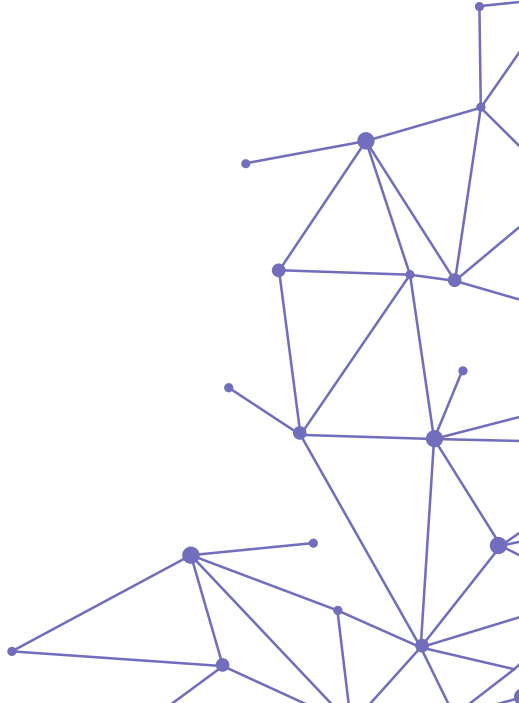





Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

Ana Clara, Bruno Candalaft, Carlos Daniel, Carmen Silva,
Matheus Lozano e Thyêssa Nogueira



PROJETO e PERGUNTAS

1

PREDOMINÂNCIA EM MULHERES

Porque o lúpus afeta mais mulheres do que homens? Através dos genes mais expressos em pacientes com lúpus, conseguimos perceber alguma razão para esta predominância?

2

GENES LUPUS

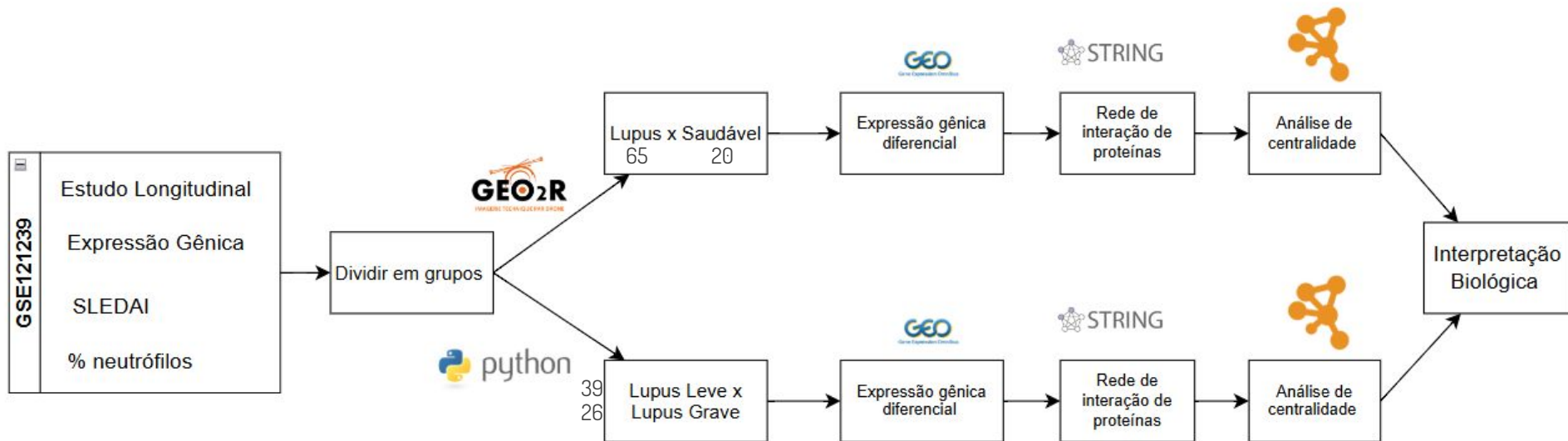
Quais grupos de genes distinguem pacientes com lúpus de pacientes sem lúpus? Qual é a sua função para a célula?

3

GENES AGRAVANTES

Quais grupos de genes distinguem pacientes que permanecem com estados clínicos leves (baixo SLEDAI) daqueles que evoluem para surtos graves (alto SLEDAI)? Estes genes estão relacionados a quais atividades da célula?

METODOLOGIA



RESULTADOS

LÚPUS x SAUDÁVEL

Degree: proteínas com maior número de interações

GRB2: conecta receptores às vias RAS-MAPK/PI3K, organizando complexos de sinalização

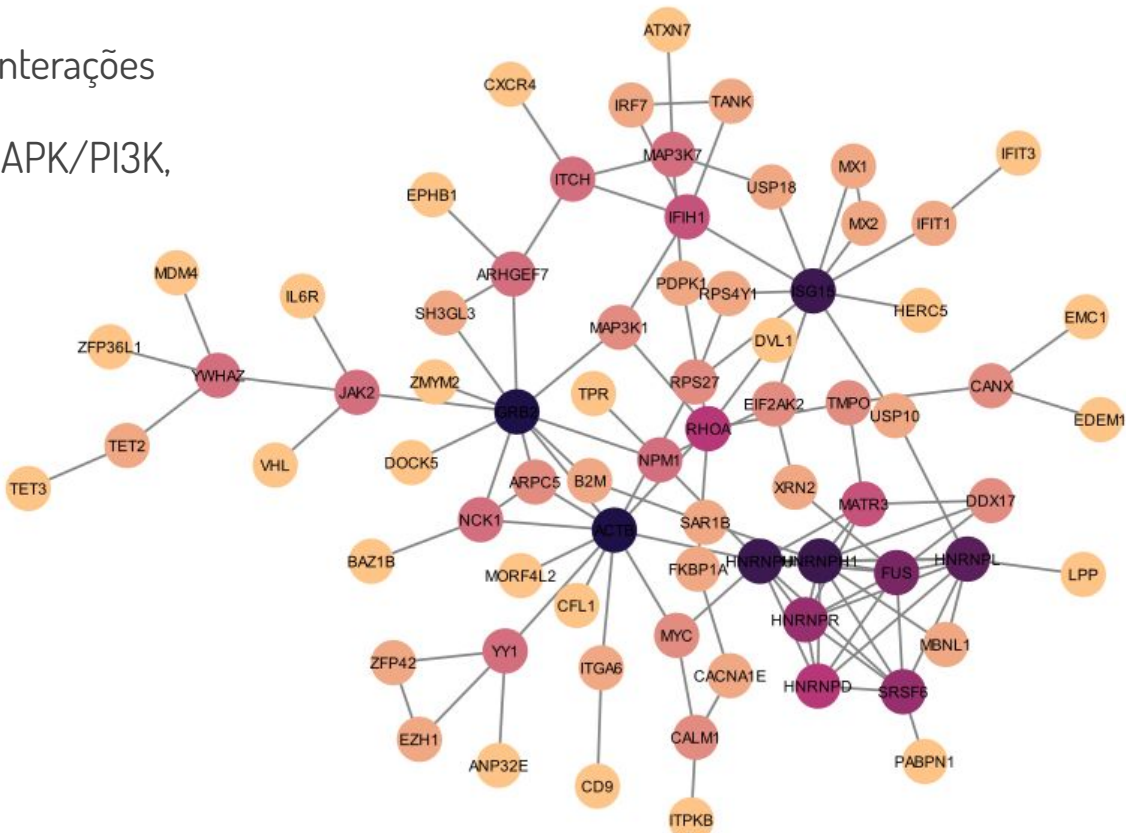
ACTB: Actina

ISG15: Proteína induzida por IFN tipo I

HNRNPU

HNRNPH1

HNRNPL



RESULTADOS

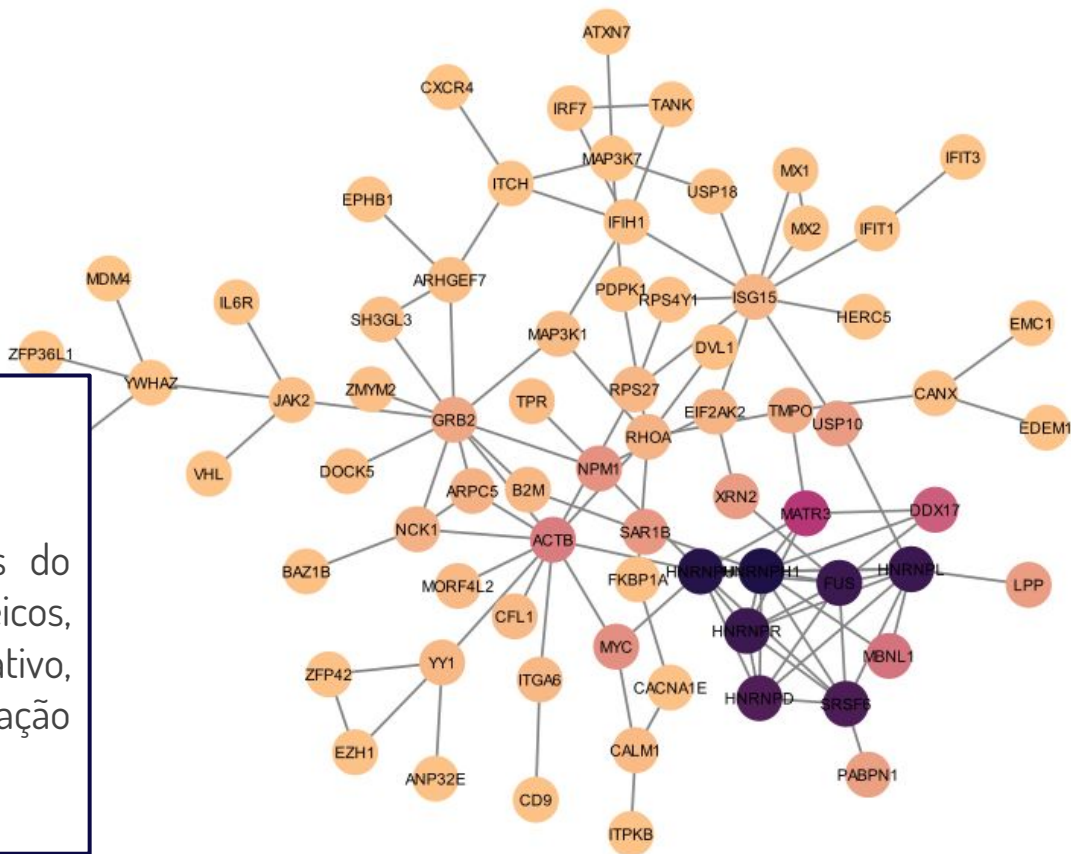
LÚPUS x SAUDÁVEL

Eigenvector: proteínas conectada a outras proteínas que também são altamente conectadas e importantes

HNRNPD,
HNRNPH1
SRSF6
HNRNPL
HNRNPU
HNRNPR
FUS

Heterogeneous nuclear
ribonucleoproteins

Participam de vários aspectos do metabolismo de ácidos nucleicos, incluindo splicing alternativo, estabilização de mRNA e regulação transcricional e traducional



RESULTADOS

LÚPUS x SAUDÁVEL

Eigenvector: proteínas conectada a outras proteínas que também são altamente conectadas e importantes

HNRNPD,
HNRNPH1
SRSF6
HNRNPL
HNRNPU
HNRNPR
FUS

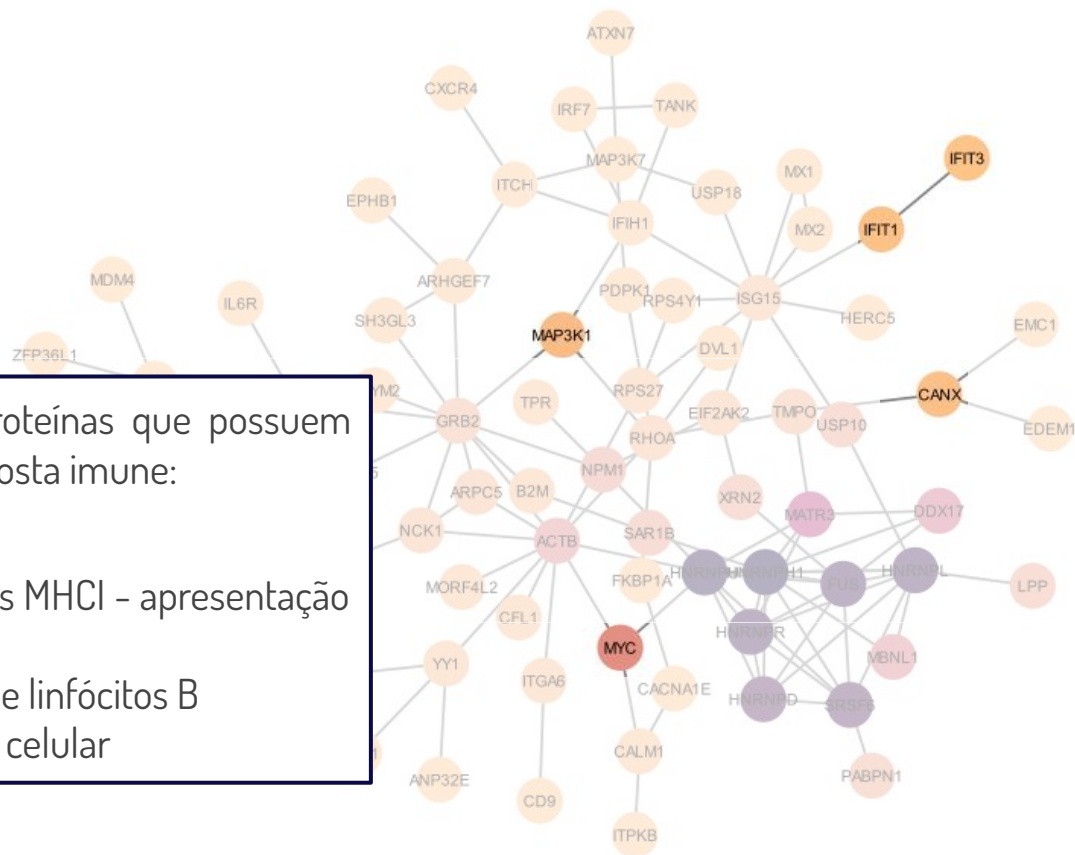
Estão conectadas a diversas proteínas que possuem um papel na intensidade da resposta imune:

IFIT - respondem a intérferons

CANX - dobramento de proteínas MHC I - apresentação de antígenos

MAPK - proliferação/expansão de linfócitos B

MYC - regulador de crescimento celular



RESULTADOS

LÚPUS x SAUDÁVEL

Eigenvector: proteínas conectada a outras proteínas que também são altamente conectadas e importantes

HNRNPD,
HNRNPH1
SRSF6
HNRNPL
HNRNPU
HNRNPR
FUS

HNRNPU: possivelmente associado a inativação do cromossomo X em mulheres

HNRNPU: maior produção de IL-21, maior ativação de linfócitos B e **maior resposta autoimune**

Role of the SAF-A/HNRNPU SAP domain in X chromosome inactivation, nuclear dynamics, transcription, splicing, and cell proliferation

Judith A. Sharp, Emily Sparago, Rachael Thomas, Kaitlyn Alimenti, Wei Wang, Michael D. Blower

Version 2

Published: June 10, 2025 • <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1011719>

LncRNA IL21-AS1 interacts with hnRNP protein to promote IL21 overexpression and aberrant differentiation of Tfh cells in systemic lupus erythematosus

Limin Liu, Longyuan Hu, Haojun Long, Meiling Zheng, Zhi Hu, Ye He, Xiaofei Gao, Pei Du, Hongjun Zhao, Di Yu, Qianjin Lu, Ming Zhao

explicaria a predominância do lúpus em mulheres?

RESULTADOS

LÚPUS x SAUDÁVEL

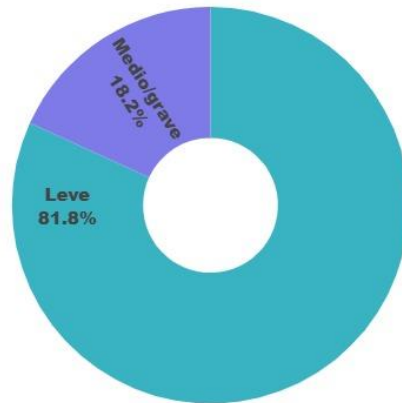
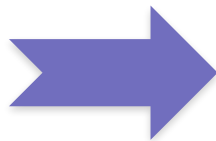
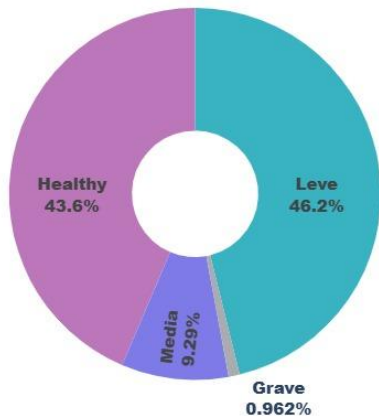
HNRNP U: explicaria a predominância do lúpus em mulheres?

- A hnRNP U (SAF-A) é uma proteína nuclear multifuncional que liga simultaneamente DNA e RNA, especialmente o RNA XIST, ancorando-o ao cromossomo X inativo (Xi)
- Alteração funcional da hnRNP U prejudica a manutenção do Xi, levando à reativação parcial de genes X-ligados e à desregulação de respostas do interferon tipo I
- A disfunção na inativação do X expõe duas cópias funcionais de genes imunes (como TLR7, CD40L, CXorf21), amplificando respostas inflamatórias.
- A hnRNP U contribui para o viés sexual no LES, pois garante a estabilidade epigenética do cromossomo X. Sua disfunção reativa genes imunes do X e intensifica a via do interferon tipo I, fornecendo uma **possível explicação da maior prevalência do lúpus em mulheres.**

RESULTADOS PRELIMINARES

LÚPUS LEVE x LÚPUS GRAVE

Distribuição do Grau de Lesão (SLEDAI) nos Pacientes



Problemas:

- **Baixa** amostragem de **casos graves** (Sledai acima de 11)
- Dados longitudinais: **múltiplas observações** por paciente

Soluções:

- Agrupar casos médios e graves para **melhorar distribuição**
- Considerar o SLEDAI **mais alto de cada paciente**

Base de Dados

Parser para Processamento

```
import GEOparse
import pandas as pd
import numpy as np

class GEOParser:
    """
    Parser for GEO datasets using GEOparse.
    First version specific for GSE121239 (Lúpus).

    Parameters
    -----
    geo_id : str
        GEO Series ID (e.g., 'GSE121239').
    destdir : str
        Directory to download GEO data.
    gene_id_cols : list of str, optional
        Columns to use for gene ID mapping. Default is ['ID', 'Gene Symbol', 'Gene Title'].
    meta_map : dict, optional
        Mapping of metadata fields to their index in characteristics_ch1.
    """
```

```
# Cria objeto parser
parser = GEOParser(geo_id="GSE121239", destdir="../../data/raw/", meta_map=meta_map)
```

```
1 patient_data.head()
```

	sample_code	state	patient_id	sledai	visit_date	neutrophil_percent
105	GSM3428415	Systemic Lupus Erythematosus	1001	4	2009-10-08	65.2
106	GSM3428416	Systemic Lupus Erythematosus	1001	2	2010-01-11	61.5
107	GSM3428417	Systemic Lupus Erythematosus	1001	6	2010-03-29	57.5
108	GSM3428418	Systemic Lupus Erythematosus	1041	2	2009-09-24	73.8
109	GSM3428419	Systemic Lupus Erythematosus	1041	10	2009-12-10	64.1

```
1 gene_data.head()
```

	sample_code	ID	gene_symbol	gene_title	gene_expression_value	main_gene
0	GSM3428310	1007_PM_s_at	DDR1	discoidin domain receptor tyrosine kinase 1	4.955257	DDR1
1	GSM3428310	1053_PM_at	RFC2	replication factor C (activator 1) 2, 40kDa	5.984784	RFC2
2	GSM3428310	117_PM_at	HSPA6	heat shock 70kDa protein 6 (HSP70B)	9.477945	HSPA6
3	GSM3428310	121_PM_at	PAX8	paired box 8	4.553229	PAX8
4	GSM3428310	1255_PM_g_at	GUCA1A	guanylate cyclase activator 1A (retina)	1.921190	GUCA1A

GEOparse: biblioteca Python para trabalhar com datasets do GEO.

Criação de um **parser** a partir do GEOparse para leitura e processamento dos dados, permitindo separar **Leve vs. Grave** e aplicar **t-student** para **obtenção de p-valor**.

20.2k

Genes

11h

Processamento

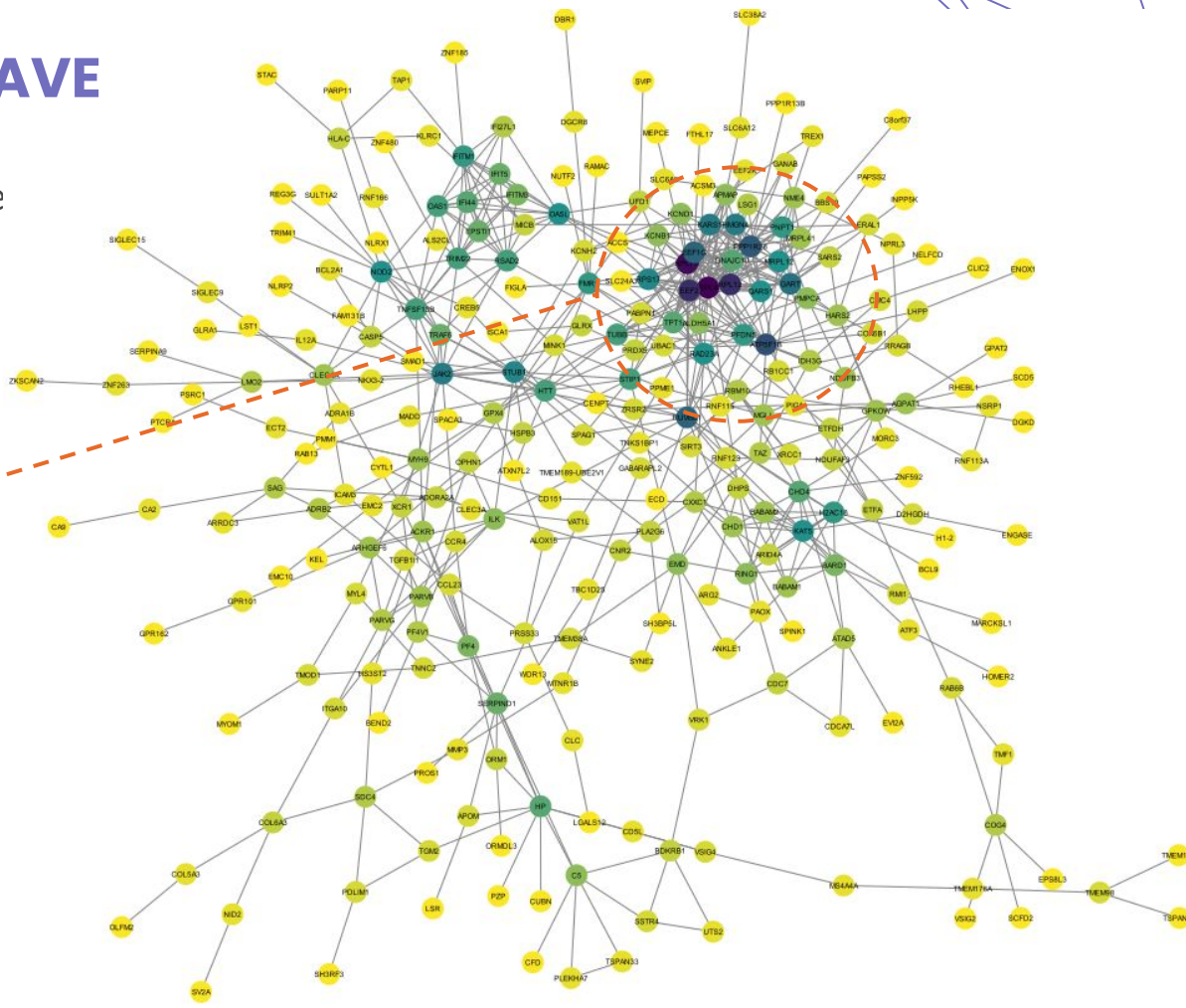
RESULTADOS

LÚPUS LEVE x LÚPUS GRAVE

Degree: proteínas com maior número de interações.

RPL4
RPLP0
EEF2
RPL12
ATP5F1B
PPP1R26
RUVBL1
EEF1G

Associadas a
síntese de
proteínas



RESULTADOS

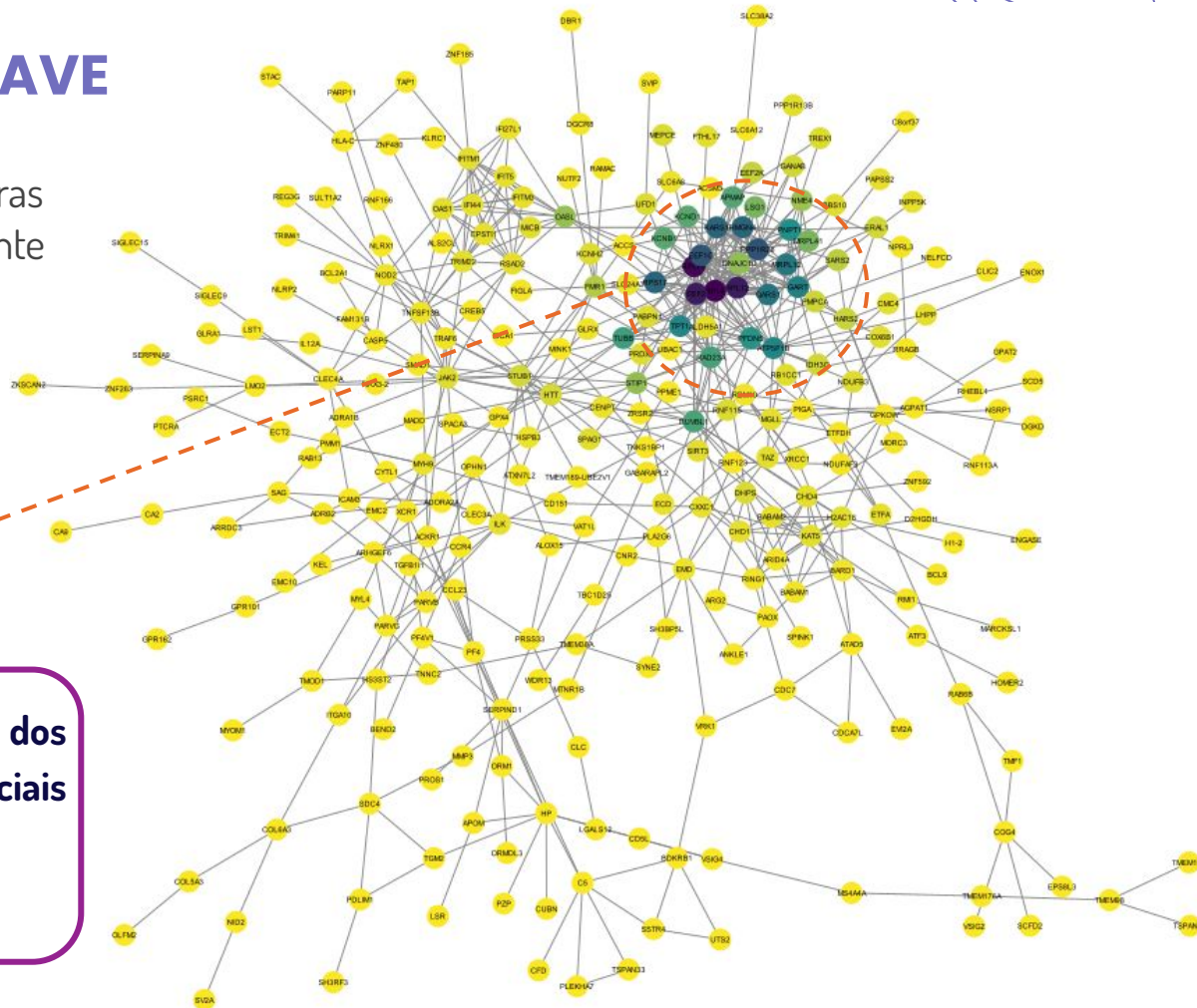
LÚPUS LEVE x LÚPUS GRAVE

Eigenvector: proteínas conectada a outras proteínas que também são altamente conectadas e importantes!

RPL4
RPLP0
EEF2
RPL12
PPP1R26
EEF1G
RPS17
KARS1

Riboproteínas

Compõem a estrutura dos ribossomos e são essenciais para a síntese proteica!



RESULTADOS

LÚPUS LEVE x LÚPUS GRAVE

Qual é a relação entre síntese de proteínas e a gravidade do lúpus?

Temos resultados contraditórios. Os genes que participam da síntese de proteínas estão **MENOS** expressos no **lúpus grave** do que no lúpus leve.

Por que estão reduzidas no grave?

- Pacientes em tratamento: uso de corticoides?
- Algumas dessas proteínas são alvos de autoanticorpos;
- Essa menor expressão pode ser devido a disfunção dos ribossomos?
- Número reduzido de pacientes com SLEDAI grave na amostra?

RESULTADOS PRELIMINARES

LÚPUS LEVÍSSIMO x LÚPUS GRAVÍSSIMO

Distribuição dos valores de SLEDAI



Distribuição do Grau de Lesão (SLEDAI) nos Pacientes

11 Pacientes



- O grupo médio/grave tem valores concentrados próximos ao SLEDAI leve
- Optou-se por separar os casos extremos de forma a observar se a expressão diferencial dos genes anteriores iria se comportar da forma imaginada
- Comparativo entre pacientes que apresentaram **SLEDAI Levíssimo e Gravíssimo em diferentes visitas**

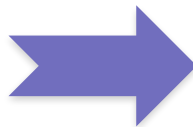
GENE	PVAL	LOG2FC
RPLP0	0.0001	-0.0324
RPL12	0.0007	-0.0293
EEF1G	0.0429	-0.0171
KARS1	0.0469	-0.0334
EEF2	0.1880	-0.0168
PPP1R26	0.2284	-0.0446
RPS17	0.2544	-0.0104
RPL4	0.8348	-0.0017

RESULTADOS PRELIMINARES

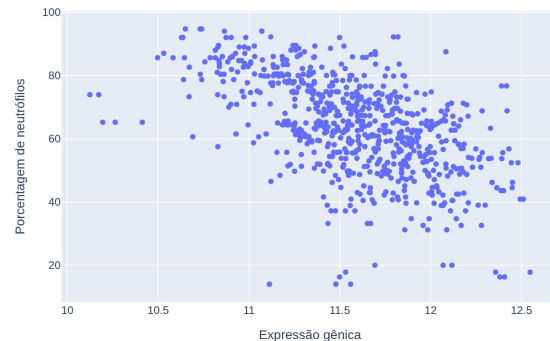
CORRELAÇÕES COM NEUTRÓFILOS

GENE	Pearson	Spearman
RPLP0	-0.43	-0.50
RPL12	-0.45	-0.46
EEF1G	-0.58	-0.60
KARS1	-0.24	-0.23
EEF2	-0.30	-0.32
PPP1R26	-0.23	-0.21
RPS17	-0.65	-0.67
RPL4	-0.56	-0.58

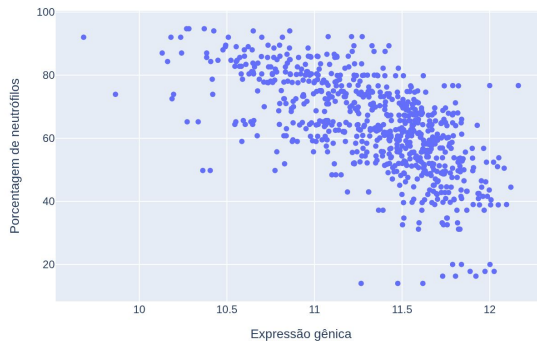
$$|r| > 0.5$$



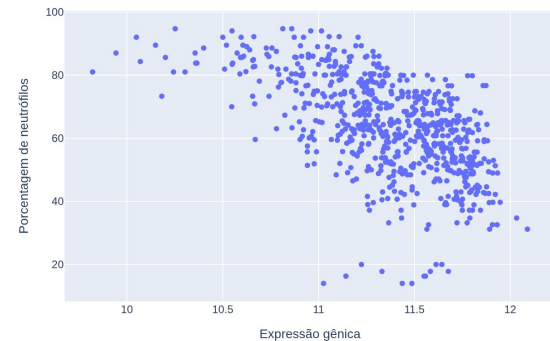
RPL4 - Correlação Expressão gênica x Porcentagem de neutrófilos



RPS17 - Correlação Expressão gênica x Porcentagem de neutrófilos



EEF1G - Correlação Expressão gênica x Porcentagem de neutrófilos



CONCLUSÕES

1 Porque o lúpus afeta mais mulheres do que homens? Através dos genes mais expressos em pacientes com lúpus, conseguimos perceber alguma razão para esta predominância?

HNRNPU : associada com inativação do cromossomo X em mulheres

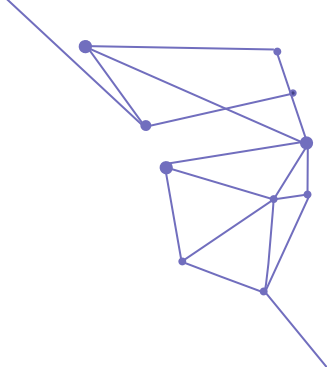
2 Quais grupos de genes distinguem pacientes com lúpus de pacientes sem lúpus?
Qual é a sua função para a célula?

Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins : participam de vários aspectos do metabolismo de ácidos nucleicos

3 Quais grupos de genes distinguem pacientes que permanecem com estados clínicos leves (baixo SLEDAI) daqueles que evoluem para surtos graves (alto SLEDAI)? Estes genes estão relacionados a quais atividades da célula?

Saudável x Com lúpus: HRNP – metabolismo de ácidos nucleicos

Lupus Leve x Lupus Grave: RP – síntese proteica



CONCLUSÕES

1 Porque o lúpus afeta mais mulheres do que homens? Através dos genes mais expressos em pacientes com lúpus, conseguimos perceber alguma razão para esta predominância?

HNRNPU : associada com inativação do cromossomo X em mulheres

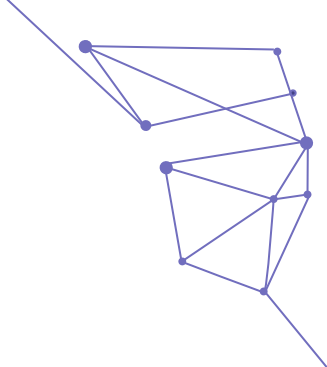
2 Quais grupos de genes distinguem pacientes com lúpus de pacientes sem lúpus?
Qual é a sua função para a célula?

Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins : participam de vários aspectos do metabolismo de ácidos nucleicos

3 Quais grupos de genes distinguem pacientes que permanecem com estados clínicos leves (baixo SLEDAI) daqueles que evoluem para surtos graves (alto SLEDAI)? Estes genes estão relacionados a quais atividades da célula?

Saudável x Com lúpus: HRNP – metabolismo de ácidos nucleicos

Lupus Leve x Lupus Grave: RP – síntese proteica



CONCLUSÕES

1 Porque o lúpus afeta mais mulheres do que homens? Através dos genes mais expressos em pacientes com lúpus, conseguimos perceber alguma razão para esta predominância?

HNRNPU : associada com inativação do cromossomo X em mulheres

2 Quais grupos de genes distinguem pacientes com lúpus de pacientes sem lúpus?
Qual é a sua função para a célula?

Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins : participam de vários aspectos do metabolismo de ácidos nucleicos

3 Quais grupos de genes distinguem pacientes que permanecem com estados clínicos leves (baixo SLEDAI) daqueles que evoluem para surtos graves (alto SLEDAI)? Estes genes estão relacionados a quais atividades da célula?

Saudável x Com lúpus: HRNP – metabolismo de ácidos nucleicos

Lupus Leve x Lúpus Grave: RP – síntese proteica



Obrigado!

Perguntas?

