n=22), [135 metabólitos, ver Tabela 4];

5. pacientes clinicamente diagnosticados com RR-
 ESCLEROSE MULTIPLA (n=46) e pacientes com RR-ESCLEROSE

MULTIPLA transitando para SP-ESCLEROSE MULTIPLA [RR-SP] (n=47), [148 metabólitos, ver Tabela 5];

6. pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA transitando para SP-ESCLEROSE MULTIPLA [RR-SP] (n=47) e pacientes com SP-ESCLEROSE MULTIPLA (n=22), [42 metabólitos, ver Tabela 6].

Metabólitos que eram menos de $p < 0.05$ foram considerados significativos.

As Tabelas de 1-6 mostram aspectos de metabólitos cujas concentrações ou quantidades em soro são significativamente diferentes ($p < 0.05$) entre as populações testadas e conseqüentemente tem utilidade de diagnóstico em potencial para identificar cada uma das populações mencionadas. Os aspectos são descritos pela sua massa exata e modo de análise, que juntos são suficientes para fornecer as formulas moleculares putativas e características químicas (tais como polaridade e grupos funcionais putativos) de cada metabólito.

Para cada emparelhamento clinico, um classificador de treinamento validado foi criado utilizando o algoritmo PAM, previamente descrito. O algoritmo classificador foi treinado usando amostras com diagnostico conhecido e então a amostra cega (i.e. conjunto de teste).

O mais baixo classificador de treinamento obtido com o menor número de metabólitos foi selecionado para cada emparelhamento clinico. O gráfico na Figura 1A mostra o número de metabólitos requerido para alcançar um dado erro de treinamento em vários valores de entrada (um parâmetro PAM definível de usuário). O diagrama mostra que um classificador de treinamento com menos de 22% de índice de erro (0.22 erro

de treinamento) é possível com cinco aspectos de metabólitos (valor de entrada de aproximadamente 3.59, ver seta). O gráfico na Figura 1B é conceitualmente similar ao da 1A, entretanto, o gráfico em 1B mostra o erro de classificação do classificador treinado para pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA e pacientes controle seguindo o procedimento de validação integral ao programa PAM. A linha conectada pelos diamantes espelha o resultado anterior, mostrando que um erro mínimo de classificação validado foi alcançado utilizando-se apenas cinco metabólitos. Também mostra que pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA, descritos pelos quadrados, foram diagnosticados como tendo RR-ESCLEROSE MULTIPLA com uma precisão de 93% utilizando apenas um aspecto de três metabólitos, mas no seu início, o erro de classificação para os controles foi de 66% (ver setas). As probabilidades de diagnostico individual validado para cada um dos pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA e controles são mostradas na Figura 2. Todos os pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA estão listados no lado direito do gráfico, e os controles estão à esquerda. Cada amostra contem dois pontos no gráfico, um mostrando a probabilidade de se ter RR-ESCLEROSE MULTIPLA (quadrados), e um mostrando a probabilidade de não se ter RR-ESCLEROSE MULTIPLA (i.e., diamantes normais). Pelo gráfico, seis amostras de RR-ESCLEROSE MULTIPLA foram classificadas como não-ESCLEROSE MULTIPLA, e cinco amostras controle foram classificadas como RR-ESCLEROSE MULTIPLA. Os cinco

metabólitos estão listados na Tabela 7. As probabilidades previstas foram então utilizadas para criar a curva característica receptor-operador (ROC) na Figura 3 usando JROCFIT

- 5 (<http://www.rad.jhmi.edu/jeng/javarad/roc/JROCFITi.html>), que mostra a verdadeira fração positiva (aqueles com RR-ESCLEROSE MULTIPLA sendo prognosticados como tendo RR-ESCLEROSE MULTIPLA) versus a fração falso-positiva (indivíduos controle prognosticados como tendo RR-ESCLEROSE MULTIPLA). A área sob
- 10 a curva é de 81.4%, com uma sensibilidade de 94.3%, e uma especificidade de 72.5%. No total, a precisão do diagnostico é de 81.4% com base no projeto validado.

A análise acima do primeiro componente principal permitiu a identificação inicial dos metabólitos ótimos para

15 cada emparelhamento clinico. De modo a confirmar essas descobertas, uma segunda análise PAM foi realizada. Para cada emparelhamento clinico, a segunda análise (discutida abaixo) geralmente forneceu um numero maior de metabólitos do que a análise do primeiro componente. A partir desse conjunto

20 expandido de metabólitos, os melhores candidatos para a diferenciação entre estados de saúde clínicos, que geralmente correspondem aos metabólitos inicialmente identificados, foram identificados.

No segundo método PAM, as amostras para cada

25 emparelhamento clinico foram divididas aleatoriamente ao meio, usando uma metade para gerar um classificador e outra metade como um "conjunto de teste" cego para diagnostico. Como o primeiro método cria o classificador usando mais

amostras, a precisão prognostica deveria ser mais alta do que a segunda abordagem, e conseqüentemente requer um menor numero de metabólitos para uma alta precisão de diagnostico. Seguindo o exemplo anterior de todos os pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA e controles, o conjunto de treinamento compreendia 30 pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA e 26 controles. As probabilidades prognosticadas das amostras de teste cegas como sendo ou RR-ESCLEROSE MULTIPLA-específicas ou controles estão traçadas na Figura 4. Os resultados mostram que quatro das amostras clinicamente diagnosticadas como RR-ESCLEROSE MULTIPLA teriam uma maior probabilidade de serem controles e quatro dos controles teriam uma maior probabilidade de serem RR-ESCLEROSE MULTIPLA. O numero ótimo de metabólitos requerido para o menor erro de classificação utilizando essas amostras foi de 16, listados na Tabela 8. O classificador foi então utilizado para predizer o diagnostico das amostras remanescentes (cego; 17 pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA e 25 controles). A Tabela 9 contém os pacientes que foram utilizados no conjunto de teste e seus diagnósticos atuais e prognosticados. As probabilidades da Figura 4 foram então traduzidas em uma curva ROC (Figura 5). As características de performance baseadas na classificação do conjunto de teste cego foram sensibilidade de 76.5%, especificidade de 84,0%, e precisão geral do diagnostico de 81,0%.

A analise PAM foi repetida para cada um dos pares clínicos. Os números de amostra usados em cada conjunto de

treinamento bem como o numero ótimo de metabólitos requerido para o menor erro de classificação estão listados na Tabela 10. Os classificadores para os conjuntos de treinamento foram então utilizados para predizer o diagnostico das amostras remanescentes para cada par clinico.

i) Pacientes clinicamente diagnosticados com PP-ESCLEROSE MULTIPLA e controles. A Tabela 11 contem o conjunto expandido de metabólitos do diagnostico atual e prognosticado dos pacientes que foram utilizados no conjunto de teste. As probabilidades da Tabela 11 foram traduzidas em uma curva ROC (Figura 6). As características de performance baseadas na classificação do conjunto de teste cego foram: sensibilidade de 44,4%, especificidade de 92%, e precisão geral do diagnostico de 79,4%.

ii) Pacientes clinicamente diagnosticados com SP-ESCLEROSE MULTIPLA e controles. A Tabela 12 contem o conjunto expandido de metabólitos e o diagnostico atual e prognosticado dos pacientes que foram utilizados no conjunto de teste. As probabilidades da Tabela 12 foram traduzidas em uma curva ROC (Figura 7). As características de performance baseadas na classificação do conjunto de teste cego foram: sensibilidade de 63,6%, especificidade de 100%, e precisão geral do diagnóstico de 88,9%.

iii) Pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA e pacientes com SP-ESCLEROSE MULTIPLA. A Tabela 13 contem o conjunto expandido de metabólitos e o diagnostico atual e prognosticado dos pacientes que foram utilizados no conjunto de teste. As probabilidades da Tabela

13 foram traduzidas em uma curva ROC (Figura 8). As características de performance baseadas na classificação do conjunto de teste cego são: sensibilidade de 88,9%, especificidade de 100%, e precisão geral do diagnostico de 97,1%.

iv) **Pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA [RR-SP] e pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA.** A Tabela 14 contem o conjunto expandido de metabólitos e o diagnostico atual e prognosticado dos pacientes que foram utilizados no conjunto de teste. As probabilidades da Tabela 14 foram traduzidas em uma curva ROC (Figura 9). As características de performance baseadas na classificação do conjunto de teste cego foram: sensibilidade de 100%, especificidade de 92,3%, e precisão geral do diagnostico de 95,7%.

v) **Pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA [RR-SP] e pacientes com SP-ESCLEROSE MULTIPLA.** A Tabela 15 contem o conjunto expandido de metabólitos e o diagnostico atual e prognosticado dos pacientes que foram utilizados no conjunto de teste. As probabilidades da Tabela 15 foram traduzidas em uma curva ROC (Figura 10). As características de performance baseadas na classificação do conjunto de teste cego foram: sensibilidade de 72,7%, especificidade de 95,5%, e precisão geral de diagnostico de 87,9%.

Utilizando um painel inicial de cerca de 240 metabólitos, e um conjunto expandido de cerca de 16 metabólitos, foi determinado que uma combinação de nove

metabólitos satisfaz os critérios para um teste de diagnostico de soro de RR-ESCLEROSE MULTIPLA comparado com amostras normais. A melhor combinação de nove metabólitos inclui os metabólitos com massas (medidas em Daltons)

5 452.3868, 496.4157, 524.4448, 540.4387, 578.4923, 580.5089, 594.4848, 596.5012, 597.5062. Embora essas sejam as massas reais, um especialista nesta tecnologia reconheceria que uma diferença de ± 5 ppm indicaria o mesmo metabólito.

Utilizando um painel inicial de cerca de 60 metabólitos,

10 e um conjunto expandido de cerca de 7 metabólitos, foi determinado que uma combinação de cinco metabólitos satisfaz os critérios para um teste de diagnostico de soro de PP-ESCLEROSE MULTIPLA comparado com amostras normais. A melhor combinação de cinco metabólitos inclui os metabólitos com

15 massas (medidas em Daltons) 202.0453, 216.04, 243.0719, 244.0559, 857.7516, onde uma diferença de ± 5 ppm indicaria o mesmo metabólito.

Utilizando um painel inicial de cerca de 129 metabólitos, e um conjunto expandido de cerca de 16

20 metabólitos, foi determinado que uma combinação de dezoito metabólitos satisfaz os critérios para um teste de diagnostico de soro de SP-ESCLEROSE MULTIPLA comparado com amostras normais. A melhor combinação de dezoito metabólitos inclui os metabólitos com massas (medidas em Daltons) 194.

25 0803, 428.3653, 493.385, 541.3415, 565.3391, 576.4757, 578.4923, 590.4964, 594.4848, 495.4883, 596.5012, 596.5053, 597.5062, 597.5068, 805.5609, 806.5643, 827.5446, 886.5582, onde uma diferença de ± 5 ppm indicaria o mesmo metabólito.

Utilizando um painel inicial de cerca de 135 metabólitos, e um conjunto expandido de cerca de 16 metabólitos, foi determinado que uma combinação de seis metabólitos satisfaz os critérios para um indicador de soro de RR-ESCLEROSE MULTIPLA comparado com SP-ESCLEROSE MULTIPLA. A melhor combinação de seis metabólitos inclui os metabólitos com massas (medidas em Daltons) 540.4387, 576.4757, 594.4848, 595.4883, 596.5012, 597.5062, onde uma diferença de ± 5 ppm indicaria o mesmo metabólito.

Utilizando um painel inicial de cerca de 148 metabólitos, e um conjunto expandido de cerca de nove metabólitos, foi determinado que uma combinação de cinco metabólitos satisfaz os critérios para um indicador de soro de pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA [RR-SP] em comparação com pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA. A melhor combinação de cinco metabólitos inclui os metabólitos com massas (medidas em Daltons) 576.4757, 578.4923, 594.4848, 596.5012, 597.5062, onde uma diferença de ± 5 ppm indicaria o mesmo metabólito.

Utilizando um painel inicial de cerca de 42 metabólitos, e um conjunto expandido de cerca de 17 metabólitos, foi determinado que uma combinação de 8 metabólitos satisfaz os critérios para um indicador de soro de pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA [RR-SP] em comparação com pacientes com SP-ESCLEROSE MULTIPLA. A melhor combinação de oito metabólitos inclui os metabólitos com massas (medidas em Daltons) 617.0921, 746.5118, 760.5231, 770.5108, 772.5265, 784.5238, 786.5408,

787.5452, onde uma diferença de +/- 5 ppm indicaria o mesmo metabólito.

Gráficos de barra representando a média+/- SEM dos biomarcadores para os diferentes grupos clínicos são mostrados nas Figuras 11-16. com relação a indivíduos controle, os três estados não-controle podem ser descritos da seguinte forma:

1. RR-ESCLEROSE MULTIPLA vs, controle:

- a. Biomarcador 452.3868 - aumentado
- 10 b. Biomarcador 496.4157 - aumentado
- c. Biomarcador 524.4448 - aumentado
- d. Biomarcador 540.4387 - aumentado
- e. Biomarcador 578.4923 - aumentado
- f. Biomarcador 580.5089 - aumentado
- 15 g. Biomarcador 594.4848 - aumentado
- h. Biomarcador 596.5012 - aumentado
- i. Biomarcador 597.5062 - aumentado

2. PP-ESCLEROSE MULTIPLA vs. controle:

- a. Biomarcador 202.0453 - aumentado
- 20 b. Biomarcador 216.0400 - aumentado
- c. Biomarcador 243.0719 - aumentado
- d. Biomarcador 244.0559 - aumentado
- e. Biomarcador 857.7516 - aumentado

3. SP-ESCLEROSE MULTIPLA vs. controle:

- a. Biomarcador 194.0803 - diminuído
- 25 b. Biomarcador 428.3653 - aumentado
- c. Biomarcador 493.3850 - diminuído
- d. Biomarcador 541.3415 - diminuído

- e. Biomarcador 565.3391 - diminuído
- f. Biomarcador 576.4757 - diminuído
- g. Biomarcador 578.4923 - diminuído
- h. Biomarcador 590.4964 - diminuído
- 5 i. Biomarcador 594.4848 - diminuído
- j. Biomarcador 595.4883 - diminuído
- k. Biomarcador 596.5012 - diminuído
- l. Biomarcador 596.5053 - diminuído
- m. Biomarcador 597.5062 - diminuído
- 10 n. Biomarcador 597.5068 - diminuído
- o. Biomarcador 805.5609 - aumentado
- p. Biomarcador 806.5643 - aumentado
- q. Biomarcador 827.5446 - aumentado
- r. Biomarcador 886.5582 - diminuído

15 Com relação aos pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA, os dois grupos clínicos crônicos podem ser descritos da seguinte forma:

1. SP-ESCLEROSE MULTIPLA vs. RR-ESCLEROSE MULTIPLA:

- a. Biomarcador 540.4387 - diminuído
- 20 b. Biomarcador 576.4757 - diminuído
- c. Biomarcador 594.4848 - diminuído
- d. Biomarcador 595.4883 - diminuído
- e. Biomarcador 596.5012 - diminuído
- f. Biomarcador 597.5062 - diminuído

25 2. RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA [RR-SP] vs. RR-ESCLEROSE MULTIPLA:

- a. Biomarcador 576.4757 - diminuído
- b. Biomarcador 578.4923 - diminuído

c. Biomarcador 594.4848 - diminuído

d. Biomarcador 596.5012 - diminuído

e. Biomarcador 597.5062 - diminuído

Com relação aos pacientes com SP-ESCLEROSE MULTIPLA, os
5 pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-
ESCLEROSE MULTIPLA [RR-SP] podem ser descritos da seguinte
forma:

1. RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE
MULTIPLA [RR-SP] vs. SP-ESCLEROSE MULTIPLA:

10 a. Biomarcador 617.0921 - aumentado

b. Biomarcador 746.5118 - aumentado

c. Biomarcador 760.5231 - aumentado

d. Biomarcador 770.5108 - aumentado

e. Biomarcador 772.5265 - aumentado

15 f. Biomarcador 784.5238 - aumentado

g. Biomarcador 786.5408 - aumentado

h. Biomarcador 787.5452 - aumentado

Os painéis de biomarcadores foram então aplicados aos
vários grupos clínicos e os dez pacientes para cada grupo
20 clínico que mostraram a melhor separação foram selecionados.

O teste-T de um estudante foi realizado em todos os
metabólitos de soro utilizando apenas dez pacientes por grupo
clínico.

1. Pacientes clinicamente diagnosticados com RR-
25 ESCLEROSE MULTIPLA (n=10) e controles (n=10), [257
metabólitos, ver Tabela 16];

2. Pacientes clinicamente diagnosticados com PP-ESCLEROSE MULTIPLA (n=10) e controles (n=10), [100 metabólitos, ver Tabela 17];
- 5 3. Pacientes clinicamente diagnosticados com SP-ESCLEROSE MULTIPLA (n=10) e controles (n=10), [226 metabólitos, ver Tabela 18];
- 10 4. Pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA (n=10) e clinicamente diagnosticados com SP-ESCLEROSE MULTIPLA (N=10), [142 METABÓLITOS, VER Tabela 19];
- 15 5. Pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA [RR-SP] (n=10) e pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA (n=10), [148 metabólitos, ver Tabela 20];
- 20 6. Pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA [RR-SP] (n=10) e pacientes clinicamente diagnosticados com SP-ESCLEROSE MULTIPLA (n=10), [309 metabólitos, ver Tabela 19].

O conjunto de amostras (184 indivíduos) utilizadas para esse exemplo compreendeu indivíduos de vários antecedentes geográficos, e de várias idades e situações de saúde. Assim, espera-se que as descobertas sejam representativas da população geral com ESCLEROSE MULTIPLA.

Exemplo 2: Confirmação de Método Independente de Metabólitos Descobertos

Os metabólitos e suas associações com as variáveis clínicas descritas nesta invenção são também confirmadas usando um sistema de espectrometria de massa independente. Extratos de amostras representativos de cada grupo variável
5 são re-analisados por LC-MS utilizando uma cromatografia líquida de alta performance HP 1050 (HPLC), ou equivalente, interfaceado com um ABI Q-Star, ou equivalente, espectrômetro de massa para obter informações de massa e intensidade com o objetivo de identificar metabólitos que diferem em
10 intensidade entre as variáveis clínicas sob investigação.

Através da determinação dos níveis dos metabólitos identificados no sangue de uma pessoa e comparando-se esses níveis com níveis em uma população de "referencia" normal, é feito um prognóstico de se a pessoa tem RR-ESCLEROSE
15 MULTIPLA, PP-ESCLEROSE MULTIPLA, ou estágios iniciais de SP-ESCLEROSE MULTIPLA. Isso é realizado de uma entre várias maneiras: 1) Utilizar um algoritmo de prognóstico para classificar a amostra de teste, como anteriormente descrito, que fornece uma porcentagem de probabilidade de ter uma forma
20 de ESCLEROSE MULTIPLA. Uma introdução de prognóstico funcionaria independente do método de análise, desde que as intensidades dos metabólitos sejam medidas. 2) Aplicar um método baseado em estabelecer um nível de intensidade inicial do espectrômetro de massa, e determinar se o perfil de uma
25 pessoa está acima ou abaixo do inicial, o que indica a sua situação de doença. 3) Utilizar uma análise quantitativa para determinar a concentração molar dos 36 metabólitos de soro na população normal e doente. Uma concentração inicial absoluta

é então determinada para ESCLEROSE MULTIPLA-positividade versus não-ESCLEROSE MULTIPLA-positividade. Em uma colocação clinica, isso significa que se os níveis medidos dos metabólitos, ou combinação dos metabólitos, estiverem acima
5 de uma certa concentração, haveria uma probabilidade associada de que o individuo seja positivo para um tipo de ESCLEROSE MULTIPLA.

Exemplo 3: Elucidação Estrutural dos Biomarcadores de Metabólitos Primários

10 Características que podem ser utilizadas para a elucidação estrutural dos metabólitos incluem massa exata e formula molecular, polaridade, propriedades ácido/base, espectros NMR, e espectros MS/MS ou MS_n. Esses dados podem ser utilizados como impressões digitais de um determinado
15 metabólito e são identificadores únicos de um determinado metabólito independentemente de se a sua estrutura completa tenha sido determinada. Os dados incluem:

1. *Tempo de retenção LC*. Os extratos contendo os metabólitos de interesse são sujeitos à fase reversa LC-MS
20 usando uma coluna C18 e análise por MS para determinar seu tempo de retenção sob condições padronizadas.

2. *Espectros MS/MS*. Metabólitos de interesse são também caracterizados pela realização de fragmentação MS/MS utilizando dissociação induzida por colisão (CID). Essa
25 análise MS/MS é realizada em tempo real (i.e., durante o processo de eluição cromatográfica) ou off-line em frações coletadas do processo de separação cromatográfica. A estrutura de uma dada molécula dita um padrão de fragmentação

específico sob condições definidas e é específico para aquela molécula (equivalente à impressão digital de uma pessoa). Até mesmo pequenas mudanças na estrutura da molécula podem resultar em um padrão diferente de fragmentação. Além de
5 fornecer uma impressão digital da identidade da molécula, os fragmentos gerados por CID são utilizados para obter conhecimento sobre a estrutura de uma molécula, e para gerar um método muito específico de detecção quantitativa de alta resolução (ver [26-29] para exemplos).

10 3. *Espectros NMR*. A fragmentação fornece informação descritiva altamente específica sobre um metabólito. Entretanto, NMR pode solucionar e confirmar as estruturas das moléculas. Como as técnicas de análise NMR são tipicamente menos sensíveis do que as técnicas de espectrometria de
15 massa, são realizadas injeções múltiplas no HPLC e a janela de tempo de retenção correspondente aos metabólitos de interesse coletada e combinada. O extrato combinado é então evaporado até secar e reconstituído no solvente apropriado para análise NMR.

20 Múltiplas técnicas e instrumentos de NMR estão disponíveis, por exemplo, dados espectrais de NMR são registrados no espectrômetro Bruker Avance 600 MHz com sonda criogênica após a separação cromatográfica e purificação dos metabólitos de interesse. ^1H NMR, ^{13}C NMR, especulação sem-
25 diferença, bem como 2-D NMR técnicas como correlação de quantum múltiplo heteronuclear (HMQC), e correlação de ligação múltipla heteronuclear (HMBC) são utilizadas para o trabalho de elucidação estrutural nos biomarcadores.

4. *Condições de extração.* As condições de extração também fornecem informações sobre as propriedades químicas dos biomarcadores. Todos os nove metabólitos no soro (do Exemplo 1) foram ionizados no modo negativo (APCI), o que é
5 indicativo de uma molécula contendo uma metade ácida como um ácido carboxílico ou fosfato. Qualquer metade capaz de perder um átomo de hidrogênio pode ser detectada no modo de ionização negativo. Os marcadores de metabólitos foram extraídos em uma fração de acetato etil orgânico, indicando
10 que esses metabólitos são não-polares sob condições ácidas.

Toda química e os meios foram adquiridos de Sigma-Aldrich Canadá Ltd., Oakville, ON., Canadá. Todos os solventes eram de grau HPLC. As análises HPLC foram realizadas com um cromatógrafo líquido de alta performance
15 equipado com bomba quaternária, injetor automático, degaseificador, e uma coluna Hypersil ODS (5µm tamanho de partícula de sílica, 4.6 i.d x 200mm) com um filtro alinhado. Fase móvel: gradiente linear H₂O-MeOH para 100% MeOH em um período de 52 min a um índice de fluxo de 1.0 ml/min.
20 Espectros de massa (MS) de alta resolução (HR) foram registrados em espectrômetro de ressonância (FT-ICR) ciclotrônica de íon e transformada de Fourier Bruker apex 7T e dados MS/MS coletados usando um espectrômetro de massa QStar XL TOF com ionização química por pressão atmosférica
25 (APCI) e fontes de ionização por eletrospray (ESI) em ambos os modos positivo e negativo.

Dados de Caracterização de Metabólitos

Biomarcador 1

HRAPCI-MS m/z : [M - H], C₂₈H₅₁O₄ medido; 451.3795, calcd. 451.3793. MS/MS m/z (intensidade relativa): 451 ([M - H], 20%), 433 (100%), 407 (30%), 389 (90%), 281 (10%), 279 (25%), 183 (20%), 169 (10%), 153 (10%), 125 (20%), 111 (25%),
5 97 (25%).

Biomarcador 2

HRAPCI-MS m/z : [M - H], C₃₀H₅₅O₅ medido; 495.4054 calcd; 495.4055 MS/MS m/z (intensidade relativa): 495 ([M - H], 5%), 451 (5%), 477 (15%), 433 (15%), 415 (5%), 307 (5%), 297
10 (45%), 279 (100%), 235 (5%), 223 (20%), 215 (70%), 197 (90%), 179 (50%), 181 (10%), 169 (100%), 157 (25%), 155 (10%), 153 (5%), 141 (10%), 139 (5%), 127 (10%), 125 (10%), 113 (5%).

Biomarcador 3

HRAPCI-MS m/z : [M - H], C₃₂H₅₉O₅ medido; 523.4375, calcd; 523.4368. MS/MS m/z (intensidade relativa): 523 ([M - H], 30%), 505 (100%), 487 (25%), 479 (40%), 463 (40%), 461 (45%), 443 (40%), 365 (30%), 337 (20%), 299 (25%), 297 (25%), 281 (25%), 279 (40%), 271 (65%), 269 (20%), 253 (35%), 251 (55%), 243 (30%), 225 (65%), 197 (55%), 171 (20%), 169 (25%), 157
20 (20%), 155 (10%), 143 (10%), 141 (20%), 139 (20%).

Biomarcador 4

HRAPCI-MS m/z : [M - H], C₃₂H₅₉O₆ medido; 539.4312, calcd; 539.4317. MS/MS m/z (intensidade relativa): 539 ([M - H], 20%), 521 (100%), 503 (50%), 495 (40%), 477 (40%), 461
25 (30%), 459 (40%), 419 (30%), 335 (70%), 315 (40%), 313 (40%), 297 (60%), 279 (60%), 259 (40%), 255 (40%), 253 (20%), 243 (20%), 241 (30%), 225 (20%), 223 (30%), 213 (30%), 179 (20%), 171 (40%), 155 (30%), 141 (50%), 127 (40%).

Biomarcador 5

HRAPCI-MS m/z [M - H], C₃₆H₆₃O₅ medido; 575.4678, calcd; 575.4681. MS/MS m/z (intensidade relativa): 575 ([M - H], 45%), 557 (75%), 539 (70%), 531 (30%), 513 (60%), 495 (100%),
 5 417 (50%), 403 (60%), 371 (25%), 297 (15%), 279 (40%).

Biomarcador 6

HRAPCI-MS m/z [M - H], C₃₆H₆₅O₅ medido; 577.4850, calcd; 577.4837. MS/MS m/z (intensidade relativa): 577 ([M - H], 45%), 559 (75%), 541 (70%), 533 (30%), 515 (60%), 497 (100%),
 10 419 (50%), 405 (60%), 387 (25%), 373 (25%), 297 (15%), 281 (25%), 279 (40%).

Biomarcador 7

HRAPCI-MS m/z : [M - H], C₃₆H₆₇O₅ medido; 579.5016, calcd; 579.4994. MS/MS m/z (intensidade relativa): 579 ([M - H], 45%), 561 (90%), 543 (40%), 535 (25%), 517 (60%), 499 (100%), 421 (20%), 407 (20%), 389 (20%), 375 (20%), 299 (25%), 281 (30%), 279 (40%), 263 (10%), 253 (15%), 185 (10%), 171 (25%).

Biomarcador 8

20 HRAPCI-MS m/z : [M - H], C₃₆H₆₅O₆ medido; 593.4775, calcd; 593.4787. MS/MS m/z (intensidade relativa): 593 ([M - H], 50%), 575 (55%), 557 (30%), 549 (15%), 531 (20%), 513 (25%), 495 (10%), 421 (15%), 371 (30%), 315 (50%), 297 (100%), 279 (90%), 201 (30%), 171 (60%), 141 (25%), 127
 25 (25%).

Biomarcador 9

HRAPCI-MS m/z : [M - H], C₃₆H₆₇O₆ medido; 595.4939, calcd; 595.4943. MS/MS m/z (intensidade relativa): 595 ([M -

H], 20%), 577 (20%), 559 (15%), 551 (5%), 515 (15%), 497 (5%), 423 (5%), 373 (15%), 315 (75%), 297 (70%), 281 (40%), 279 (100%), 269 (5%), 251 (5%), 171 (25%), 155 (15%), 153 (10%), 141 (15%), 139 (10%), 127 (15%).

5 Biomarcador 10

HRAPCI-MS m/z : [M - H], C₄₃H₇₈O₁₀P medido; 785.5329, calcd; 785.5338. MS/MS m/z (intensidade relativa): 758 ([M - H], 100%), 529 (10%), 425 (20%), 273 (73%), 169 (5%), 125 (100%), 97 (5%).

10 Biomarcador 11

HRAPCI-MS m/z : [M - H], C₅H₁₂O₇P medido; 215.0322, calcd; 215.0326. MS/MS m/z (intensidade relativa): 215 ([M - H], 100%), 197 (30%), 171 (40%), 153 (90%), 135 (20%).

Biomarcador 12

15 HRAPCI-MS m/z : [M - H], C₂₅H₅₁NO₉P medido; 540.3337, calcd; 540.3301. MS/MS m/z (intensidade relativa): 540 ([M - H], >1%), 480 (17%), 255 (100%), 242 (>1%), 224 (5%), 168 (>1%), 153 (>1%), 78 (>1%).

Biomarcador 13

20 HRAPCI-MS m/z : [M - H], C₂₇H₅₁NO₉P medido; 564.3313, calcd; 564.3307. MS/MS m/z (intensidade relativa): 564 ([M - H], >1%), 504 (10%), 279 (100%), 242 (>1%), 224 (5%), 168 (>1%), 153 (>1%), 78 (>1%).

Biomarcador 14

25 HRAPCI-MS m/z : [M + H]⁺, C₆H₁₂O₆Na⁺ medido; 203.0531, calcd; 205.0526. MS/MS m/z (intensidade relativa): 203 ([M + H]⁺, 100%), 159 (15%), 115 (23%), 89 (38%), 97 (5%).

Biomarcador 15

HRAPCI-MS m/z : $[M + H]^+$, $C_8H_{13}O_7Na^+$ medido; 245.0637, calcd; 245.0631. MS/MS m/z (intensidade relativa): 245 ($[M + H]^+$, 100%), 227 (5%), 209 (5%), 155 (10%), 125 (15%), 83 (5%).

5 Biomarcador 16

HRAPCI-MS m/z : $[M + H]^+$, $C_{29}H_{49}O_2^+$ medido; 429.3732, calcd; 429.3727. MS/MS m/z (intensidade relativa): 429 ($[M + H]^+$, 1%), 205 (5%), 165 (100%).

Biomarcador 17

10 HRAPCI-MS m/z : $[M + H]^+$, $C_{49}H_{81}NO_8P^+$ medido; 806.5687, calcd; 806.5694. MS/MS m/z (intensidade relativa): 806 ($[M + H]^+$, 21%), 478 (>1%), 237 (>1%), 184 (100%).

Biomarcador 18

15 HRAPCI-MS m/z : $[M + H]^+$, $C_7H_{15}O_6^+$ medido; 195.0881, calcd; 195.0863. MS/MS m/z (intensidade relativa): 195 ($[M + H]^+$, 2%), 177 (>1%), 165 (>1%), 163 (>1%), 138 (100%), 123 (6%).

Biomarcador 19

20 HRAPCI-MS m/z : $[M + H]^+$, $C_{54}H_{100}NO^+$ medido; 858.7594, calcd; 858.7545. MS/MS m/z (intensidade relativa): 858 ($[M + H]^+$, 100%), 576 (10%), 314 (12%), 165 (7%), 151 (10%), 95 (2%).

25 As massas exatas dos biomarcadores foram usadas para deduzir as fórmulas moleculares. Espectrometria de massa tandem nos biomarcadores foi usada para propor as estruturas que estão sumarizadas na Tabela 22. Os biomarcadores seriam derivados de açúcares, fosfolipídios e tocoferóis.

Os dados espectrais MS/MS obtidos para cada um dos biomarcadores de esclerose múltipla foram utilizados para deduzir as suas estruturas. Ao se comparar os padrões de fragmentação MS/MS dos biomarcadores MS **1 - 9** com aqueles do painel CRC (ver pedido co-pendente do requerente PCT/CA 2006/001502; publicado como WO/CA2007/030928 em 22 de março de 2007) uma quantidade de similaridades foi observada. Além dos modos de ionização comuns para ambos os biomarcadores CRC e MS, os seus espectros MS/MS também mostraram sinais devido aos fragmentos de íons correspondentes às entidades de ácido graxo tipo cadeia de fitil, C18:1 ou C18:2 (m/z 281, 279) para todos os biomarcadores detectados bem como as perdas de fragmentos devido a [M-H-CO₂], [M-H-H₂O] e [M-H-CO₂-H₂O]. outra similaridade é que, os espectros MS/MS dos biomarcadores MS **1 - 9** mostraram fragmentos de íons deduzidos como perda do sistema anelar tipo cromo após a divisão da cadeia lateral de fitil [(153 (**1**), 197 (**2**), 225 (**2,3**), 279 (**5,6,7**) e 281 (**8,9**), Tabelas 23 - 31)]. Essas observações levaram à designação de estruturas tipo tocoferol para os biomarcadores **1 - 9**. A(s) perda(s) de água e dióxido de carbono sugerem a presença de livre hidroxil e grupos de ácido carboxílico. As principais diferenças entre biomarcadores MS e os CRC's como observado nos espectros MS/MS são o sistema anelar de cromo aberto e o alongamento em cadeia proposto na posição 1.

A formula molecular de **1** foi determinada como C₂₈H₅₂O₄ por HRAPCI-MS, com três graus de não-saturação. Como indicado acima, os espectros MS/MS de **1** mostraram fragmentos de íons

devido à perda de água (m/z 433), dióxido de carbono (m/z 407) e a presença de cadeia lateral de fitil (m/z 279). O fragmento de íon observado em m/z 153 foi designado como um sistema anelar de ciclohexenil gerado após a perda da cadeia lateral de fitil. Com base nessas deduções a estrutura do metabólito **1** foi designada como mostrado na Tabela 22.

Como indicado acima, os metabólitos **2 - 9** possuem todas as similaridades estruturais com **1** e hidroxilações adicionais e alongamentos de cadeia via ligações de éter com o átomo de oxigênio na posição 1. A unidade anelar de ciclohexenil deixada após a divisão das cadeias laterais de fitil desses biomarcadores deu fragmentos de íons únicos com alguma variação nos graus de não-saturação e no número de hidroxilações. Esses íons observados em m/z 197 para **2**, m/z 225 para **3** e **4**, m/z 279 para **5**, **6** e **8** e m/z 281 para **7** e **9** (Ver Tabelas 23 - 31) foram utilizados para designar os diferentes alongamentos de cadeia de alquil; etil, butil e octil respectivamente com as hidroxilações apropriadas. Em detalhe, esses padrões de fragmentação mostram claramente as diferenças entre cada sistema anelar de ciclohexenil. Para **1** onde não há alongamento de cadeia na posição 1, o fragmento anelar de ciclohexenil resultou quando dividido em C2-C3, gerando a fórmula $C_{10}H_{17}O$ (m/z 153). Em **2** onde a etilação ocorreria na posição 1, e com um grupo hidroxil adicional no anel, a fórmula do fragmento anelar de ciclohexenil mostrou um aumento por entidade C_2H_4O comparado com **1**, assim o fragmento tendo $C_{12}H_{21}O_2$ (m/z 197) como fórmula. Essas previsões estavam de acordo com a observação nos espectros

MS/MS de **2** validando assim as designações estruturais. Em **3** e **4**, o alongamento de cadeia ocorreria com uma unidade de butil (C_4H_9), assim um aumento por entidade C_2H_4 com formula $C_{14}H_{25}O_2$ (m/z 225) observado quando comparado com **2**. Para os biomarcadores **5** - **9** o alongamento da cadeia alcoxi na posição 1 foi por entidade C_8H_{17} . Comparando-se as suas formulas e espectros MS/MS, **7** e **9** ($C_{36}H_{68}O_5$ e $C_{39}H_{68}O_6$) mostraram aspectos similares exceto por um átomo de oxigênio adicional em **9**. Isso foi conseqüentemente designado na cadeia de fitil. Assim para **7** e **9** o fragmento de íon componente do anel de ciclohexenil foi observado em m/z 281 ($C_{18}H_{33}O_2$). Na mesma palheta, os biomarcadores **6** ($C_{36}H_{66}O_5$) e **8** ($C_{36}H_{66}O_6$) mostraram similaridade como **7** e **9**, a única diferença sendo uma não-saturação acrescentada, assim seu fragmento de ciclohexenil foi em m/z 279 ($C_{18}H_{31}O_2$). Um grau adicional de não-saturação em **5** ($C_{36}H_{64}O_5$) comparado com **6** e **8** mas com fragmento anelar m/z 279 ($C_{18}H_{31}O_2$) sugeriu que a não-saturação adicional era na cadeia de fitil. Com base nessas deduções, as estruturas dos metabólitos **2** a **9** foram designadas como mostrado na Tabela 22.

O biomarcador **10** que foi detectado no mesmo modo que **1** - **9** sugeriu uma diferente classe de metabólito com base nos dados da formula molecular FT-ICRMS. A formula obtida, $C_{43}H_{79}O_{10}P$ sugere uma estrutura tipo diacilglicerol-fosfolipídio hidroxilado. A estrutura proposta e os fragmentos MS/MS são dados nas Tabelas 22 e 32 respectivamente.

Os dados MS/MS obtidos nos extratos aquosos de soro no modo negativo com ionização por eletrospray para os biomarcadores **11** - **13** foram individualmente analisados para deduzir as suas estruturas. Os biomarcadores identificados nesse painel estavam com as formulas de C₅H₁₃O₇P, C₂₅H₅₂N₉O₉P, e C₂₇H₅₂N₉O₉P. Os dados MS/MS de **11** (C₅H₁₃O₇P) mostram os fragmentos devido à perda de duas moléculas de água bem como um grupo HPO₃ (Tabela 33), que pode ser designado utilizando-se a estrutura proposta. Descobriu-se que os biomarcadores **12** e **13**, (m/z 541.3415, C₂₅H₅₂N₉O₉P e m/z 565.3391, C₂₇H₅₂N₉O₉P) eram os mesmos que dois biomarcadores de câncer de próstata (ver pedido co-pendente do requerente PCT/CA 2007/000469, depositado em 23 de março de 2007). No modo negativo com ionização por eletrospray (ESI), os íons mais comumente observados são os fosfolipídios ácidos como glicerofosfoinositol, glicerofosfoserina, ácido glicerofosfatídico, e glicerofosfoetanolamina. Mas sob determinadas circunstâncias é possível que as fosfocolinas possam ser detectadas como um adutor de [M + CI] ou [M + acetato/formato] como espécies de íon no modo ESI negativo. Como o procedimento laboratorial das extrações aquosas de ESI envolve o uso de ácido fórmico existe uma grande probabilidade de que esses íons pudessem ser formato aduzido de fosfocolinas. Como resultado da adição do grupo de formato forma um agrupamento neutro de glicerofosfocolina que forma o íon molecular correspondente ([M -H⁺]) quando sujeito a ESI negativo agora que o local de ionização é o grupo fosfatídico. Isso sugere a desprotonização do grupo de

fosfato deixando o íon de fosfato negativamente carregado como o íon matriz. As análises de fragmentação dos biomarcadores **12** e **13** são dadas nas Tabelas 34 e 35.

Os dados MS/MS foram obtidos em extratos orgânicos e aquosos de soro em modo positivo com ESI e APCI para os biomarcadores 14 - 19. Os biomarcadores **14** e **15** (extrato aquoso) foram identificados como adutores de sódio de pequenos metabólitos relacionados com monossacarídeos utilizando suas impressões digitais de fragmento MS/MS (Tabelas 36 e 37), O biomarcador **16** (Tabela 38), (m/z 428.3653, C₂₉H₄₈O₂) de extratos orgânicos foi designado como um derivado de a tocoferol já que os seus espectros MS/MS eram bastante similares àqueles do padrão a tocoferol exceto por um grau adicional de não-saturação. O biomarcador **17** (Tabela 39), (m/z 805.5609, C₄₆H₈₀NO₈P) também de extratos orgânicos de soro foi proposto como Oleyl, eicosapentenóico (EPA), N-metil fosfoetanolamina já que os dados MS/MS mostraram fragmentos de íons para a presença de EPA e grupos de oleyl bem como o N-metil substituiu a espinha dorsal de fosfoetanolamina. Os dados de espectros MS/MS dos metabólitos **18** (Tabela 40) e **19** (Tabela 41) utilizando fonte APCI, foram designados putativamente como biomarcadores derivados de monossacarídeos e esfingolipídios respectivamente.

Exemplo 4: Desenvolvimento de Método Comercial de Alta Resolução

Para análise de rotina de um subconjunto de metabólitos descritos, é desenvolvido um método de análise de alta

resolução. Existem múltiplos tipos de opções de plataformas de análise de custo efetivo atualmente disponíveis dependendo das moléculas sendo detectadas. Esses incluem análises químicas colorimétricas (UV, ou outro comprimento de onda),
5 análises imunosorventes ligadas a enzimas baseadas em anticorpos (ELISAs), análises baseadas em chips e PCR para detecção de ácido nucléico, métodos de detecção de ácido nucléico baseados em cordão, análises químicas de varetas, análises de imagem como imagem por ressonância magnética
10 (MRI), tomografia por emissão de positron (PET) tomografia computadorizada (CT), e vários sistemas baseados em espectrometria de massa.

O método envolve o desenvolvimento de um método MS/MS de alta resolução que é compatível com a atual instrumentação
15 laboratorial e espectrômetros de massa triplo-quadrupolo que estão instalados em vários laboratórios em todo o mundo. Um sistema Q-Trap tm é utilizado para isolar a molécula matriz, fragmentá-la; e então os fragmentos são medidos.

Todas as citações estão aqui incorporadas a título de
20 referencia.

A presente invenção foi descrita em relação a uma ou mais representações. Entretanto, ficará evidente para os especialistas que muitas variações e modificações podem ser feitas sem se afastar do âmbito da invenção como definida nas
25 reivindicações.

Tabela 1: Aspectos de massas exatas diferindo entre pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA e controles ($p < 0,05$).

Massa Detectada	Mode Analise	AVG RR-MS	SEM RR-MS	AVG Normal	SEM Normal	Taxa	P Valor
581.5126	1204	5.573	0.279	3.307	0.250	1.685	6.02E-09
452.3868	1204	3.933	0.137	2.758	0.161	1.426	9.63E-09
496.4157	1204	10.848	0.581	6.751	0.455	1.607	3.72E-08
524.4448	1204	5.474	0.257	3.608	0.241	1.517	7.83E-08
469.3863	1204	5.090	0.204	3.536	0.206	1.439	1.25E-07
580.5089	1204	13.697	0.678	8.725	0.641	1.570	1.26E-07
534.4645	1204	3.935	0.175	2.771	0.144	1.420	1.81E-07
510.3937	1204	6.354	0.265	4.445	0.265	1.429	1.99E-07
552.4784	1204	8.370	0.465	5.140	0.379	1.628	2.64E-07
468.384	1204	18.514	0.778	12.977	0.754	1.427	2.69E-07
506.2853	1201	4.224	0.345	3.261	0.273	1.295	2.95E-07
541.4422	1204	12.488	0.710	7.651	0.568	1.632	4.16E-07
484.3788	1204	8.292	0.379	5.832	0.359	1.422	5.37E-07
450.3729	1204	9.249	0.323	6.881	0.364	1.344	5.51E-07
494.3968	1204	14.347	0.613	10.018	0.645	1.432	5.77E-07
540.4387	1204	36.603	2.086	22.346	1.749	1.638	5.92E-07
522.4313	1204	15.891	0.597	11.438	0.681	1.389	9.00E-07
508.3782	1204	5.343	0.248	3.819	0.212	1.399	1.27E-06
578.4923	1204	41.017	2.169	26.563	2.068	1.544	1.37E-06
466.3656	1204	13.731	0.553	10.077	0.552	1.363	1.46E-06
610.482	1204	9.001	0.477	6.136	0.359	1.467	1.46E-06
536.41	1204	11.063	0.461	7.896	0.469	1.401	1.75E-06
566.454	1204	8.805	0.369	5.967	0.419	1.475	1.81E-06
440.3526	1204	4.439	0.187	3.273	0.180	1.356	1.84E-06
579.4958	1204	16.171	0.852	10.661	0.805	1.517	2.19E-06
480.3473	1204	3.955	0.153	3.030	0.142	1.305	2.27E-06
562.4989	1204	8.091	0.419	7.162	0.349	1.130	2.47E-06
482.3604	1204	5.195	0.241	3.772	0.196	1.377	2.55E-06
512.4079	1204	16.119	0.815	10.772	0.864	1.496	2.64E-06
568.4723	1204	13.768	0.729	8.786	0.743	1.567	3.70E-06
448.3562	1204	10.559	0.375	8.119	0.373	1.301	4.90E-06
569.4769	1204	5.509	0.287	3.508	0.309	1.570	6.73E-06
523.4337	1204	5.325	0.209	3.934	0.237	1.354	8.23E-06
495.4018	1204	4.656	0.199	3.441	0.203	1.353	8.62E-06
550.4602	1204	10.983	0.490	7.791	0.513	1.410	8.79E-06
538.4257	1204	30.014	1.397	21.271	1.294	1.411	9.34E-06
327.0307	1204	7.570	0.224	6.421	0.164	1.179	1.08E-05
513.4116	1204	5.468	0.275	3.821	0.296	1.431	1.18E-05
521.4188	1204	5.877	0.205	4.437	0.265	1.324	1.49E-05
564.513	1204	4.550	0.230	3.320	0.217	1.371	1.52E-05
493.385	1204	3.460	0.129	2.549	0.165	1.357	1.94E-05
467.3711	1204	4.522	0.194	3.431	0.188	1.318	2.01E-05
598.5107	1204	14.432	1.001	8.823	0.842	1.636	2.07E-05
520.4131	1204	16.144	0.600	12.295	0.696	1.313	2.10E-05
590.4585	1204	11.382	0.604	8.041	0.547	1.415	2.17E-05
548.4438	1204	7.502	0.289	5.581	0.347	1.344	2.51E-05
537.4142	1204	4.383	0.178	3.299	0.207	1.329	2.53E-05
596.5053	1202	15.513	0.919	9.864	0.894	1.573	2.78E-05
438.3354	1204	3.474	0.150	2.674	0.147	1.299	3.05E-05
597.5062	1204	64.543	4.659	39.473	3.816	1.635	3.06E-05
564.4396	1204	3.613	0.169	2.625	0.183	1.377	3.32E-05
596.5012	1204	181.033	13.876	108.540	10.921	1.668	3.44E-05
378.9906	1204	4.143	0.107	3.556	0.099	1.165	4.07E-05
492.3832	1204	9.413	0.388	7.222	0.415	1.303	4.33E-05
618.4834	1201	6.333	0.434	3.880	0.406	1.632	4.41E-05
570.4903	1204	4.537	0.344	2.752	0.258	1.649	4.42E-05

597.5068	1202	5.874	0.358	3.833	0.321	1.532	4.66E-05
188.0143	1102	4.309	0.492	2.424	0.354	1.778	0.0001
253.8165	1101	13.068	0.529	11.088	0.490	1.179	0.0001
462.3346	1204	3.673	0.137	2.982	0.148	1.232	0.0001
464.3524	1204	9.234	0.360	7.293	0.403	1.266	0.0001
478.4044	1204	3.745	0.161	2.814	0.173	1.331	0.0001
539.4274	1204	9.897	0.627	6.743	0.574	1.468	0.0001
551.4646	1204	4.024	0.184	2.946	0.193	1.366	0.0001
563.5013	1204	4.904	0.196	3.762	0.208	1.303	0.0001
576.4757	1204	45.791	2.161	33.088	2.440	1.384	0.0001
577.4795	1204	16.958	0.784	12.368	0.894	1.371	0.0001
594.4848	1204	116.663	6.054	80.027	6.363	1.458	0.0001
595.4883	1204	46.584	2.416	32.020	2.556	1.455	0.0001
462.3716	1204	3.016	0.089	2.549	0.120	1.183	0.0002
534.3912	1204	4.631	0.213	3.585	0.213	1.292	0.0002
546.3413	1204	3.789	0.217	2.844	0.150	1.332	0.0002
576.4765	1202	4.474	0.255	3.174	0.267	1.410	0.0002
594.4875	1202	10.060	0.505	7.204	0.579	1.396	0.0002
612.4994	1204	6.141	0.393	4.493	0.288	1.367	0.0002
616.4675	1201	4.908	0.294	3.410	0.291	1.439	0.0003
255.8135	1101	16.977	0.699	14.569	0.623	1.165	0.0005
384.3399	1203	69.859	1.997	62.624	1.789	1.116	0.0005
595.4928	1202	4.276	0.204	3.142	0.244	1.361	0.0006
366.3284	1203	26.455	0.868	23.895	0.747	1.107	0.0007
519.3998	1204	4.316	0.197	3.389	0.235	1.273	0.0007
572.4455	1204	4.831	0.251	3.693	0.223	1.308	0.0007
592.4717	1204	38.481	2.350	27.621	2.399	1.393	0.0007
769.5638	1204	124.642	6.236	106.685	4.871	1.168	0.0007
518.3969	1204	12.360	0.553	9.780	0.625	1.264	0.0008
593.4736	1204	16.057	1.005	11.506	1.011	1.396	0.0008
763.5153	1204	21.461	2.719	12.389	1.529	1.732	0.0008
770.569	1204	56.365	2.587	49.027	2.067	1.150	0.0008
591.4614	1204	3.999	0.218	3.096	0.219	1.292	0.001
476.3869	1204	4.746	0.185	3.852	0.239	1.232	0.0011
502.4054	1204	6.672	0.292	5.301	0.330	1.258	0.0011
716.4323	1204	14.005	0.923	10.954	0.494	1.279	0.0011
381.311	1203	68.023	2.436	59.906	2.515	1.136	0.0014
385.3428	1203	22.370	0.617	20.338	0.543	1.100	0.0017
446.341	1204	13.375	0.593	10.949	0.621	1.222	0.0017
271.8051	1102	6.853	0.380	5.799	0.449	1.182	0.0018
1018.9399	1203	14.299	1.077	10.464	0.789	1.367	0.0018
211.8495	1102	5.945	0.287	5.125	0.303	1.160	0.0019
367.3325	1203	11.717	0.255	10.717	0.271	1.093	0.0019
1254.1311	1203	6.597	0.466	4.773	0.405	1.382	0.002
713.5097	1204	12.498	0.743	10.692	0.559	1.169	0.0021
765.5316	1204	32.360	2.588	24.079	1.770	1.344	0.0022
1016.9279	1203	23.892	2.182	17.413	1.667	1.372	0.0023
257.8106	1101	8.432	0.356	7.358	0.334	1.146	0.0026
532.4503	1204	4.833	0.212	3.972	0.232	1.217	0.0027
546.4298	1204	4.437	0.233	3.508	0.247	1.265	0.0027
1253.1236	1203	8.820	0.595	6.551	0.561	1.346	0.0028
345.8738	1101	5.102	0.275	5.977	0.235	0.854	0.0033
855.6798	1204	5.567	0.503	3.533	0.454	1.576	0.0033
474.3731	1204	4.936	0.232	4.069	0.229	1.213	0.0034
886.5582	1102	7.913	0.483	9.581	0.608	0.826	0.0035
646.5702	1203	7.748	0.465	6.225	0.383	1.245	0.0038
488.2996	1204	5.809	0.309	4.794	0.190	1.212	0.0041
793.5663	1204	55.191	2.714	46.988	2.378	1.175	0.0043
380.3079	1203	231.313	8.275	207.315	8.508	1.116	0.0046
792.555	1204	29.746	2.033	24.379	1.428	1.220	0.0047
202.0453	1101	27.711	2.242	21.457	0.892	1.291	0.0048
448.3194	1204	3.729	0.121	3.241	0.133	1.151	0.0048
791.5488	1204	57.558	4.280	46.668	2.924	1.233	0.0048
490.3676	1204	6.262	0.288	5.209	0.308	1.202	0.0049

382.1084	1101	3.227	0.518	1.965	0.158	1.642	0.0051
468.3577	1201	3.557	0.279	2.792	0.208	1.274	0.0053
504.4188	1204	6.954	0.301	5.648	0.349	1.231	0.0053
376.2759	1203	18.398	0.666	17.053	0.629	1.079	0.0057
378.2921	1203	40.341	1.816	37.340	1.732	1.080	0.0057
634.3951	1204	8.858	0.797	6.233	0.437	1.421	0.0057
712.5074	1204	28.299	1.742	24.760	1.335	1.143	0.0061
702.4175	1204	10.640	0.718	8.121	0.375	1.310	0.0063
781.6001	1204	9.460	0.461	8.087	0.423	1.170	0.0063
745.5643	1204	120.519	6.555	105.213	5.381	1.145	0.0068
741.5302	1204	30.672	2.256	25.435	1.820	1.206	0.007
832.6022	1102	18.856	1.613	22.020	1.676	0.856	0.0071
306.2568	1204	9.978	0.463	8.702	0.360	1.147	0.0072
736.5031	1204	14.415	0.870	12.305	0.672	1.171	0.0075
556.4497	1204	5.617	0.316	5.615	0.346	1.001	0.0076
460.2681	1204	10.495	0.519	8.750	0.386	1.200	0.0078
610.3691	1201	12.407	0.915	9.705	0.850	1.278	0.0081
530.4379	1204	5.260	0.269	4.259	0.279	1.235	0.0085
559.4688	1204	4.738	0.324	4.029	0.291	1.176	0.0085
575.4628	1204	13.125	0.926	9.966	0.854	1.317	0.0085
766.5372	1204	15.044	1.259	12.065	0.926	1.247	0.009
746.5701	1204	52.385	2.663	46.291	2.263	1.132	0.0092
364.3123	1203	5.078	0.151	4.629	0.136	1.097	0.0094
447.3433	1204	4.155	0.228	3.361	0.217	1.236	0.0096
574.4594	1204	33.564	2.435	25.417	2.231	1.321	0.0096
432.3252	1204	6.136	0.165	5.573	0.150	1.101	0.0098
831.5992	1102	43.218	3.967	50.976	4.257	0.848	0.0098
708.4632	1201	2.976	0.180	2.474	0.195	1.203	0.0101
739.5146	1204	22.411	2.380	17.043	1.472	1.315	0.0103
311.7754	1101	5.487	0.325	4.484	0.299	1.224	0.0107
611.3724	1201	4.409	0.327	3.525	0.273	1.251	0.0108
312.231	1204	5.225	0.185	4.654	0.155	1.123	0.0112
794.5718	1204	28.572	1.318	25.149	1.154	1.136	0.0114
446.2525	1204	5.762	0.262	4.871	0.192	1.183	0.0122
737.5045	1204	6.771	0.410	5.827	0.333	1.162	0.0122
558.4649	1204	6.289	0.344	5.208	0.244	1.208	0.0123
243.0719	1101	33.095	2.902	26.746	1.469	1.237	0.0125
296.2357	1204	10.315	0.333	9.220	0.275	1.119	0.0128
218.0192	1101	8.365	0.788	6.159	0.509	1.358	0.0134
574.4635	1202	3.433	0.250	2.672	0.242	1.285	0.0134
743.5461	1204	365.902	20.760	321.870	20.695	1.137	0.0135
379.2957	1203	10.549	0.454	9.864	0.447	1.069	0.0143
273.8743	1101	9.119	0.350	8.331	0.298	1.095	0.0146
747.5761	1204	16.251	0.779	14.555	0.671	1.117	0.0149
263.8453	1101	8.079	0.306	7.317	0.276	1.104	0.0154
474.2846	1204	9.713	0.515	7.933	0.332	1.224	0.0158
290.1737	1204	3.105	0.157	2.605	0.118	1.192	0.0159
377.2801	1203	6.240	0.226	5.860	0.228	1.065	0.0162
495.3322	1201	3.653	0.262	4.284	0.287	0.853	0.0163
730.4535	1204	27.705	1.725	22.138	0.909	1.251	0.0165
244.0559	1101	9.936	0.826	8.100	0.241	1.227	0.0169
267.811	1102	6.583	0.399	5.420	0.385	1.215	0.0169
775.5514	1204	26.705	1.913	22.066	1.818	1.210	0.0169
833.7541	1203	5.373	0.673	8.021	1.021	0.670	0.0169
557.4527	1204	10.976	0.676	8.715	0.561	1.259	0.0175
744.5516	1204	151.209	7.754	135.492	7.998	1.116	0.0176
734.488	1204	15.280	1.078	12.822	0.881	1.192	0.018
551.4976	1203	38.060	4.291	54.579	6.668	0.697	0.0182
689.5083	1204	11.213	0.726	9.921	0.544	1.130	0.0183
314.2461	1204	5.729	0.255	5.145	0.220	1.114	0.0189
743.5475	1203	17.087	1.399	13.178	0.986	1.297	0.019
205.8867	1101	8.505	0.247	7.734	0.228	1.100	0.0192
260.004	1101	5.043	0.421	3.917	0.255	1.288	0.0197
209.8525	1102	4.762	0.278	3.920	0.272	1.215	0.0198

428.3653	1201	5.297	0.338	4.617	0.315	1.147	0.0203
544.3636	1204	4.414	0.247	3.576	0.180	1.234	0.0207
1017.9316	1203	21.209	2.096	15.726	1.093	1.349	0.0209
855.6009	1102	21.610	1.823	26.526	2.217	0.815	0.0215
552.5008	1203	7.495	0.783	10.398	1.173	0.721	0.022
282.2572	1204	168.937	10.620	141.140	7.379	1.197	0.0227
333.9539	1102	4.018	0.340	3.076	0.264	1.306	0.0229
744.55	1203	7.721	0.649	5.952	0.454	1.297	0.0242
502.3165	1204	33.700	1.944	27.434	1.147	1.228	0.0243
693.631	1204	16.868	1.766	12.232	1.297	1.379	0.0248
550.4954	1203	105.271	12.069	147.523	18.043	0.714	0.0249
503.3194	1204	9.409	0.559	7.602	0.307	1.238	0.025
318.1421	1201	8.664	0.503	7.285	0.537	1.189	0.0252
758.4785	1204	68.915	3.462	58.805	2.587	1.172	0.0256
524.296	1201	4.652	0.264	3.922	0.281	1.186	0.0258
269.8081	1102	10.759	0.685	8.876	0.662	1.212	0.026
268.1287	1201	46.799	2.560	40.474	2.525	1.156	0.0265
277.8861	1101	11.485	0.501	12.370	0.526	0.928	0.0268
688.5048	1204	26.803	1.813	23.685	1.393	1.132	0.0269
304.2398	1202	9.267	0.531	8.084	0.527	1.146	0.0272
694.6323	1204	10.428	0.979	7.889	0.727	1.322	0.0272
632.5038	1204	3.332	0.305	2.653	0.213	1.256	0.0277
283.2602	1204	32.186	1.992	27.097	1.398	1.188	0.0278
648.5861	1203	27.564	1.377	24.101	1.204	1.144	0.0279
374.2613	1203	7.381	0.254	6.920	0.250	1.067	0.028
781.5619	1204	10.474	0.737	8.753	0.595	1.197	0.0281
558.3761	1204	4.507	0.282	3.634	0.242	1.240	0.0295
274.1778	1202	44.020	1.999	37.866	1.523	1.163	0.0305
275.1811	1202	6.901	0.302	5.925	0.241	1.165	0.0306
687.4916	1204	30.334	1.910	27.231	1.812	1.114	0.0307
558.4663	1202	40.924	2.515	32.452	2.372	1.261	0.0308
766.5051	1201	3.411	0.211	2.896	0.207	1.178	0.0309
207.8836	1101	6.751	0.210	6.223	0.230	1.085	0.0316
789.5658	1204	10.254	0.434	9.339	0.370	1.098	0.0321
686.4879	1204	72.574	4.856	64.772	4.573	1.120	0.0329
649.5895	1203	13.385	0.671	11.763	0.593	1.138	0.0331
856.6045	1102	10.911	0.876	13.159	1.067	0.829	0.0341
542.3447	1102	6.632	0.354	7.305	0.314	0.908	0.0347
280.2413	1204	143.389	6.365	127.689	5.733	1.123	0.0351
715.5228	1204	22.831	1.767	19.876	1.283	1.149	0.0353
767.5473	1204	204.597	14.465	176.048	11.501	1.162	0.0355
722.479	1201	3.450	0.199	3.002	0.200	1.149	0.0356
265.8424	1101	7.574	0.284	6.876	0.249	1.102	0.0365
296.1601	1201	95.136	5.065	83.281	5.046	1.142	0.0383
328.2393	1202	4.172	0.377	3.300	0.355	1.264	0.0394
249.9677	1102	6.420	0.393	5.792	0.353	1.109	0.0397
768.5525	1204	93.141	5.972	81.499	4.915	1.143	0.0407
281.2447	1204	28.015	1.237	25.049	1.101	1.118	0.0408
560.478	1203	15.556	0.914	12.279	0.877	1.267	0.0412
1251.1042	1203	7.618	0.586	6.046	0.642	1.260	0.0418
333.8302	1101	7.201	0.306	6.569	0.258	1.096	0.0441
742.5366	1204	15.072	1.088	13.383	0.905	1.126	0.0443
256.24	1202	4.238	0.364	3.529	0.339	1.201	0.0449
246.1467	1202	16.897	0.885	14.462	0.560	1.168	0.045
392.294	1204	5.413	0.407	4.474	0.399	1.210	0.0485
552.3273	1201	6.177	0.323	5.319	0.366	1.161	0.0488

Tabela 2: Aspectos de massas exatas diferindo entre pacientes clinicamente diagnosticados com PP-ESCLEROSE MULTIPLA e controles ($p < 0,05$).

Massa Detectada	Mod Analise	AVG PP-MS	SEM PP-MS	AVG Normal	SEM Normal	Taxa	P Valor
188.0143	1102	5.494	0.988	2.424	0.354	2.267	7.38E-08
244.0559	1101	11.378	0.934	8.100	0.241	1.405	1.73E-06
202.0453	1101	29.842	2.721	21.457	0.892	1.391	2.59E-05
218.0371	1102	7.872	0.566	6.067	0.256	1.297	3.72E-05
216.04	1102	23.392	1.656	18.040	0.754	1.297	4.97E-05
243.0719	1101	33.520	3.834	26.746	1.469	1.253	0.0003
273.9985	1102	4.594	0.455	3.181	0.267	1.444	0.0003
218.0192	1101	9.506	1.366	6.159	0.509	1.543	0.0004
226.0688	1102	12.009	1.155	10.686	0.540	1.124	0.0004
290.1737	1204	3.446	0.253	2.605	0.118	1.323	0.0006
278.1494	1201	11.298	1.626	6.249	0.625	1.808	0.0008
260.004	1101	5.873	0.706	3.917	0.255	1.499	0.0014
326.1708	1201	6.913	0.832	4.477	0.371	1.544	0.0017
613.3404	1202	6.307	0.559	5.304	0.302	1.189	0.0045
827.5445	1101	5.066	0.511	4.010	0.235	1.263	0.005
546.3413	1204	3.704	0.305	2.844	0.150	1.303	0.0052
246.1467	1202	17.624	1.405	14.462	0.560	1.219	0.0054
269.132	1201	7.977	0.617	5.987	0.374	1.332	0.006
634.3951	1204	8.465	0.758	6.233	0.437	1.358	0.007
506.4338	1204	3.033	0.356	2.406	0.161	1.260	0.0082
268.1287	1201	53.182	4.401	40.474	2.525	1.314	0.0085
273.8743	1101	8.819	0.350	8.331	0.298	1.059	0.01
1228.1101	1203	12.407	1.879	9.994	0.940	1.241	0.0104
257.8106	1101	8.396	0.392	7.358	0.334	1.141	0.0119
474.2846	1204	9.786	0.712	7.933	0.332	1.234	0.0133
432.2365	1204	3.775	0.254	3.251	0.139	1.161	0.0136
623.5003	1203	8.814	0.720	6.953	0.309	1.268	0.0139
333.9539	1102	4.124	0.515	3.076	0.264	1.341	0.0148
611.3724	1201	5.093	0.575	3.525	0.273	1.445	0.0149
828.5479	1101	2.853	0.300	2.322	0.123	1.229	0.015
282.1444	1201	10.169	0.739	7.891	0.482	1.289	0.0162
622.4973	1203	18.911	1.515	14.995	0.688	1.261	0.0174
296.1601	1201	105.884	8.348	83.281	5.046	1.271	0.0175
488.2996	1204	5.767	0.402	4.794	0.190	1.203	0.021
203.1157	1101	5.032	0.697	4.122	0.337	1.221	0.0222
263.8453	1101	7.812	0.304	7.317	0.276	1.068	0.0228
246.1472	1204	12.531	0.803	10.559	0.477	1.187	0.0248
253.8165	1101	12.096	0.565	11.088	0.490	1.091	0.0257
792.555	1204	27.305	2.818	24.379	1.428	1.120	0.0282
161.1051	1101	4.361	0.462	3.749	0.267	1.163	0.0289
793.4936	1204	38.528	3.782	33.573	1.651	1.148	0.0292
791.5488	1204	52.376	6.009	46.668	2.924	1.122	0.03
517.3141	1201	2.684	0.302	2.994	0.162	0.897	0.0315
610.3691	1201	14.143	1.697	9.705	0.850	1.457	0.0322
310.1758	1201	7.318	0.503	5.609	0.387	1.305	0.0323
217.9124	1101	11.644	0.463	11.018	0.336	1.057	0.0347
446.2525	1204	5.623	0.324	4.871	0.192	1.154	0.0356
328.2393	1202	5.586	1.013	3.300	0.355	1.693	0.0365
318.1421	1201	9.677	0.763	7.285	0.537	1.328	0.0383
274.1778	1202	44.628	3.137	37.866	1.523	1.179	0.0389
297.1634	1201	16.418	1.267	13.359	0.793	1.229	0.0391
831.5992	1102	33.924	6.553	50.976	4.257	0.666	0.0391
275.8713	1101	5.707	0.219	5.459	0.187	1.046	0.0393
819.5831	1204	15.703	1.548	14.148	0.734	1.110	0.0423
460.2681	1204	10.050	0.633	8.750	0.386	1.149	0.0429
506.2853	1201	5.202	0.690	3.261	0.273	1.595	0.0431
832.6022	1102	15.107	2.641	22.020	1.676	0.686	0.0439

899.5871	1102	7.493	1.294	10.990	0.852	0.682	0.0462
328.2415	1204	4.683	0.491	3.818	0.259	1.227	0.0465
503.3194	1204	8.986	0.646	7.602	0.307	1.182	0.0475

Tabela 3: Aspectos de massas exatas diferindo entre pacientes clinicamente diagnosticados com SP-ESCLEROSE MULRIPLA e controles ($p < 0,05$).

Massa Detectada	Modo Analise	AVG SPMS	SEM SPMS	AVG Normal	SEM Normal	Taxa	P Valor
428.3653	1201	9.177	0.839	4.617	0.315	1.988	2.84E-05
590.4964	1204	3.690	0.441	5.275	0.443	0.700	0.0003
597.5068	1202	2.135	0.223	3.833	0.321	0.557	0.0003
596.5053	1202	5.345	0.487	9.864	0.894	0.542	0.0005
493.385	1204	1.599	0.143	2.549	0.165	0.627	0.001
594.4875	1202	4.484	0.610	7.204	0.579	0.622	0.0014
763.5153	1204	19.590	3.550	12.389	1.529	1.581	0.0016
764.5196	1204	8.495	1.885	4.784	0.817	1.776	0.0017
194.0803	1203	3.200	0.530	10.851	1.415	0.295	0.0019
872.6715	1204	4.860	0.498	2.578	0.305	1.885	0.0019
597.5062	1204	18.785	1.588	39.473	3.816	0.476	0.0022
616.4675	1201	2.340	0.315	3.410	0.291	0.686	0.0023
495.4018	1204	2.381	0.174	3.441	0.203	0.692	0.0025
595.4928	1202	2.005	0.277	3.142	0.244	0.638	0.0025
523.4337	1204	2.645	0.225	3.934	0.237	0.672	0.0026
598.5107	1204	4.542	0.376	8.823	0.842	0.515	0.0028
596.5012	1204	50.842	4.367	108.540	10.921	0.468	0.003
618.4834	1201	2.583	0.254	3.880	0.406	0.666	0.0032
610.5204	1204	7.767	0.828	12.405	1.447	0.626	0.0033
539.4274	1204	4.835	0.723	6.743	0.574	0.717	0.0037
791.5488	1204	52.523	5.677	46.668	2.924	1.125	0.0038
577.4795	1204	7.187	0.718	12.368	0.894	0.581	0.0041
578.4923	1204	15.340	1.107	26.563	2.068	0.578	0.0042
821.5288	1204	17.973	1.220	15.743	0.732	1.142	0.0043
792.555	1204	27.350	2.825	24.379	1.428	1.122	0.0046
576.4757	1204	19.011	1.969	33.088	2.440	0.575	0.0047
490.3676	1204	3.541	0.400	5.209	0.308	0.680	0.0048
594.4848	1204	43.087	5.319	80.027	6.363	0.538	0.0048
579.4958	1204	6.320	0.458	10.661	0.805	0.593	0.0049
793.4936	1204	37.612	3.233	33.573	1.651	1.120	0.0049
595.4883	1204	17.967	2.221	32.020	2.556	0.561	0.0051
492.3832	1204	4.994	0.446	7.222	0.415	0.692	0.0054
851.5686	1102	6.306	0.461	9.813	0.818	0.643	0.0056
541.4422	1204	4.920	0.418	7.651	0.568	0.643	0.0068
466.3656	1204	7.059	0.607	10.077	0.552	0.700	0.0069
550.4602	1204	5.085	0.560	7.791	0.513	0.653	0.007
606.4872	1204	4.658	0.508	6.560	0.561	0.710	0.0072
806.5643	1201	27.948	1.637	18.717	0.860	1.493	0.0075
522.4313	1204	7.993	0.637	11.438	0.681	0.699	0.0076
551.4646	1204	1.920	0.203	2.946	0.193	0.652	0.0078
495.3321	1101	10.510	0.594	11.115	0.423	0.946	0.0081
440.3526	1204	2.306	0.202	3.273	0.180	0.705	0.0083
558.4663	1202	3.020	0.486	4.029	0.291	0.749	0.0084
467.3711	1204	2.462	0.223	3.431	0.188	0.718	0.009
519.3322	1101	5.123	0.498	6.008	0.350	0.853	0.009
520.4131	1204	8.374	0.748	12.295	0.696	0.681	0.009
548.4438	1204	3.745	0.372	5.581	0.347	0.671	0.0091
805.5609	1201	55.027	3.212	36.921	1.704	1.490	0.0093
468.3577	1201	5.153	0.520	2.792	0.208	1.846	0.0094
538.4257	1204	14.296	1.804	21.271	1.294	0.672	0.0094
464.3524	1204	5.162	0.501	7.293	0.403	0.708	0.0097
542.3447	1102	4.282	0.293	7.305	0.314	0.586	0.0098
446.341	1204	7.886	0.859	10.949	0.621	0.720	0.01
513.4116	1204	2.379	0.211	3.821	0.296	0.623	0.0107
540.4387	1204	14.521	1.256	22.346	1.749	0.650	0.0108
202.0453	1101	24.111	1.347	21.457	0.892	1.124	0.0109
328.2415	1204	4.988	0.862	3.818	0.259	1.306	0.0109
819.5831	1204	15.250	1.244	14.148	0.734	1.078	0.0112

569.3687	1102	4.492	0.482	7.792	0.345	0.576	0.0117
568.4723	1204	5.475	0.537	8.786	0.743	0.623	0.0123
518.3969	1204	6.830	0.808	9.780	0.625	0.698	0.0125
828.5477	1201	7.801	0.619	5.137	0.244	1.519	0.0126
494.3968	1204	6.860	0.516	10.018	0.645	0.685	0.0129
576.4765	1202	2.269	0.250	3.174	0.267	0.715	0.0129
249.9677	1102	5.069	0.455	5.792	0.353	0.875	0.0143
468.384	1204	9.354	0.797	12.977	0.754	0.721	0.0147
382.1084	1101	2.573	0.251	1.965	0.158	1.309	0.015
566.454	1204	3.969	0.446	5.967	0.419	0.665	0.0154
484.3788	1204	4.070	0.305	5.832	0.359	0.698	0.0157
512.4079	1204	6.864	0.551	10.772	0.864	0.637	0.0157
610.482	1204	4.242	0.241	6.136	0.359	0.691	0.0159
537.4142	1204	2.263	0.275	3.299	0.207	0.686	0.0167
720.4696	1204	6.131	0.514	4.968	0.257	1.234	0.0167
580.5089	1204	5.730	0.402	8.725	0.641	0.657	0.017
855.6798	1204	5.942	0.996	3.533	0.454	1.682	0.017
448.3194	1204	4.225	0.221	3.241	0.133	1.304	0.0177
508.3782	1204	2.805	0.263	3.819	0.212	0.735	0.0178
438.3354	1204	2.071	0.176	2.674	0.147	0.774	0.0181
574.4594	1204	15.435	2.101	25.417	2.231	0.607	0.0187
613.3404	1202	5.155	0.432	5.304	0.302	0.972	0.0189
482.3604	1204	2.926	0.227	3.772	0.196	0.776	0.019
827.5446	1201	15.396	1.216	9.932	0.505	1.550	0.0191
564.4396	1204	1.877	0.175	2.625	0.183	0.715	0.0192
448.3562	1204	6.275	0.562	8.119	0.373	0.773	0.0194
541.3415	1102	15.111	1.031	25.470	1.129	0.593	0.0203
622.4973	1203	20.247	1.598	14.995	0.688	1.350	0.0219
311.7754	1101	4.688	0.288	4.484	0.299	1.045	0.022
385.3428	1203	21.477	0.879	20.338	0.543	1.056	0.022
574.4635	1202	1.995	0.279	2.672	0.242	0.747	0.0231
566.3431	1102	4.439	0.519	7.334	0.380	0.605	0.024
521.3478	1101	3.649	0.287	4.014	0.207	0.909	0.0244
328.2393	1202	6.800	1.193	3.300	0.355	2.061	0.0248
480.3473	1204	2.492	0.216	3.030	0.142	0.823	0.0249
253.8165	1101	10.790	0.555	11.088	0.490	0.973	0.025
510.3937	1204	3.222	0.237	4.445	0.265	0.725	0.0251
1228.1101	1203	8.624	1.735	9.994	0.940	0.863	0.0253
565.3391	1102	14.619	1.846	24.344	1.318	0.601	0.0256
593.4736	1204	7.260	0.952	11.506	1.011	0.631	0.0256
519.3998	1204	2.331	0.340	3.389	0.235	0.688	0.0265
886.5582	1102	5.104	0.302	9.581	0.608	0.533	0.0267
694.6323	1204	12.155	1.212	7.889	0.727	1.541	0.0283
820.589	1204	9.217	0.740	8.675	0.401	1.062	0.0291
384.3399	1203	65.198	3.300	62.624	1.789	1.041	0.0303
546.4298	1204	2.524	0.327	3.508	0.247	0.719	0.0305
766.5372	1204	13.388	1.664	12.065	0.926	1.110	0.0308
469.3863	1204	2.523	0.248	3.536	0.206	0.714	0.0312
312.231	1204	5.656	0.280	4.654	0.155	1.215	0.0313
592.4717	1204	17.304	2.411	27.621	2.399	0.626	0.0313
541.3141	1201	2.734	0.234	2.835	0.227	0.964	0.0315
474.3731	1204	3.158	0.377	4.069	0.229	0.776	0.0326
575.4628	1204	6.499	0.860	9.966	0.854	0.652	0.0329
723.6395	1204	9.645	0.666	6.930	0.437	1.392	0.0333
244.0559	1101	9.067	0.491	8.100	0.241	1.119	0.0335
246.1468	1201	6.273	0.755	4.636	0.356	1.353	0.0339
765.5316	1204	26.162	3.135	24.079	1.770	1.087	0.0342
521.4188	1204	3.362	0.267	4.437	0.265	0.758	0.0343
534.3912	1204	2.755	0.256	3.585	0.213	0.769	0.0346
569.4769	1204	2.292	0.255	3.508	0.309	0.653	0.0349
523.3637	1101	2.894	0.313	3.422	0.124	0.846	0.0357
243.0719	1101	24.190	1.697	26.746	1.469	0.904	0.0366
255.8135	1101	14.393	0.624	14.569	0.623	0.988	0.0374
536.41	1204	6.261	0.609	7.896	0.469	0.793	0.0387

541.3141	1101	5.759	0.624	6.840	0.414	0.842	0.0414
768.5468	1102	1.679	0.306	3.219	0.321	0.522	0.0415
590.4585	1204	5.278	0.564	2.834	0.368	1.862	0.0421
684.6037	1203	4.261	0.453	3.097	0.392	1.376	0.0431
852.5724	1102	3.428	0.268	5.434	0.416	0.631	0.0436
552.4784	1204	16.345	1.998	22.583	1.626	0.724	0.0454
560.4821	1204	5.721	0.595	8.041	0.547	0.712	0.049

Tabela 4: Aspectos de massas exatas diferindo entre pacientes clinicamente diagnosticados com SP-ESCLEROSE MULTIPLA e pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA ($p < 0,05$).

Massa Detectada	Modo Analise	AVG SP-MS	SEM SP-MS	AVG RR-MS	SEM RR-MS	Taxa	P Valor
452.3868	1204	2.163	0.154	3.906	0.137	0.554	4.29E-11
580.5089	1204	5.730	0.402	13.528	0.711	0.424	1.98E-10
578.4923	1204	15.340	1.107	40.496	2.263	0.379	2.21E-10
493.385	1204	1.599	0.143	3.412	0.131	0.469	2.85E-10
523.4337	1204	2.645	0.225	5.249	0.219	0.504	3.26E-10
522.4313	1204	7.993	0.637	15.695	0.623	0.509	3.42E-10
512.4079	1204	6.864	0.551	15.906	0.838	0.432	4.59E-10
579.4958	1204	6.320	0.458	15.978	0.888	0.396	5.47E-10
494.3968	1204	6.860	0.516	14.131	0.626	0.485	6.51E-10
495.4018	1204	2.381	0.174	4.575	0.202	0.521	8.69E-10
484.3788	1204	4.070	0.305	8.180	0.389	0.497	1.00E-09
513.4116	1204	2.379	0.211	5.401	0.281	0.440	1.14E-09
596.5053	1202	5.345	0.487	15.297	0.951	0.349	1.54E-09
581.5126	1204	2.422	0.183	5.487	0.296	0.441	1.69E-09
466.3656	1204	7.059	0.607	13.494	0.566	0.523	1.72E-09
550.4602	1204	5.085	0.560	10.852	0.521	0.469	1.85E-09
510.3937	1204	3.222	0.237	6.276	0.278	0.513	2.63E-09
468.384	1204	9.354	0.797	18.294	0.792	0.511	2.96E-09
469.3863	1204	2.523	0.248	5.002	0.209	0.504	4.28E-09
597.5068	1202	2.135	0.223	5.788	0.369	0.369	4.59E-09
440.3526	1204	2.306	0.202	4.382	0.192	0.526	5.93E-09
568.4723	1204	5.475	0.537	13.607	0.761	0.402	6.09E-09
618.4834	1201	2.583	0.254	6.236	0.449	0.414	9.48E-09
577.4795	1204	7.187	0.718	16.759	0.829	0.429	1.26E-08
524.4448	1204	2.878	0.241	5.382	0.265	0.535	1.34E-08
450.3729	1204	5.537	0.435	9.090	0.331	0.609	1.38E-08
594.4875	1202	4.484	0.610	9.946	0.526	0.451	1.40E-08
551.4646	1204	1.920	0.203	3.993	0.192	0.481	1.71E-08
566.454	1204	3.969	0.446	8.691	0.393	0.457	1.85E-08
552.4784	1204	3.804	0.378	8.282	0.478	0.459	1.89E-08
598.5107	1204	4.542	0.376	14.230	1.030	0.319	1.97E-08
576.4757	1204	19.011	1.969	45.354	2.261	0.419	2.02E-08
548.4438	1204	3.745	0.372	7.407	0.309	0.506	2.90E-08
448.3562	1204	6.275	0.562	10.433	0.390	0.601	3.15E-08
569.4769	1204	2.292	0.255	5.444	0.298	0.421	3.44E-08
520.4131	1204	8.374	0.748	15.943	0.634	0.525	3.59E-08
467.3711	1204	2.462	0.223	4.437	0.193	0.555	3.62E-08
597.5062	1204	18.785	1.588	63.633	4.798	0.295	4.01E-08
508.3782	1204	2.805	0.263	5.241	0.265	0.535	4.46E-08
564.4396	1204	1.877	0.175	3.584	0.173	0.524	4.64E-08
521.4188	1204	3.362	0.267	5.796	0.222	0.580	4.75E-08
541.4422	1204	4.920	0.418	12.302	0.734	0.400	5.43E-08
496.4157	1204	5.182	0.354	10.685	0.591	0.485	5.52E-08
492.3832	1204	4.994	0.446	9.311	0.399	0.536	5.78E-08
594.4848	1204	43.087	5.319	115.274	6.359	0.374	5.81E-08
537.4142	1204	2.263	0.275	4.317	0.185	0.524	5.85E-08
536.41	1204	6.261	0.609	10.884	0.483	0.575	6.25E-08
540.4387	1204	14.521	1.256	36.081	2.150	0.402	6.32E-08
595.4883	1204	17.967	2.221	46.028	2.536	0.390	6.43E-08
595.4928	1202	2.005	0.277	4.218	0.215	0.475	6.44E-08
616.4675	1201	2.340	0.315	4.851	0.305	0.482	7.05E-08
482.3604	1204	2.926	0.227	5.143	0.245	0.569	7.54E-08
596.5012	1204	50.842	4.367	178.485	14.249	0.285	7.94E-08

610.482	1204	4.242	0.241	8.903	0.494	0.476	1.17E-07
464.3524	1204	5.162	0.501	9.142	0.365	0.565	1.72E-07
480.3473	1204	2.492	0.216	3.911	0.157	0.637	1.78E-07
438.3354	1204	2.071	0.176	3.426	0.150	0.604	2.41E-07
539.4274	1204	4.835	0.723	9.733	0.636	0.497	2.43E-07
576.4765	1202	2.269	0.250	4.415	0.265	0.514	3.05E-07
538.4257	1204	14.296	1.804	29.559	1.464	0.484	3.34E-07
562.4989	1204	7.595	0.589	12.437	0.512	0.611	3.83E-07
590.4585	1204	5.721	0.595	11.249	0.631	0.509	4.39E-07
563.5013	1204	2.892	0.258	4.830	0.203	0.599	5.17E-07
478.4044	1204	2.256	0.210	3.682	0.161	0.613	5.30E-07
518.3969	1204	6.830	0.808	12.262	0.569	0.557	1.07E-06
462.3716	1204	1.914	0.187	3.007	0.090	0.636	1.33E-06
446.341	1204	7.886	0.859	13.291	0.599	0.593	2.02E-06
476.3869	1204	3.097	0.261	4.685	0.186	0.661	2.08E-06
519.3998	1204	2.331	0.340	4.275	0.202	0.545	2.45E-06
593.4736	1204	7.260	0.952	15.915	1.032	0.456	2.57E-06
592.4717	1204	17.304	2.411	38.114	2.424	0.454	2.82E-06
570.4903	1204	1.853	0.317	4.480	0.352	0.414	3.57E-06
534.3912	1204	2.755	0.256	4.595	0.215	0.600	3.63E-06
534.4645	1204	2.436	0.202	3.904	0.180	0.624	4.64E-06
532.4503	1204	3.116	0.284	4.752	0.228	0.656	6.03E-06
490.3676	1204	3.541	0.400	6.198	0.296	0.571	7.12E-06
462.3346	1204	2.328	0.276	3.632	0.138	0.641	1.43E-05
502.4054	1204	4.125	0.456	6.631	0.298	0.622	1.47E-05
591.4614	1204	2.320	0.217	3.990	0.220	0.582	1.63E-05
574.4594	1204	15.435	2.101	32.679	2.206	0.472	2.00E-05
546.4298	1204	2.524	0.327	4.374	0.245	0.577	2.51E-05
504.4188	1204	4.556	0.423	6.780	0.309	0.672	3.45E-05
575.4628	1204	6.499	0.860	12.808	0.831	0.507	3.95E-05
572.4455	1204	2.656	0.324	4.775	0.263	0.556	4.64E-05
574.4635	1202	1.995	0.279	3.453	0.242	0.578	4.77E-05
327.0307	1204	6.113	0.237	7.511	0.224	0.814	0.0001
447.3433	1204	2.679	0.300	4.068	0.211	0.658	0.0001
474.3731	1204	3.158	0.377	4.916	0.233	0.642	0.0001
530.4379	1204	3.465	0.344	5.085	0.240	0.681	0.0001
558.4649	1204	22.470	2.918	39.813	2.242	0.564	0.0001
558.4663	1202	3.020	0.486	4.836	0.312	0.624	0.0001
559.4688	1204	8.680	1.100	15.071	0.830	0.576	0.0001
561.4863	1204	6.581	0.759	9.904	0.461	0.664	0.0001
560.4821	1204	16.345	1.998	24.793	1.209	0.659	0.0002
564.513	1204	2.848	0.261	4.456	0.242	0.639	0.0002
612.4994	1204	3.494	0.237	6.110	0.396	0.572	0.0002
532.1851	1204	1.780	0.243	1.088	0.050	1.636	0.0003
506.4338	1204	2.504	0.192	3.502	0.168	0.715	0.0004
610.5204	1204	7.767	0.828	13.914	1.696	0.558	0.0005
556.4497	1204	6.304	0.714	10.754	0.704	0.586	0.0013
590.4964	1204	4.097	0.371	3.690	0.441	1.110	0.0023
821.5288	1204	17.973	1.220	15.703	0.731	1.145	0.0026
557.4527	1204	2.788	0.293	4.409	0.298	0.632	0.004
606.4872	1204	4.658	0.508	6.362	0.467	0.732	0.0041
340.2407	1204	6.645	0.655	5.152	0.169	1.290	0.0042
851.5686	1102	6.306	0.461	9.698	1.102	0.650	0.0046
886.7896	1203	5.463	1.422	4.340	0.882	1.259	0.0075
378.9906	1204	3.602	0.183	4.124	0.106	0.873	0.0121
852.5724	1102	3.428	0.268	5.055	0.553	0.678	0.0135
194.0803	1203	3.200	0.530	9.406	1.860	0.340	0.0144
834.5963	1201	7.969	0.614	5.250	0.377	1.518	0.0154
264.9759	1204	6.124	0.234	6.909	0.130	0.886	0.0158
872.6715	1204	4.860	0.498	2.907	0.376	1.671	0.0173
477.3218	1201	6.130	0.392	3.865	0.260	1.586	0.0183
551.4991	1201	2.961	0.530	1.953	0.210	1.516	0.0199
833.5931	1201	14.601	1.100	9.580	0.695	1.524	0.0221

539.4286	1204	1.364	0.195	1.714	0.365	0.795	0.0222
428.3653	1201	9.177	0.839	5.455	0.349	1.682	0.024
634.3951	1204	5.491	0.664	8.401	0.739	0.654	0.0305
662.4267	1204	4.861	0.451	6.334	0.360	0.768	0.0305
274.1777	1203	1.377	0.177	2.279	0.299	0.604	0.0311
835.6094	1201	5.680	0.531	3.714	0.244	1.529	0.0314
780.5303	1204	7.194	0.535	9.693	0.351	0.742	0.033
793.4936	1204	37.612	3.233	35.440	1.943	1.061	0.0353
368.1656	1102	1.679	0.306	3.982	0.611	0.422	0.0354
646.5702	1203	6.529	0.770	7.797	0.471	0.837	0.0375
632.5038	1204	2.055	0.470	3.021	0.265	0.680	0.0379
729.5727	1204	6.518	0.512	9.419	0.497	0.692	0.0397
806.5643	1201	27.948	1.637	19.725	1.161	1.417	0.0444
786.51	1204	31.030	2.459	41.726	1.808	0.744	0.0451
805.5609	1201	55.027	3.212	38.808	2.258	1.418	0.0463
541.3141	1201	2.734	0.234	2.773	0.153	0.986	0.0464
856.6045	1102	7.004	0.557	11.014	0.891	0.636	0.0464
366.3284	1203	21.097	1.078	26.496	0.868	0.796	0.0474
501.3217	1201	5.313	0.419	3.495	0.214	1.520	0.0498

Tabela 5: Aspectos de massas exatas diferindo entre pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA e pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA ($p < 0,05$).

Massa Detectada	Modo Analise	AVG RR-SP	SEM RR-SP	AVG RR-MS	SEM RR-MS	Taxa	P Valor
580.5089	1204	7.612	0.633	13.528	0.711	0.563	2.52E-15
452.3868	1204	2.747	0.171	3.906	0.137	0.703	6.69E-15
522.4313	1204	10.338	0.808	15.695	0.623	0.659	8.43E-15
578.4923	1204	22.148	2.145	40.496	2.263	0.547	9.92E-15
450.3729	1204	6.629	0.358	9.090	0.331	0.729	1.01E-14
579.4958	1204	8.772	0.838	15.978	0.888	0.549	1.08E-14
581.5126	1204	3.136	0.254	5.487	0.296	0.571	1.80E-14
484.3788	1204	5.246	0.379	8.180	0.389	0.641	1.89E-14
466.3656	1204	9.116	0.702	13.494	0.566	0.676	2.23E-14
494.3968	1204	9.307	0.747	14.131	0.626	0.659	3.02E-14
550.4602	1204	6.431	0.504	10.852	0.521	0.593	3.96E-14
523.4337	1204	3.432	0.263	5.249	0.219	0.654	4.34E-14
510.3937	1204	4.078	0.340	6.276	0.278	0.650	5.04E-14
495.4018	1204	2.979	0.244	4.575	0.202	0.651	8.95E-14
512.4079	1204	9.451	0.830	15.906	0.838	0.594	2.38E-13
448.3562	1204	7.324	0.439	10.433	0.390	0.702	3.03E-13
552.4784	1204	4.480	0.334	8.282	0.478	0.541	4.73E-13
524.4448	1204	3.500	0.239	5.382	0.265	0.650	5.83E-13
536.41	1204	7.097	0.572	10.884	0.483	0.652	6.16E-13
568.4723	1204	7.427	0.835	13.607	0.761	0.546	9.45E-13
577.4795	1204	10.116	1.038	16.759	0.829	0.604	9.63E-13
576.4757	1204	26.727	2.897	45.354	2.261	0.589	1.30E-12
467.3711	1204	3.093	0.231	4.437	0.193	0.697	1.48E-12
468.384	1204	12.450	0.935	18.294	0.792	0.681	1.56E-12
493.385	1204	2.195	0.216	3.412	0.131	0.643	1.71E-12
513.4116	1204	3.325	0.286	5.401	0.281	0.616	1.91E-12
521.4188	1204	3.983	0.338	5.796	0.222	0.687	2.15E-12
596.5053	1202	7.401	1.039	15.297	0.951	0.484	2.15E-12
594.4875	1202	5.256	0.642	9.946	0.526	0.528	3.39E-12
537.4142	1204	2.863	0.247	4.317	0.185	0.663	4.81E-12
548.4438	1204	4.947	0.496	7.407	0.309	0.668	5.93E-12
469.3863	1204	3.607	0.253	5.002	0.209	0.721	7.00E-12
440.3526	1204	3.040	0.235	4.382	0.192	0.694	7.60E-12
551.4646	1204	2.450	0.191	3.993	0.192	0.614	8.25E-12
597.5068	1202	2.933	0.380	5.788	0.369	0.507	9.90E-12
569.4769	1204	2.998	0.330	5.444	0.298	0.551	1.02E-11
520.4131	1204	11.310	0.945	15.943	0.634	0.709	1.03E-11
566.454	1204	5.597	0.588	8.691	0.393	0.644	1.22E-11
492.3832	1204	6.447	0.555	9.311	0.399	0.692	1.26E-11
598.5107	1204	7.070	0.979	14.230	1.030	0.497	1.80E-11
595.4883	1204	25.969	3.279	46.028	2.536	0.564	1.93E-11
595.4928	1202	2.356	0.274	4.218	0.215	0.558	2.23E-11
594.4848	1204	65.843	8.436	115.274	6.359	0.571	2.35E-11
591.4614	1204	2.460	0.213	3.990	0.220	0.617	2.90E-11
482.3604	1204	3.414	0.245	5.143	0.245	0.664	3.32E-11
576.4765	1202	2.471	0.241	4.415	0.265	0.560	3.37E-11
476.3869	1204	3.426	0.183	4.685	0.186	0.731	3.85E-11
496.4157	1204	6.968	0.586	10.685	0.591	0.652	4.23E-11
508.3782	1204	3.587	0.251	5.241	0.265	0.684	4.43E-11
464.3524	1204	6.563	0.496	9.142	0.365	0.718	5.30E-11
618.4834	1201	2.975	0.365	6.236	0.449	0.477	7.22E-11
590.4585	1204	6.938	0.556	11.249	0.631	0.617	7.43E-11
597.5062	1204	32.711	4.840	63.633	4.798	0.514	8.79E-11
438.3354	1204	2.443	0.185	3.426	0.150	0.713	1.03E-10

541.4422	1204	7.441	0.963	12.302	0.734	0.605	1.26E-10
596.5012	1204	89.261	13.368	178.485	14.249	0.500	1.62E-10
540.4387	1204	21.969	2.791	36.081	2.150	0.609	1.82E-10
564.4396	1204	2.322	0.202	3.584	0.173	0.648	2.11E-10
538.4257	1204	19.272	2.025	29.559	1.464	0.652	2.93E-10
592.4717	1204	21.832	2.186	38.114	2.424	0.573	3.20E-10
593.4736	1204	8.928	0.908	15.915	1.032	0.561	3.21E-10
539.4274	1204	5.471	0.803	9.733	0.636	0.562	4.48E-10
534.3912	1204	3.038	0.259	4.595	0.215	0.661	5.76E-10
518.3969	1204	8.400	0.712	12.262	0.569	0.685	6.53E-10
532.4503	1204	3.489	0.190	4.752	0.228	0.734	7.60E-10
610.482	1204	5.842	0.532	8.903	0.494	0.656	8.00E-10
616.4675	1201	2.688	0.263	4.851	0.305	0.554	8.68E-10
462.3346	1204	2.692	0.199	3.632	0.138	0.741	9.35E-10
480.3473	1204	2.852	0.191	3.911	0.157	0.729	1.26E-09
446.341	1204	9.664	0.647	13.291	0.599	0.727	2.74E-09
504.4188	1204	4.955	0.270	6.780	0.309	0.731	3.65E-09
478.4044	1204	2.730	0.154	3.682	0.161	0.742	5.27E-09
570.4903	1204	2.348	0.203	4.480	0.352	0.524	6.68E-09
560.4821	1204	17.670	1.056	24.793	1.209	0.713	1.21E-08
502.4054	1204	4.726	0.317	6.631	0.298	0.713	1.51E-08
561.4863	1204	7.248	0.403	9.904	0.461	0.732	1.82E-08
490.3676	1204	4.358	0.414	6.198	0.296	0.703	2.12E-08
574.4594	1204	19.303	2.070	32.679	2.206	0.591	2.38E-08
575.4628	1204	7.733	0.793	12.808	0.831	0.604	3.58E-08
546.4298	1204	3.032	0.284	4.374	0.245	0.693	4.07E-08
574.4635	1202	1.927	0.171	3.453	0.242	0.558	4.32E-08
519.3998	1204	3.134	0.264	4.275	0.202	0.733	6.07E-08
572.4455	1204	3.261	0.227	4.775	0.263	0.683	8.21E-08
506.4338	1204	2.578	0.156	3.502	0.168	0.736	1.86E-07
474.3731	1204	3.602	0.287	4.916	0.233	0.733	6.45E-07
558.4663	1202	2.842	0.237	4.836	0.312	0.588	8.38E-07
559.4688	1204	10.587	0.932	15.071	0.830	0.703	9.35E-07
447.3433	1204	2.967	0.213	4.068	0.211	0.729	1.19E-06
562.4989	1204	9.973	0.554	12.437	0.512	0.802	1.25E-06
558.4649	1204	27.632	2.484	39.813	2.242	0.694	1.66E-06
534.4645	1204	3.046	0.155	3.904	0.180	0.780	1.89E-06
556.4497	1204	7.612	0.401	10.976	0.668	0.694	2.99E-06
557.4527	1204	3.388	0.213	4.409	0.298	0.769	6.92E-06
563.5013	1204	3.903	0.201	4.830	0.203	0.808	1.74E-05
530.4379	1204	4.240	0.273	5.085	0.240	0.834	0.0001
590.4964	1204	4.097	0.371	4.965	0.456	0.825	0.0003
784.6228	1204	19.037	1.831	10.803	1.101	1.762	0.0004
612.4994	1204	4.706	0.316	6.110	0.396	0.770	0.0005
327.0307	1204	7.030	0.236	7.511	0.224	0.936	0.0012
462.3716	1204	2.793	0.143	3.007	0.090	0.929	0.0012
783.6174	1204	30.598	3.318	16.139	1.805	1.896	0.0014
816.5159	1204	8.856	0.270	8.243	0.279	1.074	0.0027
560.478	1203	6.582	0.404	8.188	0.375	0.804	0.0031
244.2189	1203	6.901	0.266	7.322	0.161	0.943	0.0034
333.9539	1102	3.572	0.276	3.748	0.334	0.953	0.0047
744.55	1203	6.217	0.552	7.484	0.600	0.831	0.0079
747.5121	1204	54.149	2.246	45.567	2.452	1.188	0.0096
564.513	1204	4.140	0.278	4.456	0.242	0.929	0.0099
779.5828	1204	20.561	1.093	23.925	1.363	0.859	0.01
832.5211	1204	6.584	0.407	5.016	0.421	1.313	0.0101
743.5475	1203	14.077	1.093	16.578	1.335	0.849	0.0102
260.2137	1203	5.339	0.154	5.622	0.119	0.950	0.0106
828.5477	1201	5.936	0.361	5.534	0.275	1.073	0.0132
246.2345	1203	7.833	0.456	8.467	0.280	0.925	0.0143
584.2641	1202	4.241	0.433	5.003	0.562	0.848	0.015
821.5288	1204	18.114	1.077	15.703	0.731	1.154	0.0151
216.1877	1203	7.189	0.385	7.496	0.290	0.959	0.0166
831.5758	1201	16.234	0.935	16.394	0.762	0.990	0.017

239.939	1102	4.791	0.275	4.879	0.341	0.982	0.0174
830.5634	1201	5.708	0.313	5.574	0.235	1.024	0.0198
726.5438	1204	5.481	0.552	7.236	0.574	0.757	0.0201
214.1721	1203	9.114	0.523	9.867	0.358	0.924	0.0206
823.5427	1204	9.742	0.414	8.824	0.338	1.104	0.0242
200.1566	1203	7.319	0.271	7.980	0.158	0.917	0.0251
610.5204	1204	12.409	1.532	13.914	1.696	0.892	0.0258
839.6019	1202	7.634	0.269	8.499	0.363	0.898	0.0264
277.8861	1101	13.450	0.560	11.133	0.491	1.208	0.0276
303.108	1202	33.776	3.719	37.528	3.650	0.900	0.0286
731.5464	1201	4.127	0.502	3.918	0.335	1.053	0.0292
181.9806	1102	5.275	0.323	5.215	0.335	1.011	0.0298
188.1567	1203	9.264	0.414	9.796	0.299	0.946	0.0302
834.5372	1204	16.761	0.942	13.473	0.712	1.244	0.0311
781.6001	1204	8.456	0.370	9.429	0.471	0.897	0.0316
835.5417	1204	9.435	0.518	7.667	0.387	1.231	0.0327
202.1721	1203	9.681	0.507	10.182	0.375	0.951	0.0335
345.8738	1101	6.088	0.293	5.198	0.260	1.171	0.0344
331.957	1102	3.787	0.310	3.746	0.376	1.011	0.0373
546.3413	1204	3.436	0.266	3.807	0.217	0.903	0.0374
813.5871	1202	5.325	0.192	6.026	0.297	0.884	0.038
378.9906	1204	3.925	0.109	4.124	0.106	0.952	0.0398
718.4736	1204	6.848	0.489	5.319	0.469	1.287	0.0401
384.3399	1203	68.518	2.885	70.221	1.973	0.976	0.0403
804.5476	1201	16.738	1.052	16.471	0.725	1.016	0.043
174.1411	1203	6.924	0.220	7.701	0.168	0.899	0.0441
780.5872	1204	10.743	0.554	12.203	0.690	0.880	0.0443
793.4936	1204	40.783	2.537	35.440	1.943	1.151	0.0443
834.5963	1201	5.412	0.351	4.956	0.368	1.092	0.0476
541.3141	1201	2.684	0.174	2.773	0.153	0.968	0.048

Tabela 6: Aspectos de massas exatas diferindo entre pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA e pacientes com SP-ESCLEROSE MULTIPLA ($p < 0,05$).

Massa Detectada	Modo Analise	AVG RR-SP	SEM RR-SP	AVG SP-MS	SEM SP-MS	Taxa	P Valor
541.3141	1201	2.876	0.170	2.734	0.234	1.052	0.0007
567.3547	1102	12.556	0.589	7.173	0.794	1.750	0.0022
239.939	1102	4.477	0.259	4.397	0.495	1.018	0.0034
872.6715	1204	2.361	0.259	4.860	0.498	0.486	0.0052
555.3102	1102	6.389	0.294	3.908	0.545	1.635	0.0061
760.5231	1204	95.686	4.233	54.548	5.832	1.754	0.0067
761.529	1204	40.261	1.759	24.002	2.250	1.677	0.0071
788.5549	1204	20.553	0.816	13.393	0.984	1.535	0.0075
566.3431	1102	7.397	0.292	4.439	0.519	1.666	0.0081
786.5408	1204	114.078	4.957	69.256	6.251	1.647	0.0081
565.3391	1102	24.577	1.046	14.619	1.846	1.681	0.0084
784.5238	1204	91.976	3.932	55.254	6.193	1.665	0.0099
783.6174	1204	32.380	3.488	8.590	2.388	3.769	0.0106
746.5118	1204	74.992	3.148	46.823	4.708	1.602	0.0107
303.1081	1102	4.422	0.334	2.767	0.507	1.598	0.0108
249.9677	1102	6.051	0.305	5.069	0.455	1.194	0.0115
787.5452	1204	52.453	2.226	32.632	2.794	1.607	0.0124
305.8792	1102	6.257	0.388	3.671	0.627	1.704	0.0125
784.6228	1204	20.109	1.910	6.221	1.486	3.232	0.0125
684.6037	1204	2.308	0.286	5.278	0.564	0.437	0.0145
785.5287	1204	46.467	1.990	27.795	3.186	1.672	0.0157
718.4736	1204	6.929	0.499	4.007	0.540	1.729	0.0175
770.5108	1204	90.825	3.423	61.142	5.177	1.485	0.0185
331.957	1102	3.358	0.274	3.566	0.398	0.942	0.0212
808.5225	1204	43.754	2.334	26.220	2.895	1.669	0.0215
633.3232	1102	4.455	0.197	2.881	0.303	1.546	0.025
809.5264	1204	22.485	1.215	13.576	1.484	1.656	0.0258
333.9539	1102	3.182	0.238	3.120	0.333	1.020	0.0276
772.5265	1204	117.162	4.503	81.159	5.960	1.444	0.028
733.501	1204	31.675	1.880	16.611	2.461	1.907	0.0297
747.5121	1204	54.603	2.277	41.134	3.281	1.327	0.0317
246.1468	1201	4.033	0.358	6.273	0.755	0.643	0.0334
828.7213	1201	2.551	0.267	3.744	0.802	0.681	0.0346
856.7527	1201	9.061	1.308	14.037	3.456	0.645	0.0369
617.0921	1204	277.341	10.025	201.035	13.034	1.380	0.0378
574.4958	1201	6.712	0.792	12.295	2.617	0.546	0.0382
742.4745	1204	10.479	0.392	7.859	0.576	1.333	0.0398
716.4987	1204	25.168	1.344	20.579	1.653	1.223	0.0403
757.5008	1204	47.638	2.832	25.711	4.126	1.853	0.0403
854.737	1201	6.333	0.933	10.183	2.684	0.622	0.0403
379.2536	1204	3.069	0.171	1.706	0.224	1.799	0.0454
734.508	1204	14.722	1.041	6.522	1.436	2.257	0.0475

Tabela 7: Metabólitos identificados em primeira análise de componente de princípio ativo para RR-esclerose múltipla

Massa Detectada	Modo Analise	AVG RR-MS	Erro Padr RR-MS	AVG Normal	Erro Padr Normal	Taxa	P valor
540.4387	1204	36.603	2.086	22.346	1.749	1.638	5.92E-07
578.4923	1204	41.017	2.169	26.563	2.068	1.544	1.37E-06
596.5012	1204	181.033	13.876	108.540	10.921	1.668	3.44E-05
597.5062	1204	64.543	4.659	39.473	3.816	1.635	3.06E-05
594.4848	1204	116.663	6.054	80.027	6.363	1.458	0.0001

5

Table 8: Expanded set of metabolites identified in second PAM analysis for RR-multiple sclerosis.

Massa Detectada	Modo Analise	AVG RR-MS	Erro Padr RR-MS	AVG Normal	Erro Padr Normal	Taxa	P valor
540.4387	1204	36.603	2.086	22.346	1.749	1.638	5.92E-07
538.4257	1204	30.014	1.397	21.271	1.294	1.411	9.34E-06
594.4848	1204	116.663	6.054	80.027	6.363	1.458	0.0001
578.4923	1204	41.017	2.169	26.563	2.068	1.544	1.37E-06
596.5012	1204	181.033	13.876	108.540	10.921	1.668	3.44E-05
468.384	1204	18.514	0.778	12.977	0.754	1.427	2.69E-07
595.4883	1204	46.584	2.416	32.020	2.556	1.455	0.0001
597.5062	1204	64.543	4.659	39.473	3.816	1.635	3.06E-05
384.3399	1203	69.859	1.997	62.624	1.789	1.116	0.0005
576.4757	1204	45.791	2.161	33.088	2.440	1.384	0.0001
763.5153	1204	21.461	2.719	12.389	1.529	1.732	0.0008
541.4422	1204	12.488	0.710	7.651	0.568	1.632	4.16E-07
522.4313	1204	15.891	0.597	11.438	0.681	1.389	9.00E-07
496.4157	1204	10.848	0.581	6.751	0.455	1.607	3.72E-08
765.5316	1204	32.360	2.588	24.079	1.770	1.344	0.0022
745.5643	1204	120.519	6.555	105.213	5.381	1.145	0.0068

10

Tabela 9: Pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA e controles utilizados no conjunto de teste e seu diagnóstico real e previsto.

Paciente ID	Real	Previsto
BB000636	RR-MS	RR-MS
BB000761	RR-MS	RR-MS
BB000775	RR-MS	control
BB000792	RR-MS	RR-MS
BB000796	RR-MS	control
BB000852	RR-MS	RR-MS
BB000855	RR-MS	control
BB000866	RR-MS	RR-MS
BB000870	RR-MS	RR-MS
BB000712	RR-MS	RR-MS
BB000241	RR-MS	RR-MS
BB000246	RR-MS	RR-MS
BB000249	RR-MS	RR-MS
BB000251	RR-MS	RR-MS
BB000633	RR-MS	RR-MS
BB000235	RR-MS	control
BB000259	RR-MS	RR-MS
BB003037	control	control
BB002858	control	RR-MS
BB002859	control	control
BB002862	control	control
BB002865	control	RR-MS
BB003011	control	control
BB003012	control	control
BB003013	control	control
BB003016	control	control
BB003017	control	control
BB002856	control	control
BB002857	control	control
BB002861	control	control
BB002870	control	control
BB002874	control	control
BB003006	control	control
BB003009	control	control
BB003014	control	control
BB003021	control	control
BB003023	control	control
BB002852	control	control
BB002854	control	RR-MS
BB002855	control	control
BB002863	control	RR-MS
BB002864	control	control

Tabela 10: Números de amostra e números ótimos de metabólitos utilizados em conjuntos de treinamento para cada par clínico.

Pareamento Clínico	Numero Amostras	Numero Ótimo de Metabolitos	Erro Interpretação
Clinicamente diagnosticado RR-MS	17	16	16.1%
Controles	25		
Clinicamente diagnosticado PP-MS	9	7	11.4%
Controles	18		
Clinicamente diagnosticado SP-MS	11	16	16.6%
Controles	23		
Clinicamente diagnosticado RR-MS	18	17	5%
Clinicamente diagnosticado SP-MS	18		
Clinicamente diagnosticado RR-MS	18	9	6.3%
Clinicamente diagnosticado RR-MS transição para SP-MS	15		
Clinicamente diagnosticado SP-MS	18	17	14.2%
Clinicamente diagnosticado RR-MS transição para SP-MS	15		

Tabela 11: Número ótimo de metabólitos e resultados de previsão para PP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada e controles.

Massa Detectada	Modo Analise	AVG PP-MS	Erro Padr PP-MS	AVG Normal	Erro Padr Normal	Taxa	P valor
216.04	1102	23.392	1.656	18.040	0.754	1.297	4.97E-05
202.0453	1101	29.842	2.721	21.457	0.892	1.391	2.59E-05
244.0559	1101	11.378	0.934	8.100	0.241	1.405	1.73E-06
218.0371	1102	7.872	0.566	6.067	0.256	1.297	3.72E-05
831.5992	1102	33.924	6.553	50.976	4.257	0.666	0.0391
243.0719	1101	33.520	3.834	26.746	1.469	1.253	0.0003
832.6022	1102	15.107	2.641	22.020	1.676	0.686	0.0439

Paciente ID	Real	Previsto
BB000816	PP-MS	control
BB000879	PP-MS	PP-MS
BB000929	PP-MS	control
BB001827	PP-MS	PP-MS
BB000840	PP-MS	control
BB001432	PP-MS	control
BB001924	PP-MS	PP-MS
BB001925	PP-MS	control
BB002927	PP-MS	control
BB003021	control	control
BB003023	control	control
BB003026	control	control
BB003027	control	control
BB003028	control	control
BB003030	control	control
BB003032	control	control
BB003034	control	control
BB003037	control	control
BB002858	control	control
BB002856	control	control
BB002857	control	control
BB002861	control	control
BB002870	control	control
BB002874	control	control
BB003013	control	control
BB003016	control	control
BB003017	control	control
BB003018	control	control
BB003019	control	control
BB003022	control	PP-MS
BB003031	control	control
BB003033	control	control
BB003035	control	PP-MS
BB002851	control	control

Tabela 12: Número ótimo de metabólitos e resultados de previsão para SP-ESCLEROSE MULTIPLA clinicamente diagnosticada e controles

Massa Detectada	Modo Analise	AVG SP-MS	Erro Padr SP-MS	AVG Normal	Erro Padr Normal	Taxa	P valor
805.5609	1201	55.027	3.212	36.921	1.704	1.490	0.0093
806.5643	1201	27.948	1.637	18.717	0.860	1.493	0.0075
541.3415	1102	15.111	1.031	25.470	1.129	0.593	0.0203
594.4848	1204	43.087	5.319	80.027	6.363	0.538	0.0048
596.5012	1204	50.842	4.367	108.540	10.921	0.468	0.003
597.5062	1204	18.785	1.588	39.473	3.816	0.476	0.0022
827.5446	1201	15.396	1.216	9.932	0.505	1.550	0.0191
538.4257	1204	14.296	1.804	21.271	1.294	0.672	0.0094
576.4757	1204	19.011	1.969	33.088	2.440	0.575	0.0047
595.4883	1204	17.967	2.221	32.020	2.556	0.561	0.0051
886.5582	1102	5.104	0.302	9.581	0.608	0.533	0.0267
578.4923	1204	15.340	1.107	26.563	2.068	0.578	0.0042
540.4387	1204	14.521	1.256	22.346	1.749	0.650	0.0108
428.3653	1201	9.177	0.839	4.617	0.315	1.988	2.84E-05
622.4973	1203	20.247	1.598	14.995	0.688	1.350	0.0219
694.6323	1204	12.155	1.212	7.889	0.727	1.541	0.0283

Paciente ID	Real	Previsto	Paciente ID	Real	Previsto
BB000786	SP-MS	SP-MS	BB002862	control	control
BB000787	SP-MS	control	BB002865	control	control
BB000847	SP-MS	SP-MS	BB002866	control	control
BB000829	SP-MS	SP-MS	BB002856	control	control
BB000906	SP-MS	control	BB002857	control	control
BB001744	SP-MS	SP-MS	BB002861	control	control
BB001826	SP-MS	control	BB002870	control	control
BB001928	SP-MS	control	BB002874	control	control
BB001942	SP-MS	SP-MS	BB003007	control	control
BB002759	SP-MS	control	BB003011	control	control
BB002878	SP-MS	control	BB003012	control	control
BB003014	control	control	BB003013	control	control
BB003021	control	control	BB003016	control	control
BB003023	control	control	BB003004	control	control
BB003026	control	control	BB003015	control	control
BB003027	control	control	BB003022	control	control
BB002858	control	control	BB003031	control	control
BB002859	control	control	BB003033	control	control

Tabela 13: Número ótimo de metabólitos e resultados de previsão para pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA e SP-ESCLEROSE MULTIPLA

Massa Detectada	Modo Analise	AVG SP-MS	Erro Padr SP-MS	AVG RR-MS	Erro Padr RR-MS	Taxa	P valor
578.4923	1204	15.340	1.107	40.496	2.263	0.379	2.21E-10
594.4848	1204	43.087	5.319	115.274	6.359	0.374	5.81E-08
596.5012	1204	50.842	4.367	178.485	14.249	0.285	7.94E-08
576.4757	1204	19.011	1.969	45.354	2.261	0.419	2.02E-08
595.4883	1204	17.967	2.221	46.028	2.536	0.390	6.43E-08
597.5062	1204	18.785	1.588	63.633	4.798	0.295	4.01E-08
805.5609	1201	55.027	3.212	38.808	2.258	1.418	0.0463
592.4717	1204	17.304	2.411	38.114	2.424	0.454	2.82E-06
512.4079	1204	6.864	0.551	15.906	0.838	0.432	4.59E-10
579.4958	1204	6.320	0.458	15.978	0.888	0.396	5.47E-10
580.5089	1204	5.730	0.402	13.528	0.711	0.424	1.98E-10
468.384	1204	9.354	0.797	18.294	0.792	0.511	2.96E-09
538.4257	1204	14.296	1.804	29.559	1.464	0.484	3.34E-07
577.4795	1204	7.187	0.718	16.759	0.829	0.429	1.26E-08
806.5643	1201	27.948	1.637	19.725	1.161	1.417	0.0444
540.4387	1204	14.521	1.256	36.081	2.150	0.402	6.32E-08

Paciente ID	Real	Previsto
BB000636	RR-MS	RR-MS
BB000761	RR-MS	RR-MS
BB000775	RR-MS	RR-MS
BB000792	RR-MS	RR-MS
BB000796	RR-MS	RR-MS
BB000736	RR-MS	RR-MS
BB000758	RR-MS	RR-MS
BB000763	RR-MS	RR-MS
BB000766	RR-MS	RR-MS
BB000771	RR-MS	RR-MS
BB000246	RR-MS	RR-MS
BB000249	RR-MS	RR-MS
BB000251	RR-MS	RR-MS
BB000633	RR-MS	RR-MS
BB000734	RR-MS	RR-MS
BB000777	RR-MS	RR-MS
BB000780	RR-MS	RR-MS
BB000781	RR-MS	RR-MS
BB000782	RR-MS	RR-MS
BB000793	RR-MS	RR-MS
BB000841	RR-MS	RR-MS
BB000848	RR-MS	RR-MS
BB000857	RR-MS	RR-MS
BB000858	RR-MS	RR-MS
BB000863	RR-MS	RR-MS
BB000867	RR-MS	RR-MS
BB000829	SP-MS	SP-MS
BB000906	SP-MS	SP-MS
BB000921	SP-MS	SP-MS
BB001124	SP-MS	SP-MS
BB001125	SP-MS	SP-MS
BB001928	SP-MS	SP-MS
BB001942	SP-MS	SP-MS
BB002759	SP-MS	SP-MS
BB002878	SP-MS	RR-MS

Tabela 14: Número ótimo de metabólitos e resultados de previsão para pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA e pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA

Massa Detectada	Modo Analise	AVG RR-SP	Erro Padr RR-SP	AVG RR-MS	Erro Padr RR-MS	Taxa	P valor
578.4923	1204	22.148	2.145	40.496	2.263	0.547	9.92E-15
594.4848	1204	65.843	8.436	115.274	6.359	0.571	2.35E-11
576.4757	1204	26.727	2.897	45.354	2.261	0.589	1.30E-12
596.5012	1204	89.261	13.368	178.485	14.249	0.500	1.62E-10
595.4883	1204	25.969	3.279	46.028	2.536	0.564	1.93E-11
597.5062	1204	32.711	4.840	63.633	4.798	0.514	8.79E-11
540.4387	1204	21.969	2.791	36.081	2.150	0.609	1.82E-10
592.4717	1204	21.832	2.186	38.114	2.424	0.573	3.20E-10
579.4958	1204	8.772	0.838	15.978	0.888	0.549	1.08E-14

5

Paciente ID	Real	Previsto	Paciente ID	Real	Previsto
BB000775	RR-MS	RR-SP	BB000761	RR-MS	RR-MS
BB000792	RR-MS	RR-MS	BB000822	RR-MS	RR-MS
BB000796	RR-MS	RR-MS	BB000841	RR-MS	RR-MS
BB000799	RR-MS	RR-MS	BB000801	RR-SP	RR-SP
BB000814	RR-MS	RR-MS	BB000807	RR-SP	RR-SP
BB000771	RR-MS	RR-MS	BB000817	RR-SP	RR-SP
BB000773	RR-MS	RR-MS	BB000826	RR-SP	RR-SP
BB000777	RR-MS	RR-MS	BB000827	RR-SP	RR-SP
BB000780	RR-MS	RR-MS	BB000717	RR-SP	RR-SP
BB000781	RR-MS	RR-MS	BB000754	RR-SP	RR-SP
BB000863	RR-MS	RR-MS	BB000759	RR-SP	RR-SP
BB000867	RR-MS	RR-MS	BB000764	RR-SP	RR-SP
BB000223	RR-MS	RR-MS	BB000794	RR-SP	RR-SP
BB000230	RR-MS	RR-MS	BB000224	RR-SP	RR-SP
BB000234	RR-MS	RR-MS	BB000227	RR-SP	RR-SP
BB000793	RR-MS	RR-MS	BB000232	RR-SP	RR-SP
BB000800	RR-MS	RR-MS	BB000238	RR-SP	RR-SP
BB000815	RR-MS	RR-MS	BB000240	RR-SP	RR-SP
BB000832	RR-MS	RR-MS	BB000859	RR-SP	RR-SP
BB000856	RR-MS	RR-MS	BB000221	RR-SP	RR-SP
BB000235	RR-MS	RR-SP	BB000225	RR-SP	RR-SP
BB000259	RR-MS	RR-MS	BB000236	RR-SP	RR-SP
BB000636	RR-MS	RR-MS	BB000252	RR-SP	RR-SP

Tabela 15: Número ótimo de metabólitos e resultados de previsão para pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA e pacientes clinicamente diagnosticados com SP-ESCLEROSE MULTIPLA.

Massa Detectada	Modo Analise	AVG RR-SP	Erro Padr RR-SP	AVG SP-MS	Erro Padr SP-MS	Taxa	P valor
760.5231	1204	95.686	4.233	54.548	5.832	1.754	0.0067
746.5118	1204	74.992	3.148	46.823	4.708	1.602	0.0107
786.5408	1204	114.078	4.957	69.256	6.251	1.647	0.0081
565.3391	1102	24.577	1.046	14.619	1.846	1.681	0.0084
808.5225	1204	43.754	2.334	26.220	2.895	1.669	0.0215
761.529	1204	40.261	1.759	24.002	2.250	1.677	0.0071
772.5265	1204	117.162	4.503	81.159	5.960	1.444	0.028
784.5238	1204	91.976	3.932	55.254	6.193	1.665	0.0099
617.0921	1204	277.341	10.025	201.035	13.034	1.380	0.0378
787.5452	1204	52.453	2.226	32.632	2.794	1.607	0.0124
733.501	1204	31.675	1.880	16.611	2.461	1.907	0.0297
785.5287	1204	46.467	1.990	27.795	3.186	1.672	0.0157
770.5108	1204	90.825	3.423	61.142	5.177	1.485	0.0185
809.5264	1204	22.485	1.215	13.576	1.484	1.656	0.0258
783.6174	1204	32.380	3.488	8.590	2.388	3.769	0.0106
734.508	1204	14.722	1.041	6.522	1.436	2.257	0.0475
757.5008	1204	47.638	2.832	25.711	4.126	1.853	0.0403

Paciente ID	Real	Previsto	Paciente ID	Real	Previsto
BB000232	RR-SP	RR-SP	BB000225	RR-SP	RR-SP
BB000236	RR-SP	RR-SP	BB000227	RR-SP	RR-SP
BB000238	RR-SP	RR-SP	BB000248	RR-SP	RR-SP
BB000240	RR-SP	RR-SP	BB000801	RR-SP	RR-SP
BB000247	RR-SP	RR-SP	BB000807	RR-SP	RR-SP
BB000834	RR-SP	RR-SP	BB000809	RR-SP	RR-SP
BB000836	RR-SP	RR-SP	BB001124	SP-MS	SP-MS
BB000842	RR-SP	RR-SP	BB001125	SP-MS	SP-MS
BB000846	RR-SP	RR-SP	BB001153	SP-MS	SP-MS
BB000849	RR-SP	RR-SP	BB001386	SP-MS	SP-MS
BB000749	RR-SP	RR-SP	BB001744	SP-MS	SP-MS
BB000752	RR-SP	RR-SP	BB000755	SP-MS	RR-SP
BB000754	RR-SP	RR-SP	BB000784	SP-MS	RR-SP
BB000759	RR-SP	SP-MS	BB000786	SP-MS	SP-MS
BB000764	RR-SP	RR-SP	BB000787	SP-MS	SP-MS
BB000222	RR-SP	RR-SP	BB001942	SP-MS	RR-SP
BB000224	RR-SP	RR-SP	BB002759	SP-MS	SP-MS

Tabela 16: Aspectos de massas exatas diferindo entre 10 pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA e 10 controles ($p < 0,05$).

Massa Detectada	Modo Analise	AVG RR-MS	SEM RR-MS	AVG Normal	SEM Normal	Taxa	P Valor
450.3729	1204	11.764	0.454	4.823	0.364	2.439	1.44E-10
512.3347	1201	3.928	0.689	2.788	0.548	1.409	1.44E-10
580.5089	1204	20.678	1.357	4.648	0.571	4.449	5.92E-10
513.4116	1204	7.981	0.438	2.392	0.342	3.337	1.89E-09
578.4923	1204	63.796	4.758	13.250	1.859	4.815	2.05E-09
579.4958	1204	24.980	1.842	5.626	0.692	4.440	3.44E-09
452.3868	1204	5.142	0.235	1.726	0.172	2.979	4.16E-09
581.5126	1204	8.401	0.625	1.791	0.257	4.691	5.10E-09
541.4422	1204	16.895	0.945	4.594	0.763	3.678	7.55E-09
596.5053	1202	22.164	1.738	4.557	0.776	4.864	1.19E-08
540.4387	1204	49.312	3.081	12.594	2.011	3.916	1.42E-08
448.3562	1204	12.704	0.509	6.139	0.508	2.069	1.69E-08
523.3637	1101	2.792	0.154	3.567	0.155	0.783	2.14E-08
494.3968	1204	19.629	1.092	6.605	0.867	2.972	2.25E-08
522.4313	1204	19.942	1.072	7.469	0.944	2.670	2.85E-08
594.4848	1204	165.993	10.796	45.401	7.979	3.656	4.81E-08
595.4883	1204	65.756	4.493	18.270	3.207	3.599	5.87E-08
597.5068	1202	8.430	0.707	2.001	0.308	4.213	6.69E-08
484.3788	1204	11.357	0.673	3.696	0.563	3.073	7.21E-08
568.4723	1204	19.140	1.666	4.476	0.627	4.276	7.36E-08
510.3937	1204	8.643	0.463	2.755	0.495	3.137	1.05E-07
610.482	1204	13.307	1.141	4.336	0.505	3.069	1.09E-07
552.3273	1201	6.531	1.036	4.365	0.492	1.496	1.11E-07
576.4757	1204	64.886	4.627	19.420	3.428	3.341	1.12E-07
495.4018	1204	6.142	0.341	2.325	0.300	2.642	1.21E-07
506.4338	1204	4.255	0.199	1.532	0.236	2.777	1.42E-07
478.4044	1204	4.567	0.254	2.095	0.208	2.180	1.54E-07
536.41	1204	13.137	0.707	5.601	0.743	2.345	1.66E-07
521.4188	1204	6.886	0.318	3.052	0.382	2.256	1.74E-07
468.384	1204	23.300	1.274	8.827	1.121	2.640	1.97E-07
569.4769	1204	13.342	0.782	16.192	0.834	0.824	2.06E-07
577.4795	1204	23.556	1.747	7.266	1.323	3.242	2.11E-07
508.3782	1204	6.701	0.397	2.628	0.357	2.550	2.43E-07
598.5107	1204	23.222	2.389	3.965	0.530	5.857	2.84E-07
550.4602	1204	14.919	1.141	4.800	0.796	3.108	2.93E-07
469.3863	1204	6.296	0.306	2.276	0.365	2.766	3.36E-07
466.3656	1204	17.573	0.871	7.234	0.974	2.429	3.53E-07
566.454	1204	11.369	0.761	4.079	0.698	2.787	5.16E-07
496.4157	1204	14.715	1.316	4.097	0.438	3.592	6.10E-07
597.5062	1204	105.816	11.948	17.041	2.549	6.209	6.44E-07
596.5012	1204	305.004	35.345	46.149	7.337	6.609	8.06E-07
548.4438	1204	9.290	0.523	3.896	0.575	2.384	8.46E-07
524.4448	1204	7.031	0.602	2.530	0.347	2.779	9.55E-07
467.3711	1204	5.622	0.304	2.318	0.352	2.425	1.13E-06
537.4142	1204	5.123	0.277	2.320	0.330	2.208	1.24E-06
590.4585	1204	15.750	1.532	5.639	0.766	2.793	1.25E-06
440.3526	1204	5.976	0.328	2.323	0.361	2.573	1.56E-06
520.4131	1204	19.275	0.868	8.963	1.213	2.151	1.63E-06
327.0307	1204	8.911	0.403	5.729	0.200	1.555	1.66E-06
562.4989	1204	15.568	0.969	6.545	0.819	2.379	1.91E-06
482.3604	1204	6.472	0.517	2.744	0.359	2.359	2.29E-06
538.4257	1204	35.521	2.265	14.248	2.317	2.493	2.63E-06
492.3832	1204	11.353	0.647	5.057	0.656	2.245	2.78E-06
570.4903	1204	7.316	0.836	1.596	0.209	4.584	2.84E-06
564.4396	1204	4.654	0.336	1.888	0.348	2.465	3.44E-06
551.4646	1204	5.429	0.463	1.857	0.313	2.924	3.83E-06
534.4645	1204	4.848	0.327	1.969	0.266	2.462	4.10E-06

534.3912	1204	5.803	0.287	2.348	0.490	2.471	5.38E-06
563.5013	1204	5.800	0.356	2.661	0.306	2.180	6.24E-06
564.513	1204	5.778	0.469	2.465	0.135	2.344	6.52E-06
594.4875	1202	12.561	1.194	4.445	0.981	2.826	6.62E-06
493.385	1204	3.804	0.230	1.686	0.272	2.256	8.96E-06
595.4928	1202	5.270	0.461	2.080	0.364	2.534	1.05E-05
576.4765	1202	5.732	0.787	1.685	0.289	3.402	1.18E-05
438.3354	1204	4.500	0.240	1.999	0.320	2.251	1.41E-05
518.3969	1204	14.324	0.833	7.105	1.015	2.016	1.55E-05
378.2921	1203	39.401	4.629	35.156	2.294	1.121	1.64E-05
464.3524	1204	10.992	0.512	5.327	0.783	2.063	1.83E-05
476.3869	1204	5.546	0.259	2.924	0.410	1.897	1.94E-05
519.3998	1204	5.121	0.373	2.423	0.396	2.113	2.59E-05
618.4834	1201	8.419	1.292	1.816	0.294	4.636	3.02E-05
480.3473	1204	4.616	0.238	2.369	0.377	1.949	4.26E-05
384.3399	1203	79.789	4.637	54.933	2.431	1.452	4.36E-05
593.4736	1204	21.988	2.537	7.306	1.312	3.010	4.64E-05
253.8165	1101	14.128	1.242	9.713	0.417	1.455	0.0001
264.9759	1204	7.668	0.276	5.890	0.250	1.302	0.0001
504.4188	1204	7.881	0.427	4.454	0.498	1.769	0.0001
591.4614	1204	5.417	0.569	2.303	0.323	2.352	0.0001
592.4717	1204	52.044	6.345	17.230	3.267	3.021	0.0001
612.4994	1204	8.902	0.755	3.979	0.613	2.237	0.0001
255.8135	1101	18.945	1.683	12.863	0.495	1.473	0.0002
385.3428	1203	25.610	1.669	17.850	0.822	1.435	0.0003
569.3687	1102	5.808	0.687	9.114	0.798	0.637	0.0003
616.4675	1201	5.743	0.847	2.166	0.403	2.651	0.0003
769.5638	1204	143.765	14.976	95.450	10.239	1.506	0.0003
770.569	1204	63.988	6.122	44.106	4.234	1.451	0.0003
474.3731	1204	5.273	0.308	2.975	0.401	1.772	0.0004
572.4455	1204	5.865	0.578	2.979	0.269	1.969	0.0004
446.341	1204	14.884	1.020	8.471	1.005	1.757	0.0005
447.3433	1204	4.850	0.350	2.489	0.366	1.949	0.0005
574.4594	1204	43.223	6.002	15.738	3.104	2.746	0.0005
462.3346	1204	4.094	0.171	2.281	0.372	1.795	0.0007
490.3676	1204	6.960	0.460	3.926	0.650	1.773	0.0007
502.4054	1204	7.152	0.530	4.183	0.460	1.710	0.0007
546.4298	1204	4.944	0.458	2.619	0.430	1.888	0.0008
575.4628	1204	16.464	2.289	6.352	1.189	2.592	0.0008
712.5074	1204	33.680	4.456	22.449	2.683	1.500	0.0011
1018.9399	1203	16.341	1.538	8.303	1.195	1.968	0.0011
558.3761	1204	7.224	0.825	4.791	0.249	1.508	0.0013
532.4503	1204	5.319	0.396	2.825	0.426	1.883	0.0015
716.4323	1204	17.596	2.776	9.512	0.571	1.850	0.0015
561.4863	1204	11.883	0.972	6.295	0.992	1.888	0.0016
713.5097	1204	14.360	1.899	9.557	1.160	1.503	0.0017
314.2461	1204	6.654	0.541	4.749	0.383	1.401	0.0018
160.1256	1203	7.861	0.351	6.088	0.622	1.291	0.0021
558.4649	1204	47.704	4.927	23.917	4.147	1.995	0.0021
781.6001	1204	11.335	1.338	7.350	0.701	1.542	0.0022
747.5761	1204	19.020	1.510	13.858	1.410	1.372	0.0024
539.4274	1204	10.318	1.781	3.468	0.856	2.975	0.0025
686.4879	1204	91.719	12.953	62.831	9.366	1.460	0.0025
546.3413	1204	4.730	0.643	2.304	0.359	2.053	0.003
688.5048	1204	31.508	3.980	22.044	3.110	1.429	0.0033
700.4371	1204	8.421	1.098	5.617	0.554	1.499	0.0033
1016.9279	1203	29.801	2.895	14.233	2.907	2.094	0.0037
560.478	1203	10.183	0.676	6.147	1.045	1.657	0.0039
559.4688	1204	17.743	1.887	9.237	1.570	1.921	0.004
367.3325	1203	12.234	0.329	10.201	0.434	1.199	0.0041
687.4916	1204	37.542	5.128	26.691	3.782	1.407	0.0044
523.3637	1101	2.792	0.154	3.567	0.155	0.783	0.0045
381.311	1203	65.856	6.771	55.622	3.160	1.184	0.005
574.4635	1202	4.109	0.785	1.733	0.354	2.371	0.005

376.2759	1203	18.196	1.641	16.364	0.695	1.112	0.0052
793.5663	1204	62.347	7.352	40.458	5.240	1.541	0.0056
746.5701	1204	59.736	5.308	43.321	5.482	1.379	0.0058
249.9677	1102	7.037	0.812	5.282	0.619	1.332	0.0059
544.3636	1204	4.822	0.603	3.228	0.162	1.494	0.0059
737.5045	1204	8.325	1.154	4.953	0.718	1.681	0.006
745.5643	1204	139.059	14.204	98.300	12.989	1.415	0.006
257.8106	1101	9.000	0.921	6.494	0.503	1.386	0.0063
794.5718	1204	32.136	3.430	21.759	2.588	1.477	0.0064
556.4497	1204	12.580	1.583	6.930	0.673	1.815	0.0067
689.5083	1204	13.040	1.560	9.335	1.306	1.397	0.0071
306.2568	1204	11.187	1.061	7.856	0.676	1.424	0.0072
370.351	1203	83.555	5.638	58.717	5.196	1.423	0.0073
205.8867	1101	8.244	0.345	7.034	0.240	1.172	0.0075
378.9906	1204	4.794	0.192	3.175	0.185	1.510	0.0075
557.4527	1204	5.130	0.622	2.610	0.443	1.966	0.008
369.3475	1203	641.745	44.780	441.804	42.240	1.453	0.0081
371.3542	1203	8.222	0.598	5.626	0.546	1.461	0.0088
702.4175	1204	12.357	2.087	7.404	0.542	1.669	0.0091
736.5031	1204	16.701	2.447	10.717	1.478	1.558	0.0092
743.5461	1204	452.234	52.550	321.639	51.754	1.406	0.0092
832.6022	1102	19.129	4.193	27.747	5.113	0.689	0.0092
744.55	1203	10.268	1.731	4.670	0.589	2.199	0.0095
722.5244	1204	11.878	1.668	7.942	0.684	1.496	0.0096
244.2189	1203	7.865	0.432	6.421	0.300	1.225	0.0103
263.8453	1101	8.105	0.644	6.599	0.299	1.228	0.0104
154.0035	1204	28.896	1.974	23.716	0.905	1.218	0.0105
530.3474	1204	54.770	6.770	41.447	1.894	1.321	0.0106
698.4885	1204	16.687	1.264	13.465	0.804	1.239	0.0106
776.556	1204	16.853	2.541	9.051	2.083	1.862	0.0107
779.5828	1204	29.410	4.417	18.711	2.200	1.572	0.0112
778.571	1204	13.161	2.066	7.907	1.215	1.664	0.0113
855.6009	1102	20.936	3.842	30.073	5.796	0.696	0.0113
743.5475	1203	22.097	3.492	10.450	1.319	2.115	0.0114
340.2407	1204	5.090	0.309	5.985	0.256	0.850	0.0115
831.5992	1102	44.121	10.631	65.931	13.152	0.669	0.0116
460.2681	1204	11.360	1.336	8.419	0.492	1.349	0.0117
624.5133	1203	24.990	1.800	16.782	1.739	1.489	0.0117
720.5081	1204	7.819	0.953	5.605	0.546	1.395	0.0117
730.4535	1204	31.096	4.976	20.165	0.999	1.542	0.012
432.2365	1204	3.845	0.328	2.860	0.316	1.344	0.0122
789.5658	1204	11.503	0.837	9.419	0.562	1.221	0.0127
446.2525	1204	6.209	0.643	4.533	0.209	1.370	0.0129
646.5702	1203	8.272	0.830	5.522	0.802	1.498	0.013
758.4785	1204	77.135	9.484	54.605	2.972	1.413	0.013
740.4966	1204	23.136	2.101	18.075	1.188	1.280	0.0131
744.5516	1204	183.026	19.581	136.722	20.173	1.339	0.0135
780.5872	1204	14.936	2.228	9.362	1.249	1.595	0.0135
907.7722	1203	26.436	2.735	17.366	2.098	1.522	0.0147
625.5161	1203	11.098	0.830	7.474	0.759	1.485	0.0148
623.5003	1203	8.971	1.018	5.816	0.536	1.542	0.0156
885.7866	1203	1.000	0.000	8.100	2.845	0.123	0.0158
906.7669	1203	45.385	5.161	29.567	3.715	1.535	0.0167
488.2996	1204	6.572	0.927	4.279	0.292	1.536	0.0168
558.4663	1202	5.415	1.033	3.113	0.430	1.739	0.0168
775.5514	1204	35.635	5.243	20.650	4.220	1.726	0.0168
239.939	1102	5.794	0.741	4.295	0.571	1.349	0.0171
462.3716	1204	3.522	0.290	2.681	0.165	1.314	0.0171
530.3474	1204	54.770	6.770	41.447	1.894	1.321	0.0181
856.6045	1102	10.732	1.955	15.064	2.836	0.712	0.0182
541.3415	1102	22.495	2.750	27.652	2.246	0.814	0.0189
648.5861	1203	28.975	1.870	20.476	3.455	1.415	0.019
211.8495	1102	6.647	0.650	4.835	0.395	1.375	0.0195
516.3324	1204	8.573	1.124	6.171	0.354	1.389	0.0201

729.5727	1204	11.687	1.327	8.167	1.211	1.431	0.0201
380.3079	1203	219.668	23.133	197.016	10.229	1.115	0.0202
232.2189	1203	9.603	0.999	6.990	0.603	1.374	0.0208
502.3165	1204	37.199	5.399	25.495	1.609	1.459	0.0213
570.3766	1201	2.370	0.366	1.292	0.159	1.834	0.0214
726.5438	1204	10.420	1.505	6.298	1.240	1.654	0.0219
146.11	1203	5.606	0.311	4.764	0.525	1.177	0.0221
503.3194	1204	10.490	1.478	6.992	0.517	1.500	0.0222
524.296	1201	5.049	0.769	3.162	0.424	1.597	0.0227
742.5366	1204	18.967	2.099	12.996	2.718	1.459	0.0231
777.5678	1204	26.326	4.120	16.489	2.472	1.597	0.0233
727.5554	1204	27.866	3.724	18.243	3.941	1.527	0.0234
286.2656	1203	10.402	1.248	7.166	0.711	1.452	0.0247
728.5605	1204	13.981	1.722	9.663	1.803	1.447	0.0254
260.2507	1204	21.769	3.306	14.449	1.741	1.507	0.026
265.8424	1101	7.482	0.580	6.008	0.368	1.245	0.026
753.5683	1204	26.430	4.780	16.198	2.044	1.632	0.0263
242.2032	1203	18.369	2.262	12.872	0.982	1.427	0.0272
545.3455	1101	2.905	0.196	3.734	0.258	0.778	0.0272
377.2801	1203	6.047	0.635	5.692	0.316	1.062	0.0275
649.5895	1203	13.892	1.020	9.866	1.723	1.408	0.0281
531.3504	1204	16.841	2.194	12.776	0.643	1.318	0.0285
763.5153	1204	29.196	5.814	13.222	5.672	2.208	0.0285
569.369	1202	13.342	0.782	16.192	0.834	0.824	0.0292
909.7867	1203	16.698	1.762	11.334	1.721	1.473	0.0301
311.7754	1101	5.876	0.894	3.902	0.528	1.506	0.0308
272.2501	1203	8.545	1.006	6.078	0.598	1.406	0.0309
622.4973	1203	19.859	2.358	13.139	1.241	1.511	0.0316
552.3273	1201	6.531	1.036	4.365	0.492	1.496	0.0319
672.586	1203	11.817	1.553	7.815	1.024	1.512	0.0324
340.2621	1204	5.577	0.638	4.305	0.400	1.295	0.0326
271.8051	1102	8.179	0.967	5.695	0.859	1.436	0.0328
855.6798	1204	5.556	1.040	2.729	0.579	2.036	0.0334
715.4864	1204	21.704	1.962	18.368	1.657	1.182	0.0338
899.5871	1102	10.315	2.129	13.414	2.488	0.769	0.0344
244.0559	1101	10.439	1.409	7.511	0.240	1.390	0.0346
512.4079	1204	24.363	1.277	6.085	0.936	4.004	0.0346
181.9806	1102	6.350	0.914	4.833	0.724	1.314	0.0357
754.5724	1204	11.650	1.883	7.945	0.856	1.466	0.0361
783.6174	1204	14.897	2.745	25.452	6.501	0.585	0.0368
379.2957	1203	10.169	1.195	9.312	0.567	1.092	0.0369
725.5376	1204	20.287	3.674	11.990	2.404	1.692	0.0369
764.5196	1204	13.325	3.070	5.424	2.939	2.457	0.037
345.8738	1101	5.195	0.436	6.130	0.367	0.847	0.0372
797.5973	1204	32.079	2.947	25.825	2.485	1.242	0.0381
330.2569	1204	3.288	0.416	2.317	0.210	1.419	0.0385
626.5271	1203	31.047	2.292	22.120	2.012	1.404	0.0385
202.0453	1101	27.142	4.189	18.281	0.929	1.485	0.0386
542.3447	1102	6.520	0.775	7.672	0.576	0.850	0.0395
738.5185	1204	27.693	3.648	20.578	2.843	1.346	0.04
144.0944	1203	6.264	0.355	5.320	0.523	1.177	0.0412
699.4908	1204	7.701	0.616	6.202	0.488	1.242	0.0422
584.2641	1202	5.916	1.460	3.159	0.549	1.873	0.0431
606.413	1204	4.879	1.664	2.072	0.870	2.355	0.0433
305.2439	1204	8.424	0.931	6.262	0.570	1.345	0.0435
207.8836	1101	6.837	0.380	5.851	0.405	1.169	0.044
780.5303	1204	10.924	0.738	8.993	0.851	1.215	0.044
773.5954	1204	32.726	3.281	27.668	2.679	1.183	0.0441
304.241	1204	39.983	4.615	29.496	2.692	1.356	0.0445
634.3951	1204	9.972	2.107	5.214	0.746	1.913	0.0446
792.555	1204	37.287	4.795	25.974	4.202	1.436	0.0446
688.4658	1204	12.687	1.417	9.572	0.751	1.325	0.0447
788.4794	1204	12.925	0.869	10.844	0.654	1.192	0.0447
627.5285	1203	13.706	1.127	9.720	0.884	1.410	0.0451

716.4987	1204	26.851	2.554	22.322	1.404	1.203	0.0452
765.5316	1204	37.075	5.186	23.443	5.659	1.581	0.0463
628.5393	1203	15.926	1.688	10.413	1.515	1.529	0.0466
791.5488	1204	72.427	10.198	49.500	8.854	1.463	0.0468
461.2707	1204	3.218	0.476	2.560	0.170	1.257	0.047
741.5302	1204	38.041	5.335	26.680	5.610	1.426	0.0472
781.5619	1204	12.501	1.566	7.960	1.653	1.570	0.0481
711.4947	1204	21.098	3.889	14.530	2.238	1.452	0.049

Tabela 17: Aspectos de massas exatas diferindo entre 10 pacientes clinicamente diagnosticados com PP-ESCLEROSE MULTIPLA e 10 controles ($p < 0,05$)

Massa Detectada	Modo Analise	AVG PP-MS	SEM PP-MS	AVG Normal	SEM Normal	Taxa	P Valor
218.0371	1102	9.533	0.524	4.929	0.294	1.934	1.13E-08
244.0559	1101	13.840	1.110	6.736	0.509	2.055	3.93E-08
216.04	1102	28.201	1.565	14.157	0.586	1.992	7.45E-08
202.0453	1101	36.309	3.700	16.259	0.940	2.233	9.69E-07
226.0688	1102	14.690	1.479	8.398	0.768	1.749	2.99E-06
243.0719	1101	41.426	5.686	19.420	1.732	2.133	8.10E-06
273.9985	1102	5.556	0.606	1.951	0.368	2.848	2.31E-05
382.1084	1101	4.696	1.074	1.216	0.115	3.862	4.34E-05
253.8165	1101	12.798	0.768	8.954	0.705	1.429	0.0001
218.0192	1101	11.301	2.271	3.211	0.680	3.519	0.0002
188.0143	1102	6.273	1.597	1.293	0.196	4.852	0.0005
257.8106	1101	8.886	0.570	6.118	0.463	1.452	0.0005
260.004	1101	6.981	1.052	2.623	0.456	2.661	0.0005
333.9539	1102	5.156	0.719	1.864	0.382	2.766	0.0008
806.5643	1201	22.470	2.372	16.663	2.290	1.348	0.001
833.5931	1201	12.180	1.662	7.722	0.947	1.577	0.001
805.5609	1201	44.055	4.902	33.136	4.448	1.330	0.0013
263.8453	1101	8.384	0.323	6.535	0.524	1.283	0.0014
834.5963	1201	6.556	0.888	4.267	0.506	1.536	0.0014
506.2853	1201	5.751	0.973	2.233	0.235	2.575	0.0016
570.3766	1201	2.849	0.382	1.659	0.285	1.717	0.0017
311.7754	1101	5.404	0.343	3.232	0.556	1.672	0.0019
331.957	1102	5.296	0.724	2.066	0.378	2.563	0.0024
205.8867	1101	8.743	0.471	6.644	0.433	1.316	0.003
255.8135	1101	16.177	1.027	12.092	0.980	1.338	0.003
611.3724	1201	5.038	0.732	3.082	0.523	1.635	0.0031
271.8051	1102	8.408	1.095	4.389	0.612	1.916	0.0032
209.8525	1102	5.656	0.606	2.987	0.496	1.894	0.0038
275.8713	1101	5.952	0.369	4.788	0.389	1.243	0.0038
269.8081	1102	12.049	1.596	6.580	0.794	1.831	0.0042
610.3691	1201	14.008	2.142	8.756	1.600	1.600	0.0047
943.7452	1204	5.801	0.947	3.476	0.533	1.669	0.0055
882.7648	1203	131.949	15.074	87.892	8.198	1.501	0.0063
203.1157	1101	6.030	1.049	3.217	0.557	1.874	0.0064
428.295	1204	3.809	0.428	4.489	0.510	0.849	0.0066
828.5477	1201	6.444	0.675	4.716	0.655	1.366	0.0087
758.5655	1201	64.803	8.320	48.518	8.035	1.336	0.0089
267.811	1102	7.363	0.960	4.236	0.420	1.738	0.009
757.5622	1201	128.225	16.744	97.646	16.254	1.313	0.0098
884.7764	1203	65.646	8.766	39.419	4.888	1.665	0.0101
150.1413	1203	4.696	0.369	3.874	0.409	1.212	0.0102
766.5051	1201	3.970	0.401	2.771	0.518	1.433	0.0111
857.7516	1203	132.550	15.354	80.972	9.566	1.637	0.0111
452.244	1201	7.063	0.810	5.156	0.648	1.370	0.012
613.3404	1202	6.275	0.752	4.929	0.666	1.273	0.013
273.8743	1101	9.490	0.470	7.689	0.685	1.234	0.0131
265.8424	1101	7.220	0.470	6.038	0.317	1.196	0.0133
856.7475	1203	246.398	29.810	152.319	19.797	1.618	0.0133
337.2697	1203	5.612	0.449	4.461	0.237	1.258	0.0149
1253.124	1203	8.679	1.209	5.137	0.834	1.690	0.0161
813.5871	1202	4.817	0.467	6.593	0.671	0.731	0.0198
827.5445	1101	5.520	0.780	3.455	0.349	1.598	0.0201
861.5265	1102	6.955	0.882	7.014	1.062	0.992	0.0207
601.5163	1203	137.952	15.032	109.993	11.197	1.254	0.0215
1228.11	1203	14.619	3.088	7.593	1.801	1.925	0.0215
835.6094	1201	4.387	0.625	3.337	0.559	1.315	0.0223
858.7607	1203	104.669	15.454	57.677	8.571	1.815	0.0228

602.5287	1203	435.124	61.111	296.579	40.379	1.467	0.023
134.11	1203	11.334	1.148	10.055	1.025	1.127	0.0235
785.5934	1201	66.177	9.947	48.757	9.132	1.357	0.0238
1254.131	1203	6.626	0.892	3.523	0.537	1.881	0.024
339.2851	1203	12.818	1.706	7.989	0.924	1.604	0.0249
603.532	1203	182.681	25.875	124.378	17.252	1.469	0.0259
827.5446	1201	12.164	1.506	9.243	1.482	1.316	0.0261
600.513	1203	329.443	38.573	257.344	27.668	1.280	0.0267
810.5967	1201	23.957	3.670	16.403	2.568	1.461	0.0268
136.1258	1203	5.285	0.522	4.442	0.479	1.190	0.0274
885.778	1203	29.109	5.738	17.223	3.290	1.690	0.0276
789.5163	1204	20.925	4.537	13.491	2.853	1.551	0.0278
285.1366	1201	3.390	0.933	1.221	0.221	2.776	0.028
859.7662	1203	48.036	6.665	26.489	3.984	1.813	0.0295
162.1412	1203	5.843	0.525	5.260	0.399	1.111	0.0296
211.8495	1102	6.585	0.809	4.119	0.402	1.599	0.0309
628.5393	1203	14.633	1.243	10.951	1.097	1.336	0.0309
828.5479	1101	3.221	0.413	2.144	0.126	1.502	0.031
336.266	1203	22.012	2.175	16.511	1.026	1.333	0.0313
258.2346	1203	9.388	0.794	12.892	1.074	0.728	0.0323
786.5967	1201	32.109	5.025	23.876	4.433	1.345	0.0328
881.7549	1203	71.086	7.371	55.715	3.669	1.276	0.0328
794.5419	1102	7.159	0.964	7.518	1.206	0.952	0.0336
338.2815	1203	63.145	7.870	40.778	4.091	1.549	0.034
781.497	1204	10.007	1.616	11.541	1.469	0.867	0.0347
184.1255	1203	5.899	0.492	5.451	0.380	1.082	0.0379
684.6037	1204	4.384	0.914	2.189	0.523	2.003	0.038
851.5686	1102	9.495	1.864	10.212	2.466	0.930	0.0392
880.7514	1203	127.222	15.132	97.678	7.882	1.302	0.0392
809.5934	1201	46.591	7.354	32.314	5.156	1.442	0.0408
148.1257	1203	7.366	0.769	6.753	0.637	1.091	0.0415
850.6899	1203	4.878	1.364	3.038	1.308	1.606	0.0417
161.1051	1101	4.609	0.742	3.270	0.598	1.409	0.0437
534.3166	1201	5.171	0.837	3.421	0.384	1.512	0.0444
852.5724	1102	5.230	0.908	5.565	1.313	0.940	0.0449
785.4799	1204	18.864	3.666	12.479	2.715	1.512	0.0455
207.8836	1101	6.333	0.187	5.541	0.328	1.143	0.0465
811.5718	1202	3.876	0.448	4.974	0.356	0.779	0.0466
793.5986	1201	6.760	0.935	5.649	0.925	1.197	0.0482
855.7361	1203	123.848	14.395	88.031	9.890	1.407	0.0482
720.4696	1204	6.438	0.985	4.636	0.451	1.389	0.0487
749.5762	1102	5.610	0.834	7.521	0.996	0.746	0.0489
283.903	1101	10.126	0.691	8.241	0.513	1.229	0.0491

Tabela 18: Aspectos de massas exatas diferindo entre 10 pacientes clinicamente diagnosticados com SP-ESCLEROSE MULTIPLA e 10 controles ($p < 0,05$)

Massa Detectada	Modo Analise	AVG SP-MS	SEM SP-MS	AVG Normal	SEM Normal	Taxa	P_Valor
550.4602	1204	3.472	0.470	12.653	1.135	0.274	6.38E-07
551.4646	1204	1.329	0.135	4.604	0.425	0.289	8.16E-07
578.4923	1204	11.751	0.881	46.817	5.096	0.251	2.37E-06
579.4958	1204	4.875	0.338	18.473	2.036	0.264	3.46E-06
580.5089	1204	4.485	0.410	14.745	1.530	0.304	4.29E-06
577.4795	1204	4.976	0.560	19.699	2.206	0.253	4.39E-06
576.4757	1204	12.835	1.389	53.107	6.179	0.242	5.45E-06
597.5068	1202	1.268	0.146	6.421	0.806	0.197	6.27E-06
597.5062	1204	12.819	1.444	77.858	10.610	0.165	9.69E-06
594.4848	1204	24.497	3.105	133.680	17.759	0.183	1.00E-05
598.5107	1204	3.097	0.299	17.223	2.358	0.180	1.27E-05
596.5012	1204	34.571	4.087	218.437	31.246	0.158	1.58E-05
595.4883	1204	10.287	1.282	53.490	7.294	0.192	1.59E-05
596.5053	1202	3.474	0.443	17.217	2.345	0.202	1.85E-05
616.4675	1201	1.137	0.137	5.287	0.713	0.215	2.01E-05
548.4438	1204	2.840	0.301	8.439	0.949	0.337	2.45E-05
563.5013	1204	2.423	0.366	5.674	0.449	0.427	2.55E-05
595.4928	1202	1.000	0.000	4.713	0.664	0.212	2.61E-05
581.5126	1204	2.311	0.187	5.718	0.588	0.404	3.07E-05
568.4723	1204	3.994	0.425	16.023	2.182	0.249	3.85E-05
558.4649	1204	14.333	1.960	47.412	5.855	0.302	4.31E-05
552.4784	1204	3.168	0.473	8.828	0.955	0.359	4.76E-05
493.385	1204	1.314	0.162	3.646	0.454	0.360	0.0001
508.3782	1204	2.236	0.298	5.212	0.525	0.429	0.0001
510.3937	1204	2.540	0.206	6.379	0.706	0.398	0.0001
522.4313	1204	6.350	0.553	17.263	2.060	0.368	0.0001
523.4337	1204	2.286	0.315	5.980	0.630	0.382	0.0001
534.4645	1204	1.957	0.270	3.828	0.264	0.511	0.0001
559.4688	1204	5.792	0.817	17.767	2.149	0.326	0.0001
562.4989	1204	6.687	0.835	14.101	1.150	0.474	0.0001
566.454	1204	2.751	0.317	9.505	1.346	0.289	0.0001
576.4765	1202	1.498	0.174	4.719	0.648	0.317	0.0001
594.4875	1202	2.493	0.219	10.648	1.606	0.234	0.0001
440.3526	1204	1.971	0.293	4.720	0.499	0.418	0.0002
446.341	1204	5.988	1.031	14.861	1.583	0.403	0.0002
448.3562	1204	5.280	0.797	11.199	0.980	0.471	0.0002
462.3346	1204	1.743	0.330	3.910	0.341	0.446	0.0002
469.3863	1204	2.014	0.324	5.088	0.570	0.396	0.0002
480.3473	1204	1.744	0.295	3.644	0.278	0.479	0.0002
492.3832	1204	3.984	0.530	10.155	1.249	0.392	0.0002
494.3968	1204	5.707	0.583	15.601	2.032	0.366	0.0002
502.4054	1204	2.918	0.427	7.569	0.875	0.386	0.0002
524.4448	1204	2.616	0.262	5.893	0.649	0.444	0.0002
532.4503	1204	2.510	0.310	5.587	0.587	0.449	0.0002
560.4821	1204	11.764	1.633	33.134	4.258	0.355	0.0002
561.4863	1204	4.978	0.592	13.298	1.719	0.374	0.0002
569.4769	1204	1.777	0.290	6.363	0.957	0.279	0.0002
610.482	1204	3.412	0.252	9.034	1.167	0.378	0.0002
466.3656	1204	6.322	0.835	14.385	1.618	0.439	0.0003
496.4157	1204	4.466	0.397	10.900	1.400	0.410	0.0003
513.4116	1204	2.094	0.261	6.272	0.900	0.334	0.0003
520.4131	1204	6.912	0.762	17.327	2.230	0.399	0.0003
540.4387	1204	11.594	1.267	37.542	5.765	0.309	0.0003
558.4663	1202	1.658	0.286	5.209	0.754	0.318	0.0003
570.4903	1204	1.413	0.178	5.019	0.800	0.282	0.0003
574.4594	1204	9.005	1.272	39.939	6.897	0.225	0.0003
618.4834	1201	1.781	0.291	7.306	1.195	0.244	0.0003

464.3524	1204	4.094	0.584	9.801	1.187	0.418	0.0004
484.3788	1204	3.708	0.358	8.598	1.058	0.431	0.0004
495.4018	1204	2.006	0.239	5.043	0.657	0.398	0.0004
538.4257	1204	10.128	1.453	29.656	4.218	0.342	0.0004
541.4422	1204	4.227	0.390	12.395	1.858	0.341	0.0004
482.3604	1204	2.285	0.295	5.003	0.565	0.457	0.0005
490.3676	1204	2.790	0.429	6.947	0.872	0.402	0.0005
504.4188	1204	3.750	0.382	8.301	0.997	0.452	0.0005
512.4079	1204	5.922	0.643	18.085	2.823	0.327	0.0005
590.4585	1204	3.711	0.299	11.905	1.918	0.312	0.0005
530.4379	1204	2.841	0.360	6.143	0.710	0.462	0.0006
572.4455	1204	1.967	0.311	5.226	0.721	0.376	0.0006
575.4628	1204	3.809	0.596	15.394	2.708	0.247	0.0006
468.384	1204	8.098	1.139	18.856	2.365	0.429	0.0007
592.4717	1204	9.648	1.214	44.121	8.330	0.219	0.0007
450.3729	1204	5.207	0.618	10.174	1.075	0.512	0.0008
557.4527	1204	2.309	0.458	5.268	0.578	0.438	0.0008
447.3433	1204	2.229	0.361	4.668	0.498	0.478	0.0009
474.3731	1204	2.438	0.304	5.290	0.652	0.461	0.0009
521.4188	1204	2.734	0.263	6.323	0.869	0.432	0.0009
556.4497	1204	5.393	1.130	12.738	1.469	0.423	0.0009
593.4736	1204	4.158	0.455	18.437	3.549	0.226	0.0009
478.4044	1204	2.134	0.241	4.281	0.489	0.498	0.001
564.4396	1204	1.437	0.188	3.702	0.547	0.388	0.001
662.4267	1204	4.620	0.544	7.882	0.625	0.586	0.001
438.3354	1204	1.835	0.244	3.452	0.337	0.532	0.0011
462.3716	1204	1.755	0.262	3.104	0.228	0.565	0.0011
467.3711	1204	2.039	0.329	4.570	0.573	0.446	0.0012
537.4142	1204	1.601	0.279	4.530	0.714	0.353	0.0013
539.4274	1204	2.969	0.646	9.921	1.707	0.299	0.0013
546.4298	1204	1.760	0.276	4.749	0.733	0.371	0.0013
634.3951	1204	4.190	0.858	9.781	1.192	0.428	0.0013
327.0307	1204	5.519	0.363	7.555	0.397	0.731	0.0014
518.3969	1204	4.953	0.798	13.176	2.065	0.376	0.0016
564.513	1204	2.491	0.383	5.132	0.600	0.485	0.0016
591.4614	1204	1.560	0.188	4.512	0.780	0.346	0.0017
780.5303	1204	7.051	0.543	10.487	0.764	0.672	0.0018
536.41	1204	4.849	0.569	11.044	1.618	0.439	0.002
476.3869	1204	2.592	0.310	5.647	0.807	0.459	0.0024
452.3868	1204	2.151	0.258	3.957	0.448	0.544	0.0026
684.6037	1204	4.873	0.976	1.387	0.258	3.513	0.0028
786.51	1204	28.214	4.540	47.124	3.077	0.599	0.0029
702.4175	1204	6.417	0.863	10.462	0.810	0.613	0.0031
1227.091	1203	20.780	2.685	7.389	2.870	2.812	0.0031
574.4635	1202	1.186	0.124	3.815	0.767	0.311	0.0033
590.4964	1204	2.971	0.514	5.910	0.704	0.503	0.0034
872.6715	1204	3.959	0.500	1.847	0.382	2.143	0.0035
534.3912	1204	2.256	0.293	4.670	0.675	0.483	0.0042
519.3998	1204	1.795	0.343	4.507	0.764	0.398	0.0045
566.3431	1102	4.903	0.724	8.188	0.735	0.599	0.0052
1253.124	1203	8.027	1.087	3.768	0.790	2.130	0.0053
1227.109	1203	1.000	0.000	6.463	1.747	0.155	0.0058
325.0805	1203	6.643	0.259	4.437	0.662	1.497	0.0061
565.3391	1102	16.189	2.611	27.761	2.683	0.583	0.0063
612.4994	1204	3.321	0.458	5.636	0.594	0.589	0.0064
428.3653	1201	8.555	1.414	4.218	0.485	2.028	0.0095
477.3218	1201	5.669	0.639	3.353	0.484	1.691	0.0098
786.5408	1204	69.825	12.284	114.325	9.307	0.611	0.0098
516.3324	1204	5.629	0.723	8.488	0.678	0.663	0.0099
787.5452	1204	32.885	5.441	52.366	4.008	0.628	0.0099
542.3447	1102	4.631	0.544	7.432	0.812	0.623	0.0103
716.4323	1204	9.262	1.168	13.477	0.896	0.687	0.0103
700.4371	1204	5.142	0.606	8.366	0.953	0.615	0.0105
780.4907	1204	8.547	1.272	13.226	1.042	0.646	0.0107

738.5448	1102	2.946	0.273	4.660	0.546	0.632	0.0116
758.4785	1204	48.142	6.547	70.822	4.748	0.680	0.0117
541.3415	1102	15.508	1.952	25.108	2.840	0.618	0.0122
832.5211	1204	4.586	0.642	6.726	0.423	0.682	0.0122
860.7729	1203	15.620	1.641	9.251	1.594	1.688	0.0123
772.5265	1204	80.234	11.146	116.817	7.132	0.687	0.0128
503.3194	1204	6.562	0.772	9.407	0.685	0.698	0.013
531.312	1102	4.205	0.597	6.308	0.485	0.667	0.0137
1226.078	1203	14.056	3.132	4.162	1.855	3.377	0.0141
1251.104	1203	7.607	1.295	3.433	0.835	2.216	0.0144
264.9759	1204	5.745	0.400	7.002	0.237	0.820	0.0145
569.3687	1102	4.709	0.805	7.253	0.491	0.649	0.0147
136.1258	1203	5.487	0.328	4.195	0.349	1.308	0.0148
468.3577	1201	4.938	0.656	2.794	0.451	1.767	0.0149
150.1413	1203	5.000	0.275	3.627	0.433	1.379	0.0154
610.5204	1204	6.706	0.995	16.481	3.554	0.407	0.0163
730.4535	1204	19.286	2.509	27.501	1.823	0.701	0.0163
1019.384	1102	4.944	0.506	6.898	0.538	0.717	0.0165
809.5264	1204	14.792	2.579	22.126	1.047	0.669	0.0168
812.6122	1201	6.364	0.891	3.185	0.813	1.998	0.0168
723.6395	1204	8.368	0.522	6.496	0.484	1.288	0.017
808.5225	1204	28.835	5.040	42.966	1.954	0.671	0.0176
748.5722	1102	9.684	0.818	15.985	2.287	0.606	0.0183
722.5244	1204	6.342	0.668	9.102	0.844	0.697	0.0196
368.1656	1102	1.185	0.185	3.565	0.913	0.332	0.0199
749.5762	1102	4.605	0.360	7.438	1.050	0.619	0.0201
828.5477	1201	7.432	0.648	5.374	0.484	1.383	0.0203
861.5265	1102	3.988	0.528	6.978	1.050	0.572	0.0203
170.11	1203	4.805	0.180	3.587	0.444	1.340	0.0204
506.4338	1204	2.346	0.274	3.523	0.376	0.666	0.021
728.5605	1204	6.704	0.883	10.409	1.177	0.644	0.0215
897.5729	1102	3.972	0.484	7.232	1.201	0.549	0.0215
859.7662	1203	43.601	5.294	27.020	3.953	1.614	0.0219
794.5126	1204	37.888	4.676	51.378	2.752	0.737	0.023
754.5724	1204	6.394	0.637	8.581	0.615	0.745	0.0238
858.7607	1203	96.197	12.594	58.519	8.619	1.644	0.0238
602.5287	1203	442.732	42.991	298.697	39.820	1.482	0.0243
793.5381	1102	9.315	1.086	16.255	2.606	0.573	0.0243
997.3968	1102	4.647	0.582	6.752	0.635	0.688	0.0251
886.5582	1102	5.308	0.511	8.358	1.146	0.635	0.0258
759.5145	1204	82.727	18.578	135.933	11.699	0.609	0.0261
603.532	1203	185.229	18.521	124.877	16.890	1.483	0.027
899.5871	1102	5.197	0.456	9.083	1.551	0.572	0.0272
502.3165	1204	23.972	3.305	34.085	2.678	0.703	0.0287
567.3547	1102	8.637	1.277	12.512	1.016	0.690	0.0289
194.0803	1203	4.092	0.903	10.360	2.484	0.395	0.0291
590.5287	1203	14.508	1.311	9.764	1.535	1.486	0.0304
784.5238	1204	61.252	12.412	93.059	5.519	0.658	0.0309
770.5108	1204	66.669	9.999	91.610	3.726	0.728	0.0312
134.11	1203	12.200	0.544	9.502	1.019	1.284	0.0313
833.5931	1201	13.307	1.528	8.766	1.203	1.518	0.0313
148.1257	1203	8.105	0.361	6.336	0.670	1.279	0.0321
781.497	1204	9.800	2.175	15.526	1.165	0.631	0.0322
835.6094	1201	5.359	0.712	3.476	0.392	1.542	0.0326
555.3102	1102	4.391	0.655	6.728	0.771	0.653	0.0329
729.5727	1204	6.021	0.638	8.508	0.871	0.708	0.0334
617.0921	1204	207.196	23.604	268.008	11.876	0.773	0.0335
576.51	1203	705.744	95.161	426.474	76.051	1.655	0.0341
788.5549	1204	13.572	1.893	19.042	1.460	0.713	0.0344
162.1412	1203	6.114	0.257	5.035	0.396	1.214	0.0346
758.5089	1204	123.531	26.082	193.464	16.177	0.639	0.0351
766.4759	1204	8.570	0.885	11.487	0.925	0.746	0.0351
779.5828	1204	15.783	1.495	21.637	2.090	0.729	0.0351
821.5714	1102	5.465	0.646	9.535	1.667	0.573	0.0352

888.5121	1204	7.012	1.000	11.029	1.455	0.636	0.0354
872.5557	1102	4.145	0.546	7.038	1.156	0.589	0.0362
827.5446	1201	14.730	1.373	10.914	0.983	1.350	0.0364
742.4745	1204	7.998	1.054	10.693	0.572	0.748	0.0375
378.9906	1204	3.444	0.209	4.104	0.207	0.839	0.0378
541.3141	1101	4.561	0.406	7.761	1.369	0.588	0.0379
785.5287	1204	31.042	6.421	46.658	2.719	0.665	0.038
830.7332	1203	24.238	3.418	14.491	2.708	1.673	0.0383
1226.099	1203	2.984	1.394	8.082	1.804	0.369	0.0383
184.1255	1203	6.461	0.228	5.272	0.481	1.226	0.0384
830.5881	1102	7.945	0.851	13.643	2.417	0.582	0.0392
727.5554	1204	13.082	1.418	20.151	2.857	0.649	0.0398
858.6843	1102	1.895	0.602	5.452	1.489	0.348	0.0399
474.2846	1204	6.995	0.821	9.629	0.862	0.726	0.04
488.2996	1204	4.260	0.569	5.842	0.432	0.729	0.04
829.5851	1102	17.810	1.960	31.309	5.797	0.569	0.0406
780.5872	1204	8.415	0.637	11.092	1.041	0.759	0.0416
519.3322	1101	4.242	0.386	6.534	0.971	0.649	0.0417
832.6022	1102	10.376	0.935	17.404	3.081	0.596	0.0425
172.1255	1203	6.904	0.268	5.742	0.462	1.202	0.043
699.5206	1204	4.894	0.732	8.253	1.358	0.593	0.043
577.5134	1203	257.861	34.886	159.577	28.694	1.616	0.0431
720.5081	1204	3.975	0.701	6.114	0.689	0.650	0.0431
281.2447	1204	20.974	3.610	29.938	1.991	0.701	0.0433
760.5231	1204	58.934	11.826	88.317	6.590	0.667	0.0436
744.4942	1204	127.238	21.145	181.030	13.054	0.703	0.0441
379.2536	1204	1.941	0.435	3.035	0.260	0.640	0.0448
633.3232	1102	3.047	0.515	4.505	0.439	0.676	0.0451
804.5715	1102	19.957	2.117	36.054	7.169	0.554	0.0451
591.5321	1203	5.846	0.612	3.933	0.649	1.486	0.0458
832.7499	1203	13.911	2.292	7.895	1.626	1.762	0.0462
461.2707	1204	2.330	0.223	2.933	0.174	0.794	0.0467
302.2255	1204	3.093	0.424	4.225	0.320	0.732	0.0471
198.1411	1203	5.029	0.251	4.192	0.304	1.200	0.048
280.2413	1204	107.053	18.645	152.351	10.396	0.703	0.048
803.5683	1102	49.513	5.444	91.296	18.924	0.542	0.048
794.5419	1102	4.724	0.480	7.467	1.204	0.633	0.0486
558.3761	1204	4.723	0.502	6.382	0.605	0.740	0.049
777.5678	1204	13.748	1.328	18.871	2.037	0.729	0.0494
834.5963	1201	6.953	0.783	4.966	0.528	1.400	0.0497

Tabela 19: Aspectos de massas exatas diferindo entre 10 pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA e controles SP-ESCLEROSE MULTIPLA ($p < 0,05$)

Massa Detectada	Modo Analise	AVG RR-MS	SEM RR-MS	AVG SP-MS	SEM SP-MS	Taxa	P Valor
448.3562	1204	12.828	0.687	4.778	0.539	2.685	2.71E-08
467.3711	1204	5.915	0.391	1.851	0.225	3.196	4.32E-08
466.3656	1204	17.861	1.282	5.789	0.482	3.085	6.87E-08
484.3788	1204	10.785	0.702	3.694	0.316	2.920	7.22E-08
450.3729	1204	11.105	0.649	4.587	0.398	2.421	9.95E-08
580.5089	1204	18.694	1.434	4.911	0.628	3.807	1.10E-07
578.4923	1204	56.509	4.849	12.547	1.621	4.504	2.10E-07
579.4958	1204	22.270	1.913	5.359	0.654	4.156	3.04E-07
452.3868	1204	4.802	0.284	1.901	0.220	2.526	3.12E-07
469.3863	1204	6.668	0.510	2.064	0.276	3.231	3.69E-07
494.3968	1204	19.451	1.654	5.659	0.537	3.437	3.84E-07
468.384	1204	25.447	2.013	8.057	0.922	3.158	4.29E-07
581.5126	1204	7.479	0.640	2.018	0.219	3.706	4.72E-07
508.3782	1204	6.735	0.505	2.211	0.220	3.046	5.07E-07
618.4834	1201	10.132	1.055	2.065	0.335	4.907	6.11E-07
510.3937	1204	8.743	0.780	2.767	0.254	3.160	6.55E-07
495.4018	1204	6.117	0.522	1.938	0.194	3.156	6.94E-07
513.4116	1204	7.003	0.525	2.222	0.332	3.152	7.35E-07
596.5053	1202	23.532	2.544	4.292	0.670	5.483	7.38E-07
598.5107	1204	23.078	2.490	3.714	0.543	6.214	7.79E-07
597.5068	1202	8.982	0.941	1.674	0.317	5.366	7.99E-07
522.4313	1204	20.427	1.832	6.314	0.627	3.235	8.26E-07
568.4723	1204	19.787	2.282	4.028	0.450	4.912	1.01E-06
569.4769	1204	7.849	0.822	1.841	0.247	4.263	1.16E-06
597.5062	1204	106.868	12.859	15.045	2.165	7.103	1.20E-06
537.4142	1204	5.533	0.453	1.639	0.226	3.376	1.33E-06
610.482	1204	13.296	1.385	3.518	0.246	3.779	1.37E-06
551.4646	1204	5.117	0.491	1.286	0.215	3.979	1.43E-06
596.5012	1204	302.332	35.546	41.055	6.198	7.364	1.50E-06
512.4079	1204	20.539	1.811	6.306	0.840	3.257	1.90E-06
446.341	1204	15.895	1.428	5.248	0.644	3.029	2.20E-06
550.4602	1204	13.875	1.423	3.330	0.563	4.167	2.31E-06
464.3524	1204	11.766	1.096	3.915	0.357	3.005	2.60E-06
492.3832	1204	12.904	1.371	3.723	0.342	3.466	2.75E-06
595.4883	1204	74.421	9.813	11.967	1.663	6.219	3.22E-06
590.4585	1204	14.400	1.343	4.037	0.398	3.567	3.23E-06
577.4795	1204	24.484	2.935	5.137	0.663	4.766	3.38E-06
536.41	1204	14.183	1.310	4.859	0.376	2.919	3.48E-06
594.4848	1204	187.278	25.540	29.026	4.176	6.452	3.49E-06
523.4337	1204	6.812	0.627	2.209	0.276	3.084	3.70E-06
576.4757	1204	66.906	8.279	13.283	1.720	5.037	3.77E-06
524.4448	1204	6.702	0.649	2.252	0.265	2.976	3.94E-06
440.3526	1204	5.499	0.452	2.035	0.245	2.702	4.58E-06
482.3604	1204	6.620	0.663	2.324	0.131	2.849	4.58E-06
616.4675	1201	7.494	0.826	1.454	0.257	5.154	4.99E-06
594.4875	1202	14.552	1.781	3.055	0.390	4.763	5.09E-06
476.3869	1204	5.204	0.291	2.461	0.311	2.115	5.20E-06
534.3912	1204	6.113	0.560	2.085	0.205	2.932	5.42E-06
520.4131	1204	21.750	2.595	6.355	0.508	3.423	5.98E-06
566.454	1204	12.984	1.754	2.754	0.294	4.715	6.04E-06
570.4903	1204	5.738	0.678	1.315	0.165	4.363	6.16E-06
541.4422	1204	21.125	2.994	4.380	0.457	4.823	6.30E-06
496.4157	1204	16.461	1.840	4.566	0.456	3.605	6.77E-06
540.4387	1204	62.261	8.879	12.111	1.401	5.141	7.87E-06
538.4257	1204	44.839	5.751	10.268	1.135	4.367	7.94E-06

518.3969	1204	15.673	1.778	4.418	0.460	3.548	8.09E-06
462.3346	1204	4.382	0.382	1.547	0.236	2.833	8.53E-06
595.4928	1202	6.217	0.788	1.316	0.215	4.724	1.07E-05
519.3998	1204	5.809	0.641	1.523	0.270	3.814	1.10E-05
438.3354	1204	4.529	0.392	1.772	0.224	2.556	1.15E-05
591.4614	1204	5.115	0.467	1.890	0.269	2.706	1.28E-05
521.4188	1204	7.695	0.847	2.676	0.199	2.876	1.47E-05
552.4784	1204	10.058	1.199	2.886	0.350	3.485	1.70E-05
474.3731	1204	5.983	0.690	1.993	0.275	3.002	1.71E-05
548.4438	1204	10.315	1.447	2.758	0.308	3.740	1.83E-05
564.4396	1204	4.615	0.499	1.374	0.202	3.359	1.95E-05
447.3433	1204	4.979	0.485	1.964	0.273	2.535	2.69E-05
592.4717	1204	49.484	6.153	11.401	1.794	4.340	2.92E-05
480.3473	1204	4.690	0.393	2.037	0.277	2.302	3.09E-05
493.385	1204	4.379	0.513	1.374	0.155	3.187	3.09E-05
593.4736	1204	20.853	2.576	5.040	0.818	4.138	3.10E-05
576.4765	1202	5.839	0.693	1.624	0.253	3.595	4.93E-05
502.4054	1204	7.483	0.761	2.843	0.469	2.632	0.0001
504.4188	1204	7.357	0.554	3.472	0.503	2.119	0.0001
532.4503	1204	5.403	0.420	2.505	0.389	2.157	0.0001
534.4645	1204	4.466	0.372	1.859	0.315	2.402	0.0001
539.4274	1204	14.474	2.478	3.226	0.548	4.487	0.0001
563.5013	1204	5.244	0.403	2.149	0.406	2.440	0.0001
572.4455	1204	5.719	0.661	1.843	0.336	3.103	0.0001
327.0307	1204	8.810	0.616	5.574	0.325	1.581	0.0002
490.3676	1204	7.893	1.158	2.550	0.235	3.095	0.0002
574.4594	1204	41.888	6.536	9.914	1.605	4.225	0.0002
558.4649	1204	49.295	7.166	14.427	2.763	3.417	0.0003
559.4688	1204	18.364	2.624	5.551	0.957	3.308	0.0003
562.4989	1204	14.237	1.259	6.489	1.040	2.194	0.0003
575.4628	1204	16.105	2.497	4.318	0.711	3.730	0.0003
560.478	1203	9.998	0.752	6.482	0.540	1.542	0.0004
478.4044	1204	4.058	0.374	2.096	0.311	1.936	0.0006
530.4379	1204	6.139	0.698	2.640	0.429	2.325	0.0006
546.4298	1204	5.422	0.846	1.797	0.298	3.017	0.0006
557.4527	1204	4.641	0.521	2.044	0.378	2.271	0.0007
558.4663	1202	5.148	0.667	1.907	0.395	2.700	0.0007
612.4994	1204	8.097	0.941	3.294	0.473	2.458	0.0007
506.4338	1204	4.086	0.311	2.302	0.323	1.775	0.001
556.4497	1204	11.083	1.357	4.554	0.976	2.434	0.001
574.4635	1202	3.793	0.533	1.474	0.208	2.573	0.001
560.4821	1204	27.410	2.617	12.279	2.740	2.232	0.0011
561.4863	1204	11.089	1.073	5.196	1.045	2.134	0.0013
462.3716	1204	3.329	0.305	1.759	0.265	1.893	0.0031
856.6045	1102	7.793	1.319	6.545	0.691	1.191	0.0036
854.5884	1102	4.407	0.729	3.471	0.311	1.270	0.0042
634.3951	1204	11.113	2.036	4.104	0.836	2.708	0.0046
855.6009	1102	15.163	2.457	12.786	1.331	1.186	0.0047
519.3322	1101	5.790	0.368	4.417	0.460	1.311	0.0048
564.513	1204	5.141	0.573	2.558	0.458	2.010	0.005
611.3724	1201	5.966	0.607	3.351	0.968	1.780	0.0066
895.5575	1102	6.457	1.242	5.002	0.523	1.291	0.0109
853.5848	1102	8.298	1.332	6.301	0.585	1.317	0.0113
541.3141	1101	6.800	0.568	4.815	0.562	1.412	0.0121
610.5204	1204	18.173	4.912	7.931	1.596	2.291	0.0141
662.4267	1204	7.459	1.139	4.182	0.445	1.784	0.016
570.3766	1201	2.962	0.303	1.895	0.477	1.563	0.0171
827.5695	1102	26.452	5.262	20.283	2.505	1.304	0.0172
886.7804	1203	10.774	2.558	6.148	2.114	1.752	0.0192
546.3413	1204	4.855	0.708	2.749	0.410	1.766	0.0195
610.3691	1201	16.117	1.748	10.304	3.000	1.564	0.022
378.9906	1204	4.292	0.313	3.160	0.309	1.358	0.0233
570.376	1203	3.876	0.750	1.590	0.318	2.438	0.0239
162.1412	1203	6.102	0.386	6.220	0.259	0.981	0.0244

810.5967	1201	17.404	2.577	29.950	3.444	0.581	0.0247
835.6094	1201	3.249	0.425	5.886	0.673	0.552	0.0251
785.4799	1204	10.252	2.193	21.576	4.246	0.475	0.026
606.4872	1204	7.177	1.330	4.058	0.558	1.769	0.0281
639.4037	1201	3.594	0.326	2.974	0.457	1.208	0.0281
797.5257	1204	47.197	3.685	69.761	11.106	0.677	0.0296
264.9759	1204	7.268	0.440	5.734	0.361	1.268	0.0311
809.5934	1201	34.411	5.094	58.757	6.906	0.586	0.0313
828.5732	1102	12.694	2.293	9.640	1.101	1.317	0.0337
744.55	1203	9.050	1.592	6.269	1.174	1.444	0.0347
831.5758	1101	6.461	0.619	7.739	0.919	0.835	0.035
590.4964	1204	5.436	1.167	3.151	0.719	1.725	0.0382
795.5083	1204	30.689	2.188	40.150	5.184	0.764	0.039
769.4929	1204	65.355	5.025	88.784	12.171	0.736	0.0397
743.5475	1203	19.547	3.139	14.226	2.394	1.374	0.041
181.9806	1102	5.873	0.891	2.752	0.581	2.134	0.0422
748.5722	1102	12.839	2.174	9.039	0.655	1.420	0.0437
200.1566	1203	8.329	0.174	7.692	0.276	1.083	0.044
729.5727	1204	9.886	1.145	5.989	0.859	1.651	0.044
638.4003	1201	9.386	1.059	7.767	1.259	1.208	0.0446
832.6027	1202	26.976	3.806	14.960	2.367	1.803	0.0484
160.1256	1203	7.941	0.470	8.253	0.387	0.962	0.0489
566.3433	1202	18.924	1.569	15.150	0.718	1.249	0.0497

Tabela 20: Aspectos de massas exatas diferindo entre 10 pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA e 10 pacientes clinicamente diagnosticados com RR-ESCLEROSE MULTIPLA ($p < 0,05$)

Massa Detectada	Modo Analise	AVG RR-SP	SEM RR-SP	AVG RR-MS	SEM RR-MS	Taxa	P Valor
580.5089	1204	4.522	0.292	18.548	1.208	0.244	7.78E-09
450.3729	1204	4.558	0.182	11.434	0.666	0.399	1.23E-08
578.4923	1204	12.054	1.113	56.683	4.013	0.213	1.66E-08
579.4958	1204	4.683	0.442	22.165	1.599	0.211	2.08E-08
448.3562	1204	5.180	0.347	13.087	0.778	0.396	3.80E-08
495.4018	1204	1.616	0.212	6.267	0.490	0.258	1.48E-07
581.5126	1204	1.907	0.240	7.358	0.552	0.259	1.68E-07
577.4795	1204	5.058	0.413	25.693	2.730	0.197	4.26E-07
550.4602	1204	3.541	0.391	14.589	1.385	0.243	4.63E-07
576.4757	1204	12.734	1.088	70.329	7.812	0.181	5.18E-07
484.3788	1204	3.788	0.327	10.428	0.737	0.363	5.84E-07
466.3656	1204	5.919	0.636	17.958	1.455	0.330	8.21E-07
551.4646	1204	1.432	0.191	5.465	0.509	0.262	9.00E-07
523.4337	1204	1.899	0.208	7.018	0.643	0.271	9.27E-07
561.4863	1204	5.053	0.475	12.026	0.798	0.420	9.30E-07
560.4821	1204	12.218	1.146	29.622	1.988	0.412	9.53E-07
494.3968	1204	5.859	0.504	19.493	1.724	0.301	9.75E-07
569.4769	1204	1.544	0.195	7.995	0.867	0.193	9.80E-07
512.4079	1204	5.655	0.647	19.615	1.654	0.288	1.05E-06
522.4313	1204	6.534	0.460	21.358	1.990	0.306	1.37E-06
598.5107	1204	3.116	0.474	22.331	2.356	0.140	1.53E-06
568.4723	1204	3.894	0.304	19.878	2.356	0.196	1.71E-06
504.4188	1204	3.450	0.155	7.928	0.540	0.435	1.91E-06
562.4989	1204	7.498	0.721	15.447	0.968	0.485	2.12E-06
521.4188	1204	2.171	0.302	8.244	0.832	0.263	2.22E-06
510.3937	1204	2.563	0.308	8.533	0.806	0.300	2.37E-06
595.4883	1204	11.511	1.238	75.048	9.692	0.153	2.53E-06
468.384	1204	8.388	0.798	25.639	2.296	0.327	2.54E-06
594.4848	1204	28.935	3.071	189.742	25.019	0.152	2.70E-06
476.3869	1204	2.471	0.222	5.512	0.344	0.448	2.71E-06
467.3711	1204	2.178	0.201	5.899	0.500	0.369	3.30E-06
559.4688	1204	5.645	0.677	20.172	2.260	0.280	3.64E-06
596.5012	1204	36.743	5.025	292.674	33.424	0.126	3.78E-06
548.4438	1204	2.435	0.275	10.928	1.436	0.223	4.42E-06
597.5062	1204	14.057	1.806	102.408	12.272	0.137	4.58E-06
452.3868	1204	1.961	0.284	4.714	0.297	0.416	4.71E-06
513.4116	1204	2.091	0.224	6.369	0.543	0.328	4.96E-06
469.3863	1204	2.527	0.300	6.732	0.561	0.375	5.15E-06
536.41	1204	4.313	0.401	14.234	1.396	0.303	5.27E-06
520.4131	1204	6.574	0.399	22.631	2.629	0.290	5.54E-06
496.4157	1204	4.416	0.420	16.630	1.813	0.266	5.67E-06
524.4448	1204	2.358	0.254	6.952	0.680	0.339	5.81E-06
558.4649	1204	15.025	1.572	53.745	6.329	0.280	6.09E-06
532.4503	1204	2.369	0.411	5.793	0.358	0.409	6.62E-06
610.482	1204	3.393	0.359	13.517	1.487	0.251	7.29E-06
596.5053	1202	3.960	0.749	21.759	2.655	0.182	7.39E-06
502.4054	1204	3.334	0.240	8.085	0.715	0.412	8.26E-06
492.3832	1204	4.090	0.389	13.443	1.453	0.304	9.14E-06
519.3998	1204	1.708	0.258	6.099	0.655	0.280	9.59E-06
597.5068	1202	1.593	0.313	8.239	1.011	0.193	1.17E-05
508.3782	1204	2.261	0.381	6.852	0.600	0.330	1.24E-05
534.3912	1204	1.750	0.274	6.155	0.599	0.284	1.41E-05
440.3526	1204	2.084	0.264	5.422	0.458	0.384	1.42E-05
541.4422	1204	3.411	0.379	20.925	3.127	0.163	1.44E-05

572.4455	1204	1.914	0.316	6.467	0.678	0.296	1.47E-05
590.4585	1204	4.211	0.410	15.828	1.796	0.266	1.60E-05
518.3969	1204	5.017	0.475	16.609	1.870	0.302	1.61E-05
557.4527	1204	2.731	0.271	5.357	0.471	0.510	1.62E-05
566.454	1204	3.340	0.340	13.366	1.792	0.250	1.63E-05
552.4784	1204	3.072	0.232	10.252	1.204	0.300	1.65E-05
482.3604	1204	2.387	0.293	6.828	0.684	0.350	1.72E-05
540.4387	1204	11.181	0.938	62.043	9.171	0.180	1.76E-05
594.4875	1202	2.688	0.532	13.976	1.893	0.192	1.78E-05
438.3354	1204	1.732	0.203	4.427	0.393	0.391	1.83E-05
464.3524	1204	4.499	0.474	12.320	1.229	0.365	2.20E-05
480.3473	1204	2.129	0.160	5.005	0.415	0.425	2.20E-05
537.4142	1204	1.910	0.208	5.646	0.543	0.338	2.22E-05
447.3433	1204	2.234	0.247	5.264	0.490	0.424	2.81E-05
563.5013	1204	3.247	0.289	5.586	0.321	0.581	3.14E-05
570.4903	1204	1.448	0.184	5.518	0.681	0.262	3.18E-05
618.4834	1201	1.560	0.468	8.422	1.166	0.185	3.74E-05
595.4928	1202	1.284	0.199	6.004	0.829	0.214	4.03E-05
591.4614	1204	1.801	0.306	5.617	0.656	0.321	4.23E-05
474.3731	1204	2.347	0.232	6.267	0.722	0.375	4.26E-05
478.4044	1204	2.307	0.091	4.386	0.373	0.526	4.46E-05
538.4257	1204	10.245	0.846	43.969	6.163	0.233	4.48E-05
446.341	1204	7.325	0.584	17.044	1.670	0.430	4.74E-05
462.3346	1204	2.077	0.306	4.729	0.424	0.439	0.0001
493.385	1204	1.231	0.155	4.527	0.575	0.272	0.0001
506.4338	1204	1.982	0.248	4.196	0.336	0.472	0.0001
534.4645	1204	2.424	0.211	4.518	0.357	0.537	0.0001
556.4497	1204	6.643	0.820	12.691	1.212	0.523	0.0001
574.4594	1204	9.293	1.092	47.951	7.271	0.194	0.0001
575.4628	1204	3.830	0.446	18.688	2.716	0.205	0.0001
576.4765	1202	1.606	0.237	5.861	0.728	0.274	0.0001
592.4717	1204	11.135	1.295	53.655	7.672	0.208	0.0001
593.4736	1204	4.494	0.518	22.565	3.209	0.199	0.0001
546.4298	1204	1.747	0.279	6.038	0.876	0.289	0.0002
558.4663	1202	1.899	0.327	5.605	0.622	0.339	0.0002
564.4396	1204	1.712	0.210	4.715	0.573	0.363	0.0002
616.4675	1201	1.703	0.290	6.509	0.964	0.262	0.0003
490.3676	1204	2.714	0.463	8.438	1.224	0.322	0.0005
327.0307	1204	6.681	0.286	9.139	0.550	0.731	0.0008
530.4379	1204	3.253	0.519	6.685	0.667	0.487	0.0009
612.4994	1204	3.768	0.404	8.583	0.926	0.439	0.0009
574.4635	1202	1.366	0.201	4.237	0.626	0.322	0.001
590.4964	1204	3.310	0.570	5.836	1.064	0.567	0.0011
564.513	1204	2.805	0.511	5.374	0.449	0.522	0.0012
606.4872	1204	5.701	0.704	7.360	1.168	0.775	0.0014
610.5204	1204	10.685	2.101	18.659	4.768	0.573	0.0021
539.4274	1204	3.329	0.516	13.055	2.878	0.255	0.0027
804.5715	1102	23.445	5.126	46.944	8.322	0.499	0.0042
871.5526	1102	10.664	2.211	20.033	3.436	0.532	0.0042
803.5683	1102	57.160	13.215	116.596	21.332	0.490	0.0068
733.6414	1204	22.549	2.616	15.527	1.847	1.452	0.0125
829.5851	1102	20.138	2.786	39.735	6.642	0.507	0.0131
872.5557	1102	5.121	1.092	9.357	1.681	0.547	0.0132
569.369	1202	17.157	1.105	13.563	0.716	1.265	0.0147
603.5305	1201	1.757	0.345	4.631	1.000	0.379	0.0154
899.5871	1102	6.673	1.249	11.918	1.901	0.560	0.0163
576.5115	1201	4.861	1.392	15.148	3.461	0.321	0.0165
604.5428	1201	1.324	0.133	2.470	0.401	0.536	0.0183
601.515	1201	1.735	0.300	3.771	0.676	0.460	0.0204
707.6248	1204	12.429	2.115	8.439	1.276	1.473	0.0207
859.7715	1201	2.313	0.462	6.009	1.199	0.385	0.0227
856.7527	1201	4.217	1.499	13.836	3.049	0.305	0.0229
602.5271	1201	3.644	0.789	9.846	2.283	0.370	0.0239

600.5115	1201	3.502	0.762	9.257	2.057	0.378	0.0245
577.5148	1201	2.335	0.557	6.227	1.401	0.375	0.0253
719.6222	1204	17.497	2.578	12.859	1.904	1.361	0.0258
734.6429	1204	12.854	1.562	9.336	1.071	1.377	0.0258
687.4916	1204	22.840	3.156	37.699	5.234	0.606	0.0267
757.5622	1101	39.148	3.393	48.113	5.667	0.814	0.0274
784.5809	1101	9.351	0.779	10.960	1.260	0.853	0.0284
296.2357	1204	9.614	0.724	11.283	0.721	0.852	0.0288
574.4958	1201	4.124	0.837	9.107	1.722	0.453	0.0288
634.3951	1204	6.136	1.289	10.597	1.635	0.579	0.0302
758.5656	1101	20.676	1.792	25.277	2.995	0.818	0.0306
830.5881	1102	9.353	1.250	17.793	2.882	0.526	0.0309
260.2137	1203	5.046	0.345	5.892	0.213	0.856	0.031
854.737	1201	3.193	0.952	9.115	1.923	0.350	0.031
462.3716	1204	2.409	0.361	3.400	0.244	0.709	0.0313
686.4879	1204	53.749	7.668	90.851	13.784	0.592	0.0338
239.939	1102	4.050	0.706	5.407	0.631	0.749	0.0347
611.3724	1201	3.100	0.337	4.945	0.611	0.627	0.0349
673.4765	1204	7.595	1.041	10.654	0.589	0.713	0.0355
721.6382	1204	21.966	3.380	15.879	2.227	1.383	0.0356
550.4958	1201	1.889	0.508	5.003	1.096	0.378	0.036
857.7557	1201	3.271	0.869	8.666	1.828	0.377	0.0362
897.5729	1102	5.114	0.690	9.533	1.628	0.536	0.0387
735.6554	1204	22.156	3.657	15.289	1.767	1.449	0.0388
712.5074	1204	21.951	1.994	34.704	4.558	0.633	0.042
438.2993	1204	1.840	0.322	1.128	0.128	1.631	0.043
830.5634	1201	6.463	0.700	4.807	0.558	1.344	0.044
834.5372	1204	16.169	1.535	13.200	1.532	1.225	0.044
705.6086	1204	7.811	1.337	5.498	0.726	1.421	0.0461
598.4959	1201	2.137	0.341	3.489	0.474	0.612	0.0492

Tabela 21: Aspectos de massa exata diferindo entre pacientes com RR-ESCLEROSE MULTIPLA em transição para SP-ESCLEROSE MULTIPLA e 10 pacientes clinicamente diagnosticados com SP-ESCLEROSE MULTIPLA ($p < 0,05$).

Massa Detectada	Modo Analise	AVG RR-SP	SEM RR-SP	AVG SP-MS	SEM SP-MS	Raxa	P Valor
761.529	1204	44.870	1.690	17.080	1.359	2.627	5.04E-10
760.5231	1204	109.100	5.078	36.556	3.639	2.984	2.17E-09
690.4843	1204	10.221	0.348	2.876	0.621	3.554	1.80E-08
758.5089	1204	220.433	11.793	77.867	7.929	2.831	1.86E-08
759.5145	1204	157.006	9.162	49.129	5.813	3.196	2.08E-08
784.5238	1204	110.088	6.582	37.629	3.285	2.926	2.20E-08
732.4929	1204	64.274	3.909	19.285	2.366	3.333	2.35E-08
742.4745	1204	11.943	0.592	5.829	0.243	2.049	3.27E-08
785.5287	1204	55.424	3.489	19.112	1.576	2.900	3.71E-08
812.5559	1204	27.252	1.631	10.799	0.817	2.524	7.82E-08
786.5408	1204	131.847	8.335	48.312	4.378	2.729	1.00E-07
787.5452	1204	60.356	3.628	23.335	2.087	2.586	1.08E-07
744.4942	1204	201.989	11.571	84.491	6.859	2.391	1.29E-07
733.501	1204	37.219	2.804	10.249	1.378	3.631	1.44E-07
731.4898	1204	139.168	10.350	37.560	5.674	3.705	1.55E-07
809.5264	1204	26.756	1.700	9.447	1.067	2.832	1.58E-07
770.5108	1204	106.431	6.784	45.101	2.511	2.360	1.74E-07
808.5225	1204	51.852	3.250	18.231	2.201	2.844	1.78E-07
734.508	1204	18.236	1.160	3.835	1.208	4.755	2.00E-07
788.5549	1204	22.912	1.296	10.186	0.813	2.249	2.60E-07
452.2536	1204	6.868	0.446	2.179	0.383	3.152	5.17E-07
780.4907	1204	16.058	1.092	6.003	0.661	2.675	5.41E-07
772.5265	1204	133.872	8.862	58.392	4.253	2.293	7.09E-07
757.5008	1204	61.528	5.970	15.151	1.849	4.061	1.03E-06
746.5118	1204	82.872	4.102	31.127	5.409	2.662	1.11E-06
810.5394	1204	89.171	6.119	33.859	4.327	2.634	1.34E-06
811.5436	1204	43.601	3.103	16.663	1.976	2.617	1.44E-06
836.5534	1204	10.314	0.657	4.772	0.395	2.161	1.68E-06
688.4658	1204	11.938	0.707	4.376	0.766	2.728	1.98E-06
794.5126	1204	60.457	4.186	26.308	2.449	2.298	2.32E-06
756.491	1204	31.271	2.881	9.848	1.070	3.175	2.38E-06
814.498	1204	13.596	1.071	3.697	0.945	3.677	3.28E-06
813.5617	1204	12.536	0.749	5.919	0.599	2.118	3.34E-06
781.497	1204	19.276	1.841	5.709	0.839	3.376	4.04E-06
779.4829	1204	12.474	1.000	3.574	0.849	3.490	4.20E-06
766.4759	1204	13.713	0.797	6.185	0.774	2.217	4.49E-06
783.5127	1204	85.018	7.493	29.020	3.903	2.930	4.83E-06
782.5084	1204	137.563	11.554	50.082	6.507	2.747	5.22E-06
718.4736	1204	7.136	0.524	2.565	0.481	2.782	8.51E-06
617.0921	1204	309.018	21.686	158.144	10.806	1.954	1.03E-05
712.4676	1204	10.933	0.771	4.225	0.746	2.588	1.20E-05
807.5103	1204	26.009	1.764	11.300	1.589	2.302	1.30E-05
716.4987	1204	25.836	1.753	13.642	1.011	1.894	1.58E-05
806.5068	1204	47.988	3.146	21.094	3.089	2.275	1.62E-05
755.4854	1204	48.306	5.655	12.351	2.199	3.911	1.76E-05
796.5278	1204	99.834	7.696	46.021	4.705	2.169	1.80E-05
816.5159	1204	9.394	0.509	5.772	0.339	1.628	1.98E-05
717.5011	1204	11.886	0.757	6.288	0.571	1.890	2.16E-05
379.2536	1204	3.809	0.419	1.217	0.160	3.130	2.37E-05
768.4944	1204	140.648	11.913	61.674	6.965	2.281	2.87E-05
835.5417	1204	10.463	0.567	5.827	0.576	1.796	3.32E-05
154.0035	1204	29.040	2.027	16.527	1.444	1.757	0.0001
306.2568	1204	9.934	0.611	5.961	0.492	1.667	0.0001
420.2651	1204	4.402	0.296	2.352	0.283	1.872	0.0001
712.5074	1204	27.892	2.096	14.835	1.259	1.880	0.0001
721.6382	1204	21.940	1.994	9.600	1.382	2.285	0.0001
815.5045	1204	10.228	0.990	3.882	0.751	2.635	0.0001

832.5211	1204	7.326	0.502	3.616	0.495	2.026	0.0001
834.5372	1204	18.398	1.170	9.245	1.179	1.990	0.0001
713.5097	1204	12.216	0.831	6.999	0.727	1.745	0.0002
740.4966	1204	21.462	1.753	12.268	0.852	1.749	0.0002
765.4894	1204	16.458	1.357	8.044	1.028	2.046	0.0002
780.5303	1204	10.368	0.680	5.616	0.727	1.846	0.0002
788.4794	1204	12.719	0.884	5.698	1.146	2.232	0.0002
872.6715	1204	1.743	0.360	4.635	0.476	0.376	0.0002
313.2702	1101	2.194	0.770	7.148	0.719	0.307	0.0003
714.5221	1204	35.796	2.655	19.874	2.112	1.801	0.0003
569.3687	1102	7.896	0.726	3.826	0.545	2.064	0.0004
690.5475	1204	6.802	0.612	3.252	0.496	2.092	0.0004
737.5045	1204	6.986	0.614	3.496	0.476	1.998	0.0004
789.5658	1204	11.139	0.523	6.630	0.841	1.680	0.0004
792.4954	1204	54.222	4.145	29.312	3.671	1.850	0.0004
686.4879	1204	64.699	6.152	34.789	3.217	1.860	0.0005
738.5185	1204	25.027	2.301	13.047	1.625	1.918	0.0006
757.5637	1204	13.400	0.954	7.554	0.966	1.774	0.0006
707.6248	1204	12.254	1.130	5.983	0.952	2.048	0.0007
736.5031	1204	14.979	1.418	7.958	0.879	1.882	0.0007
742.5142	1204	25.071	2.044	15.355	1.078	1.633	0.0007
886.5582	1102	9.158	1.042	4.660	0.365	1.965	0.0008
784.6228	1204	25.713	4.239	6.186	2.336	4.157	0.0009
820.5294	1204	23.887	1.921	13.544	1.608	1.764	0.0009
313.7724	1101	6.709	1.105	1.625	0.625	4.129	0.001
687.4916	1204	26.877	2.482	15.555	1.326	1.728	0.001
997.3968	1102	7.284	0.537	4.347	0.490	1.676	0.001
747.5121	1204	54.593	3.233	37.326	2.827	1.463	0.0011
735.6554	1204	20.623	2.274	10.165	1.429	2.029	0.0013
745.4938	1204	130.623	9.940	84.200	6.457	1.551	0.0013
495.3322	1201	3.373	0.314	5.878	0.549	0.574	0.0014
783.6174	1204	41.517	7.569	8.434	4.065	4.923	0.0014
688.5048	1204	26.182	2.869	14.168	1.295	1.848	0.0015
689.5083	1204	10.722	0.992	6.291	0.591	1.704	0.0015
771.5075	1204	73.947	6.085	47.202	3.498	1.567	0.0015
633.3232	1102	4.844	0.484	2.605	0.335	1.860	0.0016
773.5257	1204	93.493	6.310	60.586	5.795	1.543	0.0016
748.5722	1102	16.264	1.896	8.476	0.842	1.919	0.0017
770.569	1204	53.299	4.207	34.160	2.822	1.560	0.0017
812.6122	1201	3.134	0.525	6.820	0.801	0.460	0.0018
302.2255	1204	4.500	0.351	2.451	0.424	1.836	0.0022
1019.384	1102	7.026	0.536	4.415	0.461	1.591	0.0022
565.3391	1102	25.394	2.373	13.580	2.172	1.870	0.0023
715.4864	1204	18.244	1.938	10.740	0.788	1.699	0.0024
566.3431	1102	7.641	0.753	4.138	0.607	1.847	0.0025
794.5718	1204	28.883	2.201	18.210	1.958	1.586	0.0025
567.3547	1102	13.308	1.127	7.473	1.149	1.781	0.0026
833.5929	1101	4.412	0.340	3.011	0.199	1.465	0.0027
738.5448	1102	4.708	0.497	2.639	0.309	1.784	0.0028
719.6222	1204	16.138	1.622	9.274	1.107	1.740	0.0031
341.2443	1204	1.816	0.203	1.073	0.073	1.692	0.0032
795.5083	1204	45.741	3.585	29.214	3.139	1.566	0.0035
766.5153	1204	16.517	1.630	9.478	1.247	1.743	0.0037
714.4837	1204	38.123	4.503	22.200	1.520	1.717	0.0039
854.589	1202	12.123	1.922	5.379	0.618	2.254	0.004
722.5244	1204	8.482	0.797	4.920	0.683	1.724	0.0041
872.5557	1102	7.287	1.023	3.637	0.395	2.003	0.0041
541.3415	1102	24.790	2.463	14.323	1.902	1.731	0.0042
694.4953	1204	4.820	0.383	3.093	0.338	1.558	0.0042
749.5762	1102	7.246	0.867	4.089	0.392	1.772	0.0043
747.5761	1204	15.794	1.109	10.817	0.989	1.460	0.0045
854.5884	1102	6.310	0.977	3.038	0.217	2.077	0.0045
887.797	1203	7.782	1.662	1.939	0.632	4.014	0.0045
711.4947	1204	16.498	1.821	9.295	1.190	1.775	0.0046

769.5638	1204	114.290	10.000	74.462	6.683	1.535	0.0046
858.6843	1102	6.363	1.403	1.499	0.499	4.245	0.0047
861.5265	1102	6.739	0.942	3.423	0.386	1.969	0.0048
304.241	1204	35.178	2.794	23.043	2.384	1.527	0.0049
181.9806	1102	5.211	0.559	2.924	0.419	1.782	0.0051
280.2413	1204	153.282	19.301	81.661	11.092	1.877	0.0055
772.5842	1204	65.761	4.877	44.401	4.424	1.481	0.0056
830.5881	1102	14.539	2.244	7.110	0.677	2.045	0.0057
542.3447	1102	6.998	0.664	4.179	0.572	1.675	0.0059
281.2447	1204	29.936	3.733	16.187	2.186	1.849	0.006
696.4733	1204	10.289	2.321	2.124	1.124	4.844	0.006
744.5516	1204	132.030	11.098	87.905	8.188	1.502	0.006
699.4908	1204	7.332	0.636	4.685	0.530	1.565	0.0061
788.6128	1201	2.019	0.397	4.095	0.504	0.493	0.0062
853.5852	1202	23.738	3.949	10.596	1.444	2.240	0.0063
734.488	1204	15.884	2.046	8.871	0.912	1.791	0.0064
243.0719	1101	27.999	1.874	20.630	1.397	1.357	0.0066
256.24	1202	2.203	0.657	5.225	0.686	0.422	0.0066
345.8738	1101	6.834	0.780	3.405	0.747	2.007	0.0066
715.5228	1204	19.602	1.668	12.192	1.629	1.608	0.0066
746.5701	1204	50.317	4.437	33.781	2.855	1.489	0.0067
787.5995	1201	3.802	1.068	8.895	1.191	0.427	0.0067
897.5729	1102	7.234	1.101	3.570	0.427	2.026	0.0067
477.3218	1201	3.453	0.463	5.932	0.628	0.582	0.007
710.4916	1204	35.981	4.256	20.330	2.695	1.770	0.007
794.5419	1102	6.943	0.889	4.079	0.280	1.702	0.007
765.5704	1204	7.199	1.796	1.505	0.505	4.783	0.0073
829.5852	1202	51.097	8.689	23.637	2.394	2.162	0.0073
277.8861	1101	14.484	1.330	8.729	1.282	1.659	0.0075
803.5681	1202	107.752	18.096	50.203	5.542	2.146	0.0075
743.5461	1204	311.426	28.757	202.118	20.807	1.541	0.0076
830.5885	1202	22.923	3.777	11.038	1.041	2.077	0.0076
829.5851	1102	31.727	5.202	15.489	1.333	2.048	0.0077
825.5532	1202	4.799	0.761	2.209	0.389	2.172	0.008
827.5694	1202	62.787	10.158	29.412	4.314	2.135	0.008
773.5954	1204	28.422	2.040	19.815	1.943	1.434	0.0085
793.5381	1102	14.713	2.099	8.058	0.764	1.826	0.0086
828.5734	1202	29.459	4.653	14.227	2.071	2.071	0.0086
555.3102	1102	6.492	0.756	3.572	0.600	1.818	0.0087
804.5714	1202	45.461	7.448	22.273	2.328	2.041	0.0087
144.0944	1203	5.913	0.351	7.175	0.232	0.824	0.009
160.1256	1203	6.763	0.421	8.308	0.301	0.814	0.0093
809.5932	1101	15.522	1.647	10.274	0.674	1.511	0.0093
847.5315	1201	6.021	0.711	3.555	0.427	1.694	0.0093
1127.741	1204	3.217	0.760	1.000	0.000	3.217	0.0094
871.5526	1102	14.999	2.355	7.613	0.893	1.970	0.0096
531.312	1102	6.157	0.560	3.797	0.556	1.621	0.0097
824.5477	1201	2.172	0.368	1.078	0.078	2.015	0.0097
767.5827	1201	3.881	0.389	7.191	1.015	0.540	0.0099
634.4267	1201	1.649	0.225	1.000	0.000	1.649	0.01
757.5622	1201	98.678	7.301	147.948	14.540	0.667	0.01
797.5257	1204	75.239	6.508	49.628	5.701	1.516	0.0101
698.4885	1204	15.802	1.637	10.577	0.753	1.494	0.0104
305.2439	1204	7.384	0.624	5.028	0.505	1.469	0.0105
793.5986	1201	5.506	0.560	10.176	1.451	0.541	0.0108
805.5832	1202	35.953	5.189	20.118	1.873	1.787	0.0109
771.5792	1204	136.073	11.270	92.313	9.966	1.474	0.0113
798.6019	1204	14.243	1.131	9.780	1.037	1.456	0.0113
801.5543	1202	5.002	0.852	2.386	0.338	2.096	0.0113
856.6698	1102	6.227	0.961	3.318	0.356	1.877	0.0117
360.1467	1201	3.600	0.662	6.748	0.851	0.533	0.0118
739.4827	1204	11.114	1.363	6.723	0.728	1.653	0.012
742.5366	1204	14.637	1.420	9.248	1.224	1.583	0.0121
745.5643	1204	111.991	10.785	75.580	6.918	1.482	0.0123

806.5865	1202	15.199	2.072	8.845	0.893	1.718	0.0124
638.5138	1204	16.487	2.611	8.215	1.368	2.007	0.0129
821.5714	1102	9.269	1.328	5.241	0.559	1.769	0.0129
729.5727	1204	7.812	0.649	5.126	0.683	1.524	0.0131
852.5726	1202	9.104	1.529	4.422	0.690	2.059	0.0131
260.2507	1204	16.191	1.538	10.701	1.205	1.513	0.0135
593.3416	1204	1.607	0.248	3.779	0.717	0.425	0.0144
793.5663	1204	51.823	4.721	34.525	4.078	1.501	0.0148
758.5655	1201	49.966	3.650	73.507	7.476	0.680	0.015
796.5864	1204	43.191	4.094	28.514	3.400	1.515	0.0152
1225.093	1203	11.951	2.621	3.439	1.681	3.475	0.0154
501.3217	1201	3.393	0.263	5.242	0.602	0.647	0.0156
428.295	1204	5.120	0.550	2.795	0.634	1.832	0.0157
766.5372	1204	14.283	1.111	9.541	1.307	1.497	0.0159
817.5374	1102	6.843	1.095	3.764	0.350	1.818	0.0161
448.3194	1204	3.018	0.318	4.428	0.400	0.682	0.0162
832.6022	1102	19.054	3.035	10.450	1.065	1.823	0.0163
666.5449	1204	30.717	5.437	14.525	2.657	2.115	0.0167
278.2254	1204	14.617	3.007	5.989	1.213	2.441	0.017
134.11	1203	10.616	0.728	12.993	0.503	0.817	0.0171
736.4951	1201	1.974	0.296	3.154	0.318	0.626	0.0173
759.5779	1201	36.709	2.675	55.828	6.376	0.658	0.0173
787.6095	1201	3.839	1.154	8.481	1.266	0.453	0.0176
279.2284	1204	3.218	0.622	1.424	0.270	2.260	0.0177
338.2461	1204	2.353	0.284	3.961	0.516	0.594	0.018
851.5686	1202	17.271	3.006	8.654	1.290	1.996	0.018
853.5848	1102	11.637	2.132	5.890	0.529	1.976	0.0181
589.3398	1102	9.802	1.051	5.292	1.297	1.852	0.0182
440.308	1201	2.501	0.752	6.005	1.056	0.417	0.0184
769.4929	1204	100.639	10.775	65.749	7.683	1.531	0.019
759.5779	1101	20.424	2.309	13.845	1.041	1.475	0.0195
454.2969	1201	2.600	0.647	6.918	1.462	0.376	0.0196
283.2602	1204	39.989	6.317	20.305	4.126	1.969	0.0199
786.5967	1201	23.862	1.962	35.935	4.045	0.664	0.02
282.2572	1204	208.013	33.546	104.163	21.783	1.997	0.0204
785.5934	1201	49.962	3.937	74.679	8.353	0.669	0.0204
194.0803	1203	9.310	2.283	3.242	0.734	2.872	0.0219
612.4994	1204	4.837	0.644	3.004	0.327	1.610	0.0223
810.5966	1101	7.551	0.886	5.184	0.311	1.457	0.0223
146.11	1203	5.303	0.322	6.310	0.229	0.840	0.0227
722.486	1204	9.551	0.914	6.518	0.757	1.465	0.0229
741.5302	1204	27.862	3.508	17.251	2.288	1.615	0.0231
678.4528	1201	2.508	0.327	3.923	0.439	0.639	0.0232
765.5316	1204	26.722	2.313	17.611	2.680	1.517	0.0232
279.9312	1102	5.532	0.590	3.566	0.499	1.551	0.0234
681.5631	1204	5.859	1.282	2.128	0.748	2.753	0.0237
158.1101	1203	6.179	0.353	7.354	0.299	0.840	0.0238
831.5992	1102	42.798	7.551	23.095	2.383	1.853	0.0238
899.5871	1102	9.096	1.561	5.053	0.463	1.800	0.024
760.5811	1201	17.113	1.223	25.455	2.973	0.672	0.0242
799.5401	1204	22.934	2.034	16.153	1.745	1.420	0.0242
804.5715	1102	33.353	5.961	18.084	1.583	1.844	0.0242
856.6048	1202	18.380	2.965	10.122	1.484	1.816	0.0245
150.1413	1203	4.270	0.313	5.372	0.303	0.795	0.0247
640.5285	1204	19.392	3.594	9.651	1.655	2.009	0.0257
806.5863	1102	12.671	2.471	6.480	0.601	1.955	0.0262
462.3716	1204	2.921	0.398	1.744	0.262	1.675	0.0264
678.5469	1204	12.126	3.131	3.709	1.422	3.269	0.0265
797.5973	1204	28.011	2.531	19.814	2.126	1.414	0.0267
760.581	1101	9.590	1.054	6.767	0.476	1.417	0.0268
304.1111	1202	3.207	0.871	5.725	0.541	0.560	0.0269
738.4806	1204	20.803	3.350	11.861	1.518	1.754	0.0274
664.5313	1204	27.632	5.581	12.747	2.590	2.168	0.0281
803.5683	1102	83.168	15.663	44.392	3.974	1.873	0.0282

855.6011	1202	36.927	6.113	20.484	2.974	1.803	0.0282
674.4902	1204	8.970	0.728	6.706	0.575	1.338	0.0286
255.2283	1204	4.079	0.561	2.202	0.524	1.852	0.0291
781.5619	1204	9.821	0.767	6.454	1.145	1.522	0.031
828.5732	1102	17.547	3.618	8.840	0.788	1.985	0.031
446.219	1201	2.849	0.439	4.644	0.593	0.613	0.0313
172.1255	1203	6.279	0.331	7.346	0.297	0.855	0.0314
330.2569	1204	3.124	0.365	2.136	0.203	1.463	0.0316
827.5695	1102	37.092	7.880	18.168	1.787	2.042	0.0316
794.602	1201	2.964	0.305	4.814	0.690	0.616	0.0318
700.5037	1204	17.186	1.533	12.592	1.177	1.365	0.0323
720.5081	1204	5.498	0.665	3.262	0.656	1.685	0.0324
832.6027	1202	26.701	4.628	15.120	1.758	1.766	0.0325
768.5525	1204	84.034	8.929	56.831	7.192	1.479	0.0328
246.1468	1201	3.199	0.597	6.521	1.233	0.491	0.0331
252.2096	1204	2.857	0.418	1.603	0.327	1.782	0.0332
832.5793	1101	4.657	0.579	3.138	0.294	1.484	0.0333
831.5995	1202	58.297	10.567	32.015	4.088	1.821	0.0338
664.4374	1201	2.661	0.255	3.734	0.370	0.713	0.0344
701.5064	1204	7.572	0.687	5.461	0.588	1.387	0.0355
752.4902	1201	2.178	0.299	3.211	0.322	0.678	0.0356
856.6045	1102	11.620	2.428	5.891	0.628	1.973	0.0356
609.324	1102	4.496	0.485	3.054	0.386	1.472	0.036
702.5676	1101	4.257	0.546	2.826	0.297	1.506	0.0361
340.2621	1204	3.898	0.427	5.495	0.529	0.709	0.0364
1227.091	1203	10.143	2.889	19.624	2.874	0.517	0.0369
782.565	1101	16.036	1.944	11.211	0.883	1.430	0.0385
452.244	1201	5.926	0.441	7.858	0.702	0.754	0.0388
805.5833	1102	28.734	6.015	15.001	1.230	1.916	0.0388
884.709	1204	6.673	1.627	2.508	0.862	2.661	0.0388
512.3347	1201	3.117	0.364	6.248	1.279	0.499	0.039
156.0943	1203	3.520	0.264	4.172	0.120	0.844	0.0396
662.5164	1204	15.920	3.832	6.974	1.209	2.283	0.0402
783.5778	1201	50.681	3.561	70.630	7.811	0.718	0.0404
795.5814	1204	81.007	8.721	55.971	6.822	1.447	0.0406
868.7141	1204	6.709	1.697	2.424	0.889	2.768	0.0408
734.6429	1204	12.043	1.235	8.376	1.054	1.438	0.0412
148.1257	1203	7.248	0.541	8.624	0.296	0.840	0.0414
303.1081	1102	4.733	0.404	2.761	0.755	1.714	0.0414
438.2924	1201	1.630	0.290	3.698	0.851	0.441	0.0429
786.5965	1101	13.950	1.980	9.293	0.754	1.501	0.0429
781.5617	1101	32.132	3.891	22.886	1.609	1.404	0.0433
833.5931	1201	8.927	1.272	14.084	1.894	0.634	0.0439
811.6093	1201	8.938	1.013	13.019	1.497	0.687	0.0442
807.5754	1101	23.270	3.292	15.705	1.123	1.482	0.0447
257.1709	1201	4.487	0.776	9.661	2.145	0.464	0.0453
228.1362	1201	23.118	2.605	44.117	8.870	0.524	0.0455
767.5473	1204	179.498	20.657	121.949	16.310	1.472	0.0469
823.5427	1204	10.161	0.841	7.863	0.633	1.292	0.0469
821.4768	1204	7.624	0.798	11.838	1.704	0.644	0.0471
702.5676	1201	2.900	0.357	3.945	0.316	0.735	0.0473
855.6009	1102	23.110	5.234	11.619	1.220	1.989	0.0473
718.5348	1204	6.442	0.665	4.178	0.783	1.542	0.0475
162.1412	1203	5.557	0.362	6.454	0.204	0.861	0.0476
606.4872	1204	7.849	1.273	4.484	0.885	1.750	0.0477
784.5811	1201	24.262	1.796	33.594	3.775	0.722	0.0477
895.5575	1102	8.641	1.842	4.628	0.422	1.867	0.0487
705.6086	1204	7.166	0.897	4.887	0.562	1.466	0.0489
242.1519	1201	4.098	0.605	6.579	0.951	0.623	0.0494
264.9759	1204	6.810	0.414	5.630	0.354	1.210	0.0494

Tabela 22: Massas exatas, modo de ionização, formulas moleculares putativas e estruturas propostas para múltiplos biomarcadores de esclerose detectados em extratos aquosos e orgânicos de soro humano.

5

	Massa Detectada	Massa Exata	Modo	Formula	Estrutura Proposta
1	452.3868	452.3866	1204	$C_{28}H_{52}O_4$	
2	496.4157	496.4128	1204	$C_{30}H_{56}O_5$	
3	524.4448	524.4441	1204	$C_{32}H_{60}O_5$	
4	540.4387	540.4390	1204	$C_{32}H_{60}O_6$	
5	576.4757	576.4754	1204	$C_{36}H_{64}O_5$	
6	578.4923	578.4910	1204	$C_{36}H_{66}O_5$	
7	580.5089	580.5067	1204	$C_{36}H_{68}O_5$	
8	594.4848	594.4859	1204	$C_{36}H_{66}O_6$	
9	596.5012	596.5016	1204	$C_{36}H_{68}O_6$	
10	786.5408	786.5411	1204	$C_{43}H_{79}O_{10}P$	

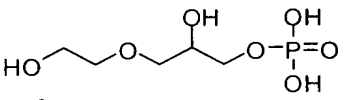
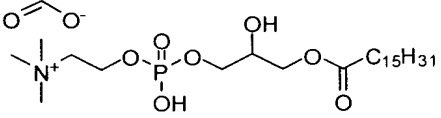
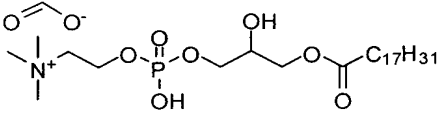
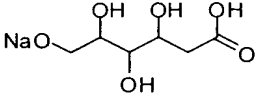
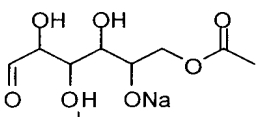
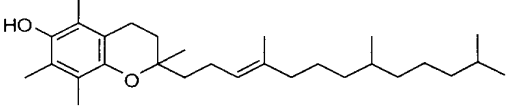
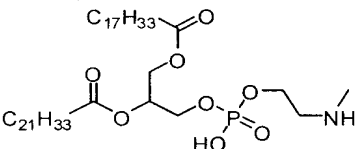
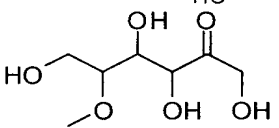
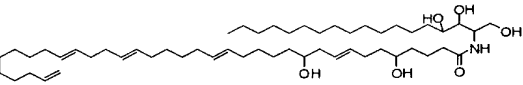
11	216.04	216.0399	1102	$C_5H_{13}O_7P$	
12	541.3415	541.3379	1102	$C_{25}H_{52}NO_9P$	
13	565.3391	565.3380	1102	$C_{27}H_{52}NO_9P$	
14	202.0453	202.0453	1101	$C_6H_{11}O_6Na$	
15	244.0559	244.0559	1101	$C_8H_{13}O_7Na$	
16	428.3653	428.3654	1201	$C_{29}H_{48}O_2$	
17	805.5609	805.5621	1201	$C_{46}H_{80}NO_8P$	
18	194.0803	194.0790	1203	$C_7H_{14}O_6$	
19	857.7516	857.7472	1203	$C_{54}H_{99}NO_6$	

Tabela 23: Fragmentação MS/MS do biomarcador 1 de esclerose múltipla, 452.3868 ($C_{28}H_{52}O_4$).

m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda Fragmento
451	$C_{28}H_{51}O_4$		$-H^+$
433	$C_{28}H_{43}O_3$		$-H_2O$
407	$C_{27}H_{51}O_2$		$-CO_2$
389	$C_{27}H_{49}O$		433 - CO_2
281	$C_{18}H_{33}O_2$		433 -
279	$C_{18}H_{31}O_2$		433 -
183	$C_{11}H_{19}O_2$		279 - C_7H_{12}
169	$C_{10}H_{17}O_2$		279 - C_8H_{14}
153	$C_{10}H_{17}O$		- cadeia phytol
139	$C_9H_{15}O$		153 - CH_4
125	$C_8H_{13}O$		139 - CH_4
111	$C_7H_{11}O$		125 - CH_4
97	C_6H_9O		111 - CH_4

Tabela 24: Fragmentação MS/MS do biomarcador **2** de esclerose múltipla, 496.4157 ($C_{30}H_{56}O_5$)

m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
495	$C_{30}H_{55}O_5$		$-H^+$
477	$C_{30}H_{53}O_3$		$-H_2O$
451	$C_{29}H_{55}O_3$		$-CO_2$
433	$C_{29}H_{53}O_2$		$-(CO_2 + H_2O)$
415	$C_{29}H_{51}O$		$-(CO_2 + 2H_2O)$
307	$C_{20}H_{35}O_2$		415 -
297	$C_{18}H_{33}O_3$		-
279	$C_{18}H_{31}O_2$		297 - H_2O
235	$C_{16}H_{27}O$		279 -
223	$C_{14}H_{23}O_2$		477 -
215	$C_{12}H_{23}O_2$		Fragmentação em C13-C14 e perda de CH_3
197	$C_{12}H_{21}O_2$		- cadeira phytol

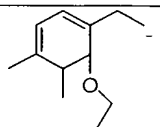
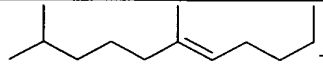
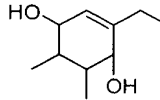
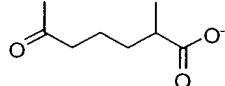
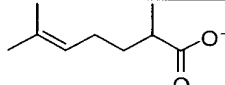
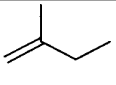
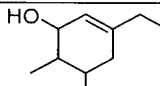
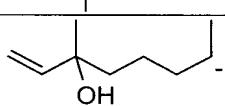
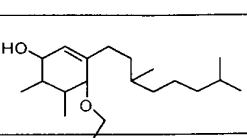
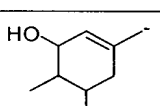
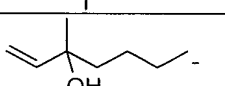
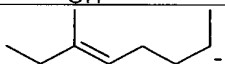
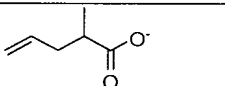
179	$C_{12}H_{19}O$		197 - H_2O
181	$C_{13}H_{25}$		415 - 235
169	$C_{10}H_{17}O_2$		179 - C_2H_4
157	$C_8H_{13}O_3$		215 - C_4H_{10}
155	$C_9H_{15}O_2$		223 - 
153	$C_{10}H_{17}O$		197 - C_2H_4O
141	$C_9H_{17}O$		451 - 
139	$C_9H_{15}O$		153 - CH_4
127	$C_8H_{15}O$		141 - CH_2
125	$C_8H_{13}O$		184 - C_4H_8
113	$C_6H_9O_2$		157 - C_2H_4O

Tabela 25: Fragmentação MS/MS do biomarcador **3** de esclerose múltipla, 524.4448 ($C_{32}H_{60}O_5$)

m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
523	$C_{32}H_{59}O_5$		- H^+
505	$C_{32}H_{57}O_4$		- H_2O
487	$C_{32}H_{55}O_3$		- $2xH_2O$
479	$C_{31}H_{59}O_3$		- CO_2
463	$C_{30}H_{55}O_3$		479 - CH_4
461	$C_{31}H_{57}O_2$		-($CO_2 + H_2O$)
443	$C_{31}H_{55}O$		-($CO_2 + 2H_2O$)
365	$C_{23}H_{41}O_3$		463 - C_7H_{13}
337	$C_{21}H_{37}O_3$		365 - C_2H_4
299	$C_{18}H_{35}O_3$		-
297	$C_{18}H_{33}O_3$		-
281	$C_{18}H_{33}O_2$		-
279	$C_{18}H_{31}O_2$		297 - H_2O

271	$C_{16}H_{31}O_3$		-
269	$C_{16}H_{29}O_3$		-
253	$C_{16}H_{29}O_2$		- 271
251	$C_{16}H_{27}O_2$		269 - H_2O
243	$C_{14}H_{27}O_3$		- 281
225	$C_{14}H_{25}O_2$		- cadeia phytol
197	$C_{12}H_{21}O_2$		253 - C_4H_8
171	$C_{10}H_{19}O_2$		251 - C_6H_8
169	$C_{10}H_{17}O_2$		251 - C_6H_{10}
157	$C_9H_{17}O_2$		271 - CH_2
155	$C_9H_{15}O_2$		197 - C_3H_6
143	$C_8H_{15}O_2$		157 - CH_2
141	$C_9H_{17}O$		157 - CH_4
139	$C_8H_{11}O_2$		155 - CH_4
127	$C_7H_{11}O_2$		143 - CH_4

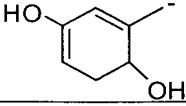
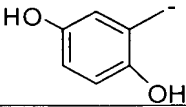
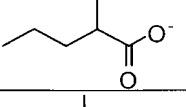
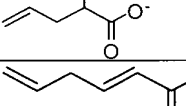
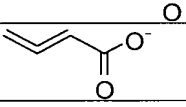
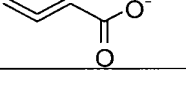
125	$C_8H_{13}O_2$		139 – CH_3
123	$C_7H_7O_2$		139 – CH_4
115	$C_6H_{11}O_2$		141 – C_3H_6
113	$C_6H_9O_2$		141 – C_3H_4
111	$C_6H_7O_2$		127 – CH_4
83	$C_4H_3O_2$		111 – C_2H_4

Tabela 26: Fragmentação MS/MS do biomarcador 4 de esclerose múltipla, 540.4390 ($C_{32}H_{60}O_6$)

m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
539	$C_{32}H_{59}O_6$		- H^+
521	$C_{32}H_{57}O_5$		- H_2O
503	$C_{32}H_{55}O_4$		- 2 x H_2O
495	$C_{31}H_{59}O_4$		- CO_2
477	$C_{31}H_{57}O_3$		- ($CO_2 + H_2O$)
461	$C_{30}H_{53}O_3$		477 - CH_4
459	$C_{31}H_{55}O_2$		- ($CO_2 + 2 \times H_2O$)
419	$C_{27}H_{47}O_3$		461 - C_3H_6
335	$C_{22}H_{39}O_2$		459 - C_9H_{16}
315	$C_{18}H_{35}O_4$		
313	$C_{18}H_{33}O_4$		
297	$C_{18}H_{33}O_3$		315 - H_2O
279	$C_{18}H_{31}O_2$		297 - H_2O

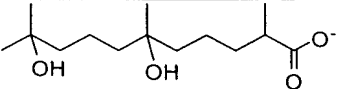
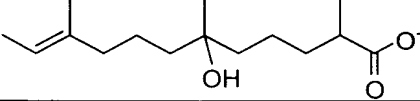
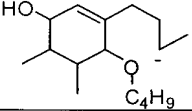
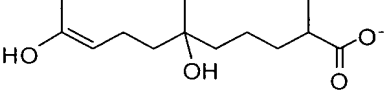
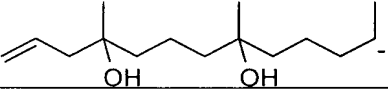
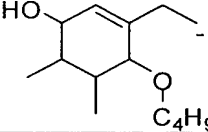
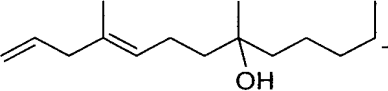
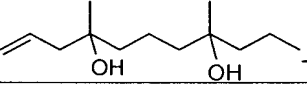
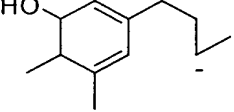
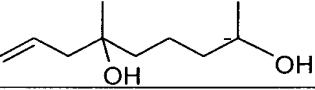
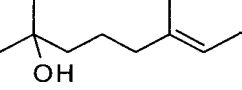
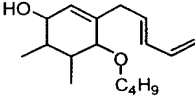
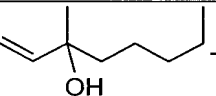
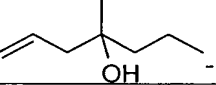
259	$C_{14}H_{27}O_4$		-
255	$C_{15}H_{27}O_3$		297 - C_3H_6
253	$C_{16}H_{29}O_2$		503 - cadeia phytol
243	$C_{14}H_{27}O_3$		259 - CH_4
241	$C_{15}H_{29}O_2$		495 - 253
225	$C_{14}H_{25}O_2$		- cadeia phytol
223	$C_{14}H_{23}O_2$		241 - H_2O
213	$C_{13}H_{25}O_2$		241 - C_2H_4
179	$C_{12}H_{19}O$		253 - C_4H_9OH
171	$C_{10}H_{19}O_2$		213 - C_3H_6
155	$C_9H_{15}O_2$		419 - 
141	$C_8H_{13}O_2$		223 - C_6H_{10}
127	$C_8H_{15}O$		171 - C_2H_4O

Tabela 27: Fragmentação MS/MS do biomarcador **5** de esclerose múltipla, 576.4757 ($C_{36}H_{64}O_5$)

m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
575	$C_{36}H_{63}O_5$		$-H^+$
557	$C_{36}H_{61}O_4$		$-H_2O$
539	$C_{36}H_{59}O_3$		$-2xH_2O$
531	$C_{35}H_{63}O_3$		$-CO_2$
513	$C_{35}H_{61}O_2$		$557 - CO_2$
495	$C_{35}H_{59}O$		$531 - CO_2$
417	$C_{28}H_{49}O_2$		
403	$C_{28}H_{47}O_2$		$417 - CH_2$
371	$C_{26}H_{43}O$		$387 - CH_2$
297	$C_{18}H_{33}O_3$		
279	$C_{18}H_{33}O_2$		
279	$C_{18}H_{31}O_2$		$- \text{cadeia phytol}$
251	$C_{16}H_{27}O_2$		
183	$C_{11}H_{19}O_2$		

Tabela 28: Fragmentação MS/MS do biomarcador 6 de esclerose múltipla, 578.4848 ($C_{36}H_{66}O_5$)

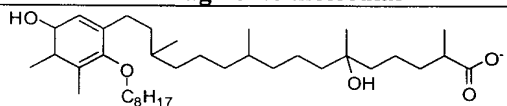
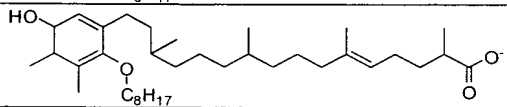
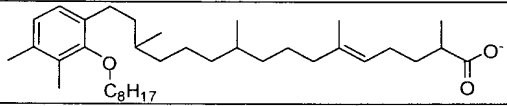
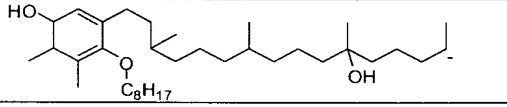
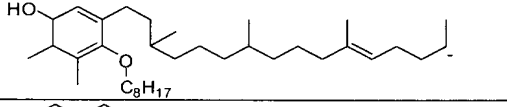
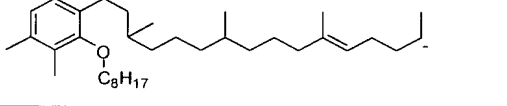
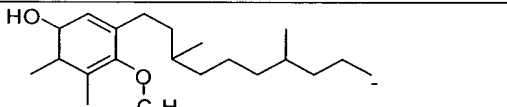
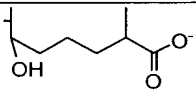
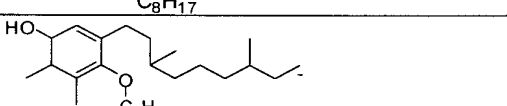
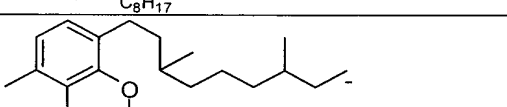
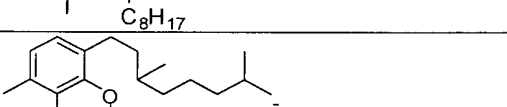
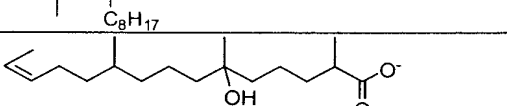
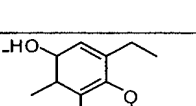
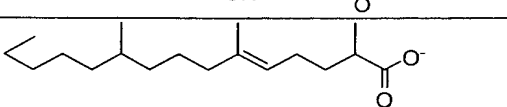
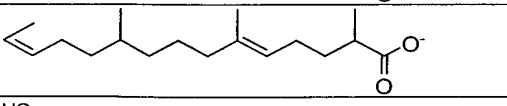
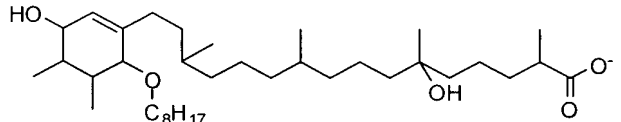
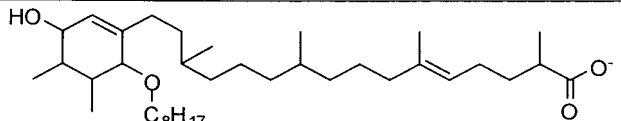
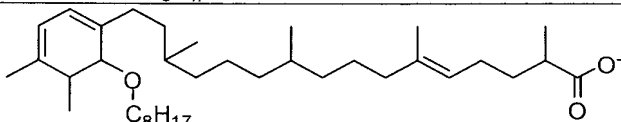
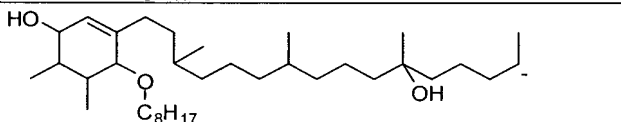
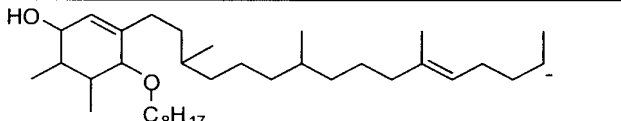
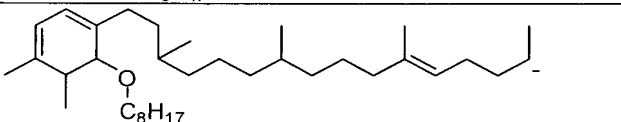
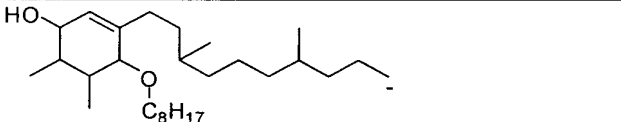
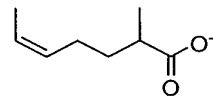
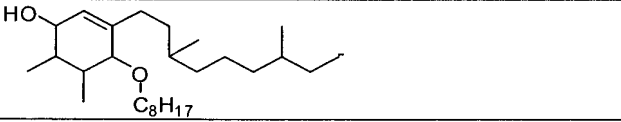
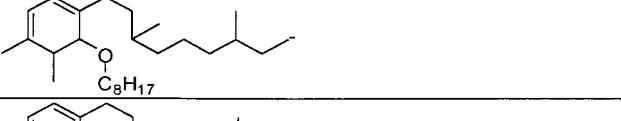
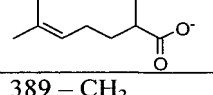
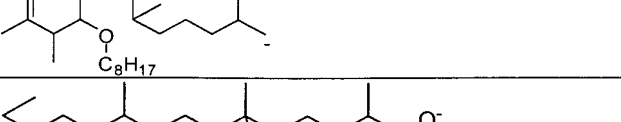
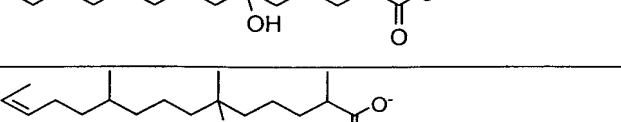
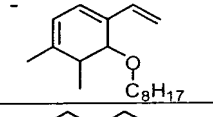
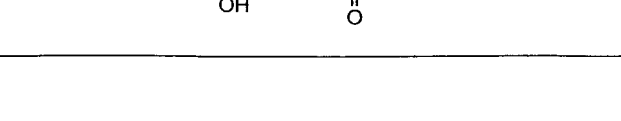
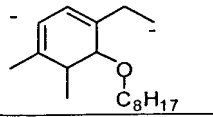
m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
577	$C_{36}H_{65}O_5$		$-H^+$
559	$C_{36}H_{63}O_4$		$-H_2O$
541	$C_{36}H_{61}O_3$		$-2xH_2O$
533	$C_{35}H_{65}O_3$		$-CO_2$
515	$C_{35}H_{63}O_2$		$533 - CO_2$
497	$C_{35}H_{61}O$		$533 - CO_2$
419	$C_{28}H_{51}O_2$		
405	$C_{28}H_{49}O_2$		$419 - CH_2$
387	$C_{27}H_{47}O$		$405 - H_2O$
373	$C_{26}H_{45}O$		$387 - CH_2$
297	$C_{18}H_{33}O_3$		
281	$C_{18}H_{33}O_2$		
279	$C_{18}H_{31}O_2$		$297 - H_2O$
279	$C_{18}H_{31}O_2$		$- \text{cadeia phytol}$

Tabela 29: Fragmentação MS/MS do biomarcador 7 de esclerose múltipla, 580.5089 ($C_{36}H_{68}O_5$).

m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
579	$C_{36}H_{67}O_5$		$-H^+$
561	$C_{36}H_{65}O_4$		$-H_2O$
543	$C_{35}H_{65}O_3$		$-2xH_2O$
535	$C_{35}H_{67}O_3$		$-CO_2$
517	$C_{35}H_{65}O_2$		$561 - CO_2$
499	$C_{35}H_{63}O$		$535 - CO_2$
421	$C_{28}H_{53}O_2$		$561 -$ 
407	$C_{27}H_{51}O_2$		$421 - CH_2$
389	$C_{27}H_{49}O$		$543 -$ 
375	$C_{26}H_{47}O$		$389 - CH_2$
299	$C_{18}H_{35}O_3$		$-$ 
297	$C_{18}H_{33}O_3$		$-$ 

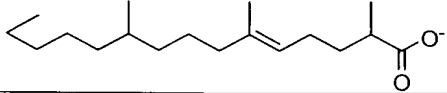
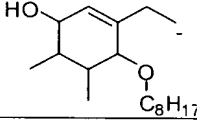
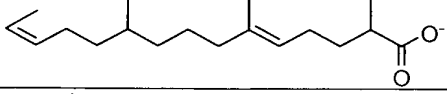
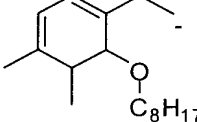
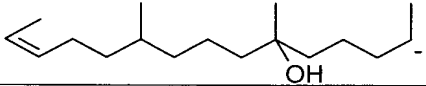
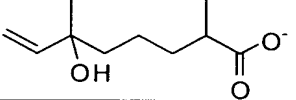
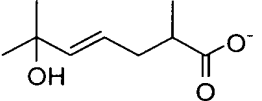
281	$C_{18}H_{33}O_2$		299 – H_2O
281	$C_{18}H_{33}O_2$		- cadeia phytol
279	$C_{18}H_{31}O_2$		297 – H_2O
263	$C_{18}H_{31}O$		543 – cadeia phytol
253	$C_{17}H_{33}O$		535 - 263
185	$C_{10}H_{17}O_3$		299 – C_8H_{18}
171	$C_9H_{15}O_3$		

Tabela 30: Fragmentação MS/MS do biomarcador 8 de esclerose múltipla, 594.4848 ($C_{36}H_{66}O_6$).

m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
593	$C_{36}H_{65}O_6$		$-H^+$
575	$C_{36}H_{65}O_5$		$-H_2O$
557	$C_{36}H_{63}O_4$		$-2xH_2O$
549	$C_{35}H_{65}O_4$		$-CO_2$
531	$C_{35}H_{63}O_3$		$575 - CO_2$
513	$C_{35}H_{63}O_2$		$549 - CO_2$
495	$C_{35}H_{61}O$		$495 - H_2O$
421	$C_{27}H_{49}O_3$		$531 - C_8H_{16}O$
371	$C_{26}H_{43}O$		$513 -$
315	$C_{18}H_{35}O_4$		$-HO$
297	$C_{18}H_{33}O_3$		$495 - H_2O$
279	$C_{18}H_{31}O_2$		$421 - H_2O$
279	$C_{18}H_{31}O_2$		$-$ cadeia phytol

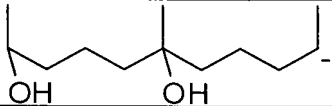
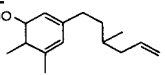
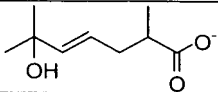
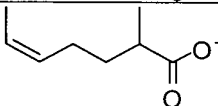
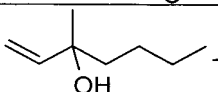
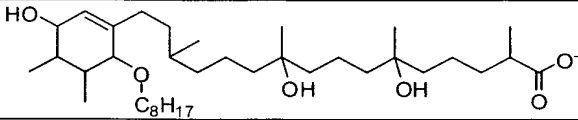
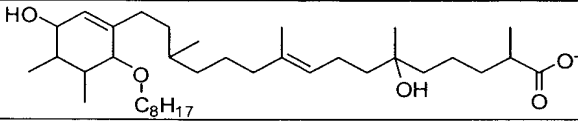
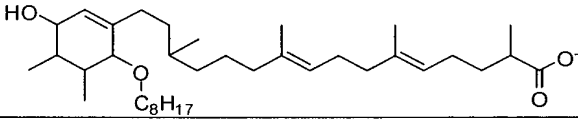
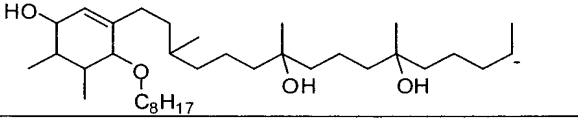
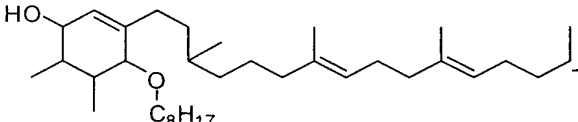
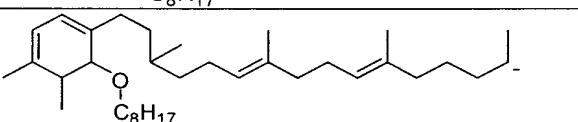
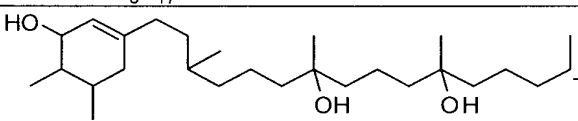
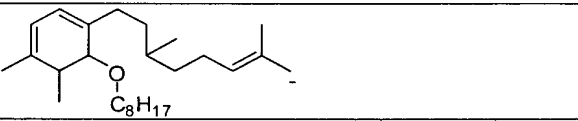
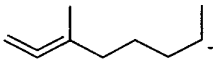
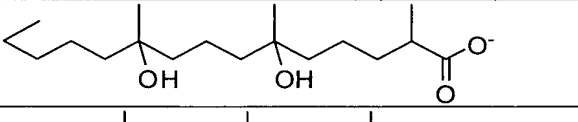
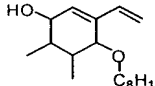
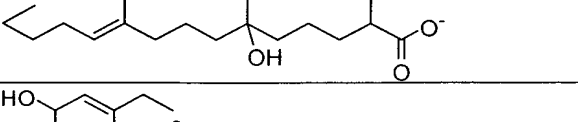
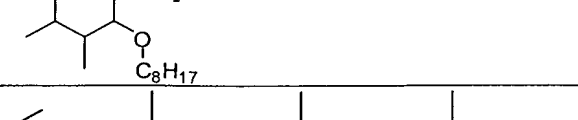
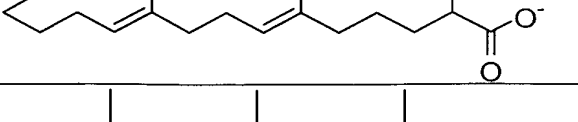
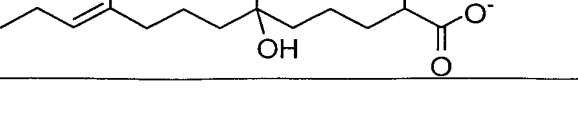
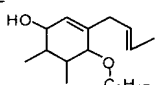
201	$C_{12}H_{25}O_2$		421 
171	$C_9H_{15}O_3$		
141	$C_8H_{13}O_2$		
127	$C_8H_{15}O$		

Tabela 31: Fragmentação MS/MS do biomarcador **9** de esclerose múltipla, 596.5012 ($C_{36}H_{68}O_6$).

m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
595	$C_{36}H_{67}O_6$		$-H^+$
577	$C_{36}H_{65}O_5$		$-H_2O$
559	$C_{36}H_{63}O_4$		$-2xH_2O$
551	$C_{35}H_{67}O_2$		$-CO_2$
515	$C_{35}H_{63}O_2$		$559 - CO_2$
497	$C_{35}H_{61}O$		$515 - H_2O$
423	$C_{27}H_{51}O_3$		$515 - C_8H_{16}O$
373	$C_{26}H_{45}O$		$497 -$ 
315	$C_{18}H_{35}O_4$		$-$ 
297	$C_{18}H_{33}O_3$		$315 - H_2O$
281	$C_{18}H_{32}O_2$		$-$ cadeia phytol
279	$C_{18}H_{31}O_2$		$297 - H_2O$
269	$C_{16}H_{29}O_3$		$577 -$ 

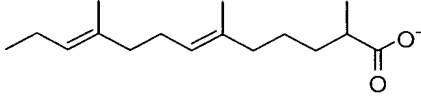
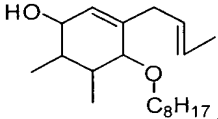
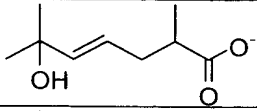
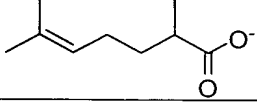
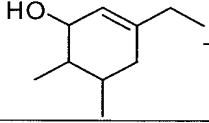
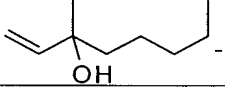
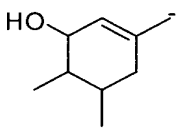
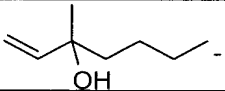
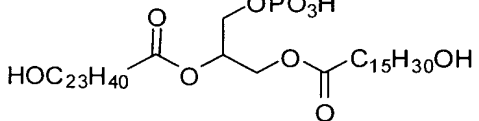
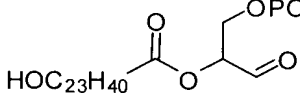
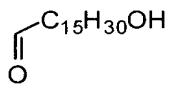
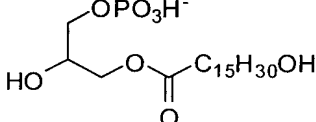
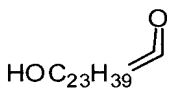
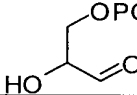
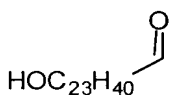
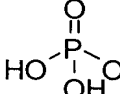
251	$C_{16}H_{27}O_2$		551 - 
171	$C_9H_{15}O_3$		
155	$C_9H_{15}O_2$		
153	$C_{10}H_{17}O$		
141	$C_9H_{17}O$		
139	$C_9H_{15}O$		
127	$C_8H_{15}O$		

Tabela 32: Fragmentação MS/MS do biomarcador **10** de esclerose múltipla, 786.5408 ($C_{43}H_{79}O_{10}P$).

m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
785	$C_{43}H_{78}O_{10}P$		- H^+
529	$C_{27}H_{46}O_8P$		- 
425	$C_{19}H_{38}O_8P$		- 
169	$C_3H_6O_6P$		529 - 
97	H_2PO_4		

5 Tabela 33: Fragmentação MS/MS do biomarcador **11** de esclerose múltipla, 216.04 ($C_5H_{13}O_7P$).

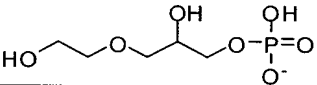
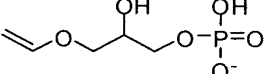
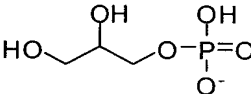
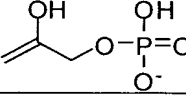
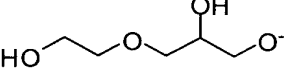
m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
215	$C_5H_{12}O_7P$		- H^+
197	$C_5H_{10}O_6P$		- H_2O
171	$C_3H_8O_6P$		197 - C_2H_2
153	$C_3H_6O_5P$		171 - H_2O
135	$C_5H_{11}O_4$		- 

Tabela 34: Fragmentação MS/MS do biomarcador **12** de esclerose múltipla, 541.3415 ($C_{25}H_{52}NO_9P$).

m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
540	$C_{25}H_{51}NO_9P$		$-H^+$
480	$C_{23}H_{47}NO_7P$		$-$
255	$C_{16}H_{31}O_2$		480 -
242	$C_7H_{17}NO_6P$		480 -
224	$C_7H_{15}NO_5P$		242 - H_2O
168	$C_4H_{11}NO_4P$		224 -
153	$C_3H_6O_5P$		224 -
79	PO_3		

Tabela 35: Fragmentação MS/MS do biomarcador **13** de esclerose múltipla, 565.3391 ($C_{47}H_{83}NO_{13}P$).

m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
564	$C_{27}H_{51}NO_9P$		$-H^+$
504	$C_{25}H_{45}NO_8P$		-
279	$C_{18}H_{31}O_2$		504 -
242	$C_7H_{17}NO_6P$		504 -
224	$C_7H_{15}NO_5P$		242 - H_2O
168	$C_4H_{11}NO_4P$		224 -
153	$C_3H_6O_5P$		224 -
79	PO_3		

Tabela 36: Fragmentação MS/MS do biomarcador **14** de esclerose múltipla, 202.0453 ($C_6H_{11}O_6Na$)

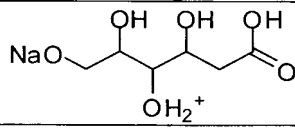
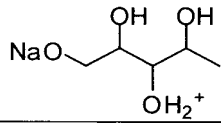
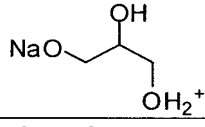
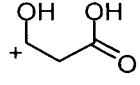
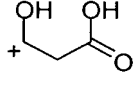
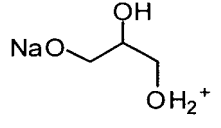
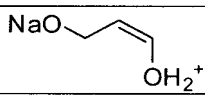
m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
203	$C_6H_{12}O_6Na$		+ H^+
159	$C_5H_{12}O_4Na$		- CO_2
115	$C_3H_8O_3Na$		- 
89	$C_3H_5O_3$		- 
97	$C_3H_6O_2Na$		115 - H_2O

Tabela 37: Fragmentação MS/MS do biomarcador **15** de esclerose múltipla, 244.0559 ($C_8H_{13}O_7Na$).

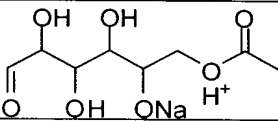
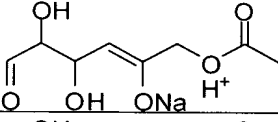
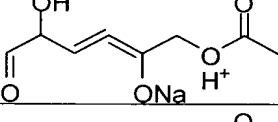
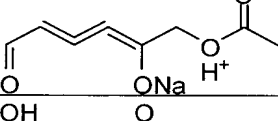
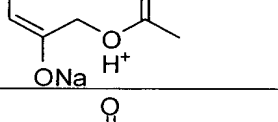
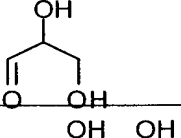
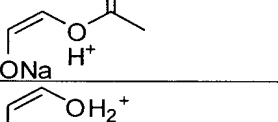
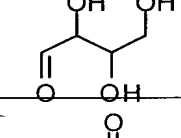
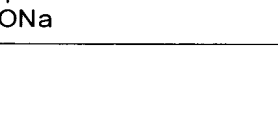
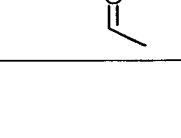
m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda frgamento
245	$C_8H_{14}O_7Na$		+ H^+
227	$C_8H_{12}O_6Na$		- H_2O
209	$C_8H_{10}O_5Na$		227 - H_2O
191	$C_8H_8O_4Na$		209 - H_2O
155	$C_5H_8O_4Na$		- 
125	$C_4H_6O_3Na$		- 
83	$C_2H_4O_2Na$		125 - 

Tabela 38: Fragmentação MS/MS do biomarcador **16** de esclerose múltipla, 428.3653 ($C_{29}H_{48}O_2$).

m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda Fragmento
429	$C_{29}H_{49}O_2$		$+H^+$
205	$C_{13}H_{17}O_2$		
165	$C_{10}H_{13}O_2$		

5

Tabela 39: Fragmentação MS/MS do biomarcador **17** de esclerose múltipla, 805.5609 ($C_{46}H_{80}NO_8P$).

m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
806	$C_{46}H_{81}NO_8P$		$+H^+$
478	$C_{24}H_{49}NO_6P$		-
237	$C_{17}H_{33}$		
184	$C_5H_{15}NO_4P$		

10

Tabela 40: Fragmentação MS/MS do biomarcador **18** de esclerose múltipla, 194.0803 ($C_7H_{14}O_6$).

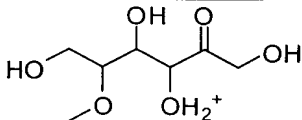
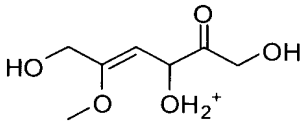
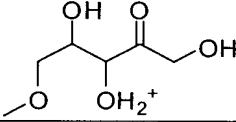
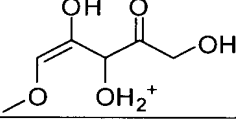
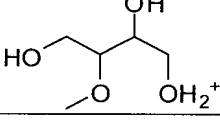
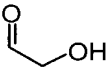
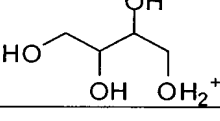
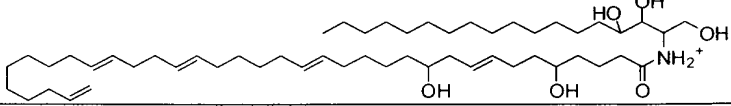
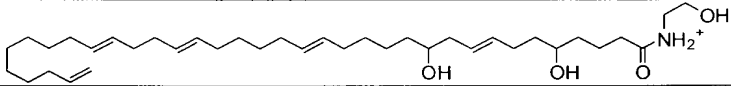
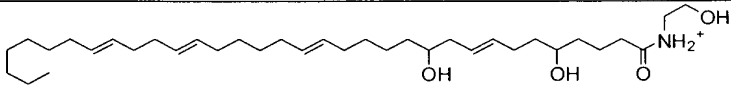
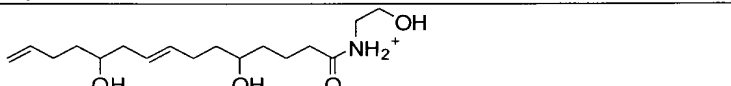
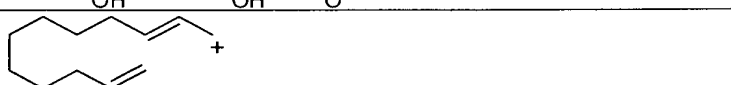
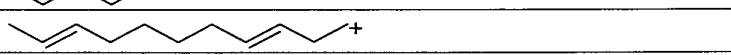
m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
195	$C_7H_{15}O_6$		$+H^+$
177	$C_7H_{13}O_5$		$-H_2O$
165	$C_6H_{13}O_5$		$-CH_2O$
163	$C_6H_{11}O_5$		$-CH_3OH$
137 Observed 138	$C_5H_{13}O_4$		- 
123	$C_4H_{11}O_4$		$137 - CH_2$

Tabela 41: Fragmentação MS/MS do biomarcador **19** de esclerose múltipla, 857.7516 ($C_{54}H_{99}NO_6$).

m/z	Formula	Fragmento molecular	Perda fragmento
858	$C_{54}H_{100}NO_6$		+ H^+
602	$C_{38}H_{68}NO_4$		- $C_{16}H_{34}O_2$
576	$C_{36}H_{66}NO_4$		602 - C_2H_2
314	$C_{17}H_{32}NO_4$		576 - $C_{19}H_{34}$
165	$C_{12}H_{21}$		
151	$C_{11}H_{19}$		
95	C_7H_{11}		

5 REFERÊNCIAS

1. MacDonald, B.K., et al. *The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK*. Brain, 2000. **123**: p. 665-76.
2. Martyn, C. *Epidemiology*. McAlpine's Multiple Sclerosis. New York: Churchill Livingstone, 1992.
3. Sayetta, R.B. *Theories of the etiology of multiple sclerosis: a critical review*. J Clin Lab Immunol, 1986. **21**: p. 55-70.
4. Matthews, W.B. *Clinical aspects*. McAlpine's Multiple Sclerosis. New York: Churchill Livingstone, 1992.
5. Poser, C.M. *Trauma and multiple sclerosis: an hypothesis*. J Neuro, 1987. **234**: p. 155-9.
6. Chelmicka-Schorr, E., and Arnason, B.G. *Nervous stem-immune system interactions and their role in multiple sclerosis*. Ann Neurol, 1994. **36**: p.29-s32.
7. Noseworthy, J.H., et al. *Multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2000. **343**: p.938-52.

8. French-Constant, C. *Pathogenesis of multiple sclerosis*. Lancet, 1994. **343**: p.271-5.
9. Prineas, J.W., and McDonald, W.I. *Demyelinating diseases*. Arnold: London, 1997.
- 5 10. Kidd, D., et al. *Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis*. Neurology, 1993. **43**: p. 2632-7.
11. Lucchinetti, C.W., et al. *Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implication for the pathogenesis of*
 10 *demyelination*. Ann Neurol, 2000. **47**: p. 707-17.
12. Keegan, B.M., and Noseworthy, J.H. *Multiple Sclerosis*. Annu Rev Med, 2002. **52**: 285-302.
13. McDonald, W.I., et al. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel*
 15 *on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2001. **50**: 121-7.
14. Reo, N.V., NMR-based metabolomics. Drug Chem Toxicol, 2002. 25(4): p. 375-82.
15. Fiehn, O., et al. *Metabolite profiling for plant*
 20 *functional genomics*. Nat Biotechnol, 2000. **18**(11): p. 1157-61.
16. Hirai, M.Y., et al., *Integration of transcriptomics and metabolomics for understanding of global responses to nutritional stresses in Arabidopsis thaliana*. Proc Natl Acad
 25 Sci U S A, 2004. **101**(27): p. 10205-10.
17. Roessner, U., et al., *Metabolic profiling allows comprehensive phenotyping of genetically or environmentally modified plant systems*. Plant Cell, 2001. **13**(1): p. 11-29.
18. Castrillo, J.I., et al., *An optimized protocol for metabolome analysis in yeast using direct infusion electrospray mass spectrometry*. Phytochemistry, 2003. **62**(6):
 30 p. 929-37.
19. Fiehn, O., *Metabolomics--the link between genotypes and phenotypes*. Plant Mol Biol, 2002. **48**(1-2): p. 155-71.

20. Aharoni, A., et al., *Nontargeted metabolome analysis by use of Fourier Transform Ion Cyclotron Mass Spectrometry*. Omics, 2002. **6**(3): p. 217-34.
21. Hirai, M.Y., et al., *Elucidation of gene-to-gene and metabolite-to-gene networks in arabidopsis by integration of metabolomics and transcriptomics*. J Biol Chem, 2005. **280**(27): p. 25590-5.
22. Murch, S.J., et al., *A metabolomic analysis of medicinal diversity in Huang-qin (Scutellaria baicalensis Georgi) genotypes: discovery of novel compounds*. Plant Cell Rep, 10 2004. **23**(6): p. 419-25.
23. Tohge, T., et al., *Functional genomics by integrated analysis of metabolome and transcriptome of Arabidopsis plants over-expressing an MYB transcription factor*. Plant J, 15 2005. **42**(2): p. 218-35.
24. Tibshirani, R., et al., *Diagnosis of multiple cancer types by shrunken centroids of gene expression*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(10): p. 6567-72.
25. 15. Wu, B., et al., *Comparison of statistical methods for classification of ovarian cancer using mass spectrometry data*. Bioinformatics, 2003. **19**(13): p. 1636-43.
26. Hager, J.W., et al., *High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with a new quadrupole/linear ion trap instrument*. J Chromatogr A, 2003. 25 **1020**(1): p. 3-9.
27. Hopfgartner, G., et al., *Triple quadrupole linear ion trap mass spectrometer for the analysis of small molecules and macromolecules*. J Mass Spectrom, 2004. **39**(8): p. 845-55.
28. Xia, Y.Q., et al., *Use of a quadrupole linear ion trap mass spectrometer in metabolite identification and bioanalysis*. Rapid Commun Mass Spectrom, 2003. **17**(11): p. 30 1137-45.
29. Zhang, M.Y., et al., *Hybrid triple quadrupole-linear ion trap mass spectrometry in fragmentation mechanism studies:*

application to structure elucidation of buspirone and one of its metabolites. J Mass Spectrom, 2005. **40**(8): p. 1017-1029.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para diagnosticar a esclerose múltipla ou outra desordem de perda de mielina (demyelinating) ou o risco de esclerose múltipla ou outra desordem de perda de mielina (demyelinating) em um paciente, o método
5 caracterizado por compreender as etapas de:

(a) analisar uma amostra obtida de um paciente para obter dados quantificados para um ou mais de um marcador de metabólito;

10 (b) comparar os dados quantificados para o dito um ou mais de um marcador de metabólito com os dados correspondentes obtidos de uma ou mais de uma amostra de referencia, na qual a dita comparação pode ser usada para diagnosticar a esclerose múltipla ou outra desordem de
15 perda de mielina (demyelinating) ou o risco de esclerose múltipla ou de outra desordem de perda de mielina (demyelinating),

Onde um ou mais de um marcador de metabólito é selecionado entre os metabólitos listados nas Tabelas 1, 2, 3, 4, 5, 6
20 ou qualquer combinação deles.

2. Método para diagnosticar a esclerose múltipla ou outra desordem de perda de mielina (demyelinating) ou o risco de esclerose múltipla ou de outra desordem de perda de mielina (demyelinating) em um paciente caracterizado por
25 compreender as etapas de:

analisar a amostra do dito paciente em relação à presença ou ausência de um ou mais marcadores de metabólitos selecionados do grupo consistindo da listagem de metabólitos nas Tabelas 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou uma

combinação deles, onde a diferença de intensidade de um ou mais de um dos ditos marcadores de metabólitos indica a presença de esclerose múltipla ou outra desordem de perda de mielina (demyelinating) ou o risco de esclerose múltipla ou de outra desordem de perda de mielina (demyelinating) no dito paciente.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizado por a amostra é sangue integral, plasma, soro ou uma sub-fração de sangue integral.

10 4. Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por a etapa (a) compreender a extração dos ditos metabólitos em um solvente orgânico.

15 5. Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por a etapa (a) compreender a extração dos ditos metabólitos em um solvente aquoso.

6. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizado por o método compreender analisar a amostra por espectrometria de massa.

20 7. Método de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por o espectrômetro de massa ser um Espectrômetro de Massa de Ressonância Ciclotrônica de íons Transformada de Fourier (FTMS).

25 8. Método de acordo com a reivindicação 7 caracterizado por o método compreender analisar a amostra por ionização por eletrospray positiva, ionização por eletrospray negativa, ionização química por pressão atmosférica positiva, ou ionização química por pressão atmosférica negativa.

9. Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por a dita uma ou mais de uma amostra de referencia ser uma pluralidade de amostras obtidas de indivíduos controle; uma ou mais de uma amostra de base
5 obtida de um paciente em uma data anterior; ou uma combinação delas.

10. Método de acordo com reivindicação 1 ou 2 caracterizado por os marcadores de metabólitos de esclerose múltipla serem selecionados do grupo consistindo de:
10 recidiva-remissão em comparação com uma amostra de referencia normal e os metabólitos são listados na Tabela 1, primário-progressivo em comparação com uma amostra de referencia normal e os metabólitos são listados na Tabela 2, secundário-progressivo em comparação com uma amostra de
15 referencia normal e os metabólitos são listados na Tabela 3, recidiva-remissão em comparação com secundário-progressivo e os metabólitos são listados na Tabela 4, recidiva-remissão em transição para secundário-progressivo em comparação com recidiva-remissão e os metabólitos são
20 listados na Tabela 5, e recidiva-remissão em transição para secundário-progressivo em comparação com secundário-progressivo e os metabólitos são listados na Tabela 6.

11. Método para diagnosticar a esclerose múltipla ou outra desordem de perda de mielina (demyelinating) ou o
25 risco de esclerose múltipla ou de outra desordem de perda de mielina (demyelinating) em um paciente, o método caracterizado por compreender as etapas de:

(a) analisar a amostra obtida de um paciente para obter dados quantificados para um ou mais de um marcador de metabólito;

(b) comparar os dados quantificados do dito um ou mais
5 de um marcador de metabólito com os dados correspondentes obtidos de uma ou mais de uma amostra de referencia, na qual a dita comparação pode ser utilizada para diagnosticar a esclerose múltipla ou outra desordem de perda de mielina (demyelinating) ou o risco de esclerose múltipla ou de
10 outra desordem de perda de mielina (demyelinating), onde um ou mais de um marcador de metabólito é selecionado dos metabólitos listados na Tabela 22.

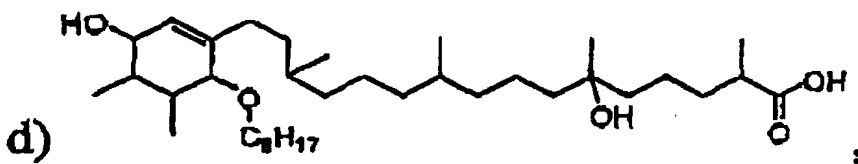
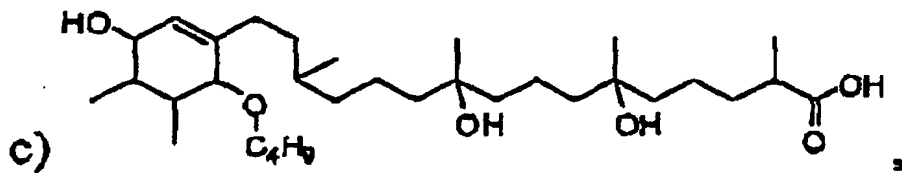
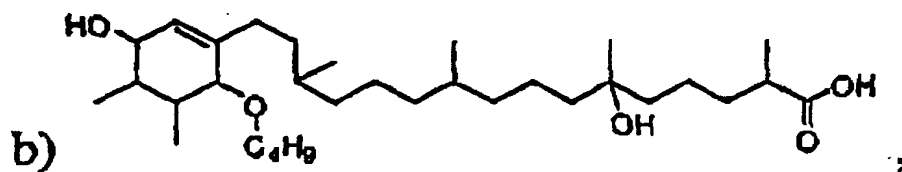
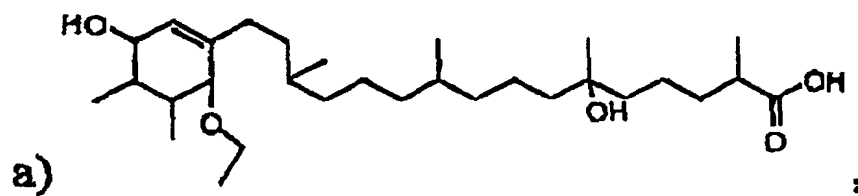
12. Método de acordo com a reivindicação 11 caracterizado por os marcadores de metabólitos da esclerose
15 múltipla serem remitentes-recorrentes em comparação com uma amostra de referência normal e os marcadores de metabólitos compreenderem metabólitos com massas exatas em Daltons de , ou substancialmente equivalentes a, (a) 496.4157, (b) 524.4448, (c) 540.4387, (d) 580.5089, (e) 594.4848, (f)
20 596.5012 ou (g) 578.4923.

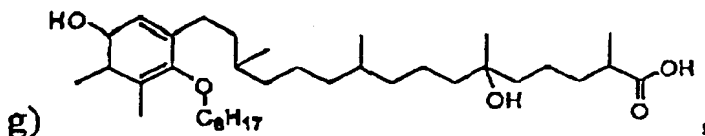
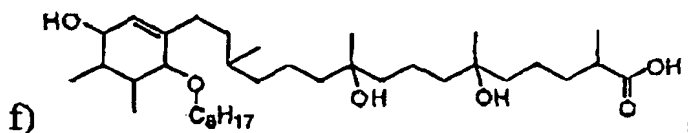
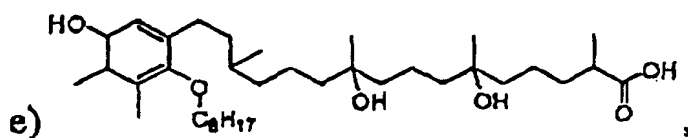
13. Método de acordo com a reivindicação 12 caracterizado por um ou mais de um metabólito ser também caracterizado pela fórmula molecular (a) $C_{30}H_{56}O_5$, (b) $C_{32}H_{60}O_5$, (c) $C_{32}H_{60}O_6$, (d) $C_{36}H_{68}O_5$, (e) $C_{36}H_{66}O_6$, (f) $C_{36}H_{68}O_6$ ou
25 (g) $C_{36}H_{66}O_5$, respectivamente.

14. Método de acordo com a reivindicação 13 caracterizado por um ou mais de um marcador de metabólito ser ainda definido pelos dados de fragmentação MS/MS como

mostrado nas Tabelas 24, 25, 26, 29, 30, 31 ou 28, respectivamente.

15. Método de acordo com a reivindicação 13 caracterizado por um ou mais de um marcador de metabólito
5 ser também definido pelas estruturas moleculares:





16. Método de acordo com a reivindicação 11 caracterizado por os marcadores de metabólitos da esclerose múltipla serem primário-progressivo em comparação com uma amostra de referência normal e os marcadores de metabólitos

5 compreendem metabólitos com massas exatas em Daltons de, ou substancialmente equivalentes a, (a) 216.04, (b) 202.0453, (c) 244.0559, ou (d) 857.7516.

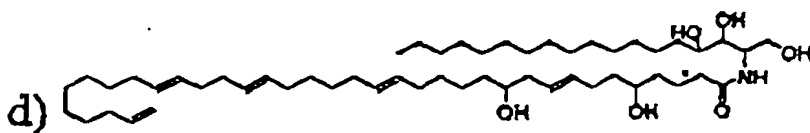
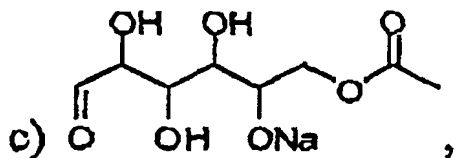
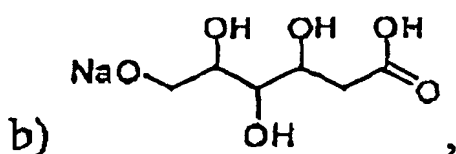
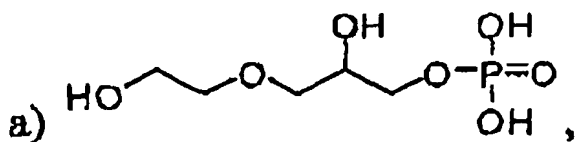
17. Método de acordo com a reivindicação 16 caracterizado por um ou mais de um marcador de metabólito

10 ser também definido pela fórmula molecular (a) $C_5H_{13}O_7P$, (b) $C_6H_{11}O_6Na$, (c) $C_8H_{13}O_7Na$ ou (d) $C_5H_9NO_6$, respectivamente.

18. Método de acordo com a reivindicação 17 caracterizado por um ou mais de um metabólito ser ainda definido pelos dados de fragmentação MS/MS como mostrado

15 nas Tabelas 33, 36, 37 ou 41, respectivamente.

19. Método de acordo com a reivindicação 17 caracterizado por um ou mais de um metabólito ser também definido pela estrutura:



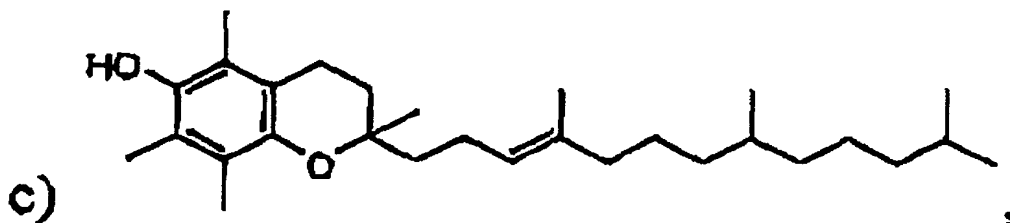
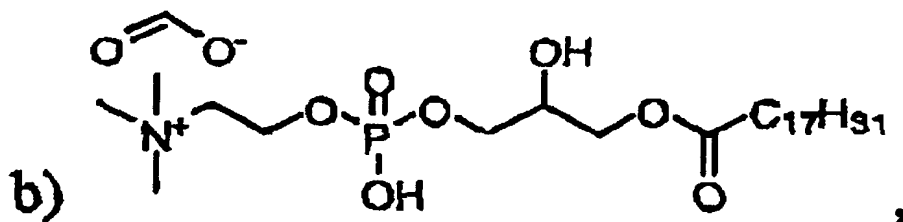
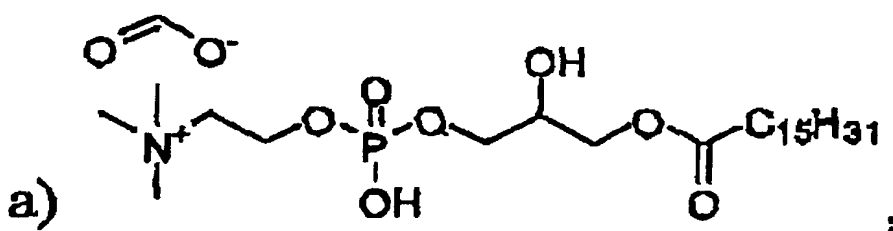
20. Método de acordo com a reivindicação 11
5 caracterizado por os marcadores de metabólitos da escasse múltipla serem secundário-progressivo em comparação com uma amostra de referência normal e os marcadores de metabólitos compreenderem metabólitos com massas exatas em Daltons de, ou substancialmente equivalentes a, (a) 541.3415, (b)
10 565.3391, (c) 428.3653, (d) 805.5609, (e) 194.0803 ou (f) 578.423.

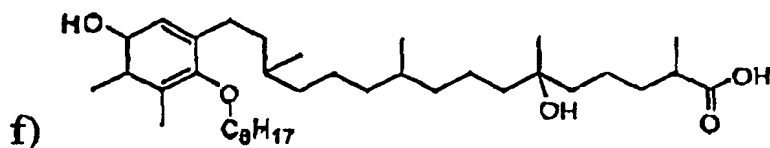
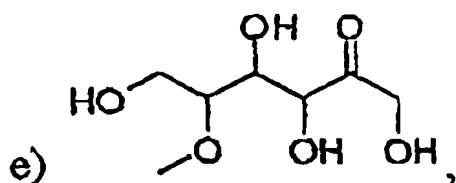
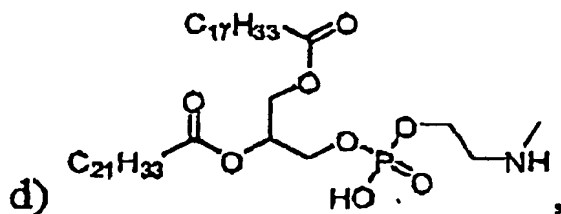
21. Método de acordo com a reivindicação 20 caracterizado por um ou mais de um marcador de metabólito

ser também definido pela fórmula molecular (a) $C_{25}H_{52}NO_9P$,
 (b) $C_{27}H_{52}NO_9P$, (c) $C_{29}H_{48}O_2$, (d) $C_{48}H_{80}NO_8P$, (e) $C_7H_{14}O_6$ ou (f)
 $C_{36}H_{66}O_5$, respectivamente.

22. Método de acordo com a reivindicação 21
 5 caracterizado por um ou mais de um marcador de metabólito
 ser ainda definido pelos dados de fragmentação MS/MS como
 mostrado nas Tabelas 34, 35, 38, 39, 40 ou 28,
 respectivamente.

23. Método de acordo com a reivindicação 21
 10 caracterizado por um ou mais de um marcador de metabólito
 ser também definido pela estrutura:





24. Método de acordo com a reivindicação 11 caracterizado por os marcadores de metabólitos da esclerose múltipla serem remitante-recorrente em comparação com uma amostra de referência secundário-progressivo e os

5 marcadores de metabólitos compreendem metabólitos com massas exatas em Daltons de, ou substancialmente equivalentes a, (a) 540.4387 ou (b) 576.4757.

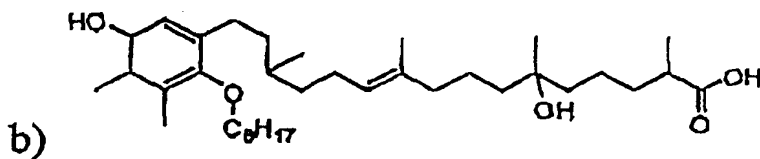
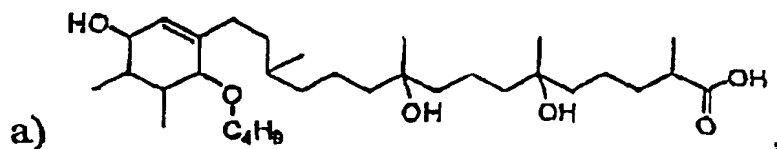
25. Método de acordo com a reivindicação 24 caracterizado por um ou mais de um marcador de metabólito

10 ser também definido pela fórmula molecular (a) $C_{32}H_{60}O_6$ ou (b) $C_{36}H_{64}O_5$.

26. Método de acordo com a reivindicação 25 caracterizado por um ou mais de um metabólito ser ainda definido pelos dados de fragmentação MS/MS como mostrado

15 nas Tabelas 26 ou 27, respectivamente.

27. Método de acordo com a reivindicação 25 caracterizado por um ou mais de um marcador de metabólito ser também definido pela estrutura:

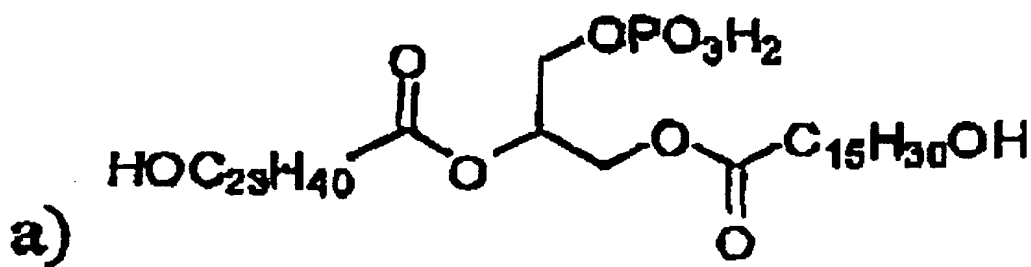


28. Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por os marcadores de metabólitos da esclerose múltipla serem remitante-recorrente em transição para secundário-progressivo em comparação com uma amostra de referência secundário-progressivo e os marcadores de metabólitos compreenderem metabólitos com massas exatas em 10 Daltons de, ou substancialmente equivalentes a (a) 786.5408.

29. Método de acordo com a reivindicação 28 caracterizado por um ou mais de um metabólito ser também definido pela fórmula molecular (a) $C_{43}H_{79}O_{10}P$.

15 30. Método de acordo com a reivindicação 29 caracterizado por um ou mais de um metabólito ser ainda definido pelos dados de fragmentação MS/MS como mostrado na Tabela 32.

20 31. Método de acordo com a reivindicação 29 caracterizado por um ou mais de um metabólito ser também definido pela estrutura:

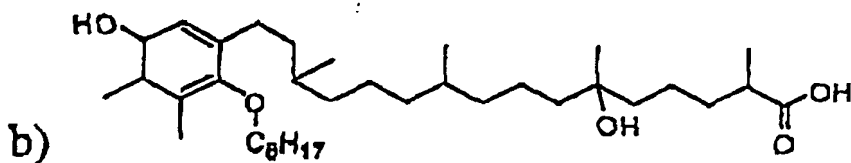
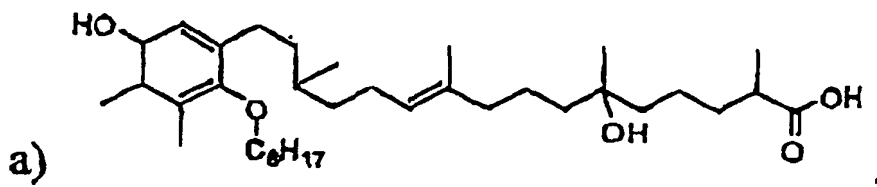


32. Método de acordo com a reivindicação 11 caracterizado por os marcadores de metabólitos da esclerose múltipla serem remitente-recorrente em transição para secundário-progressivo em comparação com uma amostra de referência remitente-recorrente e os marcadores de metabólitos compreenderem metabólitos com massas exatas em Daltons de, ou substancialmente equivalentes a, (a) 576.4757 ou (b) 578.4923.

33. Método de acordo com a reivindicação 32 caracterizado por um ou mais de um metabólito ser também definido pela fórmula molecular (a) $C_{36}H_{64}O_5$ ou (b) $C_{36}H_{66}O_5$, respectivamente.

34. Método de acordo com a reivindicação 33 caracterizado por um ou mais de um metabólito ser ainda definido pelos dados de fragmentação MS/MS como mostrado nas Tabelas 27 ou 28, respectivamente.

35. Método de acordo com a reivindicação 33 caracterizado por um ou mais de um metabólito ser também definido pela estrutura:

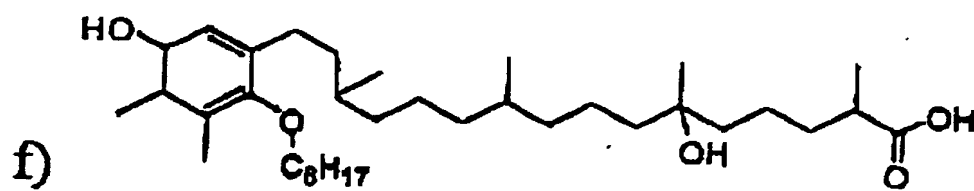
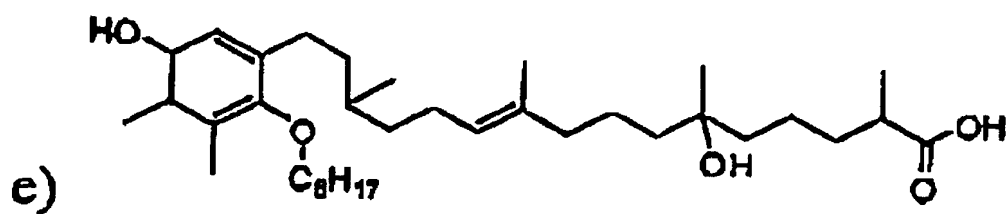
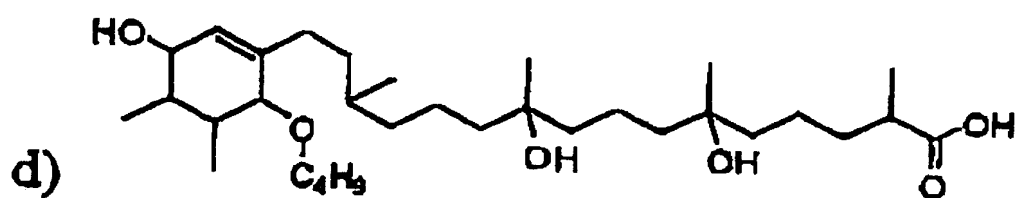
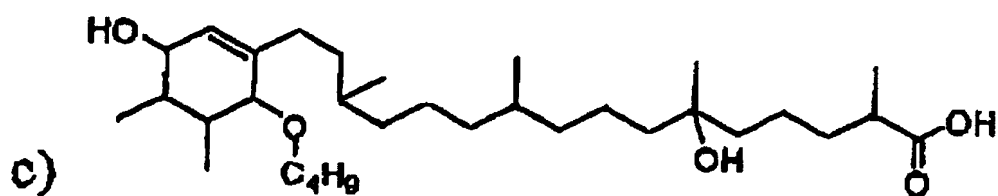
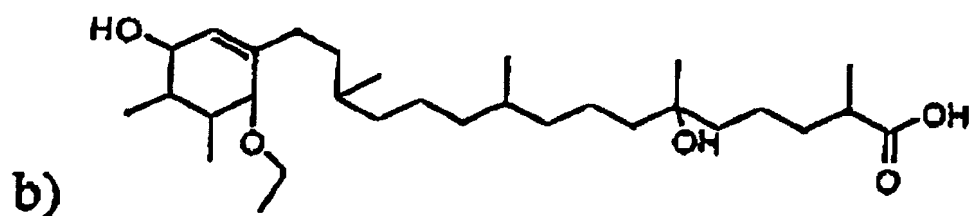
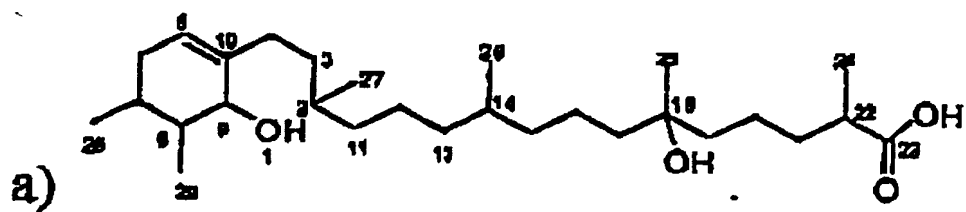


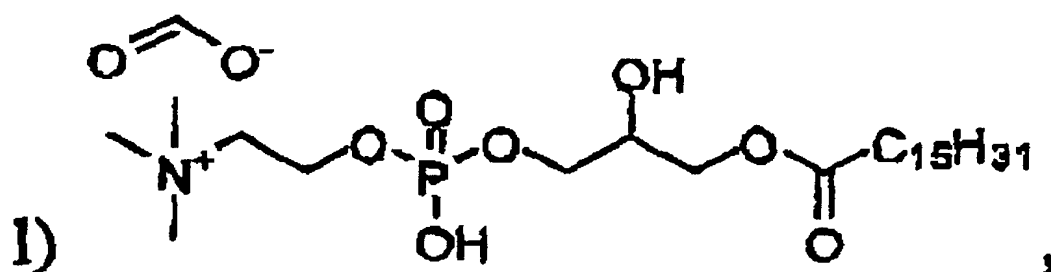
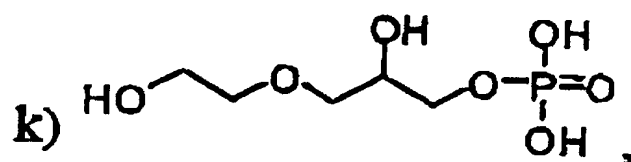
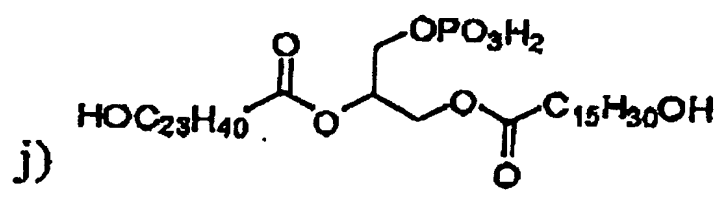
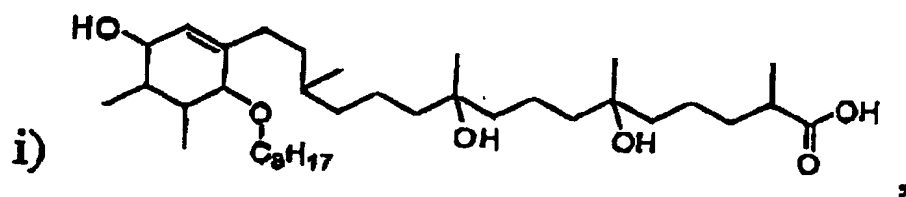
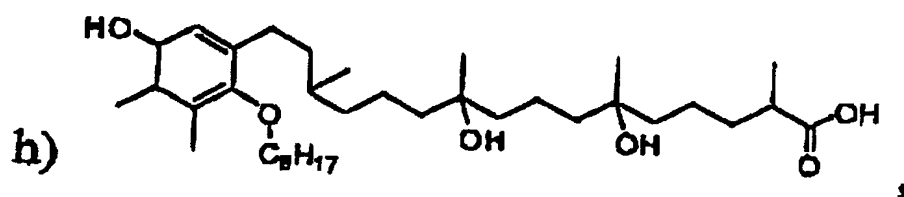
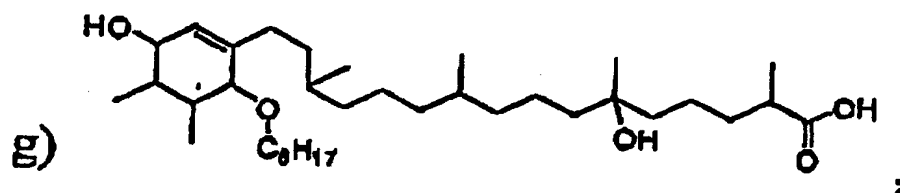
36. Composto caracterizado por ser selecionado do grupo consistindo de metabólitos com massas exatas medidas em Daltons de, ou substancialmente equivalentes a, (a) 452.3868, (b) 496.4157, (c) 524.4448, (d) 540.4387, (e) 576.4757, (f) 578.4923, (g) 580.5089, (h) 594.4848, (i) 596.5012, (j) 786.5408, (k) 216.04, (l) 541.3415, (m) 565.3391, (n) 202.0453, (o) 244.0559, (p) 428.3653, e (s) 857.7516.

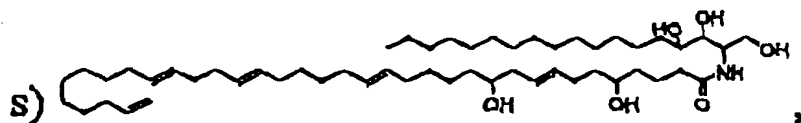
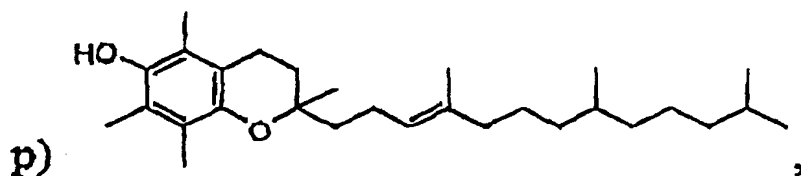
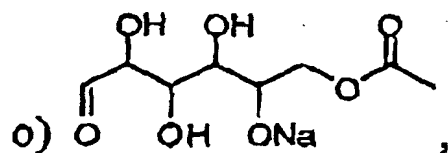
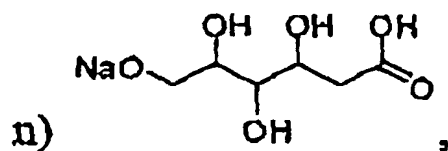
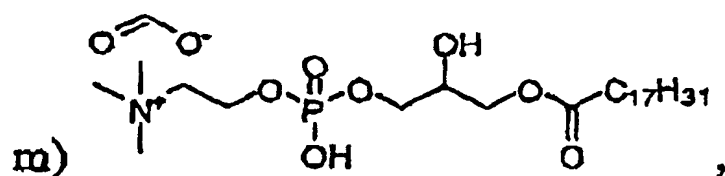
37. Composto de acordo com a reivindicação 36 caracterizado por ser definido também pela fórmula molecular (a) $C_{28}H_{52}O_4$, (b) $C_{30}H_{56}O_5$, (c) $C_{32}H_{60}O_5$, (d) $C_{32}H_{60}O_6$, (e) $C_{36}H_{64}O_5$, (f) $C_{36}H_{66}O_5$, (g) $C_{36}H_{68}O_5$, (h) $C_{36}H_{66}O_6$, (i) $C_{36}H_{68}O_6$, (j) $C_{43}H_{79}O_{10}P$, (k) $C_5H_{13}O_7P$, (l) $C_{25}H_{52}NO_9P$, (m) $C_{27}H_{52}NO_9P$, (n) $C_6H_{11}O_6Na$, (o) $C_8H_{13}O_7Na$, (p) $C_{29}H_{48}O_2$, (s) $C_{54}H_{99}NO_6$, respectivamente.

38. Composto de acordo com a reivindicação 37, caracterizado ainda pelos dados de fragmentação MS/MS como mostrado nas Tabelas 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, ou 41, respectivamente.

39. Composto de acordo com a reivindicação 37, caracterizado também pela estrutura:







40. Uso de um ou mais de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 36 a 39 para o diagnóstico da esclerose múltipla ou outra desordem de perda de mielina (demyelinating).

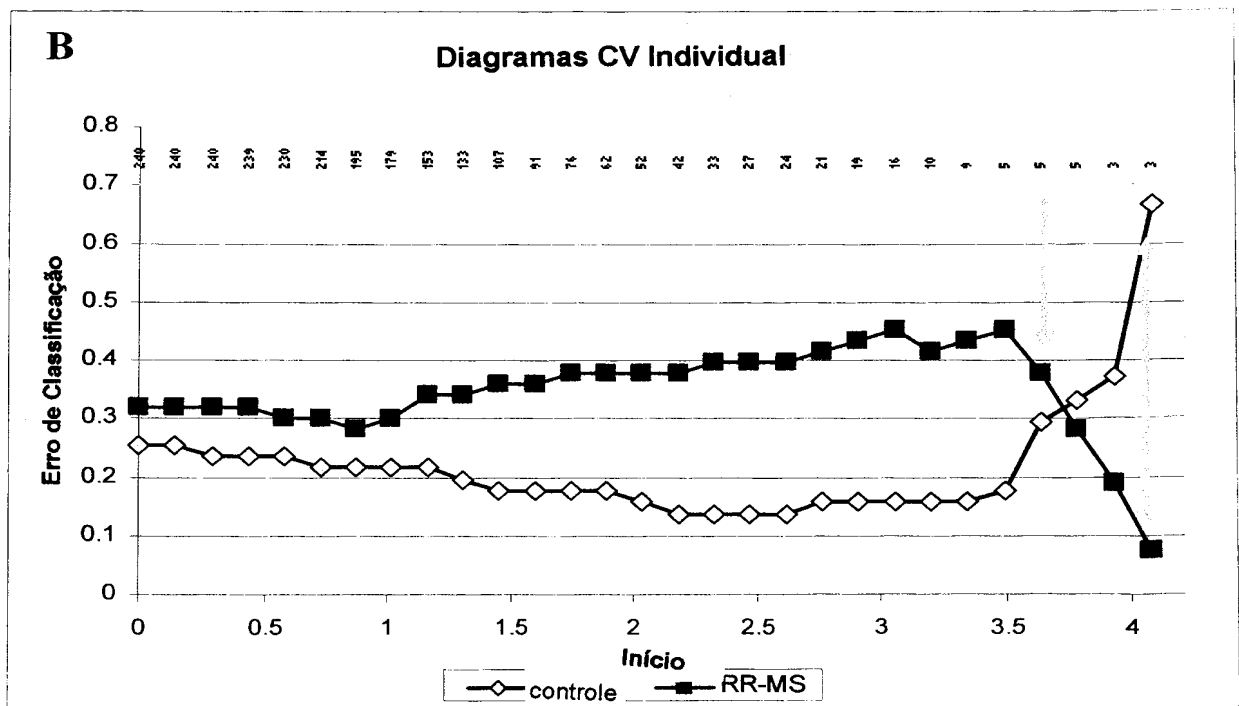
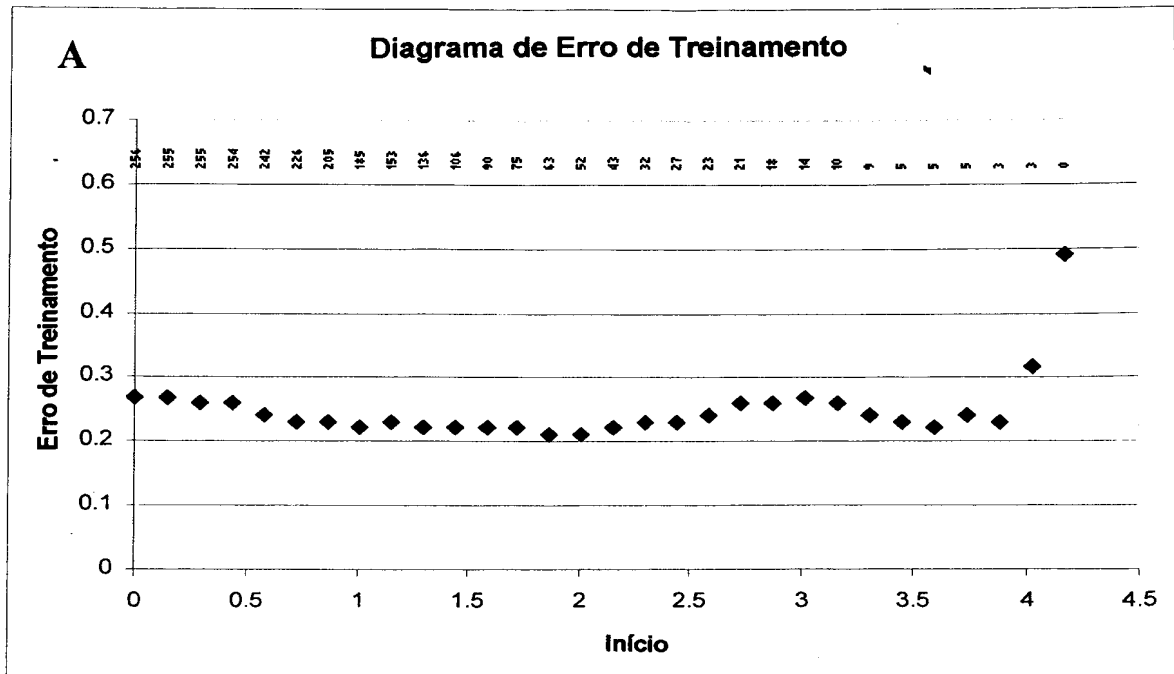


Fig. 1

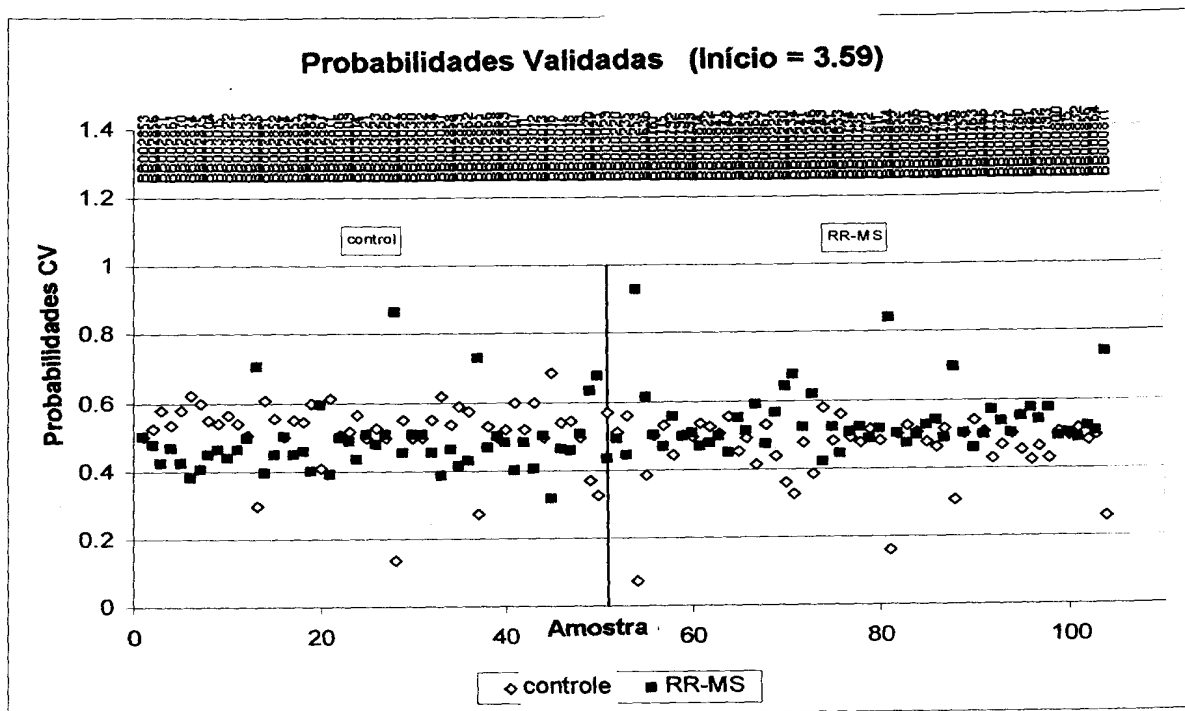


Fig. 2

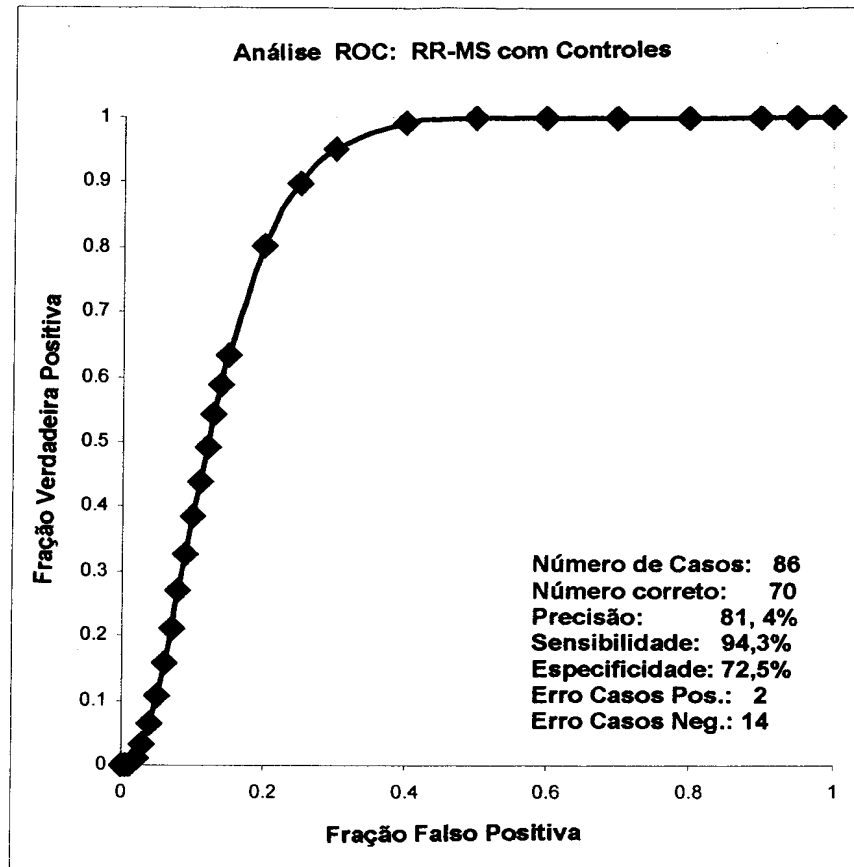


Fig. 3

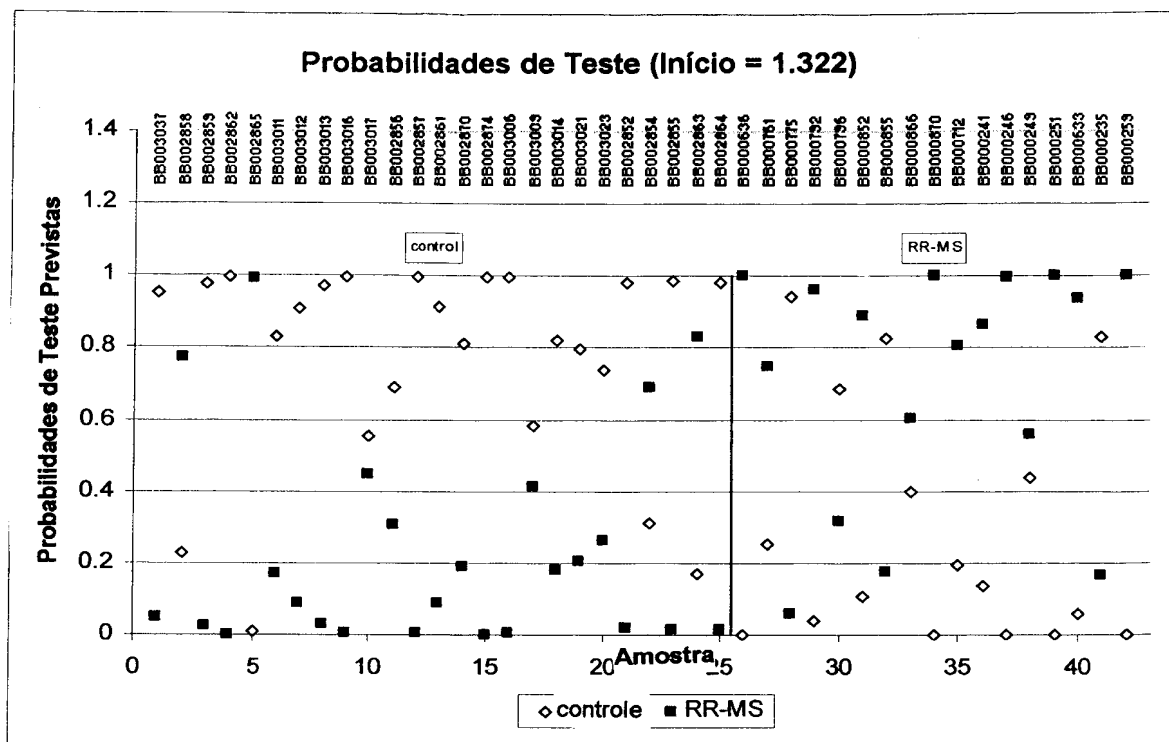


Fig. 4

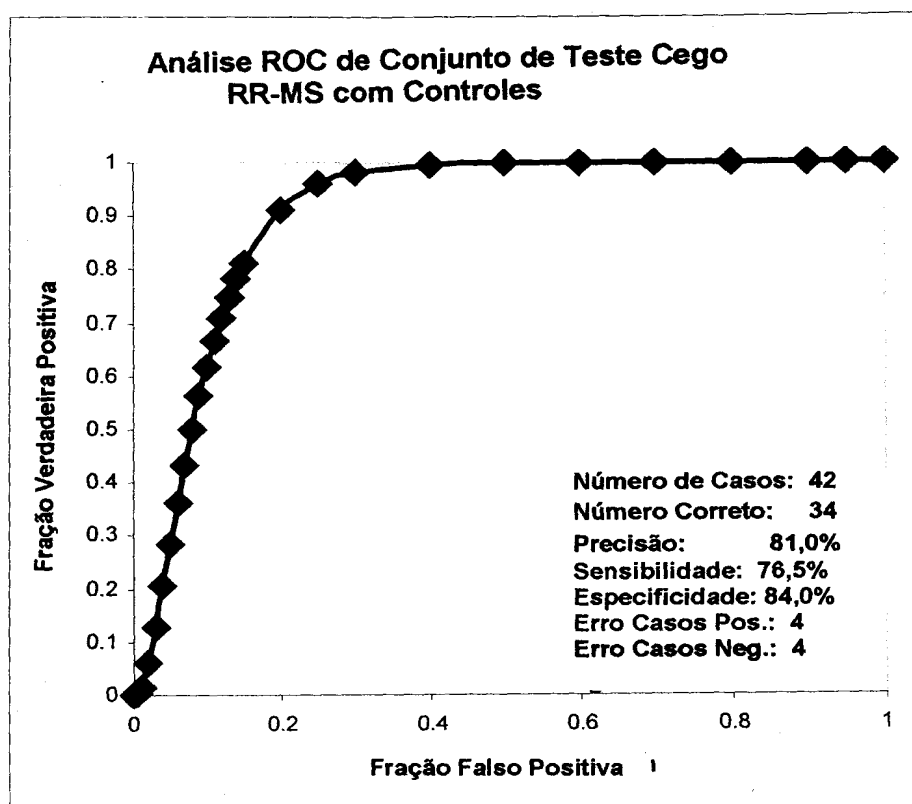


Fig. 5

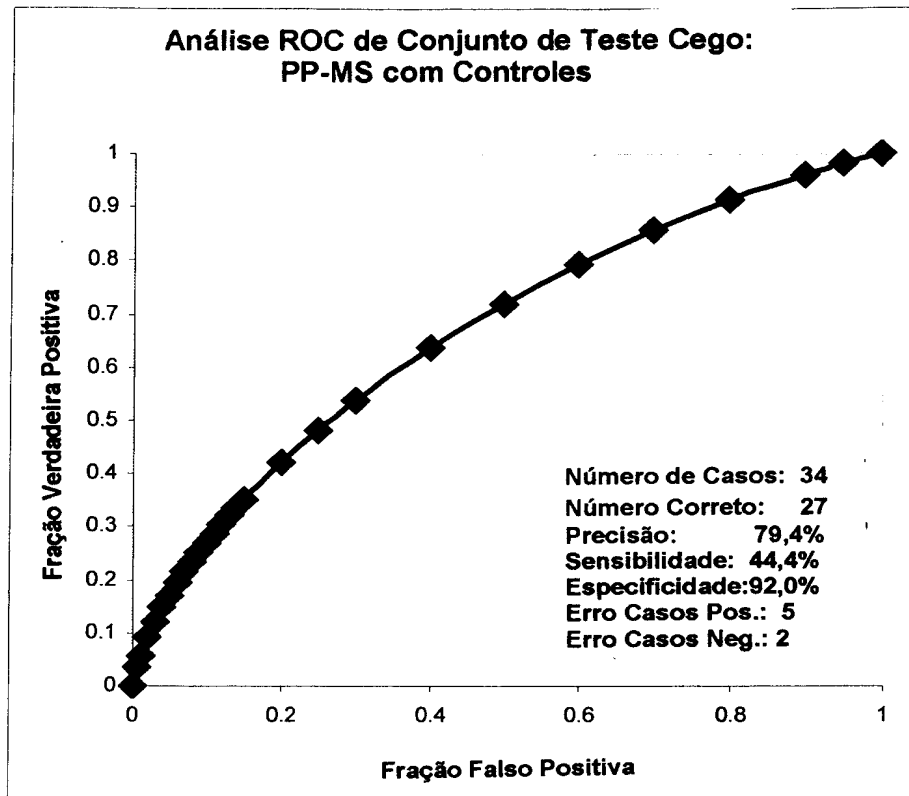


Fig. 6

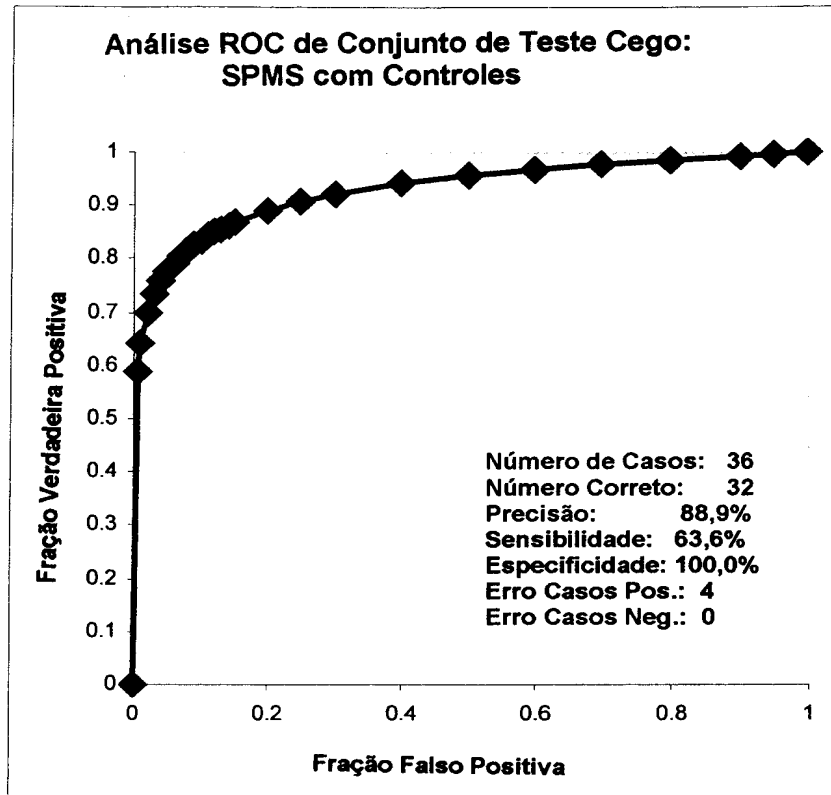


Fig. 7

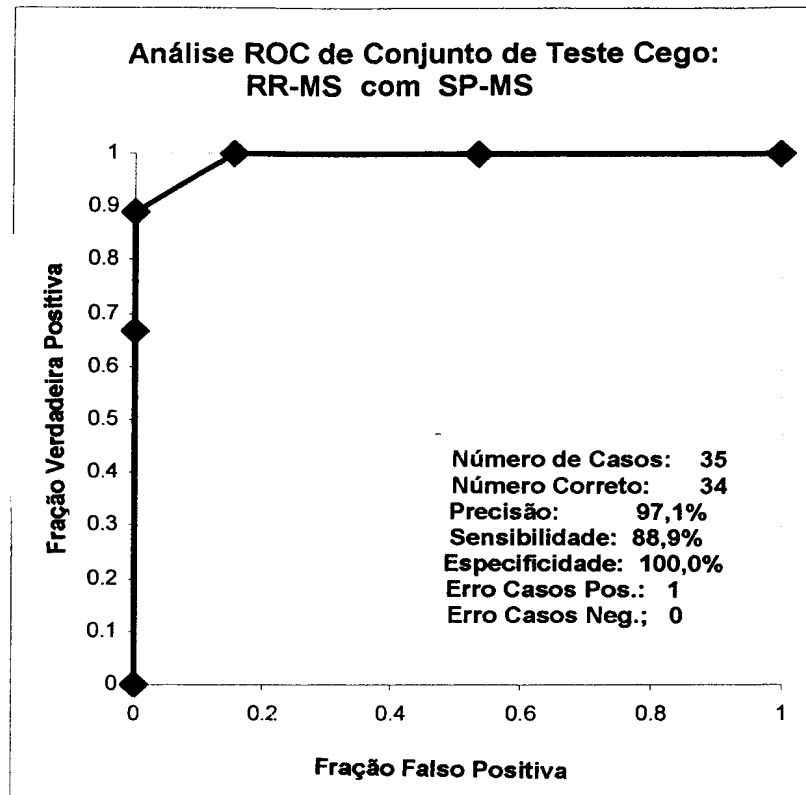


Fig. 8

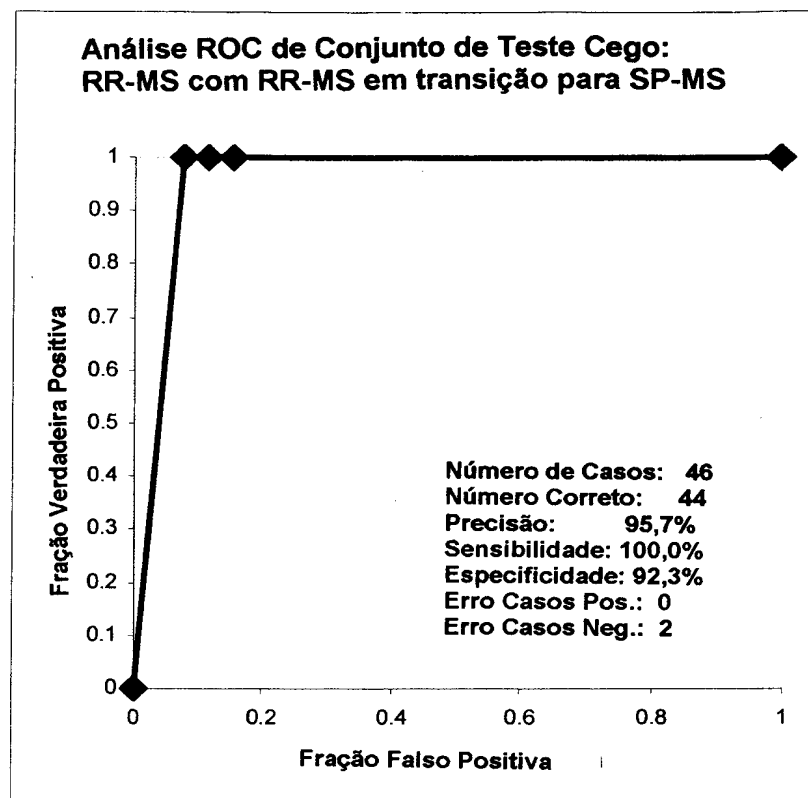


Fig. 9

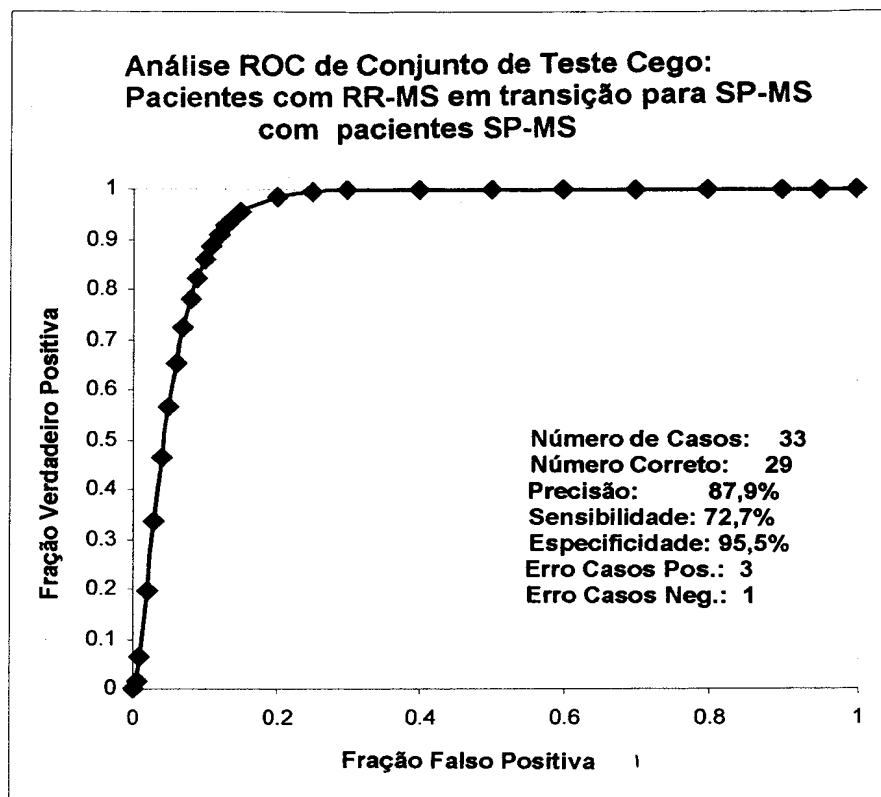


Fig. 10

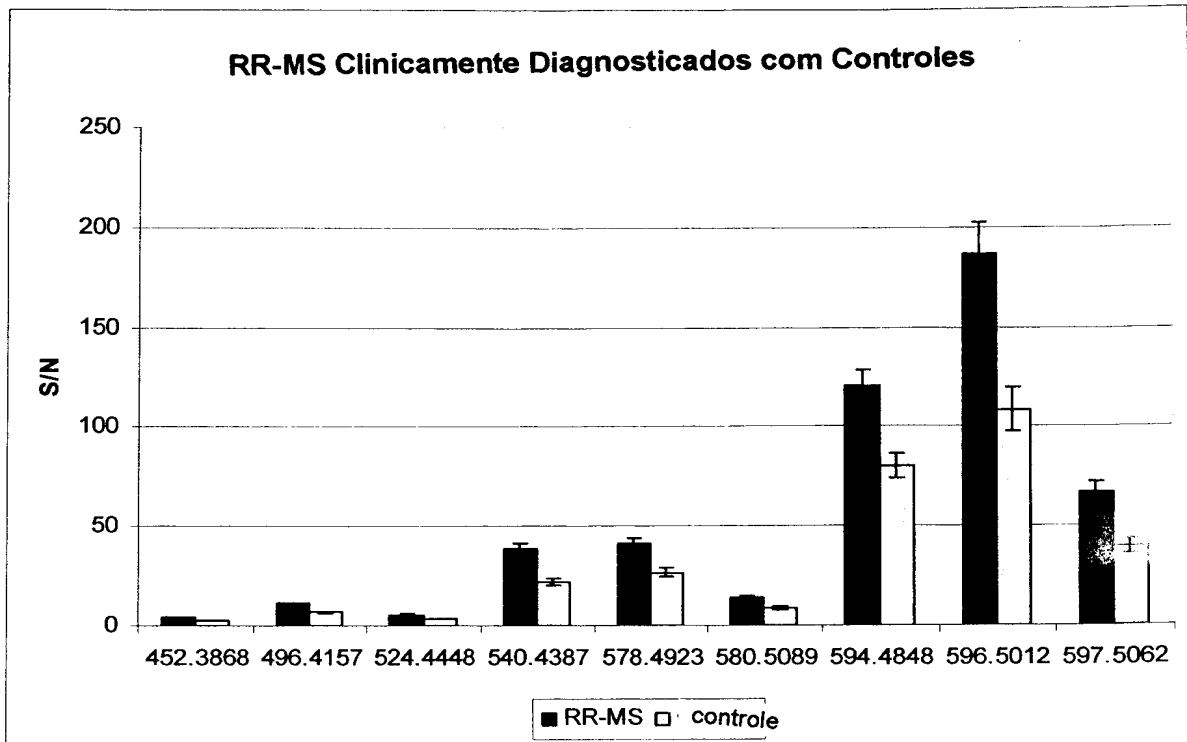


Fig. 11

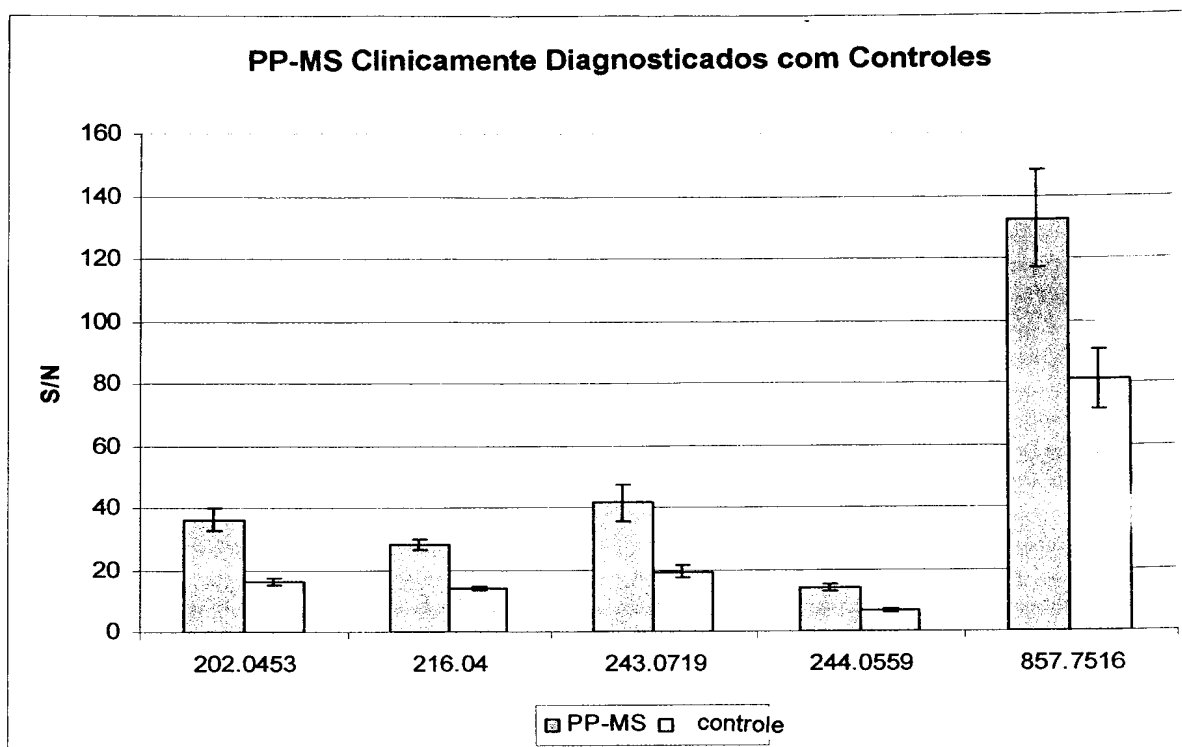


Fig. 12

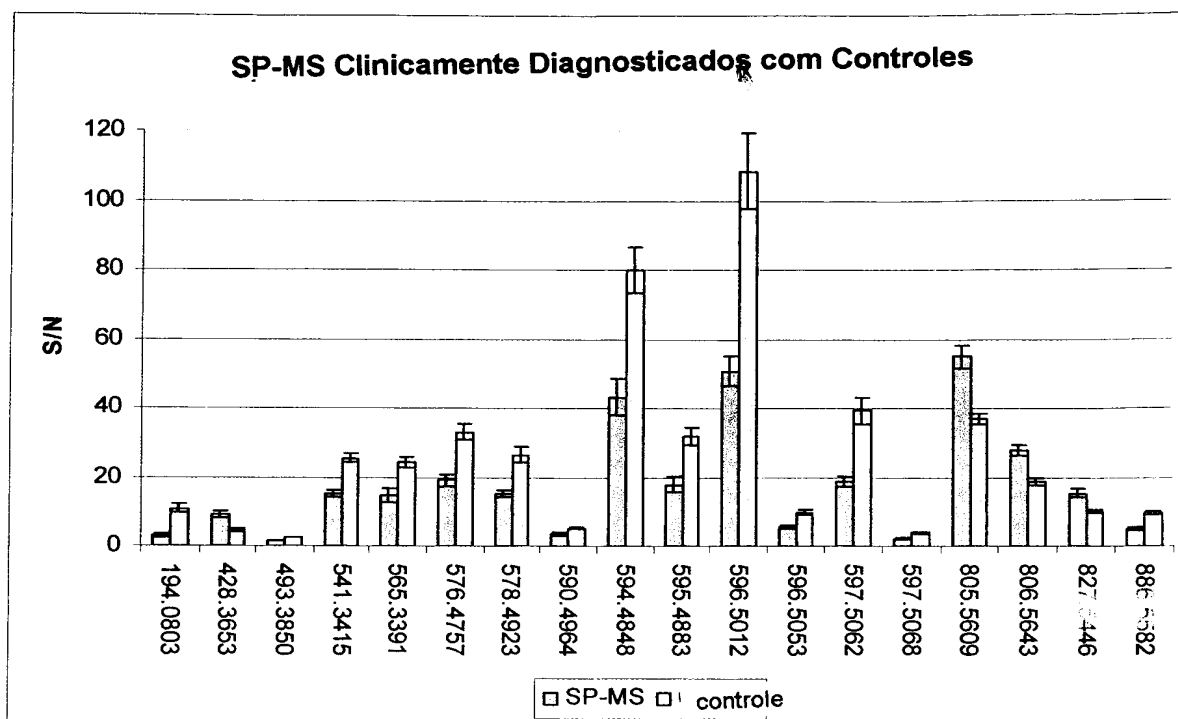


Fig. 13

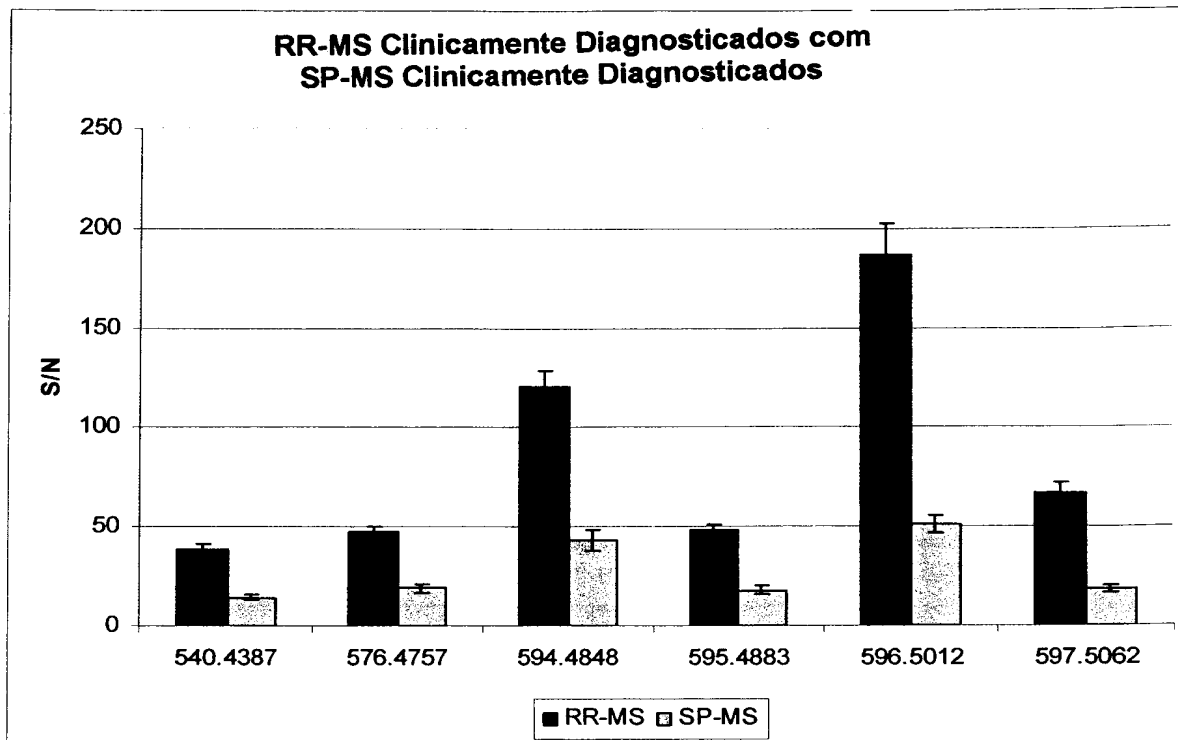


Fig. 14

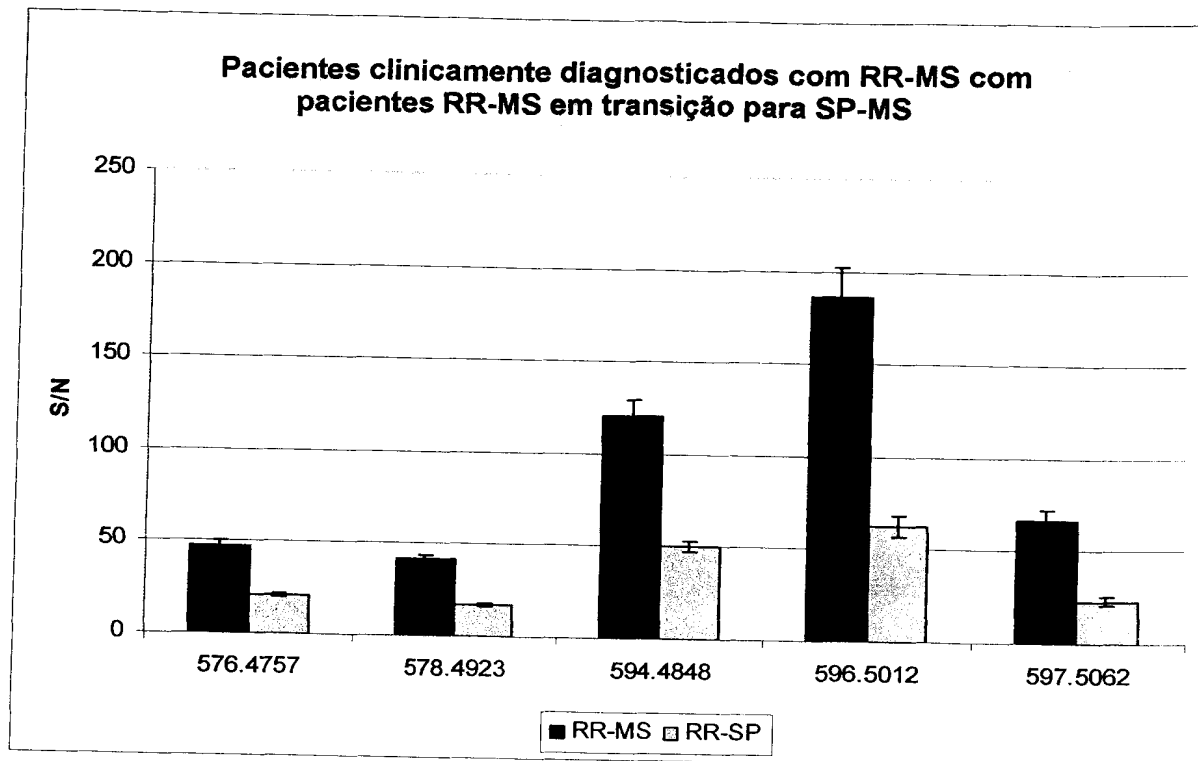


Fig. 15

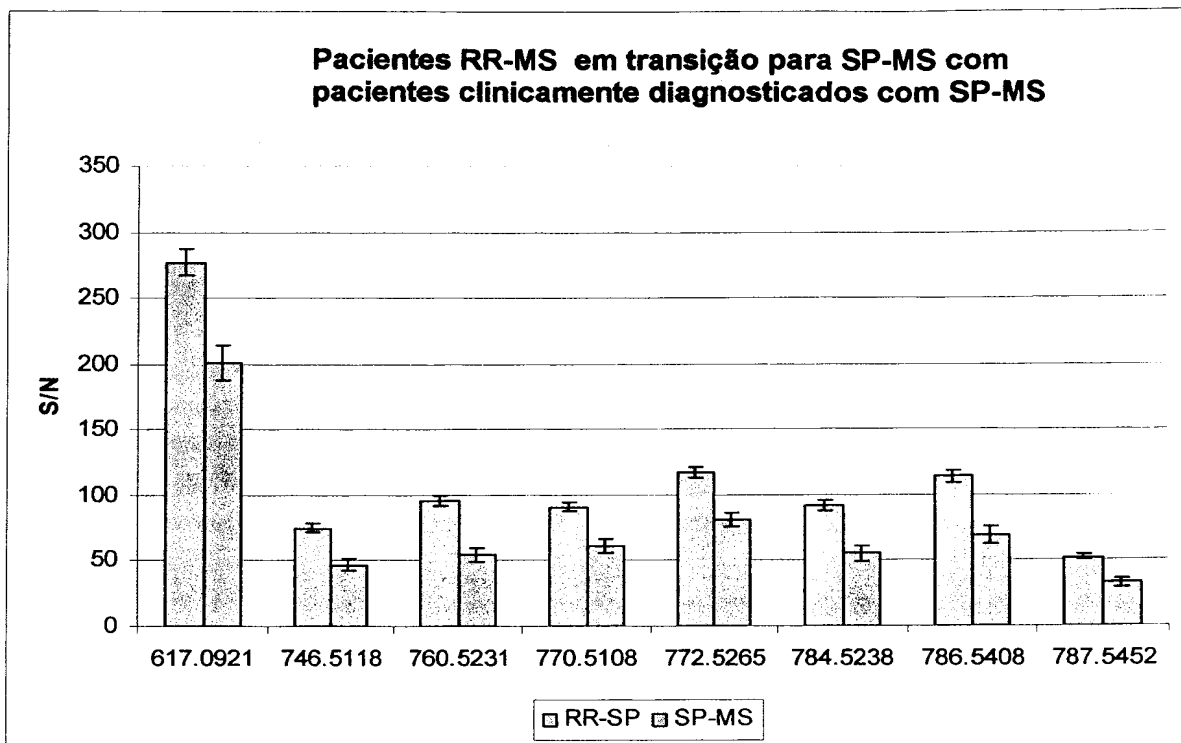


Fig. 16

RESUMO**BIOMARCADORES ÚTEIS PARA DIAGNOSTICAR ESCLEROSE MÚLTIPLA E
OUTRAS DESORDENS E SEUS METODOS**

A presente invenção descreve métodos o diagnóstico e
5 diagnóstico diferencial das diferentes formas de esclerose
múltipla. Os métodos medem as intensidades de moléculas
pequenas específicas chamadas de metabólitos em amostras de
pacientes clinicamente diagnosticados com esclerose
múltipla recidiva-remissão ou formas primárias-progressivas
10 e comparar essas intensidades com intensidades observadas
em uma população de indivíduos saudáveis, assim
identificando marcadores de esclerose múltipla. Também é
proporcionado um método para diagnóstico diferencial de
sujeitos afetados de esclerose múltipla recidiva-remissão a
15 partir de esclerose múltipla secundário-progressivo.