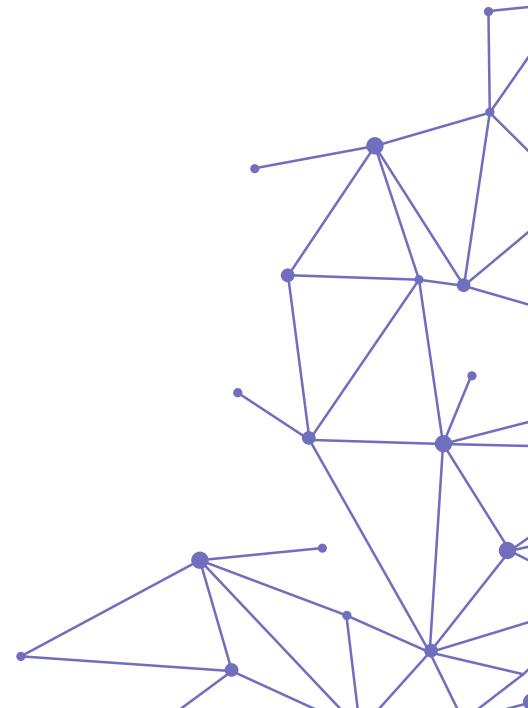




Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)



Ana Clara, Bruno Candalaf, 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

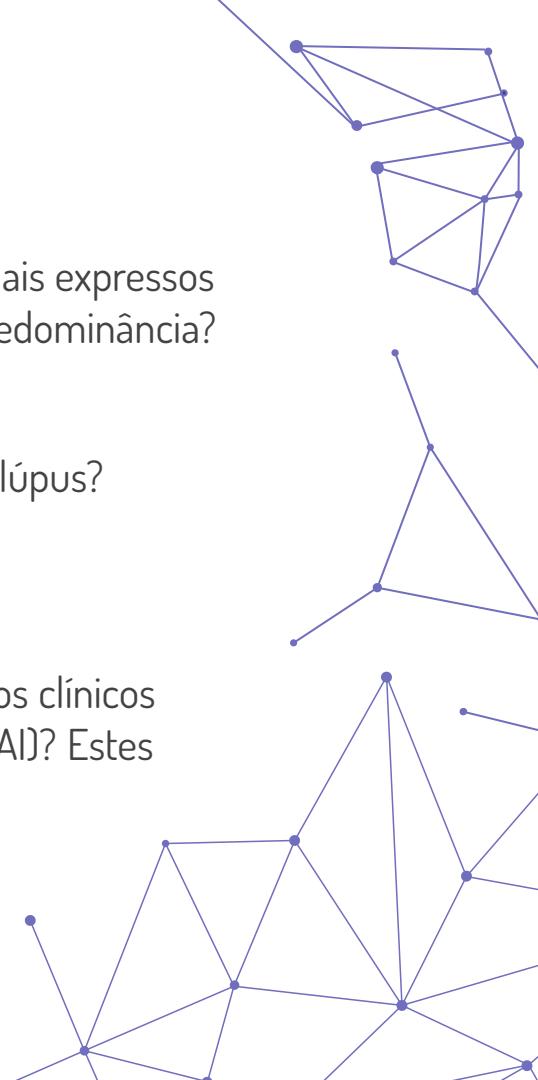
GENES LUPUS

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

3

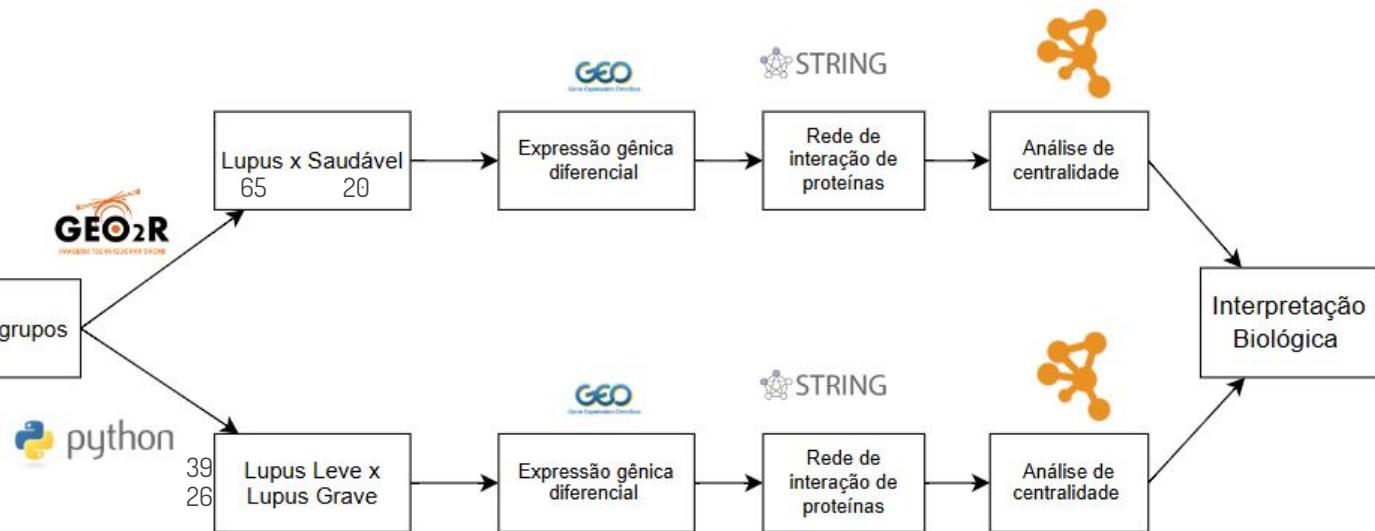
GENES AGRAVANTES

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

GSE121239
Estudo Longitudinal
Expressão Gênica
SLEDAI
% neutrófilos



RESULTADOS

LÚPUS x SAUDÁVEL

Degree: proteínas com maior número de interações

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

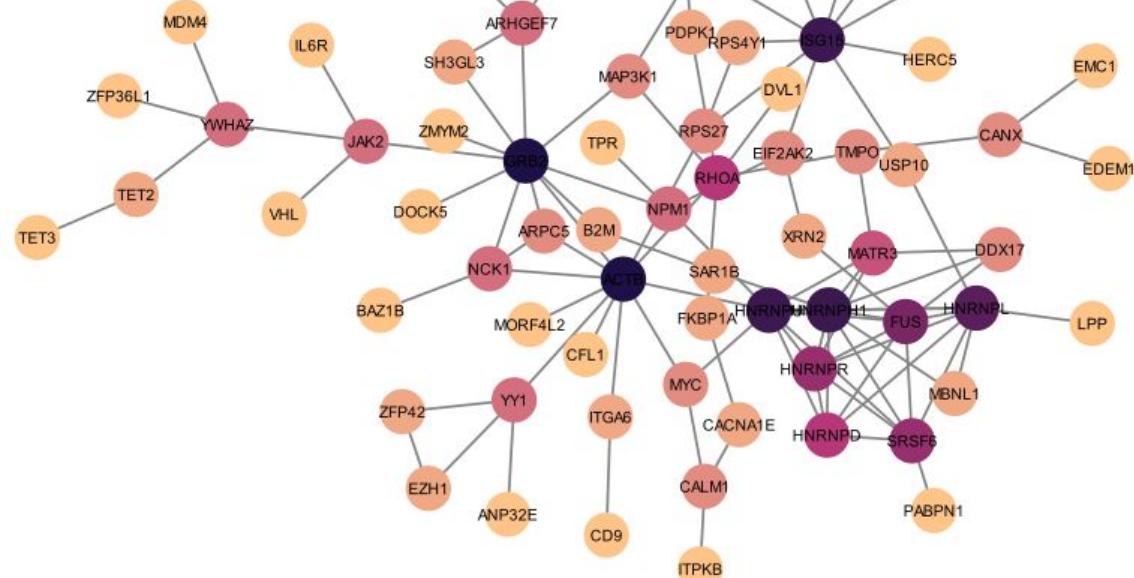
ACTB: Actina

ISG15: Proteína induzida por IFN tipo I

HNRNPU

HNRNPH1

HNRNPL



RESULTADOS

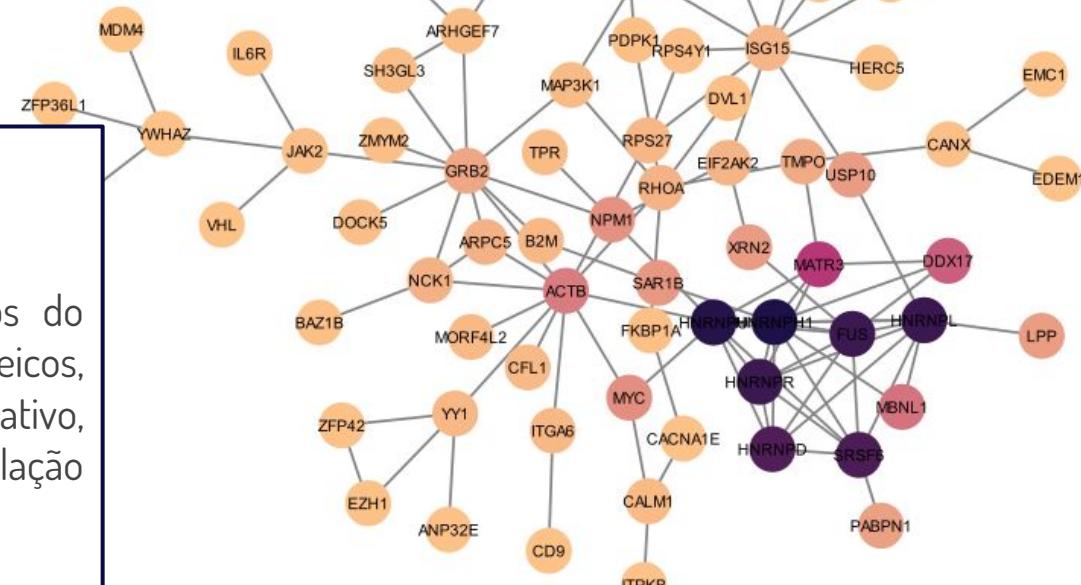
LÚPUS x SAUDÁVEL

Eigenvector: proteínas conectadas 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 transcrecional e traducional



RESULTADOS

LÚPUS x SAUDÁVEL

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

HNRNPD,
HNRNPH1
SRSF6
HNRNPL
HNRNPU
HNRNPR
FUS

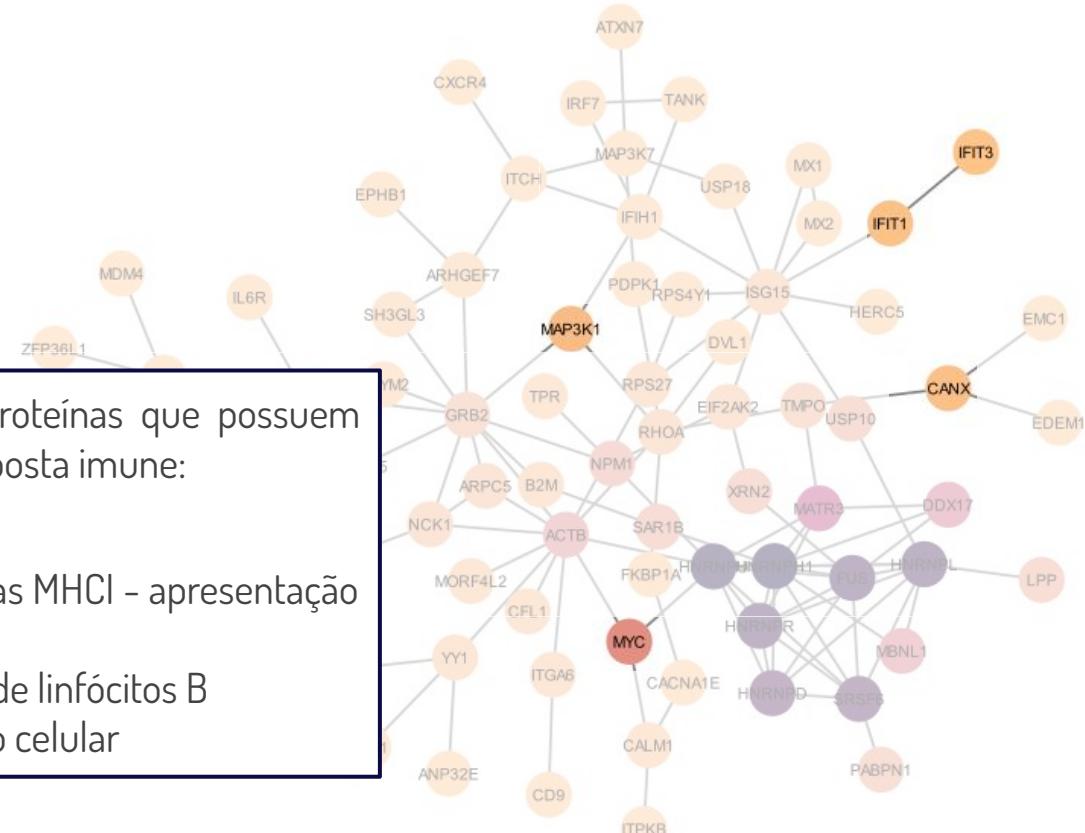
Estão conectadas a diversas proteínas que possuem um papel na intensidade da resposta imune:

IFIT - respondem a intérferons

CANX - dobramento de proteínas MHC I - apresentação de抗ígenos

MAPK - proliferação/expansão de linfócitos B

MYC - regulador de crescimento celular



RESULTADOS

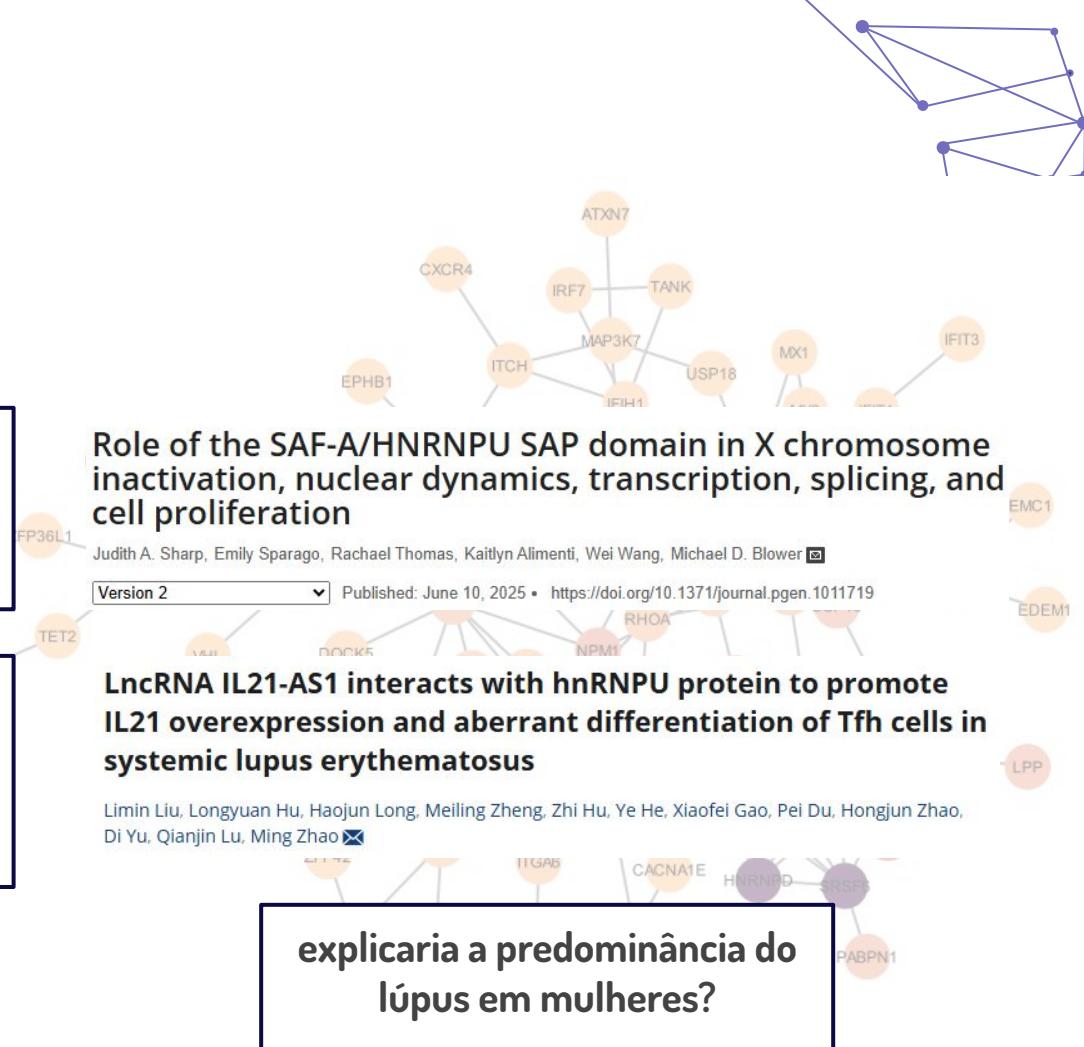
LÚPUS x SAUDÁVEL

Eigenvector: proteínas conectadas 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**



RESULTADOS

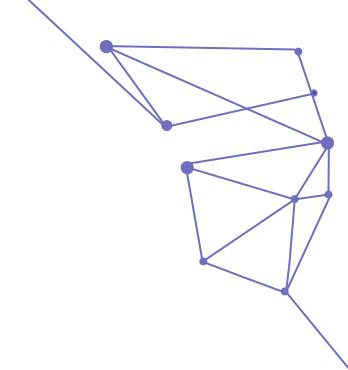
LÚPUS x SAUDÁVEL

HNRNPU: explicaria a predominância do lúpus em mulheres?

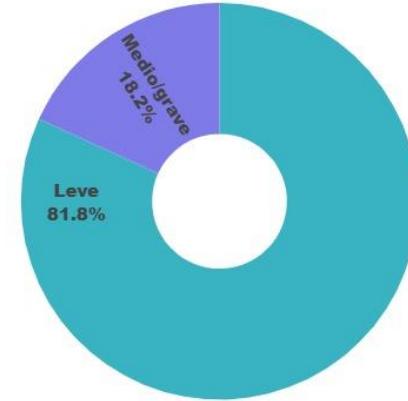
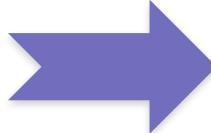
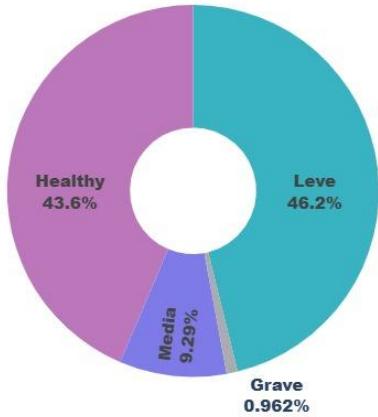
- A hnRNP U (SAF-A) é uma proteína nuclear multifuncional que liga simultaneamente DNA e RNA, especialmente o RNA XIST, ancorando-o ao cromossomo X inativo (Xi)
- Alteração funcional da hnRNP U prejudica a manutenção do Xi, levando à reativação parcial de genes X-ligados e à desregulação de respostas 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

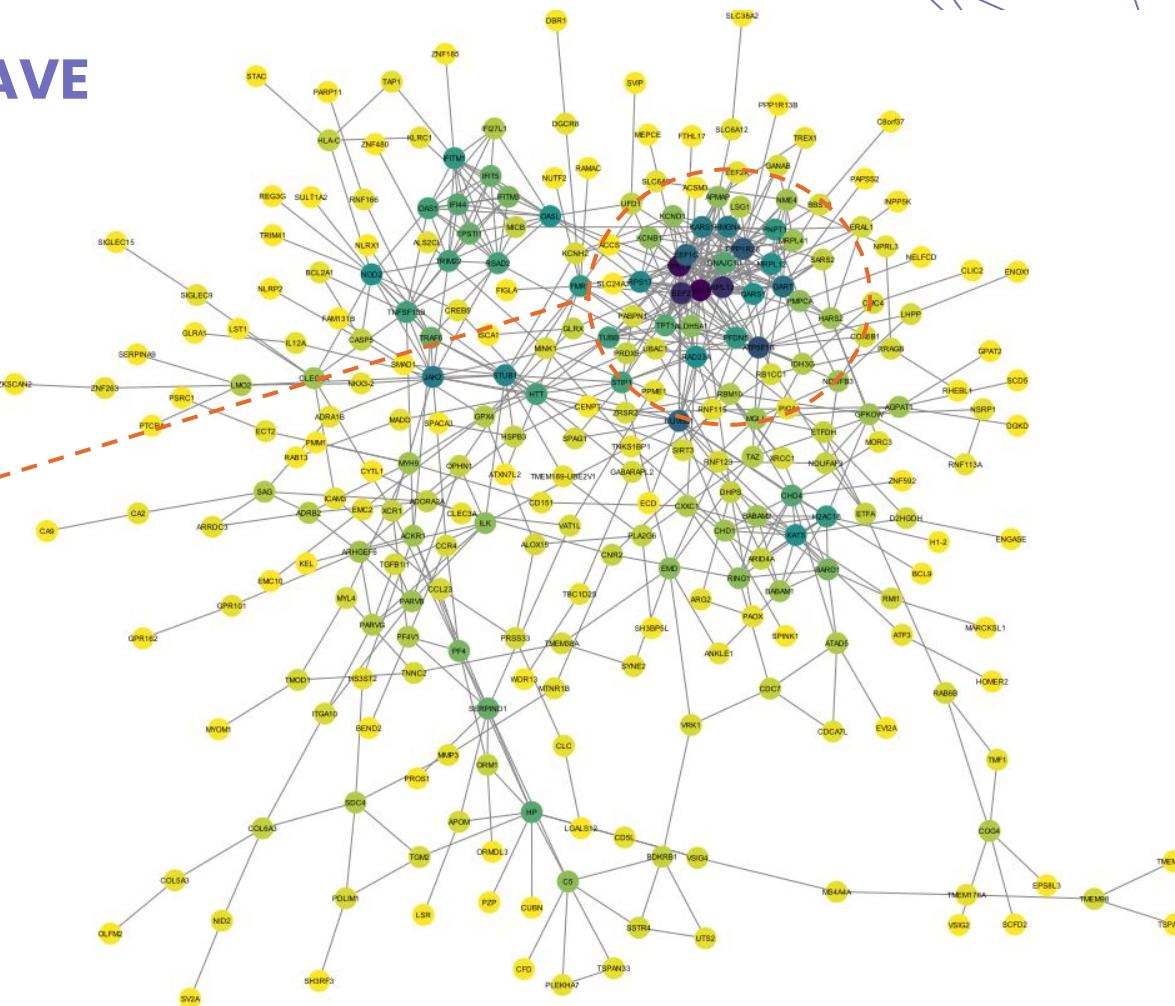
RESULTADOS

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

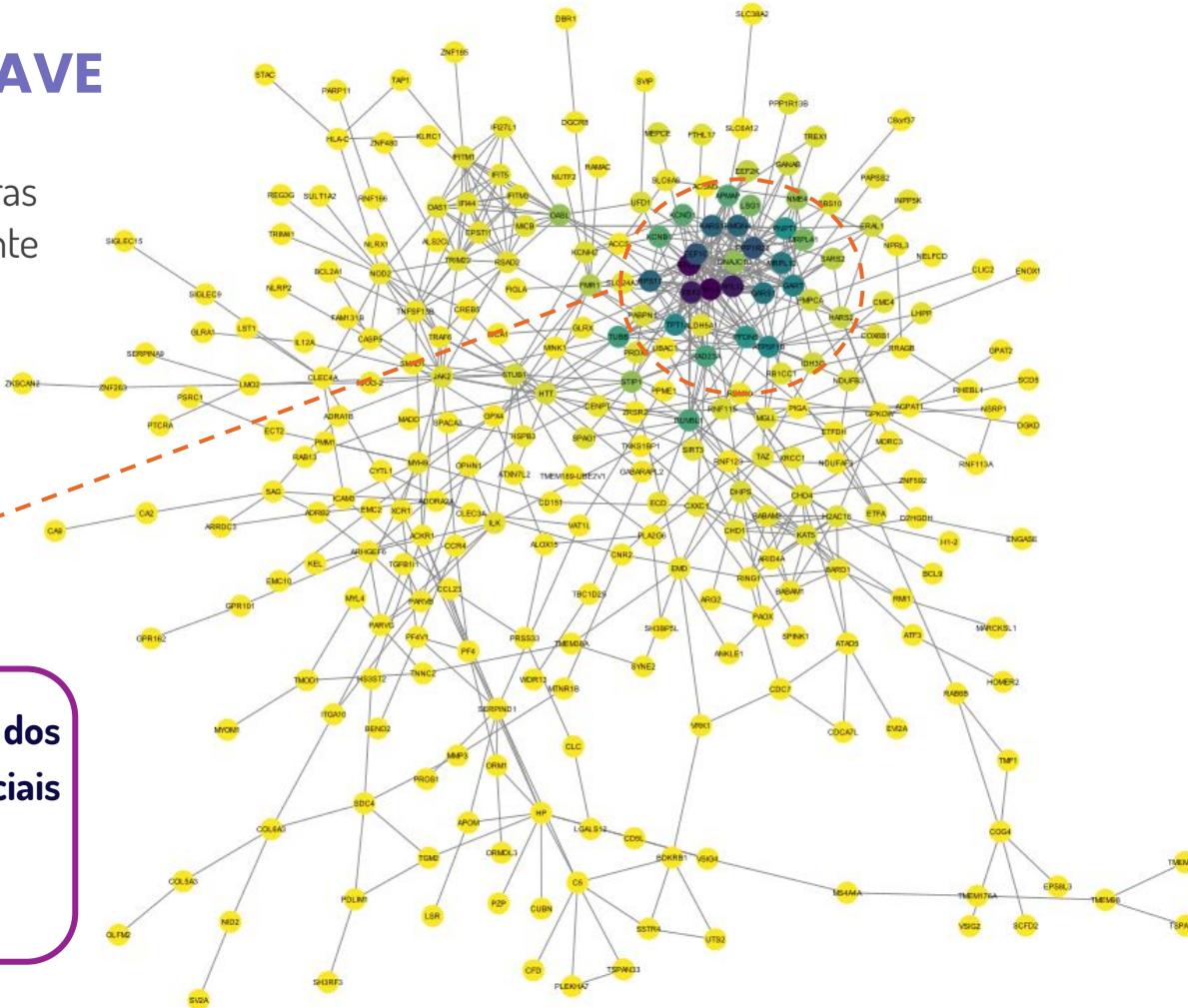
LÚPUS LEVE x LÚPUS GRAVE

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

RPL4
RPLP0
EEF2
RPL12
PPP1R26
EEF1G
RPS17
KARS1

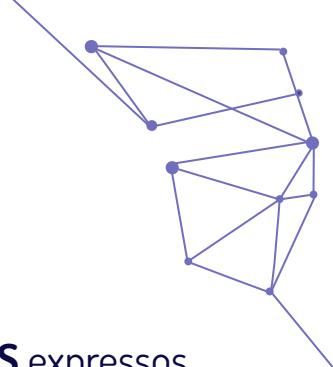
Riboproteínas

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



- 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**

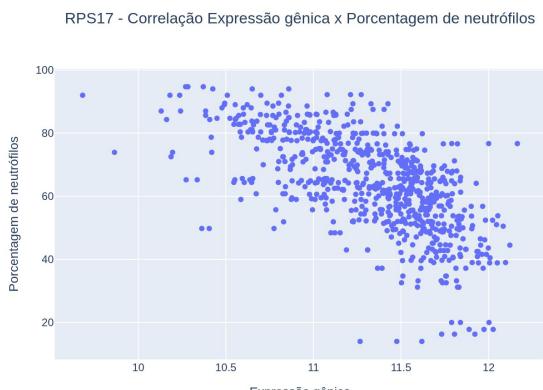
GENE	PVAL	LOG2FC
RPLP0	0.0001	-0.0324
RPL12	0.0007	-0.0293
EEF1G	0.0429	-0.0171
KARS1	0.0469	-0.0334
EEF2	0.1880	-0.0168
PPP1R26	0.2284	-0.0446
RPS17	0.2544	-0.0104
RPL4	0.8348	-0.0017

RESULTADOS PRELIMINARES

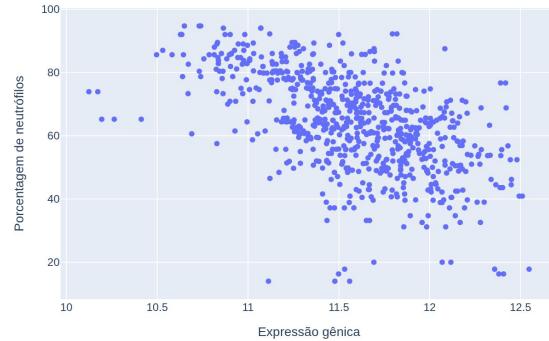
CORRELAÇÕES COM NEUTRÓFILOS

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



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

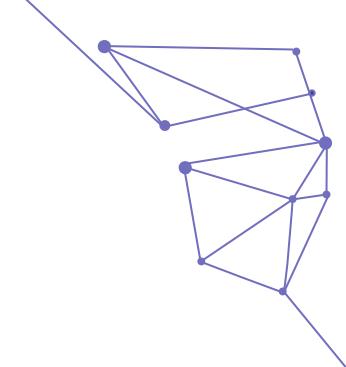
2 Quais grupos de genes distinguem pacientes com lúpus de pacientes sem lúpus?
Qual é a sua função para a célula?

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

Lúpus Leve x Lúpus 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

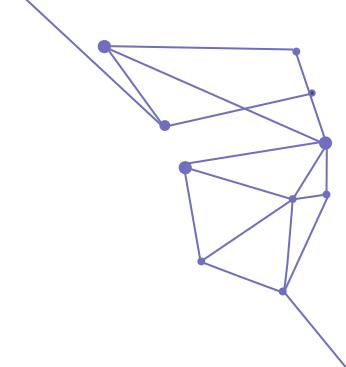
2 Quais grupos de genes distinguem pacientes com lúpus de pacientes sem lúpus?
Qual é a sua função para a célula?

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

Lúpus Leve x Lúpus 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

Lúpus Leve x Lúpus Grave: RP - síntese proteica

Obrigado!

Perguntas?