



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



ANA CAROLINA LOPES

**COVID-19 E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:
UMA ANÁLISE COMPUTACIONAL**

Recife
2022

ANA CAROLINA LOPES

**COVID-19 E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:
UMA ANÁLISE COMPUTACIONAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Biológicas

Área de concentração: Sistemas Biológicos

Orientadora: Prof^a. Dra. Danyelly Brunaska Gondim Martins

Recife

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

Lopes, Ana Carolina
COVID-19 e Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma análise computacional / Ana Carolina
Lopes – 2022.

73 f. : il., fig., tab.

Orientadora: Danyelly Brunaska Gondim Martins .

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro
de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas,
Recife, 2022.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. COVID-19 (Doença) 2. Lupus eritematoso sistêmico 3. Proteínas I.
Martins, Danyelly Brunaska Gondim (orient.) II. Título.

616

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2023-070

ANA CAROLINA LOPES

**COVID-19 E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:
UMA ANÁLISE COMPUTACIONAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Biológicas.

Aprovada em: 26/09/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Danyelly Brunaska Gondim Martins

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Cristiane Moutinho (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Ertênia Paiva Oliveira (Examinador Externo)

Centro Universitário de João Pessoa

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus, por ter me dado saúde e todas as condições necessárias para ingressar no curso de Mestrado da UFPE e, acima de tudo, não desistir diante das dificuldades presentes no caminho.

À minha família, principalmente meus pais Elionora Lopes da Costa e Severino Fernando, que me educaram ressaltando sempre a importância e o poder do conhecimento e, me deram todo o suporte para chegar onde hoje estou.

Agradeço à Vanessa Almeida, que sempre me apoiou e me incentivou na busca desse objetivo, e que esteve ao meu lado em todos os momentos desta caminhada.

Aos docentes que contribuíram com meu aprendizado, em especial minha orientadora profa. Dra. Danyelly Brunaska, por confiar no meu trabalho e me acompanhar até o fim dessa jornada.

Aos meus amigos, por compreenderem minha ausência, por me apoiarem, incentivarem e estarem presentes nos meus momentos livres, tornando tudo um pouco mais leve.

“Eu sou aquela mulher a quem o tempo muito ensinou. Ensinou a amar a vida e não desistir da luta, recomeçar na derrota, renunciar palavras e pensamentos negativos. Acreditar nos valores humanos e ser otimista”. Cora Carolina

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune crônica com períodos de exacerbação e remissão que pode afetar vários órgãos ou sistemas, levando a um amplo espectro de manifestações clínicas. Infecções bacterianas, virais e oportunistas são comuns no LES e representam a segunda causa de morte nesse grupo em países desenvolvidos, variando de 25% a 50% dos casos de mortalidade. Evidências sugerem que a Covid-19 tem um efeito sensível em causar danos aos órgãos e outras complicações em portadores de LES, representando um fator de risco significativo. Dessa forma, é crucial entender as interações biológicas e moleculares subjacentes entre o LES e a Covid-19, que ainda são poucos compreendidas. Logo, o objetivo deste trabalho é identificar o perfil metabólico do LES, desde o seu delineamento imunológico até a sua associação genética, correlacionando os achados bioquímicos nesta condição com os encontrados na Covid-19. Assim, através da análise da expressão gênica, obtivemos a rede de interação proteína-proteína (PPIN), sinalização disfuncional e caminhos ontológicos. Descobrimos conectividades essenciais compartilhadas entre o LES e a Covid 19 com destaque para via metabólica associada terapêutica inicial do SARS-CoV-2.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; LES; DEGs; Rede de interação proteína-proteína (PPIN).

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease with periods of exacerbation and remission that can affect multiple organs or systems, leading to a wide spectrum of clinical manifestations. Bacterial and viral infections are common opportunities in SLE and represent the cause of death in this group in developed countries, ranging from 25% of mortality cases to 50% to 50% of mortality cases. Evidences factor that Covid-19 has a sensible effect in causing damage to organs and other circumstances representing significant risk of SLE risk. In this way, it is understood as biological and molecular underlyings between SLE and Covid-19, which are still poorly understood. Therefore, the work is identical from the profile of its objective, the genetic, to its association, in this condition, with the biochemical findings found in Covid-19. Thus, through the analysis of gene expression, we obtained the protein-protein interaction network (PPIN), dysfunctional signaling and ontological means. We discovered the essential connectivity shared between SLE and Covid 19, highlighting the initial therapeutic associated therapeutic pathway of SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; LES; DEGs; Protein-protein interaction network (PPIN).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Manifestações cutâneas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Eritema malar (A); púrpura palpável (B).....	16
Figura 2 - Painel cumulativo de número de casos confirmados pela Covid-19 no Brasil.....	22
Figura 3 - Evolução dos sintomas e desenvolvimento dos anticorpos após infecção do SARS-CoV-2.....	23
Figura 4 - Tempestade de citocinas ocasionada pela infecção do SARS-CoV-2.....	24
Figura 5 - Rede de interação de proteínas envolvidas construída, através do STRNG, a partir dos genes superexpressos no LES.....	31
Figura 6 - Gráfico de barras dos termos do enriquecimento a partir da lista de genes selecionados nas buscas sobre LES.....	32
Figura 7 - Rede de interação de proteínas envolvidas construída, através do STRING, a partir dos genes superexpressos na Covid-19.....	34
Figura 8 - Gráfico de barras dos termos do enriquecimento a partir da lista de genes selecionados nas buscas sobre Covid-19.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Cinco vias com relação mais forte na rede de proteínas obtida a partir dos 4 genes identificados para	31
Tabela 2 - Processo Biológico (Ontologia Genética)	33
Tabela 3 - Cinco vias com relação mais forte na rede de proteínas obtida a partir dos 79 genes superexpressos na Covid-19	35
Tabela 4 - Lista dos 05 principais clusters com seus termos representativos enriquecidos (um por cluster) para COVID-19, através do Metascape	35
Tabela 5 - Processo Biológico (Ontologia Genética)	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios para o diagnóstico do LES propostos pelo American College of Rheumatology	17
---	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
3.1 LÚPUS ERITEMATOSO	15
3.1.1 EPIDEMIOLOGIA	15
3.1.2 ASPECTOS CLÍNICOS DO LES	16
3.1.3 TRATAMENTO	18
3.1.4 RESPOSTA IMUNOLÓGICA	19
3.2 COVID-19	20
3.2.1 EPIDEMIOLOGIA	21
3.2.2 ASPECTOS CLÍNICOS DA COVID-19	22
3.2.3 TRATAMENTO	24
3.3 BIOINFORMÁTICA	26
3.3.1 ANÁLISE DE REDE DE INTERAÇÃO PROTEÍNA-PROTEÍNA	26
3.3.2 A ONTOLOGIA GENÉTICA	26
4. METODOLOGIA	28
4.1 BUSCA BIBLIOGRÁFICA	28
4.2 ANÁLISE DA REDE DE INTERAÇÃO DE PROTEÍNAS	28
4.3 ENRIQUECIMENTO E ANÁLISE FUNCIONAL	28
5. RESULTADOS	30
5.1 IDENTIFICAÇÃO DE GENES DESREGULADOS	30
5.2 EXPRESSÃO GÊNICA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	30
<i>Ciclo de chaperona HSP90 para receptores de hormônios esteróides (SHR) na presença de ligante</i>	31
<i>Receptores de quimiocinas ligam-se a quimiocinas</i>	31
5.3 EXPRESSÃO GÊNICA NA COVID-19	33
6 DISCUSSÃO	38
7 CONCLUSÕES	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE A	52
DEGS ASSOCIADAS AO LES	52
APÊNDICE B	53
DEGS ASSOCIADAS A COVID-19	53
ANEXO A	71
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX - SLEDAI	71

1. INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda grave, causada por um novo coronavírus (SARS-CoV-2), o *coronavirus disease* 2019 (COVID-19), surgiu na China e atingiu escala mundial. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS), declarou oficialmente a epidemia de COVID-19 como uma emergência de saúde pública de interesse internacional. A doença se dissemina pelo contato direto ou indireto com pessoas contaminadas, especificamente através de gotículas eliminadas durante a respiração (LAUER, *et al.*, 2020). No Brasil, já têm-se mais de 34 milhões de casos confirmados e, ultrapassamos 680 mil óbitos (OPAS, 2022).

Nos últimos meses, deu-se maior importância na monitorização do desenvolvimento de mutações em proteínas chaves do SARS-COV-2, particularmente a proteína *spike* (S). Mutações nesta região poderiam facilitar o acesso do vírus no meio intracelular e aumentar a capacidade de replicação e transmissão viral (WU, *et al.*, 2021). Algumas variantes parecem se disseminar mais rapidamente, causar doença mais grave e evitar a ação de anticorpos neutralizantes, como as cepas: B.1.1.7 (20I/501Y.V1) detectado no Reino Unido; B.1.351 (20H/501Y.V2) detectada na África do Sul e; P.1: variante brasileira, que surgiu na região Amazônica (FARIA, *et al.*, 2021).

Apesar da maioria dos pacientes apresentarem um quadro leve e autolimitado, muitos casos podem evoluir para as fases graves da doença (fases II e III), a fase hiperinflamatória da Covid-19. As manifestações clínicas da Covid-19 grave podem ser vistas como uma associação de dois processos, a pneumonia viral provocada pelo SARS-CoV-2, e a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo – ARDS. (GIBSON *et al.*, 2020).

Em pacientes com COVID-19, o sistema imune específico se torna hipersensível, perdendo a habilidade de autorregulação e levando a uma liberação exacerbada e descontrolada de citocinas pró-inflamatórias e fatores quimiotáticos, ao que denominamos de “tempestade de citocinas” (GUO *et al.*, 2020). Este padrão inflamatório exagerado é provocado pela alta viremia de SARS-CoV-2, subsequente a uma fraca resposta imunológica na fase inicial da doença. Pacientes com outras morbidades relacionadas a estados inflamatórios crônicos, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico – LES, possuem uma sobreposição da sua comorbidade de base com o

quadro infeccioso da Covid-19, demonstrando-se mais propensos a evoluir para a fase hiperinflamatória da doença (WU, *et al.*, 2020).

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune crônica com períodos de exacerbação e remissão que pode afetar vários órgãos ou sistemas, levando a um amplo espectro de manifestações clínicas. Embora sua etiologia seja desconhecida, sabe-se que fatores genéticos, hormonais e ambientais participam de seu desenvolvimento. A patogenia do LES envolve funções aberrantes de diferentes tipos celulares que promovem o processo inflamatório; incluindo desregulações na liberação de citocinas, quimiocinas e demais mediadores da inflamação (ZHOU *et al.*, 2021; TRENTINO *et al.*, 2021).

As manifestações pulmonares do LES podem incluir um amplo espectro de doenças, como pleurite, pneumonia, embolia pulmonar, pneumotórax e hemorragia pulmonar. Como o tratamento básico do LES, incluem vários medicamentos indutores de pneumonia imunossupressora e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Um caso de COVID-19 em um paciente pediátrico com LES, que apresentou desconforto respiratório com baixa saturação de oxigênio, apresentou linfocitopenia e marcadores elevados de inflamação e coagulopatia. Os achados de imagem e clínicos foram consistentes com SDRA, o paciente foi tratado com diferentes combinações de antivirais, inibidores de citocinas, glicocorticóides e um anticoagulante (MASON, *et al.*, 2020).

Tanto no COVID-19 como na LES, os receptores tipo Toll (TLR) podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de doenças inflamatórias e doença vascular pulmonar. O TLR4 é um receptor imune inato na superfície celular que reconhece os PAMPs, incluindo proteínas virais, e ativa a produção de interferons tipo I e citocinas pró-inflamatórias para combater a infecção. É expresso em células imunes e células residentes em tecidos. ACE2, o receptor de entrada relatado para SARS-CoV-2, está presente apenas em 1-2% das células nos pulmões ou tem uma expressão pulmonar baixa e, recentemente, foi proposto que a proteína spike tenha interação mais forte com TLR4 (ABOUDOUNYA *et al.*, 2021).

Evidências sugerem que a Covid-19 tem um efeito sensível em causar danos aos órgãos e outras complicações em portadores de LES, representando um fator de risco significativo. Dessa forma, é crucial entender as interações biológicas e moleculares subjacentes entre o LES e a Covid-19, que ainda são poucos compreendidas. Assim, o objetivo deste trabalho é identificar o perfil metabólico do

LES, desde o seu delineamento imunológico até a sua associação genética, correlacionando os achados bioquímicos nesta condição com os encontrados na Covid-19.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o perfil de expressão de genes que estão desregulados em pacientes portadores de LES e COVID-19.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar os genes envolvidos no LES;
- Determinar os genes envolvidos na COVID-19;
- Identificar os genes comuns nas duas patologias;
- Desenvolver redes metabólicas a partir dos genes selecionados;
- Avaliar a funcionalidade dos genes selecionados;
- Correlacionar os aspectos bioquímicos que estão envolvidos em pacientes portadores de LES e pacientes portadores do COVID-19.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Lúpus Eritematoso

O Lúpus Eritematoso (LE) é uma doença reumática de natureza autoimune marcada pela presença de linfócitos T e B hiper-reativos, elevada produção de auto-anticorpos, exacerbada ativação do sistema complemento e deposição de imunocomplexos em diferentes tecidos e órgãos, mediante vários mecanismos que acarretam a perda da autotolerância (ZHOU *et al.*, 2021).

De maneira geral, pode ser classificado como cutâneo ou sistêmico. O lúpus eritematoso cutâneo (LEC) distingue-se pelas manifestações exclusivamente cutâneas, cujos sintomas gerais estão ausentes; ao passo que no lúpus eritematoso sistêmico (LES) ocorre o comprometimento de outros órgãos e sistemas tais como coração, pulmão, rins e cérebro, com possibilidade de envolvimento da pele (BARTOLOMEO *et al.*, 2021).

De etiopatogenia pouco esclarecida, evidencia-se que o LES seja desencadeado por um conjunto de fatores de natureza genética, epigenética, ambiental e hormonal associados a desregulação do sistema imune e perda da autotolerância (TRENTINO *et al.*, 2021).

3.1.1 EPIDEMIOLOGIA

O LES pode acometer pessoas de todas as idades, etnias e sexo. Por estar associado a fatores hormonais, observa-se maior frequência entre mulheres em idade fértil, com proporção de cerca de dez mulheres para cada homem afetado. As incidências globais da forma sistêmica e cutânea do LE são semelhantes, porém a forma cutânea é três vezes mais comum nos homens (SPIHLMAN *et al.*, 2020).

A incidência estimada para América do Norte, América do Sul e Europa varia de 2 a 8 por 100.000 habitantes por ano. A doença é mais comum nas zonas urbanas, e, fatores como diferentes etnias e condições geográficas também interferem na prevalência, severidade e frequência das manifestações clínicas (MASON *et al.*, 2020).

Existe uma maior tendência ao acometimento do LES na sua forma cutânea em países tropicais, incluindo o Brasil, cuja incidência de raios ultravioletas é mais

elevada. Entretanto, mensurações de incidência ou prevalência do LES no Brasil ainda não são muito consistentes. Contudo, estima-se uma taxa de 11,3 mulheres para cada homem afetado pela doença, o que está dentro do esperado frente às proporções mundiais (ZHOU *et al.*, 2021).

3.1.2 ASPECTOS CLÍNICOS DO LES

As manifestações clínicas do LES, além de muito heterogêneas, cursam com episódios intercalados de intensa atividade inflamatória e remissão. A nefrite é a principal complicação da doença. Ela afeta cerca de 40 a 70% dos pacientes e causa um elevado grau de morbidade e mortalidade. Dentre os sintomas mais frequentes estão as lesões cutâneas eritematosas (Figura 1), geralmente na região malar e dorso do nariz (o que configura o eritema malar – lesão típica de elevada prevalência). Também se destacam dor e edema, principalmente nas articulações das mãos, além de inflamação da pleura ou pericárdio (JAKEZ-OCAMPO *et al.*, 2020; GASPAROTTO *et al.*, 2020).

Figura 1 - Manifestações cutâneas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Eritema malar (A); púrpura palpável (B).



Fonte: Lupus Image Bank, ELSEVIER, 2020.

Alterações hematológicas são bastante frequentes no LES, e incluem a anemia, leucopenia, linfopenia e plaquetopenia. Nos casos mais severos, pode ocorrer encefalite, acarretando convulsões, alterações de comportamento ou do nível

de consciência e psicoses. Outros sintomas são as vasculites, as quais podem causar eritemas dolorosos disseminados ou localizados na região palatina, palmar das mãos, planta dos pés, ou em membros (AMAMANI *et al.*, 2021; SIGNORINI *et al.*, 2020).

Na prática clínica o LES é diagnosticado com o auxílio dos critérios de classificação propostos pelo American College of Rheumatology (ACR). Desta forma, a doença pode ser identificada em pacientes que apresentem pelo menos 04 dos 11 critérios clínicos e imunológicos indicados no Quadro 01 (ARINGER *et al.*, 2021; ADAMICHOU *et al.*, 2020).

Quadro 1 - Critérios para o diagnóstico do LES propostos pelo American College of Rheumatology

Rash malar	Eritema fixo, plano ou elevado, nas eminências malares, geralmente não afetando a região nasolabial
Rash discoide	Placas eritematosas elevadas, ocorrendo cicatrização atrófica nas lesões antigas
Fotossensibilidade	Rash cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do paciente ou observação do médico
Úlcera oral	Úlceração oral ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico
Artrite	Artrite não erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor ou à palpação, edema ou derrame
Serosite	<ul style="list-style-type: none"> • Pleurite – história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico, ou evidência de derrame pleural, ou • Pericardite – documentada por eletrocardiograma ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.
Alteração renal	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinúria persistente >0,5g por dia ou > 3 cruces (+) no exame de urina + se não quantificada, ou • Cilindros celulares hematológicos, granular, tubular ou misto.
Alteração neurológica	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsão- não havendo o uso de drogas implicado ou alterações metabólicas conhecidas, ou • Psicose – não havendo uso de drogas implicado ou alterações metabólicas conhecidas.
Alteração hematológica	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica – com reticulose, ou • Leucopenia - < 4.000/mm³ total em duas ou mais ocasiões, ou • Linfopenia - < 1.500/mm³ em duas ou mais ocasiões, ou • Trombocitopenia - < 1.500/mm³ não havendo uso de drogas causadoras

Alteração imunológica	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-DNA – anticorpo ao DNA nativo em títulos anormais, ou • Anti-Sm – presença do anticorpo ao antígeno nuclear Sm, ou • Achados positivos de anticorpos baseados em concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, teste positivo para anticoagulante lúpico utilizando teste-padrão ou VDRL falso-positivo
Anticorpo antinuclear (FAN)	Título anormal do FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento, não havendo uso de drogas associadas ao lúpus induzido por drogas

Fonte: ARINGER *et al.*, 2021

O principal índice utilizado para estimar a atividade do LES é o SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) (Anexo A). Ele foi desenvolvido por reumatologistas no ano de 1985, com notável aplicabilidade clínica e científica. O SLEDAI é formado por 24 itens que constituem sinais, sintomas e testes laboratoriais referentes ao LES que recebem uma pontuação individual, variando de 1 a 8, de acordo com a gravidade do item para a evolução da doença (MA *et al.*, 2020; JOHNSON *et al.*, 2020). Desta forma, quanto maior o valor da pontuação obtida, maior será a atividade da doença; uma vez que o somatório final do peso de cada item reflete a severidade do quadro clínico do paciente.

3.1.3 TRATAMENTO

O manejo do LES envolve o uso de múltiplas estratégias terapêuticas para tratar as manifestações específicas, diminuir a atividade da doença e prevenir a disfunção orgânica irreversível. As estratégias gerais de tratamento padrão envolvem o uso de antimaláricos, agentes imunossupressores não biológicos e biológicos, e glicocorticóides sistêmicos (sGC), se necessário (FERNANDEZ-RUIZ *et al.*, 2021).

Os sGC são geralmente considerados um tratamento de primeira linha no manejo de manifestações do LES com risco de órgãos e vida. Embora as sGC sejam eficazes na diminuição da atividade da doença, seu perfil de efeitos colaterais indesejáveis levou a recomendações amplamente aceitas para limitar ao máximo a dose e a duração do tratamento (RAMIREZ *et al.*, 2020; TRENTINO *et al.*, 2021) .

O uso de hidroxicloroquina (HCQ) é recomendado na maioria dos pacientes com LES, devido aos múltiplos benefícios à saúde destes pacientes e à segurança geral. Vários estudos observacionais indicaram um efeito protetor do HCQ contra

infecções graves no LES. Estudos *in vitro* também sugeriram potenciais efeitos antivirais do HCQ por meio do aumento do pH lisossomal e prevenção da modificação pós-traducional de proteínas sintetizadas que são cruciais para a replicação e disseminação de vírus (FERNANDEZ-RUIZ *et al.*, 2021).

No entanto, estudos em humanos não conseguiram identificar nenhum benefício do HCQ na prevenção ou gerenciamento de infecções virais, incluindo dengue, chikungunya e SARS-CoV-2. Imunossupressores como, Azatioprina (AZA), Micofenolato mofetil (MMF) e Ciclofosfamida (CYC) são comumente usados no LES para controlar manifestações moderadas a graves (ZHOU *et al.*, 2021; MASON *et al.*, 2020; RAMIREZ *et al.*, 2020).

Diversos agentes biológicos estão sendo estudados, dentre os quais se enquadram rituximabe (anti-CD20, direcionado para linfócitos B), tabalumabe (contra estimulador de linfócito B), abatacepte (CTLA-4Ig, inibidor de ativação de linfócitos T) e tocilizumabe (anti-receptor de IL-6, inibidor de citocinas). Desta série, apenas uma droga é atualmente aprovada para o tratamento do LES, o belimumabe (anti-BLyS mAb), um anticorpo monoclonal que inibe o estimulador de linfócitos B chamado de BLyS (FERNANDEZ-RUIZ *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2021).

3.1.4 RESPOSTA IMUNOLÓGICA

O LES é uma doença autoimune multissistêmica crônica caracterizada por respostas desreguladas do IFN do tipo I e mecanismos de tolerância imunológica defeituosos. Os pacientes com LES têm um risco aumentado de mortalidade que é de 2 a 5 vezes a taxa da população geral (ZAMANI *et al.*, 2021).

Infecções bacterianas, virais e oportunistas são comuns no LES e representam a segunda causa de morte nesse grupo em países desenvolvidos, variando de 25% a 50% dos casos de mortalidade. As infecções em pacientes com LES tendem a ser mais frequentes durante os primeiros 5 anos após o diagnóstico, o que pode refletir a patogênese da doença de base ou terapia imunossupressora agressiva no início da doença (GUPTA *et al.*, 2021; IZMIRLY *et al.*, 2021).

Anormalidades funcionais no sistema imunológico devido a fatores intrínsecos e o uso de terapias imunossupressoras contribuem para o risco de infecção em pacientes com LES. As células imunes são afetadas no LES tanto em número quanto em função. A linfopenia e a neutropenia podem ocorrer devido à inflamação ativa no

LES com aumento da apoptose das células imunes ou como efeito colateral de imunossupressores. As respostas das células T CD8 são prejudicadas em pacientes com LES, incluindo defeitos na fagocitose e quimiotaxia (FERNANDEZ-RUIZ *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2021).

Várias linhas de evidência sugeriram um papel crucial dos IFNs tipo I no curso da doença e nos resultados do COVID-19. As propriedades antivirais dos IFNs do tipo I são bem conhecidas e muitos vírus desenvolveram estratégias para escapar de seus efeitos inibitórios. Além disso, a maioria dos pacientes com LES tem evidência de IFN tipo I circulante elevado ou mostra superexpressão de genes IFN tipo I em células imunes circulantes; portanto, é concebível que os IFNs sejam um ponto crítico de convergência entre LES e COVID-19 (SPIHLMAN *et al.*, 2020; RAMIREZ *et al.*, 2020).

Estudos murinos anteriores sobre SARS-CoV demonstraram que a replicação viral exuberante, juntamente com as respostas tardias do IFN do tipo I, estão associadas à diminuição da sobrevivência. Modelos *in vivo* e *in vitro* de infecção por SARS-CoV-2 mostraram evidências de respostas antivirais inadequadas e inflamatórias desreguladas, caracterizadas por baixos níveis de IFNs tipo I e tipo III, altos níveis de múltiplas quimiocinas e IL-6 (FERNANDEZ-RUIZ *et al.*, 2021).

Consistente com essas observações, um estudo mais recente descobriu que pacientes com COVID-19 grave e crítico apresentavam comprometimento significativo na resposta de IFN tipo I, com falta de IFN- β , baixa atividade de IFN- α e níveis plasmáticos, bem como uma carga viral de SARS-Co-2 mais alta e fator de necrose tumoral (TNF)- α e IL-6 aumentados. Como certas condições, como obesidade, câncer e envelhecimento, podem estar associadas à diminuição da sinalização do IFN tipo I, também é possível que essas condições contribuam para uma resposta disfuncional do IFN no COVID-19 (SAWALHAA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2021).

3.2 COVID-19

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. Tratava-se de uma nova cepa de coronavírus que não havia sido identificada antes em seres humanos. Uma semana depois, em 7 de janeiro de 2020, as autoridades chinesas confirmaram que haviam identificado um novo tipo de coronavírus (OPAS, 2022).

Os coronavírus são a segunda principal causa de resfriado comum (após rinovírus) e, até as últimas décadas, raramente causavam doenças mais graves em humanos do que o resfriado comum. Ao todo, sete coronavírus humanos (HCoVs) já foram identificados: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV (que causa síndrome respiratória aguda grave), MERS-COV (que causa síndrome respiratória do Oriente Médio) e o, mais recente, novo coronavírus (que no início foi temporariamente nomeado 2019-nCoV e, em 11 de fevereiro de 2020, recebeu o nome de SARS-CoV-2). Esse novo coronavírus é responsável por causar a doença COVID-19 (CHEN, *et. al.*, 2020; LU, *et. al.*, 2020);

A transmissão do SARS-CoV-2 entre humanos ocorre principalmente por meio do contato com pessoas sintomáticas ou assintomáticas (especialmente através das mãos não higienizadas) e pelo contato com gotículas respiratórias oriundas de pacientes. O período médio de incubação da infecção por SARS-CoV-2 é estimado em 5 a 6 dias, com intervalo que pode variar de 0 a 14 dias (WANG, *et. al.*, 2020).

3.2.1 EPIDEMIOLOGIA

A Covid-19 se espalhou rapidamente pelo território chinês e, posteriormente, pacientes infectados por SARS-CoV-2 foram identificados em outros países, principalmente na Europa (tendo como epicentros a Itália e a Espanha), nos Estados Unidos, no Canadá e no Brasil. Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou a doença como uma emergência de saúde pública global e, em 11 de março de 2020, ela passou a ser considerada uma pandemia (WU, *et. al.*, 2020).

O primeiro caso na América Latina foi registrado no Brasil, em 26 de fevereiro de 2020. Foi identificado que o paciente positivo esteve em Lombardia, Itália. Em 25 de março de 2020, 186 países já haviam confirmado casos do vírus. Três dias depois, em 28 de abril de 2020, os Estados Unidos, ultrapassaram 1.000.000 de casos de COVID-19, sendo o país até o momento, o epicentro mundial da doença (OMS, 2022).

Em 26 de novembro de 2021, a OMS designou a variante da COVID-19 B.1.1.529 como uma variante de preocupação denominada Ômicron, essa variante apresenta um grande número de mutações. As outras variantes de preocupação ainda estão em circulação e são: Alfa, Beta, Gama e Delta. Dessa forma, quanto mais o vírus da COVID-19 circular, através da movimentação das pessoas, mais oportunidades terá de sofrer mutações (PAWLOTSKY, *et. al.*, 2021).

Em 09 de agosto de 2022, a OMS apontou que já existem 583.038.110 casos confirmados de COVID-19 e 6.416.023 mortes pela doença no mundo, esses números têm aumentado a cada dia (figura 2). No Brasil, mais de 34 milhões de casos foram confirmados e 679 mil óbitos notificados pela Covid-19, esses dados colocam o Brasil como o segundo país da Região das Américas com maior número de casos e de óbitos pela doença, atrás apenas dos Estados Unidos (OMS, 2022).

Figura 2 - Painel cumulativo de número de casos confirmados pela Covid-19 no Brasil.



Fonte: OMS, 2022.

3.2.2 ASPECTOS CLÍNICOS DA COVID-19

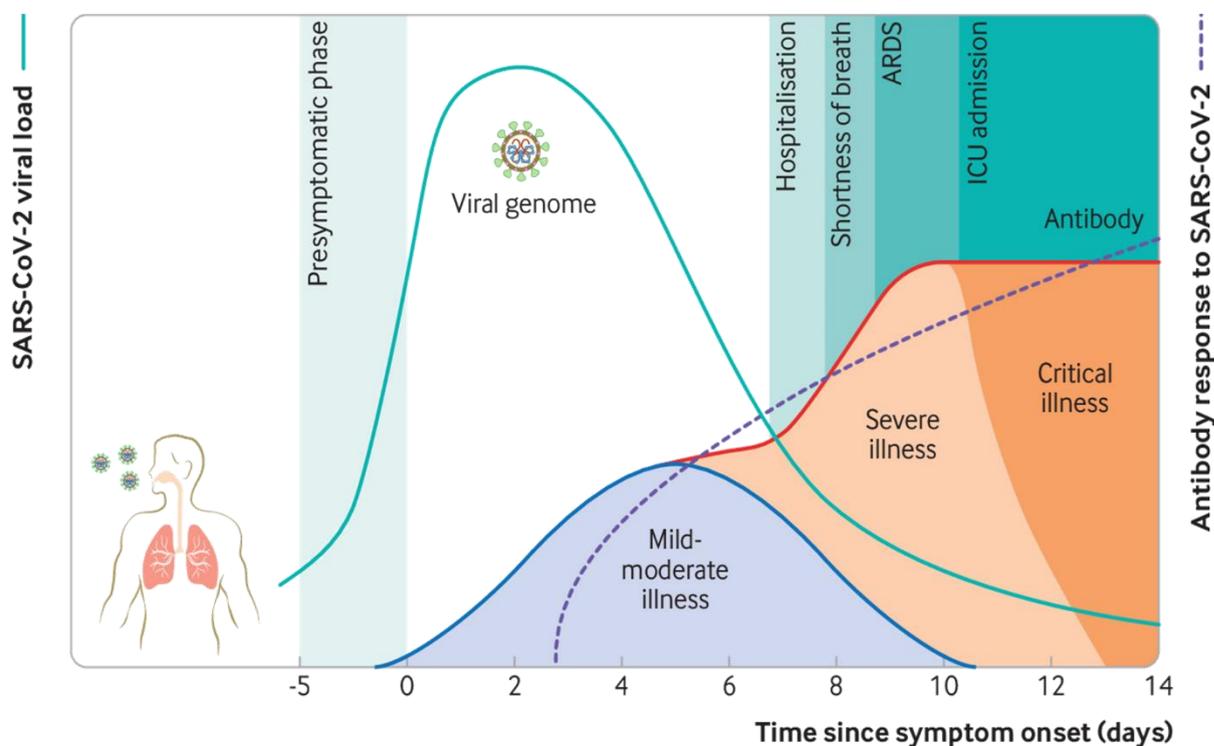
A apresentação clínica se assemelha a sintomas leves de pneumonia viral e a gravidade da doença varia de leve a grave. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam doença leve, 14% apresentam doença grave e 5% apresentam doença crítica (WANG *et al.*, 2020). Estudos sugerem que a gravidade da doença está associada à idade avançada e à presença de condições de saúde subjacentes.

No momento da admissão hospitalar, os pacientes com COVID-19 geralmente apresentam febre, tosse seca e dispnéia; menos comumente, os pacientes também apresentam cefaléia, tontura, fadiga, mialgia, diarreia, náusea, anosmia súbita ou ageusia (GUAN *et al.*, 2019; CHEN *et al.*, 2020).

Dentro de 3 a 5 dias do início dos sintomas, a carga viral do SARS-CoV-2 atinge seu pico e diminui gradativamente depois disso, enquanto a resposta do anticorpo aumenta gradualmente e é frequentemente detectável no dia 14º dia. Casos graves de COVID-19 evoluem para síndrome do desconforto respiratório agudo

(SDRA), em média cerca de 9 a 10 dias após o início dos sintomas, conforme Figura 3 (HUANG *et al.*, 2020; PAN *et al.*, 2020; CEVIK *et. al.*, 2020).

Figura 3 - Evolução dos sintomas e desenvolvimento de anticorpos após infecção do SARS-CoV-2



Fonte: Cevik *et. al.*, 2022.

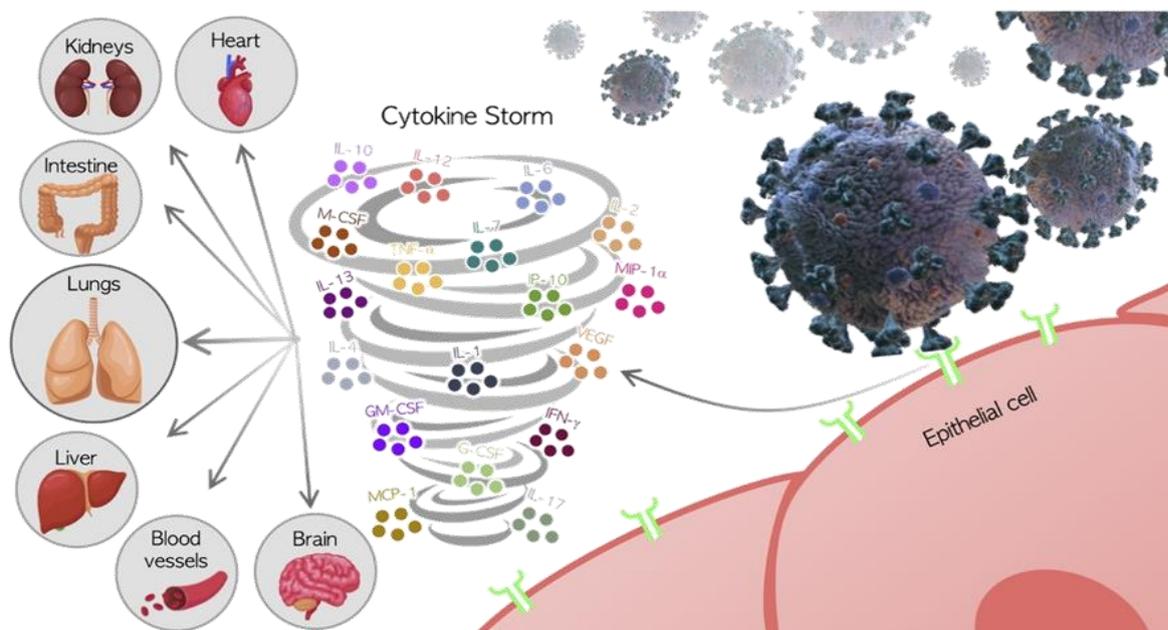
A fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 se assemelha muito à da infecção por SARS-CoV, com respostas inflamatórias agressivas fortemente implicadas no dano resultante às vias aéreas (TAY *et al.*, 2020). Portanto, a gravidade da doença em pacientes se deve não apenas à infecção viral, mas também à resposta do hospedeiro. Pacientes imunocomprometidos, como os portadores de LES, podem ter um risco maior de infecção e de um curso complicado da doença devido à capacidade limitada de efetivamente montar uma resposta imune e eliminar o vírus (RAMIREZ *et al.*, 2020).

A SDRA observada na COVID-19 grave é caracterizada por dificuldade respiratória e baixo nível de oxigênio no sangue (WANG *et al.*, 2020). Como resultado, alguns pacientes podem sucumbir a infecções bacterianas e fúngicas secundárias. A SDRA pode levar diretamente à insuficiência respiratória, que é a causa de morte em 70% dos casos fatais de COVID-19 (ZHANG *et al.*, 2020). Infiltrados bilaterais em exames de imagem do tórax, aumento da proteína C-reativa e linfopenia evidenciada

em hemograma são as alterações mais comuns observadas em exames complementares.

Além disso, a grande liberação de citocinas pelo sistema imunológico em resposta à infecção viral e/ou infecções secundárias pode resultar em uma tempestade de citocinas e sintomas de sepse que são a causa da morte em 28% dos casos fatais de COVID-19, conforme ilustrado na Figura 4 (ZHANG *et al.*, 2020). Nesses casos, a inflamação descontrolada inflige danos a múltiplos órgãos, levando à falência de órgãos, especialmente dos sistemas cardíaco, hepático e renal. A maioria dos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 que evoluiu para insuficiência renal vai à óbito em seguida (TAY *et al.*, 2020).

Figura 4 - Tempestade de citocinas ocasionada pela infecção do SARS-CoV-2



Fonte: Costela-Ruiz *et al.*, 2020.

3.2.3 TRATAMENTO

Casos leves a moderados de COVID-19 podem ser tratados com terapia sintomática. Pacientes críticos, no entanto, precisam de internação e o tratamento envolve cuidados de suporte e manejo de complicações como pneumonia, insuficiência respiratória, SDRA, choque séptico, arritmias, cardiomiopatia, lesão renal aguda, infecção bacteriana secundária, tromboembolismo, sangramento gastrointestinal e polineuropatia/miopatia de doença crítica (WU, *et. al*, 2020).

A vacinação está tendo um impacto substancial nas hospitalizações e mortes em vários países desenvolvidos, mas as limitações no acesso global às vacinas significam que muitas populações permanecem vulneráveis. Mesmo em indivíduos vacinados, permanecem incertezas sobre a duração da proteção e eficácia das vacinas atuais – e a eficácia dos tratamentos existentes para COVID-19 – contra variantes emergentes do SARS-CoV-2 (OMS, 2022). Em conjunto, permanece a necessidade de tratamentos mais eficazes para o COVID-19.

Um dos maiores ensaios que testam uma gama de opções de tratamento potencialmente diferentes é o ensaio RECOVERY da Universidade de Oxford, cujo resultado mostrou em um relatório preliminar que a dexametasona pode reduzir a mortalidade em 28 dias em 35% em pacientes ventilados de forma invasiva e, em 20% em pacientes em oxigenoterapia sem ventilação invasiva (RECOVERY, 2021)..

Outro medicamento com resultados promissores foi o tocilizumabe. Usado no tratamento da artrite reumatoide, também foi testado em pacientes em estado mais grave e conseguiu reduzir a progressão da doença, o tempo de internação e o índice de mortalidade. O estudo com o Tocilizumabe ainda precisa ser revisado por cientistas independentes antes de ser publicado (RECOVERY, 2021).

No Brasil, uma diretriz para o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19 foi desenvolvida pelo Ministério da Saúde em conjunto com sete sociedades de especialidades médicas, dezesseis recomendações foram geradas. Elas incluem fortes recomendações para o uso de corticosteróides em pacientes em uso de oxigênio suplementar, o uso de anticoagulantes em doses profiláticas para prevenir tromboembolismo e o não uso de antibióticos em pacientes sem suspeita de infecção bacteriana (FALAVGNA *et al.*, 2022).

Não foi possível fazer uma recomendação quanto ao uso de tocilizumabe em pacientes internados com COVID-19 em uso de oxigênio devido às incertezas quanto à disponibilidade e acesso ao medicamento. Fortes recomendações contra o uso de hidroxicloroquina, plasma convalescente, colchicina, lopinavir + ritonavir e antibióticos em pacientes sem suspeita de infecção bacteriana e também recomendações condicionais contra o uso de casirivimab + imdevimab, ivermectina e rendesivir foram feitas (FALAVGNA *et al.*, 2022).

3.3 Bioinformática

A bioinformática é um ramo da ciência baseado em experimentação *in silico*, que visa elucidar e interpretar eventos biológicos através da organização e análise de dados e informações, fundamentando-se na utilização de ferramentas procedentes na biologia e computação (PEREIRA *et al.*, 2020).

Com o rápido progresso nos últimos anos no campo da bioinformática juntamente com o avanço da tecnologia genômica, resultaram no crescimento de informações biológicas distribuídas em uma variedade de bases de dados biológicos. Assim, a bioinformática pode ser útil em diversos campos da biologia por utilizar métodos computacionais robustos e por aplicar técnicas analíticas qualitativas e quantitativas a modelagem e problemas biológicos (YE, 2008; PEREIRA *et al.*, 2020).

3.3.1 ANÁLISE DE REDE DE INTERAÇÃO PROTEÍNA-PROTEÍNA

A rede de interação proteína-proteína (PPIN) é central para todas as funções celulares, pois elas se assemelham às interações físicas entre duas ou mais entidades protéicas. O STRING (<https://string-db.org/>) é um exemplo de uma das plataformas disponíveis na web, baseadas em bancos de dados que é utilizado para construir uma PPIN a partir de nossos DEGs compartilhados. O STRING fornece *insights* sobre PPIN alavancando canais ativos de interação que inclui texto mineração, bancos de dados experimentais, co-expressões, cultura, fusões de genes e co-ocorrências (SZKLARCZYK *et al.*, 2019).

3.3.2 A ONTOLOGIA GENÉTICA

A ontologia genética, ou *gene ontology* (GO), fornece uma estrutura e um conjunto de conceitos para descrever de maneira compreensiva as funções dos produtos gênicos (THOMAS, 2017). Nesse vocabulário, os termos definem o conjunto das possíveis funções desempenhadas por um gene e são referenciados por diferentes categorias de evidências.

Os termos do GO são subdivididos em três ontologias distintas que representam diferentes aspectos dos sistemas biológicos: Função Molecular (*Molecular Function*, MF), Processo Biológico (*Biological Process*, BP) e Componente

Celular (*Cellular Component*, CC). Nesta representação de três ontologias, um gene codifica um produto biológico que realiza função em nível molecular (MF) em um local específico da célula (CC) e essa função faz parte de um processo biológico mais complexo (BP), que pode abranger várias funções moleculares (THOMAS, 2017).

Uma função molecular representa um processo bioquímico realizado por um produto gênico e as suas interações com outras biomoléculas. Um componente celular refere-se à localização de um produto gênico nos diferentes compartimentos (por exemplo: núcleo, mitocôndria e cloroplasto) e estruturas celulares (por exemplo: membrana plasmática) ou à sua participação em complexos estáveis de macromoléculas (por exemplo: ribossomo) (GAUDETH *et al.*, 2017). E um processo biológico representa um conjunto funções moleculares realizadas por produtos gênicos específicos, frequentemente de uma maneira altamente regulada e em uma sequência temporal particular (THOMAS, 2017; GAUDETH *et al.*, 2017).

4. METODOLOGIA

4.1 Busca bibliográfica

Para análise dos aspectos fisiológicos e bioquímicos envolvidos no Lúpus Eritematoso Sistêmico e na COVID-19, foram utilizados artigos científicos dos últimos 5 anos, disponíveis na base de dados PubMed e ScienceDirect, desde que abordam análises experimentais amplos, sem que houvesse direcionamento da pesquisa por uma determinada via metabólica.

Os buscadores utilizados foram "Lupus erythematosus and gene expression", "Lupus erythematosus and transcriptome", "Lupus erythematosus and genome-wide association study (GWAS)", "Covid-19 and gene expression", "Covid-19 and transcriptome" e "Covid-19 and GWAS". Apenas os artigos com dados relativos a humanos, e que tenham sido obtidos de dados experimentais foram considerados para este estudo.

4.2 Análise da rede de interação de proteínas

A análise da rede de interação de proteínas foi realizada utilizando a base online STRING (<https://string-db.org/>), com análise do número de *nodes* (proteínas produzidas por um único locus genético de codificação de proteínas) a serem considerados para obtenção das interações mais significativas e suas vias associadas.

Os *nodes* coloridos representam as moléculas incluídas na busca primária, enquanto os *nodes* brancos representam as moléculas incluídas nas etapas seguintes. As interações previstas podem ser baseadas em distância gênica, fusão gênica, co-ocorrência e co-expressão. Os *edges* (conexões entre as proteínas identificadas que contribuem conjuntamente para uma função compartilhada) não indicam necessariamente interação física entre as moléculas.

4.3 Enriquecimento e análise funcional

O enriquecimento foi realizado no banco de dados MetaScape (<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>). Os termos de ontologia

encontrados em GO se apresentam como uma hierarquia estruturada crescente. O p -valor é definido como a probabilidade de obter n ou mais membros da via, formando uma distribuição hipergeométrica acumulativa. Desta forma, quanto menor (ou mais negativo) o valor de p , menores as chances do enriquecimento observado ser devido à aleatoriedade.

O p -valor é normalmente fornecido na base logarítmica 10 (“Log10(p)” no Metascape. Adicionalmente, devido à natureza redundante da base de conhecimento da ontologia, e ao fato de que nem todas as vias são verdadeiramente estatisticamente independentes, a fórmula de Bonferroni corrige o p -valor para a chamada de taxa de descoberta falsa (FDR) ou p -valor ajustado por BH (valor q). Metascape fornece q -valor ou FDR como “Log(q-value)”.

5. RESULTADOS

5.1 Identificação de Genes Desregulados

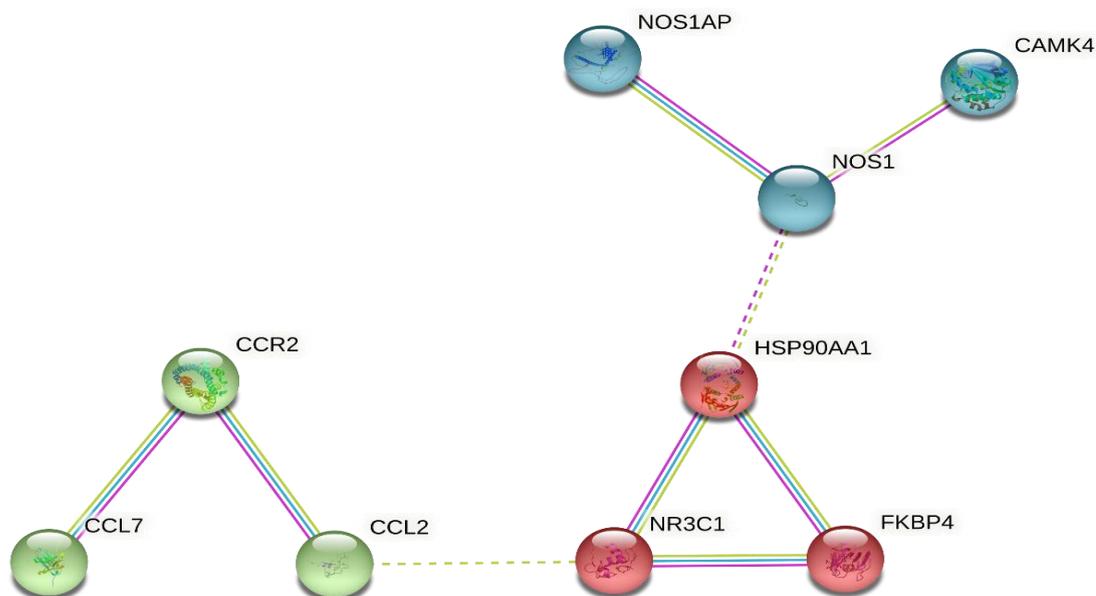
Quando um determinado gene tem níveis de expressão diferentes do padrão conhecido, é reconhecido como DEGs. Desta forma, a busca nas bases de dados foi realizada com artigos que contivessem dados de análise de expressão gênica foi realizada para distinguir DEGs significativos e comuns que são compartilhados por SARS-CoV-2 e LES, abrindo caminho para uma investigação molecular da relação entre essas patologias.

Foram utilizados artigos científicos dos últimos 5 anos, disponíveis na base de dados PubMed e ScienceDirect, apenas os artigos com dados relativos a humanos e que tenham sido obtidos de dados experimentais foram considerados para este estudo. Na busca realizada para o LES, foram identificados 2.231 artigos, e apenas um artigo foi selecionado. Da mesma forma, para a Covid-19, foram identificados 5.090 artigos, dos quais sete artigos foram selecionados.

5.2 Expressão Gênica no Lúpus Eritematoso Sistêmico

De acordo com os achados na literatura, 04 genes apresentaram diferencialmente expressos, todos regulados positivamente. Foram eles CaMK4, CCR2, NOS1, NR3C1, conforme Apêndice A. A análise de interação destes genes demonstrou uma rede de proteínas com 9 *nodes* e 9 *edges*, com associação forte entre algumas moléculas, formando 03 *clusters* (Figura 5). O primeiro na cor verde, composto pelas moléculas CCL2, CCL7, CCR2; segundo na cor vermelha, composto pelas moléculas FKBP4, HSP90AA1, NR3C1; o terceiro, na cor azul, composto pelas moléculas CAMK4, NOS1, NOS1AP.

Figura 5 - Rede de interação de proteínas envolvidas construída, através do STRING, a partir dos genes superexpressos em LES. As linhas entre as moléculas indicam o tipo de evidência da interação, co-expressão (verde), fusões de gene (vermelha), co-ocorrência de genes (azul) e mineração de texto (amarela).



Fonte: STRING, 2022.

A análise da rede de proteínas que foi montada através do STRING, identificou 06 vias metabólicas. Destacamos, na Tabela 1, as cinco vias metabólicas com relação mais forte e com menores valores de corte de FDR (taxa de descoberta falsa). Vale ressaltar que duas delas estão relacionadas a vias imunológicas e outra com a terapêutica inicial do SARS-CoV-2.

Tabela 1 - Cinco vias com relação mais forte na rede de proteínas obtida a partir dos 4 genes identificados para o LES

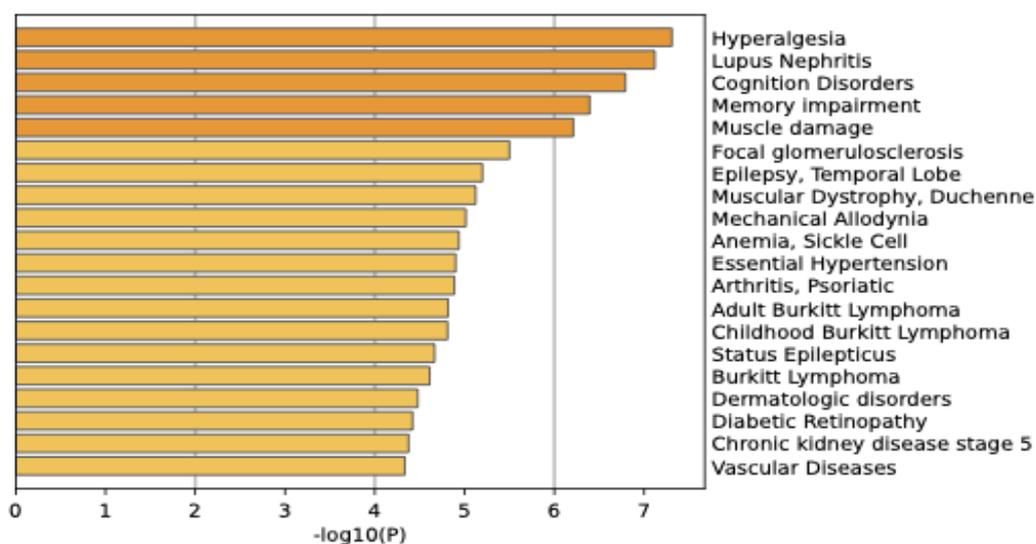
Via	Descrição	Força	FDR
R-HAS-3371568	Fase de atenuação	2,52	0,0107
R-HAS-3371497	Ciclo de chaperona HSP90 para receptores de hormônios esteróides (SHR) na presença de ligante	2,08	0,0042
R-HSA-380108	Receptores de quimiocinas ligam-se a quimiocinas	2,06	0,0042
R-HSA-6783783	Sinalização de interleucina-10	1,99	0,0485
R-HSA-9679191	Terapêutica inicial para SARS-CoV	1,91	0,0046

Fonte: Autor, 2022

Vale a pena ressaltar que os aspectos da terapêutica para o SARS-Cov vem sendo estudados no intuito de prevenir ou reduzir a gravidade da infecção humana por SARS-CoV-2. Nesse âmbito, um grande número de candidatos a medicamentos promissores tem sido identificado com base em sua eficácia no tratamento de infecções humanas com outros vírus de RNA, ou na diminuição de tempestades de citocinas e outras patologias devido a reações destrutivas do hospedeiro a vírus semelhantes ao SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2.

A análise de ontologia gênica realizada com os genes selecionados para o LES apresentou 20 processos biológicos, estes processos vão estar associados com aspectos clínicos da doença, Figura 6. Dessa forma, destacamos a mialgia, nefrite lúpica e desordens cognitivas, como síndrome cerebral orgânica, neuropatias periféricas, neuropatia sensorial, problemas psicológicos (incluindo alterações de personalidade, paranóia, mania e esquizofrenia), convulsões, mielite transversa e paralisia.

Figura 6 - Gráfico de barras dos termos do enriquecimento a partir da lista de genes selecionados nas buscas sobre LES. Neste, estão apresentados os 20 principais *clusters* com seus termos representativos enriquecidos (um por cluster) através do Metascape, o p-valor é fornecido na base logarítmica 10 (“Log10(p)”).



Fonte: Autor, 2022

A análise da Ontologia Genética, realizada através do STRING demonstrou 37 processos biológicos relacionados aos genes do LES. Os cinco processos com relação mais forte e com menores valores de corte de FDR estão apresentados na Tabela 2. Dentre estes 05 processos apresentados, 03 deles se referem a respostas imunológicas e 02 estão relacionados à sinalização hormonal.

Tabela 2 - Processo Biológico (Ontologia Genética)

GO-term	Descrição	Força	FDR
GO:1904783	Regulação positiva da atividade do receptor de glutamato NMDA	2,86	0,0052
GO:2000501	Regulação da quimiotaxia de células natural killer	2,68	0,0064
GO:1902514	Regulação do transporte transmembrana de íons de cálcio via canal de cálcio dependente de alta voltagem	2,56	0,0085
GO:1901623	Regulação da quimiotaxia de linfócitos	2,38	0,0035
GO:1905517	Migração de macrófagos	2,36	0,0153

Fonte: Autor, 2022.

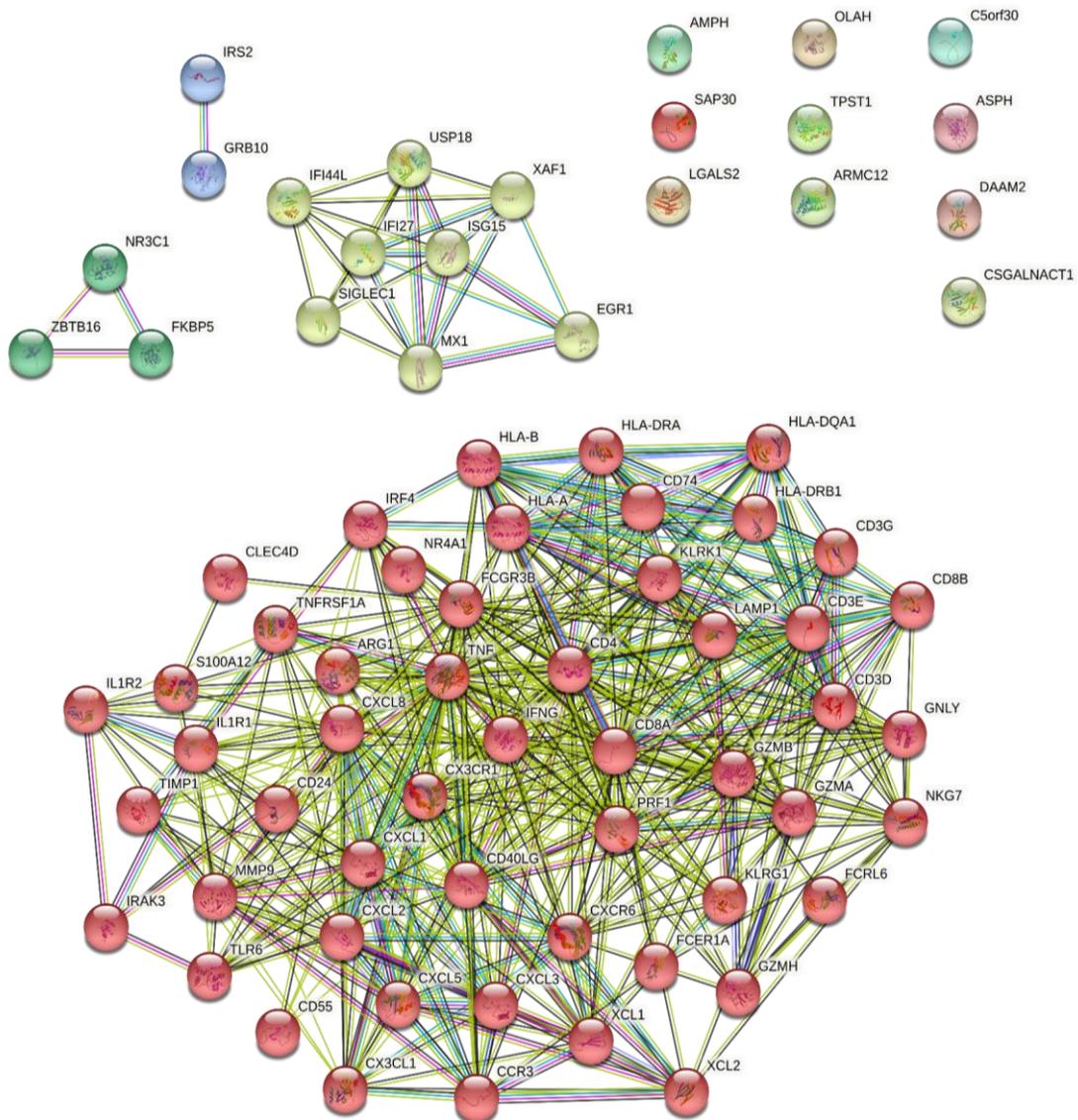
5.3 Expressão Gênica na COVID-19

De acordo com os achados na literatura, 110 genes se apresentaram diferencialmente expressos, sendo 79 regulados positivamente e 31 regulados negativamente, conforme o Apêndice B. Apenas os genes superexpressos foram utilizados para análise da rede de interação.

A análise de interação dos genes superexpressos, demonstrou uma rede de proteínas com 69 *nodes* e 453 *edges*, com associação forte entre algumas moléculas, formando 04 *clusters* (Figura 7). O primeiro na cor verde, o segundo na cor azul, o terceiro na cor cinza e o quarto na cor vermelha, formado pela grande maioria das moléculas.

Dois destes *clusters* se destacam, o vermelho composto por 50 moléculas, relativo à via de sinalização da "patogênese do SARS-CoV-2"; e o cinza, formado por 09 moléculas relacionadas com a sinalização do Interferon tipo I. Vale ressaltar, que 10 das 79 moléculas estudadas (AMPH, SAP30, LGALS2, OLAH, TPST1, ARMC12, C5ofr30, ASPH, DAAM2, CSGALNACT1) não formam *cluster*, o que evidencia uma lacuna nos estudos sobre as vias de ativação e resposta relacionadas às mesmas.

Figura 7 - Rede de interação de proteínas envolvidas construída, através do STRING, a partir dos genes superexpressos na COVID-19



Fonte: Autor, 2022.

A análise da rede de proteínas que foi montada através do STRING, apresentou uma lista de 31 vias metabólicas, a tabela 3 destaca as cinco vias que apresentaram relação mais forte e menor valor de corte de FDR.

Tabela 3 - Cinco vias com relação mais forte na rede de proteínas obtida a partir dos 79 genes superexpressos na Covid-19

Via	Descrição	Força	FDR
HAS-202430	Translocação de ZAP-70 para sinapse imunológica	2,05	2,44e-08
HSA-74713	Ativação do IRS	2,05	0,0211
HSA-202427	Fosforilação de cadeias zeta de CD3 e TCR	1,98	5,24e-08
HSA-389948	Sinalização PD-1	1,95	6,11e-08
HSA-202433	Geração de moléculas de segundo mensageiro	1,77	4,86e-07

Fonte: Autor, 2022.

A Tabela 4, mostra uma lista dos 05 principais *clusters* com seus termos representativos enriquecidos (um por cluster) para COVID-19, através do Metascape. O mapa da rede da via de sinalização SARS-Cov-2 representa as interações proteína-proteína e os eventos moleculares a jusante regulados pelo SARS-CoV-2, incluindo eventos de associação molecular, catálise e regulação de genes.

Tabela 4 - Lista dos 05 principais clusters com seus termos representativos enriquecidos (um por cluster) para COVID-19, através do Metascape

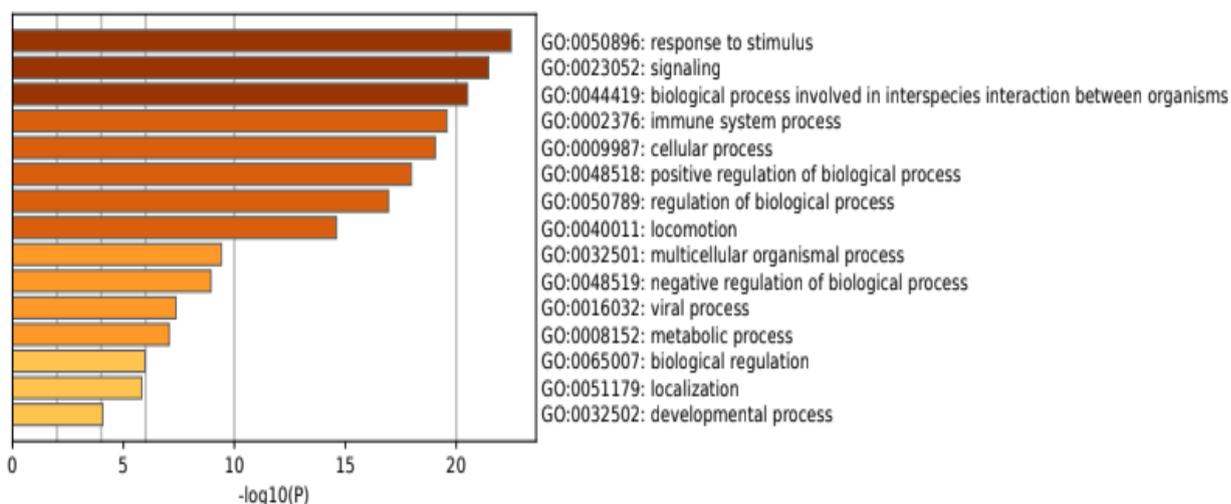
Ontologia	Categoria	Descrição	Contagem	%	Log10(p)	Log10(q)
WP5115	WikiPathways	Mapa de rede da via de sinalização SARS-CoV-2	19	26.39	-24.00	-19.65
R-HSA-1280215	Reactome Gene Sets	Sinalização de citocinas no sistema imunológico	26	36.11	-23.47	-19.42
hsa04640	KEGG Pathway	Linhagem de células hematopoiéticas	14	19.44	-20.79	-17.14

GO:0009617	GO Biological Processes	Resposta à bactéria	24	33.33	-20.51	-16.94
GO:0002696	GO Biological Processes	Regulação positiva da ativação leucocitária	19	26.39	-18.28	-14.89

Fonte: Autor, 2022.

A análise de ontologia gênica realizada com os genes selecionados para a Covid-19 apresentou 20 processos biológicos, estes processos vão estar associados com aspectos moleculares da doença, Figura 9. Dessa forma, destacamos respostas aos estímulos, sinalização e processos biológicos envolvendo a interação interespecies entre organismos.

Figura 8 - Gráfico de barras dos termos do enriquecimento a partir da lista de genes selecionados nas buscas sobre Covid-19. Neste, estão apresentados os 20 principais *clusters* com seus termos representativos enriquecidos (um por cluster) através do Metascape, o p-valor é fornecido na base logarítmica 10 (“Log₁₀(p)”).



Fonte: Autor, 2022.

A análise de ontologia gênica, realizada através do STRING, apresentou 291 processos biológicos relacionados aos genes superexpressos na Covid-19. Os cinco processos com relação mais forte e com menores valores de corte de FDR estão apresentados na Tabela 5. Vale ressaltar que todos estão associados a processos imunológicos fortemente envolvidos na COVID-19.

Tabela 5 - Processo Biológico (Ontologia Genética)

GO-term	Descrição	Força	FDR
GO: 0060559	regulação positiva da atividade de calcidiol 1-monoxigenase	2,28	0,0060
GO: 0002486	processamento de antígeno e apresentação de antígeno peptídico endógeno via MHC classe I via ER, independente de TAP	2,28	0,0060
GO: 2000566	regulação positiva da proliferação de células T CD8-positivas	2,15	0,0085
GO: 0002503	montagem de antígeno peptídico com complexo proteico MHC classe II	2,15	0,0085
GO: 0002418	resposta imune à célula tumoral	2,15	0,0085

Fonte: Autor, 2022.

6 DISCUSSÃO

Uma vez que vários experimentos observacionais já sugeriram que portadores de LES possuem risco elevado de infecção pelo SARS-CoV-2, neste estudo é formulada uma metodologia para investigar os processos de interação biológica e molecular subjacentes entre COVID-19 e LES. A partir da análise da PPIN, construída através dos genes superexpressos no LES, identificamos uma via metabólica associada a “Terapêutica inicial do SARS-CoV-2”, baseado nas proteínas HSP90AA1, NR3C1 e FKBP4.

Até o momento, nenhum medicamento específico para o tratamento da COVID-19 foi efetivamente disponibilizado mundialmente. As evidências sobre a eficácia e segurança de terapias medicamentosas em pacientes hospitalizados ainda são escassas e muitas vezes inconclusivas (ZHOU *et al.*, 2021). Dentre as moléculas citadas, a *NR3C1* tem um papel relevante na LES, assim como tem destaque na modulação imunológica de pacientes com COVID-19.

De acordo com os estudos de Hyun *et al.*, (2020) evidências sugerem que a terapia glicocorticoide poderia ser eficaz no tratamento da COVID-19, tendo em vista que sua atividade anti-inflamatória poderia reduzir a tempestade de citocinas e inflamação excessiva. Dados publicados de sequenciamento de RNA de célula única (scRNA-seq) do fluído de lavagem broncoalveolar de pacientes com Covid-19, foram analisados a fim de classificar e comparar características imunológicas de acordo com a gravidade da doença do paciente.

Hyun e colaboradores, evidenciaram que a expressão gene do receptor glicocorticóide (GR) *NR3C1* foi regulada positivamente no grupo de doença leve e regulada negativamente no grupo de doença grave. E que a quimiotaxia neutrofílica derivada de células mielóides está relacionada à gravidade da doença COVID-19. Assim, os resultados demonstraram que a atividade e a expressão do GR *NR3C1* foram negativamente correlacionadas com características inflamatórias graves mediadas por neutrófilos induzidas pelo COVID-19.

Os corticosteróides, utilizados amplamente para tratamento do LES, exercem atividade anti-inflamatória e imunossupressora interferindo em diferentes etapas da regulação do sistema imune. Os corticosteróides, foram prescritos para pacientes infectados por SARS-CoV-2 que evoluíram com SRAG, condição pulmonar grave, com o objetivo de reduzir o processo inflamatório associado à produção exacerbada

de citocinas, o edema pulmonar, e o dano alveolar; melhorando, conseqüentemente, a hipóxia e reduzindo o risco de falência respiratória (HOERTEL *et al.*, 2021).

A Organização Mundial da Saúde recomendou o uso de corticosteróides sistêmicos por sete ou dez dias, para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave e criticamente doentes. Ademais, não recomenda o uso de corticosteróides no tratamento de pacientes com COVID-19 não graves (OMS, 2020). A Sociedade Brasileira de Infectologia passou a recomendar, baseada na OMS e em resultados do estudo RECOVERY, o uso da dexametasona via oral ou intravenosa (6 mg, uma vez ao dia por dez dias) em pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica ou que necessitem de oxigênio fora da UTI.

Para a COVID-19, resultados do Ensaio Clínico Randomizado (ECR) RECOVERY (2021) demonstraram que pacientes hospitalizados tratados com dexametasona apresentaram benefício em relação à mortalidade em 28 dias, quando comparados aos pacientes em tratamento convencional. No entanto, tal benefício foi observado apenas no grupo que recebeu suporte de oxigênio ou ventilação mecânica invasiva, não sendo observada diferença entre o tratamento com dexametasona e entre os que não a receberam (29,3% usaram dexametasona e morreram, em comparação com 41,4% que receberam tratamento convencional).

Além disso, o risco de progressão para ventilação mecânica invasiva foi menor no grupo dexametasona do que no grupo tratamento convencional nos pacientes que não estavam em uso de ventilação mecânica invasiva (HORBY *et al.*, 2021). No entanto, estudos conduzidos por Jamaati *et al.*, (2021) e Tomazini *et al.*, (2020) não encontraram diferença entre o grupo usando dexametasona em relação ao controle.

Para Horby *et al.*, (2021) e Sterne *et al.*, (2020), os efeitos benéficos da dexametasona e outros corticosteroides em pacientes com COVID-19 grave sugerem que outros agentes imunomoduladores mais específicos podem fornecer melhorias adicionais nos resultados clínicos. Evidências mostram que níveis de IL-6 estão significativamente elevados no plasma destes pacientes e se correlacionam positivamente com a gravidade da doença (AZIZ *et al.*, 2020).

Os produtos biológicos direcionados à IL-6 também foram relatados como eficazes no tratamento da COVID-19, o que leva a um crescente interesse no redirecionamento desses fármacos para o tratamento desta doença (SHANKAR-HARI, 2021). A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que exerce efeitos no fígado e em linfócitos induzindo aumento na concentração de reagentes da fase aguda, como D-

dímero, ferritina e proteína C-reativa (PCR), além de promover a diferenciação de células T e a produção de anticorpos (ZHOU, 2021).

Diante deste contexto, observa-se que a supressão da atividade da IL-6 pode provocar a mitigação do quadro inflamatório e disfunção imunitária, melhorando os resultados em pacientes hospitalizados com Covid-19 grave (DEL VALLE *et al.*, 2020). Padrões moleculares associados a danos e padrões moleculares associados a patógenos liberados após a infecção viral podem se ligar a receptores de reconhecimento de padrões em macrófagos, ativar NF- κ B e promover uma cascata envolvendo a liberação de uma série de quimiocinas e inúmeras citocinas, incluindo IL-6, TNF- α e IL-1 β , gerando uma tempestade de citocinas (FERNANDEZ-RUIZ *et al.*, 2021).

Segundo McGonagle *et al.*, (2020) a tempestade de citocinas é o resultado de uma falha do sistema imunológico em conter o vírus, sendo dividida em dois estágios: o primeiro irá corresponder a uma deficiência imunológica temporária, e o segundo será caracterizado pelo sistema imunológico hiperativo para tentar compensar a falha imunológica, tendo como manifestação clínica a própria tempestade de citocinas. Diante deste contexto, sugere-se que na COVID-19 a liberação exacerbada de citocinas ocorre somente no estágio posterior da doença, ou seja, na cronificação da mesma (MACNAGLE *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2021).

Várias linhas de evidência também sugeriram um papel crucial dos IFNs tipo I no Lúpus e nos resultados do COVID-19. As propriedades antivirais dos IFNs do tipo I são bem conhecidas e muitos vírus desenvolveram estratégias para escapar de seus efeitos inibitórios (ZHOU *et al.*, 2020). Além disso, a maioria dos pacientes com LES têm evidência de IFN tipo I circulante elevado ou mostra superexpressão de genes IFN tipo I em células imunes circulantes (FERNANDEZ-RUIZ *et al.*, 2021). Portanto, é concebível que os IFNs sejam um ponto crítico de convergência entre LES e COVID-19.

Blanco Melo *et al.*, (2020), realizou estudo com modelos *in vivo* e *in vitro* de infecção por SARS-CoV-2, que mostraram evidências de respostas antivirais inadequadas e inflamatórias desreguladas, caracterizadas por baixos níveis de IFNs tipo I e tipo III, altos níveis de múltiplas quimiocinas e IL-6. Consistente com essas observações, um estudo mais recente descobriu que pacientes com COVID-19 grave e crítico apresentavam comprometimento significativo na resposta de IFN tipo I, com falta de IFN- β , baixa atividade de IFN- α e níveis plasmáticos, bem como um carga viral

de SARS-CoV-2 mais alta e fator de necrose tumoral (TNF)- α e IL-6 aumentados (Hadjadj *et al.*, 2020).

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal, inibidor da IL-6 regulamentado no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), desde de 2008 para o tratamento de doenças reumatológicas com a artrite reumatóide. Achados divulgados pelo ECR Recovery (2021), evidenciam que o tocilizumabe é capaz de reduzir mortes em pacientes hospitalizados com a Covid-19. O estudo também mostrou que o medicamento reduz o tempo até que os pacientes recebam alta hospitalar com sucesso e reduz a necessidade de um ventilador mecânico.

Entre 23 de abril de 2020 e 24 de janeiro de 2021, 4.116 adultos de 21.550 pacientes inscritos no estudo RECOVERY foram incluídos na avaliação do tocilizumabe, incluindo 3.385 (82%) pacientes que receberam corticosteroides sistêmicos. Os pacientes alocados para tocilizumabe tiveram maior probabilidade de receber alta hospitalar em 28 dias de 50% para 57%. Entre aqueles que não estavam em ventilação mecânica invasiva no início do estudo, o tocilizumabe reduziu significativamente a chance de evoluir para ventilação mecânica invasiva ou óbito de 42% para 35%.

Diante do seu mecanismo de ação e potencial benefício para os pacientes, algumas agências reguladoras internacionais, incluindo a Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos e European Medicines Agency (EMA) na Europa autorizaram em meados de 2021 a extensão da indicação de tocilizumabe para o tratamento de pacientes hospitalizados que estão recebendo corticosteróides sistêmicos e necessitam de oxigênio suplementar, ventilação mecânica não invasiva ou invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (FDA, 2022; EMA, 2022).

Igualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o uso de tocilizumabe em pacientes com COVID-19 grave ou crítico. O fármaco não está autorizado para uso em pacientes ambulatoriais com COVID-1 (OMS, 2022).

7 CONCLUSÕES

O presente estudo realizou uma abordagem de bioinformática para entender as interações biológicas e moleculares subjacentes entre o LES e a Covid-19. A partir de DEGs associadas as duas patologias, identificamos terminologias ontológicas e de enriquecimento de vias, construímos redes de interação proteína-proteína e gene-doença. Os resultados mostraram associações biológicas entre o LES e a Covid-19 em nível molecular e celular que podem contribuir significativamente na terapêutica do SARS-CoV-2, como resultado de uma nova percepção dos mecanismos subjacentes aos processos imunopatogênicos compartilhados pelas duas doenças.

REFERÊNCIAS

ADAMICHOU C.; NIKOLOPOULOS D.; GENITSARIDI I et al. In an early SLE cohort the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment. **Annals of the Rheumatic Diseases**, p. 232-241, 2020.

AL-MUSTANJID M, MAHMUD SMH, AKTER F, RAHMAN MS, HOSEN MS, RAHMAN MH, MONI MA. Systems biology models to identify the influence of SARS-CoV-2 infections to the progression of human autoimmune diseases. **Information and Management Med Unlocked**. 2022;32:101003. doi: 10.1016/j.imu.2022.101003, 2022.

ARINGER M, COSTENBADER K, DAIKH D et al.: 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, p. 1151-9, 2019.

BEHZAD S, AGHAGHAZVINI L, RADMARD AR, GHOLAMREZANEZHAD A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. **Clinical Imaging**. 2020 v. 66, p.35-41. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.05.013, 2020.

BIBERT S, GUEX N, LOURENCO J, BRAHIER T, PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS M, DAMONTI L, MANUEL O, LIECHTI R, GÖTZ L, TSCHOPP J, QUINODOZ M, VOLLENWEIDER P, PAGANI JL, ODDO M, HÜGLI O, LAMOTH F, ERARD V, VOIDE C, DELORENZI M, RUFER N, CANDOTTI F, RIVOLTA C, BOILLAT-BLANCO N, BOCHUD PY; REGCOVID. Study Group. Transcriptomic Signature Differences Between SARS-CoV-2 and Influenza Virus Infected Patients. **Front Immunol**. doi: 10.3389/fimmu.2021, 2021.

BIRRA D, BENUCCI M, LANDOLFI L, MERCHIONDA A, LOI G, AMATO P, LICATA G, QUARTUCCIO L, TRIGGIANI M, MOSCATO P. COVID 19: a clue from innate immunity. **Immunology Research** doi: 10.1007/s12026-020-09137-5, 2020

BLANCO-MELO D, NILSSON-PAYANT BE, LIU WC, UHL S, HOAGLAND D, MØLLER R, JORDAN TX, OISHI K, PANIS M, SACHS D, WANG TT, SCHWARTZ

RE, LIM JK, ALBRECHT RA, TENOEVER BR. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020 May 28;181(5):1036-1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026. Epub 2020 May 15. PMID: 32416070; PMCID: PMC7227586, 2020.

Brasil. Governo Federal. Ministério da Saúde Boletins Epidemiológicos. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/boletinsepidemiologicos-1/>, 2022.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**, p. 507–513, 2020.

CHEON IS, LI C, SON YM, GOPLEN NP, WU Y, CASSMANN T, WANG Z, WEI X, TANG J, LI Y, MARLOW H, HUGHES S, HAMMEL L, COX TM, GODDERY E, AYASOUFI K, WEISKOPF D, BOONYARATANAKORNKIT J, DONG H, LI H, CHAKRABORTY R, JOHNSON AJ, EDELL E, TAYLOR JJ, KAPLAN MH, SETTE A, BARTHOLMAI BJ, KERN R, VASSALLO R, SUN J. Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae. **Sci Immunology**, doi: 10.1126/sciimmunol.abk1741, 2021.

D. SZKLARCZYK, A.L. GABLE, D. LYON, A. JUNGE, S. WYDER, J. HUERTA-CEPAS, *ET AL.* STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. **Nucleic Acids Res**, p. 47, 2019.

DEL VALLE DM, KIM-SCHULZE S, HUANG HH, BECKMANN ND, NIRENBERG S, WANG B, LAVIN Y, SWARTZ TH, MADDURI D, STOCK A, MARRON TU, XIE H, PATEL M, TUBALLES K, VAN OEKELEN O, RAHMAN A, KOVATCH P, ABERG JA, SCHADT E, JAGANNATH S, MAZUMDAR M, CHARNEY AW, FIRPO-BETANCOURT A, MENDU DR, JHANG J, REICH D, SIGEL K, CORDON-CARDO C, FELDMANN M, PAREKH S, MERAD M, GNJATIC S. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1636-1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839624; PMCID: PMC7869028, 2020.

DI BARTOLOMEO S, ALUNNO A, CARUBBI F. Respiratory Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. **Pharmaceuticals (Basel)**. Mar 18;14(3):276. doi: 10.3390/ph14030276, 2021.

DU B, FAN X, LEI F, ZHANG S, LI G, XI X. Comparative transcriptome analysis reveals a potential role for CaMK4 in $\gamma\delta$ T17 cells from systemic lupus erythematosus patients with lupus nephritis. **Int Immunopharmacol**. Mar;80:106139. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106139, 2020.

FALAVIGNA M., et al. Brazilian Guidelines for the pharmacological treatment of patients hospitalized with COVID-19: Joint guideline of Associação Brasileira de Medicina de Emergência, Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculare, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Reumatologia. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2022 Jan-Mar;34(1):1-12. doi: 10.5935/0103-507X.20220001-pt, 2022.

FERNANDEZ-RUIZ R, PAREDES JL, NIEWOLD TB. COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus: lessons learned from the inflammatory disease. **Transl Res**. 2021 Jun;232:13-36. doi: 10.1016/j.trsl.2020.12.007, 2021.

GAO, ZY., SU, LC., WU, QC. et al. Bioinformatics analyses of gene expression profile identify key genes and functional pathways involved in cutaneous lupus erythematosus. **Clin Rheumatol** 41, 437–452 <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05913-2>, 2022.

GAUDET P., ŠKUNCA N., HU J.C., DESSIMOZ C. Primer on the Gene Ontology. In: The Gene Ontology Handbook. **Methods in Molecular Biology**. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3743-1_3, 2017.

GUAN, W. J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **N. Engl. J. Med**. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>, 2020.

HADJADJ J, YATIM N, BARNABEI L, CORNEAU A, BOUSSIER J, SMITH N, PÉRÉ H, CHARBIT B, BONDET V, CHENEVIER-GOBEAUX C, BREILLAT P, CARLIER N,

GAUZIT R, MORBIEU C, PÈNE F, MARIN N, ROCHE N, SZWEBEL TA, MERKLING SH, TRELUYER JM, VEYER D, MOUTHON L, BLANC C, THARAUX PL, ROZENBERG F, FISCHER A, DUFFY D, RIEUX-LAUCAT F, KERNÉIS S, TERRIER B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020 Aug 7;369(6504):718-724. doi: 10.1126/science.abc6027. PMID: 32661059; PMCID: PMC7402632, 2020.

HARLEY ITW, SAWALHA AH. Systemic lupus erythematosus as a genetic disease. *Clin Immunol*. 2022 Mar;236:108953. doi: 10.1016/j.clim.2022.108953, 2022.

HOERTEL, N. & SÁNCHEZ-RICO, M. Dexamethasone use and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A multicentre retrospective observational study. 1–10 (2021). doi:10.1111/bcp.14784 (2020), 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. This prospective study is the earliest to include an analysis of cytokine levels in severe and mild COVID-19, showing the presence of a cytokine storm analogous to that found for SARS-CoV infection, *Lancet*, v. 395, p. 497–506, 2020.

JAKEZ-OCAMPO J, RODRIGUEZ-ARMIDA M, FRAGOSO-LOYO H, LIMA G, LORENTE L, ATISHA-FREGOSO Y: Clinical characteristics of systemic lupus erythematosus patients in long-term remission without treatment. *Clin Rheumatol*, v. 39, p. 3365-71, 2020.

JAMAATI H, HASHEMIAN SM, FARZANEGAN B, MALEKMOHAMMAD M, TABARSI P, MARJANI M, MONIRI A, ABTAHIAN Z, HASELI S, MORTAZ E, DASTAN A, MOHAMADNIA A, VAHEDI A, MONJAZEBI F, YASSARI F, FADAEIZADEH L, SAFFAEI A, DASTAN F. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur J Pharmacol*. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173947. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33607104; PMCID: PMC7885705, 2021.

LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. Volume 395, Páginas 565-574. [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8), 2020.

MASON A, ROSE E, EDWARDS CJ. Clinical management of Lupus patients during the COVID-19 pandemic. *Lupus*. 2020 Nov; v. 29(13), p.1661-1672. doi: 10.1177/0961203320961848, 2020.

MA M, HUI-YUEN JS, CERISE JE, IQBAL S, EBERHARD BA: Validation of the 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Criteria Compared to the 1997 American College of Rheumatology Criteria and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics Criteria in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v.72, p. 1597- 601, 2020.

PAN, Y., ZHANG, D., YANG, P., POON, L. L. M. & WANG, Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. **Lancet Infect. Dis.** [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30113-4), 2020.

PEREIRA, RUTE, JORGE OLIVEIRA, AND MÁRIO SOUSA. "Bioinformática e ferramentas computacionais para análise de sequenciamento de próxima geração em genética clínica." **Jornal de medicina clínica**, 2020.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, HORBY P, LIM WS, EMBERSON JR, MAFHAM M, BELL JL, LINSELL L, STAPLIN N, BRIGHTLING C, USTIANOWSKI A, ELMAHI E, PRUDON B, GREEN C, FELTON T, CHADWICK D, REGE K, FEGAN C, CHAPPELL LC, FAUST SN, JAKI T, JEFFERY K, MONTGOMERY A, ROWAN K, JUSZCZAK E, BAILLIE JK, HAYNES R, LANDRAY MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **N Engl J Med**, v. 25, p. 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595, 2020.

RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **Lancet**. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0. PMID: 33933206; PMCID: PMC8084355, 2021.

RAMIREZ GA, GEROSA M, BERETTA L, BELLOCCHI C, ARGOLINI LM, MORONI L, DELLA TORRE E, ARTUSI C, NICOLOSI S, CAPORALI R, BOZZOLO EP, DAGNA L; SMILE, MILAN CONSORTIUM. COVID-19 in systemic lupus erythematosus: Data from a survey on 417 patients. **Semin Arthritis Rheum**, v. 50(5), p.1150-1157. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.06.012, 2020.

RODRIGUEZ C, DE PROST N, FOURATI S, LAMOUREUX C, GRICOURT G, N'DEBI M, CANOUI-POITRINE F, DÉSVEAUX I, PICARD O, DEMONTANT V, TRAWINSKI E, LEPEULE R, SURGERS L, VINDRIOS W, LELIÈVRE JD, MONGARDON N, LANGERON O, COHEN JL, MEKONTSO-DESSAP A, WOERTHER PL,

PAWLOTSKY JM. Viral genomic, metagenomic and human transcriptomic characterization and prediction of the clinical forms of COVID-19. **PLoS Pathog.** 2021 Mar 29;17(3):e1009416. doi: 10.1371/journal.ppat.1009416, 2021.

SALAMA C, HAN J, YAU L, REISS WG, KRAMER B, NEIDHART JD, CRINER GJ, KAPLAN-LEWIS E, BADEN R, PANDIT L, CAMERON ML, GARCIA-DIAZ J, CHÁVEZ V, MEKEBEB-REUTER M, LIMA DE MENEZES F, SHAH R, GONZÁLEZ-LARA MF, ASSMAN B, FREEDMAN J, MOHAN SV. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. **N Engl J Med**, v., p.:20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332779; PMCID: PMC7781101, 2020.

SAWALHA AH, ZHAO M, COIT P, LU Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. **Clin Immunol.** Jun;215:108410. doi: 10.1016/j.clim.2020.108410. Epub 2020.

SHAATH H, ALAJEZ NM. Identification of PBMC-based molecular signature associational with COVID-19 disease severity. **Heliyon.** 2021 May;7(5):e06866. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06866, 2021.

SPIHLMAN AP, GADI N, WU SC, MOULTON VR. COVID-19 and Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Immune Response and Therapeutics. **Front Immunol.** 2020 Oct 30;11:589474. doi: 10.3389/fimmu.2020.589474, 2020.

TAY, M.Z., POH, C.M., RÉNIA, L. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nat Rev Immunol** **20**, 363–374 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>, 2020.

THOMAS, P.D. The Gene Ontology and the Meaning of Biological Function. In: The Gene Ontology Handbook. **Methods in Molecular Biology.** https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3743-1_2, 2017.

TOMAZINI BM, MAIA IS, CAVALCANTI AB, BERWANGER O, ROSA RG, VEIGA VC, AVEZUM A, LOPES RD, BUENO FR, SILVA MVAO, BALDASSARE FP, COSTA ELV, MOURA RAB, HONORATO MO, COSTA AN, DAMIANI LP, LISBOA T, KAWANO-DOURADO L, ZAMPIERI FG, OLIVATO GB, RIGHY C, AMENDOLA CP, ROEPKE RML, FREITAS DHM, FORTE DN, FREITAS FGR, FERNANDES CCF, MELRO LMG,

JUNIOR GFS, MORAIS DC, ZUNG S, MACHADO FR, AZEVEDO LCP; COALITION COVID-19 BRAZIL III INVESTIGATORS. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. **JAMA**. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021. PMID: 32876695; PMCID: PMC7489411, 2020.

WANG, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, p.1061-1069. doi:10.1001/jama.2020, 2020.

WIERSINGA WJ, RHODES A, CHENG AC, PEACOCK SJ, PRESCOTT HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): **A Review**. **JAMA**, v.324, p.782–793. doi:10.1001/jama.2020.12839, 2019.

World Health Organization (WHO). Corticosteroids for COVID-19 [Internet]. 1–25, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020>, 2020.

World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Genebra: OMS; 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>.

World Health Organization (WHO) Therapeutics and COVID-19 2022: living guideline. Genebra: OMS; [14 de julho de 2022]. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4>.

WHO RAPID EVIDENCE APPRAISAL FOR COVID-19 THERAPIES (REACT) WORKING GROUP, SHANKAR-HARI M, VALE CL, GODOLPHIN PJ, FISHER D, HIGGINS JPT, SPIGA F, SAVOVIC J, TIERNEY J, BARON G, BENBENISHTY JS, BERRY LR, BROMAN N, CAVALCANTI AB, COLMAN R, DE BUYSER SL, DERDE LPG, DOMINGO P, OMAR SF, FERNANDEZ-CRUZ A, FEUTH T, GARCIA F, GARCIA-VICUNA R, GONZALEZ-ALVARO I, GORDON AC, HAYNES R, HERMINE O, HORBY PW, HORICK NK, KUMAR K, LAMBRECHT BN, LANDRAY MJ, LEAL L, LEDERER DJ, LORENZI E, MARIETTE X, MERCHANTE N, MISNAN NA, MOHAN SV, NIVENS MC, OKSI J, PEREZ-MOLINA JA, PIZOV R, PORCHER R, POSTMA S, RAJASURIAR R, RAMANAN AV, RAVAUD P, REID PD, RUTGERS A, SANCHO-LOPEZ A, SETO TB, SIVAPALASINGAM S, SOIN AS, STAPLIN N, STONE JH, STROHBEHN GW, SUNDEN-CULLBERG J, TORRE-CISNEROS J, TSAI LW, VAN HOOGSTRAATEN H, VAN MEERTEN T, VEIGA VC, WESTERWEEL PE, MURTHY S, DIAZ JV, MARSHALL JC, STERNE JAC. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. **JAMA**. 2021 Aug 10;326(6):499-518. doi: 10.1001/jama.2021.11330. PMID:

34228774; PMID: PMC8261689, 2021.

WU Z, MCGOOGAN JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print 2020]. **JAMA**. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>, 2020.

YAN Q, LI P, YE X, HUANG X, FENG B, JI T, CHEN Z, LI F, ZHANG Y, LUO K, CHEN F, MO X, WANG J, FENG L, HU F, LEI C, QU L, CHEN L. Longitudinal Peripheral Blood Transcriptional Analysis Reveals Molecular Signatures of Disease Progression in COVID-19 Patients. **J Immunol**. doi: 10.4049/jimmunol.2001325, 2021.

ZHANG Q, MENG Y, WANG K, ZHANG X, CHEN W, SHENG J, QIU Y, DIAO H, LI L. Inflammation and Antiviral Immune Response Associated With Severe Progression of COVID-19. **Front Immunol**. doi: 10.3389/fimmu.2021.631226, 2021.

ZHANG, B. et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. **Preprint at medRxiv** <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028191>, 2020.

ZHAO XN, YOU Y, CUI XM, GAO HX, WANG GL, ZHANG SB, YAO L, DUAN LJ, ZHU KL, WANG YL, LI L, LU JH, WANG HB, FAN JF, ZHENG HW, DAI EH, TIAN LY, MA MJ. Single-cell immune profiling reveals distinct immune response in asymptomatic COVID-19 patients. **Signal Transduct Target Ther**, v.16, p.342. doi: 10.1038/s41392-021-00753-7, 2021.

ZHOU B, LI S, YE J, LIU Y, HU L, TANG Y, WU Z, ZHANG P. Immunopathological events surrounding IL-6 and IFN- α : A bridge for anti-lupus erythematosus drugs used to treat COVID-19. **Int Immunopharmacol**. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108254, 2021.

ZHOU Y, LIAO X, SONG X, HE M, XIAO F, JIN X, XIE X, ZHANG Z, WANG B, ZHOU C, KANG Y, ZHANG W. Severe Adaptive Immune Suppression May Be Why Patients With Severe COVID-19 Cannot Be Discharged From the ICU Even After Negative Viral Tests. **Front Immunol**. doi: 10.3389/fimmu.2021.755579, 2021.

ZHOU Z, REN L, ZHANG L, ZHONG J, XIAO Y, JIA Z, GUO L, YANG J, WANG C, JIANG S, YANG D, ZHANG G, LI H, CHEN F, XU Y, CHEN M, GAO Z, YANG J, DONG J, LIU B, ZHANG X, WANG W, HE K, JIN Q, LI M, WANG J. Heightened Innate

Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. **Cell Host Microbe**. 2020 Jun 10;27(6):883-890.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017. Epub 2020 May 4. PMID: 32407669; PMCID: PMC7196896, 2020.

ZOU, L. et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. **N. Engl. J. Med.** **382**, p.1177–1179 2020.

YE, S.Q. Bioinformatics: a practical approach. **Boca Raton:** Chapman E Hall/CRC Taylor e Francis Group, p. 618, 2008.

APÊNDICE A
DEGs associadas ao LES

Genes	Função
CAMK4	Proteína quinase tipo IV dependente de cálcio/calmodulina que atua na cascata de sinalização CaMKK -CaMK4 acionada por cálcio e regula, principalmente por fosforilação, a atividade de vários ativadores de transcrição, como CREB1, MEF2D, JUN e RORA, que desempenham papéis centrais na resposta imune, inflamação e consolidação da memória.
CCR2	Receptor de quimiocina CC tipo 2; Receptor para as quimiocinas CCL2, CCL7 e CCL13. Receptor para a beta-defensina. Traduz um sinal aumentando os níveis de íons de cálcio intracelular.
NOS1	Óxido nítrico sintase, cérebro; Produz óxido nítrico (NO) que é uma molécula mensageira com diversas funções em todo o corpo. No cérebro e no sistema nervoso periférico, o NO apresenta muitas propriedades de um neurotransmissor.
NR3C1	Receptor de glicocorticóide; Isoforma Alfa-D3: Tem a atividade de ativação transcricional mais baixa de todas as isoformas criadas por iniciação alternativa. Possui atividade de repressão transcricional; Receptores de hormônios nucleares.

APÊNDICE B
DEGs associadas a COVID-19

Genes (Up)	Função
CLEC4D	família de domínio de lectina tipo C 4 membro D; Funciona como um receptor endocítico. Pode estar envolvido na captação de antígeno no local da infecção, seja para eliminação do antígeno, seja para processamento e posterior apresentação às células T;
HLA-DRA	Complexo principal de histocompatibilidade, classe II; Antígeno de histocompatibilidade HLA classe II, cadeia alfa DR; Liga-se a peptídeos derivados de antígenos que acessam a via endocítica de células apresentadoras de antígenos (APC) e os apresenta na superfície celular para reconhecimento pelas células T CD4.
HLA-DRB1	Antígeno de histocompatibilidade HLA classe II, cadeia beta DRB1-15; Liga-se a peptídeos derivados de antígenos que acessam a via endocítica de células apresentadoras de antígenos (APC) e os apresenta na superfície celular para reconhecimento pelas células T CD4.
CD40LG	ligando CD40; Citocina que se liga a CD40/TNFRSF5. Coestimula a proliferação de células T e a produção de citocinas. Sua reticulação nas células T gera um sinal coestimulatório que aumenta a produção de IL4 e IL10 em conjunto com a ligação TCR/CD3 e a coestimulação de CD28.

CSGALNACT1	Sulfato de condroitina N-acetilgalactosaminiltransferase 1; Transfere 1,4-N-acetilgalactosamina (GalNAc) do UDP-GalNAc para a extremidade não redutora do ácido glicurônico (GlcUA). Necessário para a adição do primeiro GalNAc ao ligante de tetrassacarídeo central e para o alongamento das cadeias de condroitina.
CD4	glicoproteína CD4 da superfície da célula T; Glicoproteína de membrana integral que desempenha um papel essencial na resposta imune e desempenha múltiplas funções em respostas contra agressões externas e internas. Nas células T, funciona principalmente como um co-receptor para o complexo molécula:peptídeo do MHC de classe II.
GZMH	Granzima h (catepsina g-like 2); Granzima H; Protease serina tipo quimotripsina citotóxica. Provavelmente necessário para a lise de células alvo em respostas imunes mediadas por células. Participa da resposta antiviral via clivagem direta de várias proteínas essenciais para a replicação viral.
TLR6	receptor 6 tipo Toll; Participa da resposta imune inata a bactérias Gram-positivas e fungos. Atua via MYD88 e TRAF6, levando à ativação do NF-kappa-B, secreção de citocinas e resposta inflamatória. Reconhece o lipopeptídeo ativador de macrófagos micoplasmáticos-2kD (MALP-2).
IFI44L	proteína 44-like induzida por interferon; Apresenta baixa atividade antiviral contra o vírus da hepatite C; Pertence à família IFI44

MX1	proteína de ligação a GTP induzida por interferon Mx1; GTPase tipo dinamina induzida por interferon com atividade antiviral contra uma ampla gama de vírus de RNA e alguns vírus de DNA. Seus vírus-alvo incluem vírus de RNA de fita negativa e HBV através da ligação e inativação de seu ribonucleocapsídeo.
HLA-A	Antígeno de histocompatibilidade HLA classe I, cadeia alfa A-3; Envolvido na apresentação de antígenos estranhos ao sistema imunológico; Domínio de conjunto C1.
OLAH	S-acil ácido graxo sintase tioesterase, cadeia média; hidrolase oleoil-ACP
MMP9	Matriz metaloproteinase-9; Pode desempenhar um papel essencial na proteólise local da matriz extracelular e na migração de leucócitos. Pode desempenhar um papel na reabsorção osteoclástica óssea. Clivagem KiSS1 em uma ligação Gly- -Leu.
ARG1	Arginase-1; Elemento chave do ciclo da uréia convertendo L-arginina em uréia e L-ornitina, que é posteriormente metabolizada em metabólitos prolina e poliamidas que conduzem a síntese de colágeno e vias bioenergéticas críticas para a proliferação celular, respectivamente;
TNF	Fator de necrose tumoral; Citocina que se liga a TNFRSF1A/TNFR1 e TNFRSF1B/TNFR2. É secretado principalmente por macrófagos e pode induzir a morte celular de certas linhagens de células tumorais. É um pirogênio potente que causa febre por ação direta ou por estimulação da secreção de interleucina-1 e está implicado na indução de caquexia.

XCL1	Linfotactina; Atividade quimiotática para linfócitos, mas não para monócitos ou neutrófilos. No timo, medeia o acúmulo medular de células dendríticas tímicas e contribui para a regulação do desenvolvimento de células T, desempenhando um papel no estabelecimento da autotolerância; Ligantes de quimiocina.
AMPH	Anfifisina; Pode participar de mecanismos de exocitose regulada em sinapses e certos tipos de células endócrinas. Pode controlar as propriedades do citoesqueleto associado à membrana; Domínio N-BAR.
XCL2	Citocina SCM-1 beta; Atividade quimiotática para linfócitos, mas não para monócitos ou neutrófilos; Ligantes de quimiocina.
S100A12	A S100A12 é uma proteína de ligação ao cálcio, zinco e cobre que desempenha um papel proeminente na regulação de processos inflamatórios e na resposta imune. Sua atividade pró-inflamatória envolve o recrutamento de leucócitos, a promoção da produção de citocinas e quimiocinas e a regulação da adesão e migração de leucócitos.
CX3CR1	Receptor 1 de quimiocina CX3C; Receptor para a quimiocina fractalcina CX3C (CX3CL1); liga-se a CX3CL1 e medeia suas funções adesivas e migratórias. Atua como co-receptor com CD4 para a proteína do envelope do vírus HIV-1 (in vitro).
CD8A	cadeia alfa da glicoproteína CD8 da superfície da célula T; Glicoproteína de membrana integral que desempenha um papel essencial na resposta imune e desempenha múltiplas funções em respostas contra agressões externas e internas. Nas células T, funciona principalmente como um co-receptor para o complexo molécula:peptídeo do MHC de classe I.

KLRK1	Subfamília K de receptores semelhantes a lectinas de células assassina (NK); Fornece respostas imunes inatas estimulatórias e coestimuladoras em células assassinas ativadas (NK), levando à atividade citotóxica. Atua como um receptor co-estimulador para o receptor de células T (TCR) em respostas imunes adaptativas mediadas por células T CD8(+).
SIGLEC1	Sialoadesina; Atua como um receptor endocítico mediando a endocitose dependente de clatrina. Molécula de adesão restrita a macrófagos que medeia a ligação dependente de ácido siálico a linfócitos, incluindo granulócitos, monócitos, células natural killer, células B e células T CD8.
CXCL5	quimiocina 5 de motivo CXC; Envolvido na ativação de neutrófilos. In vitro, ENA-78(8-78) e ENA-78(9-78) apresentam uma atividade quimiotática três vezes maior para granulócitos neutrófilos; Ligantes de quimiocina.
USP18	Ubl carboxil-terminal hidrolase 18; Envolvido na regulação da resposta inflamatória ao interferon tipo 1. Pode clivar eficientemente apenas fusões ISG15, incluindo conjugados ISG15 nativos ligados através de ligações isopeptídicas. Necessário para manter um equilíbrio celular crítico de proteínas conjugadas com ISG15 em organismos saudáveis e estressados; Peptidases específicas de ubiquitina
CD3G	cadeia gama da glicoproteína CD3 da superfície da célula T; Parte do complexo TCR-CD3 presente na superfície das células dos linfócitos T que desempenha um papel essencial na resposta imune adaptativa. Quando as APCs ativam o receptor de células T.

GRB10	Proteína 10 ligada ao receptor do fator de crescimento; Proteína adaptadora que modula o acoplamento de várias quinases receptoras de superfície celular com vias de sinalização específicas.
CXCL3	quimiocina 3 de motivo CXC; Ligando para CXCR2 (por semelhança). Tem atividade quimiotática para neutrófilos. Pode desempenhar um papel na inflamação e exercer seus efeitos nas células endoteliais de forma autócrina.
CD3D	cadeia delta da glicoproteína CD3 da superfície da célula T; Parte do complexo TCR-CD3 presente na superfície das células dos linfócitos T que desempenha um papel essencial na resposta imune adaptativa. Quando as APCs ativam o receptor de células T (TCR), os sinais mediados por TCR são transmitidos através da membrana celular pelas cadeias CD3 CD3D, CD3E, CD3G e CD3Z.
FKBP5	Peptidil-prolil cis-trans isomerase FKBP5; Proteína de imunofilina com atividades de PPlase e co-chaperona. Desempenha um papel no tráfego intracelular de formas heterooligoméricas de receptores de hormônios esteróides, mantendo o complexo no citoplasma quando não ligado;
GZMA	Granzima A; Protease abundante nos grânulos citosólicos de células T citotóxicas e células NK que ativa a morte celular independente de caspase com características morfológicas de apoptose quando entregue na célula alvo através da sinapse imunológica.

CD55	Fator acelerador de decaimento do complemento; Esta proteína reconhece fragmentos C4b e C3b que se condensam com grupos hidroxila ou amino da superfície celular quando C4b e C3b nascentes são gerados localmente durante a ativação de C4 e c3.
IRS2	substrato receptor de insulina 2; Pode mediar o controle de vários processos celulares pela insulina;
CCR3	receptor de quimiocina CC tipo 3. Liga-se à eotaxina, eotaxina-3, MCP-3, MCP-4, RANTES e MIP-1 delta. Subseqüentemente, transduz um sinal aumentando o nível de íons de cálcio intracelular.
PRF1	Perforina-1; Desempenha um papel fundamental na morte celular dependente de grânulos secretores e na defesa contra células infectadas por vírus ou neoplásicas. Papel importante na morte de outras células que são reconhecidas como não próprias pelo sistema imunológico, por exemplo, na rejeição de transplantes ou algumas doenças autoimune.
ZBTB16	Dedo de zinco e proteína 16 contendo domínio BTB; Fator de transcrição provável. Pode desempenhar um papel na maturação mielóide e no desenvolvimento e/ou manutenção de outros tecidos diferenciados. Pertence à família de proteínas de dedo de zinco tipo kruppel C2H2.
CD8B	cadeia beta da glicoproteína CD8 da superfície da célula T; Glicoproteína de membrana integral que desempenha um papel essencial na resposta imune e desempenha múltiplas funções em respostas contra agressões externas e internas. Interage simultaneamente com o receptor de células T (TCR) e as proteínas do MHC classe I apresentadas APCs.

DAAM2	Ativador associado desgrenhado da morfogênese 2; Domínio helicoidal semelhante a tatu contendo.
FCRL6	proteína 6 do tipo receptor Fc; Atua como um receptor MHC classe II. Quando estimulado por conta própria, não desempenha um papel na produção de citocinas ou na liberação de grânulos citotóxicos por células NK e células T CD8(+) citotóxicas.
NKG7	Proteína NKG7; Proteína granular de células natural killer 7; Pertence à família PMP-22/EMP/MP20.
NR4A1	Subfamília de receptores nucleares 4 grupo A membro 1; Receptor nuclear órfão. Pode atuar concomitantemente com NURR1 na regulação da expressão de genes tardios precoces durante a regeneração hepática.
HLA-DQA1	Complexo principal de histocompatibilidade, classe II, DQ alfa 1; Pertence à família MHC classe II (255 aa)
CD24	transdutor de sinal CD24; Pode ter um papel fundamental na diferenciação celular de diferentes tipos de células. A sinalização pode ser desencadeada pela ligação de um ligante tipo lectina aos carboidratos CD24 e transduzida pela liberação de segundos mensageiros derivados da âncora GPI. Modula as respostas de ativação de células B.
SAP30	subunidade SAP30 do complexo histona desacetilase; Envolvido no recrutamento funcional do complexo Sin3-histona deacetilase (HDAC) para um subconjunto específico de complexos correpressores N-CoR.

HLA-B	Antígeno de histocompatibilidade HLA classe I, cadeia alfa B-7; Envolvido na apresentação de antígenos estranhos ao sistema imunológico;
XAF1	fator 1 associado ao XIAP; Parece funcionar como um regulador negativo de membros da família IAP (inibidor da proteína de apoptose). Inibe a atividade anti-caspase de BIRC4. Media a apoptose induzida por TNF-alfa e está envolvida na apoptose em células trofoblásticas
IRF4	fator regulador de interferon 4; Ativador transcricional. Liga-se ao elemento de resposta estimulado por interferon (ISRE) do promotor do MHC classe I. Liga-se ao potenciador da cadeia leve lambda da imunoglobulina, juntamente com PU.1.
CD3E	cadeia épsilon da glicoproteína CD3 da superfície da célula T; Parte do complexo TCR-CD3 presente na superfície das células dos linfócitos T que desempenha um papel essencial na resposta imune adaptativa.
IRAK3	quinase 3 associada ao receptor de interleucina-1; Inibe a dissociação de IRAK1 e IRAK4 do complexo de sinalização do receptor Toll-like inibindo a fosforilação de IRAK1 e IRAK4 ou estabilizando o complexo receptor;
TPST1	Proteína-tirosina sulfotransferase 1; Catalisa a O-sulfatação de resíduos de tirosina dentro de motivos ácidos de polipeptídeos, usando 3'-fosfoadenilil sulfato (PAPS) como co-substrato.

GNLY	Granulisina; Proteína antimicrobiana que mata patógenos intracelulares. Ativo contra uma ampla gama de micróbios, incluindo bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, fungos e parasitas. Mata Mycobacterium tuberculosis.
ISG15	proteína de reação cruzada com ubiquitina; proteína tipo ubiquitina ISG15; Proteína semelhante à ubiquitina que desempenha um papel fundamental na resposta imune inata à infecção viral.
C5orf30	Regulador do imunometabolismo de macrófagos; proteína de ligação a UNC119 C5orf30; Provavelmente desempenha um papel no tráfego de proteínas através de sua interação com adaptadores de carga UNC119 e UNC119B.
ASPH	Aspartil/asparaginil beta-hidroxilase; Isoforma 1: hidroxila especificamente um resíduo Asp ou Asn em certos domínios semelhantes ao fator de crescimento epidérmico (EGF) de várias proteínas.
CXCL1	proteína alfa regulada pelo crescimento; Tem atividade quimiotática para neutrófilos. Pode desempenhar um papel na inflamação e exerce seus efeitos nas células endoteliais de forma autócrina.
IFI27	Proteína 27 induzível por interferon alfa, mitocondrial; Promove a morte celular. Medeia a apoptose induzida por IFN caracterizada por uma liberação rápida e robusta de citocromo C das mitocôndrias e ativação de BAX e caspases 2, 3, 6, 8 e 9.

LAMP1	glicoproteína 1 de membrana associada ao lisossomo; Apresenta ligantes de carboidratos para selectinas. Também implicado em metástases de células tumorais;
KLRG1	Subfamília G do receptor tipo lectina de células assassinas membro 1; Desempenha um papel inibitório nas células natural killer (NK) e nas funções das células T após a ligação aos seus ligantes não MHC.
CXCL2	quimiocina 2 com motivo CXC; Produzido por monócitos e neutrófilos ativados e expresso em locais de inflamação. Quimiocina hematorreguladora.
CXCR6	receptor de quimiocina CXC tipo 6; Receptor para a quimiocina CXC CXCL16. Usado como um co-receptor por SIVs e por cepas de HIV-2 e m-tropic HIV-1.
LGALS2	Galectina-2; Esta proteína se liga ao beta-galactosídeo. Sua função fisiológica ainda não é conhecida;
IL1R1	receptor de interleucina-1 tipo 1; Receptor para IL1A, IL1B e IL1RN. Após a ligação à interleucina-1 associa-se ao co-receptor IL1RAP para formar o complexo receptor de interleucina-1 de alta afinidade que medeia a ativação dependente de interleucina-1 de NF-kappa-B, MAPK e outras vias.
CXCL8	Interleucina-8; A IL-8 é um fator quimiotático que atrai neutrófilos, basófilos e células T, mas não monócitos. Também está envolvido na ativação de neutrófilos. É liberado de vários tipos de células em resposta a um estímulo inflamatório.

EGR1	proteína de resposta de crescimento precoce 1; Regulador transcricional. Liga-se ao DNA alvo de fita dupla, independentemente do estado de metilação da citosina. Regula a transcrição de vários genes-alvo, desempenha um papel importante na regulação da resposta a fatores de crescimento, danos ao DNA e isquemia.
IL1R2	receptor de interleucina-1 tipo 2; Receptor não sinalizador para IL1A, IL1B e IL1RN. Reduz as atividades de IL1B. Serve como um receptor chamariz pela ligação competitiva ao IL1B e impedindo sua ligação ao IL1R1.
ARMC12	proteína 12 contendo repetição de TATU
FCER1A	Subunidade alfa do receptor épsilon de imunoglobulina de alta afinidade; Responsável por iniciar a resposta alérgica. A ligação do alérgeno à IgE ligada ao receptor leva à ativação celular e à liberação de mediadores (como a histamina) responsáveis pelas reações alérgicas.
IFNG	Interferon gama; Produzido por linfócitos ativados por antígenos específicos ou mitógenos. O IFN-gama, além de possuir atividade antiviral, possui importantes funções imunorreguladoras. É um potente ativador de macrófagos, possui efeitos antiproliferativos em células transformadas e pode potencializar os efeitos antivirais e antitumorais dos interferons do tipo I;
FCGR3B	Receptor III-B da região Fc da imunoglobulina gama de baixa afinidade; Liga-se a IgG complexada ou agregada e também a IgG monomérica. Ao contrário de III-A, não é capaz de mediar citotoxicidade dependente de anticorpos e fagocitose.

S100A8	S100A8 é uma proteína de ligação ao cálcio e ao zinco que desempenha um papel proeminente na regulação dos processos inflamatórios e na resposta imune. Pode induzir quimiotaxia e adesão de neutrófilos. Predominantemente encontrada como calprotectina (S100A8/A9) que possui uma ampla variedade de funções intra e extracelulares.
S100A9	S100-A9 é uma proteína de ligação de cálcio e zinco que desempenha um papel proeminente na regulação de processos inflamatórios e resposta imune. Pode induzir quimiotaxia de neutrófilos, adesão, pode aumentar a atividade bactericida de neutrófilos promovendo fagocitose via ativação de SYK, PI3K/AKT e ERK1/2 e pode induzir a degranulação de neutrófilos por um mecanismo dependente de MAPK.
TAP1	Transportador de peptídeo de antígeno 1; Envolvido no transporte de antígenos do citoplasma para o retículo endoplasmático para associação com moléculas do MHC classe I. Também atua como um andaime molecular para o estágio final de dobramento do MHC classe I, ou seja, a ligação do peptídeo.
TAP2	Transportador de peptídeo de antígeno 2; Envolvido no transporte de antígenos do citoplasma para o retículo endoplasmático para associação com moléculas do MHC classe I. Também atua como um andaime molecular para o estágio final de dobramento do MHC classe I, ou seja, a ligação do peptídeo.
SLIP1	proteína contendo domínio MIF4G;

GENE (Down)	FUNÇÃO
DDX58	Provável RNA helicase dependente de ATP; Receptor imunológico inato que age como um sensor citoplasmático de ácidos nucleicos virais e desempenha um papel importante na detecção de infecção viral e na ativação de uma cascata de respostas antivirais, incluindo a indução de interferons tipo I e citocinas proinflamatórias.
CD19	Cnidócito B-linfócito CD19; Monta-se com o receptor de antígeno de linfócitos B a fim de diminuir o limiar para estimulação dependente do receptor de antígeno;
TLR7	receptor Toll-like 7; Componente chave da imunidade inata e adaptativa. TLR7 é um TLR de detecção de nucleotídeos que é ativado por RNA de fita simples. Atua via MYD88 e TRAF6, levando à ativação de NF-kappa-B, secreção de citocinas e resposta inflamatória.
KRT20	Queratina, tipo I citoesquelético; Desempenha um papel significativo na manutenção da organização filamento de queratina na epitélia intestinal. Quando fosforilado, desempenha um papel na secreção de mucina no intestino delgado (por similaridade);
CD22	Receptor de células B CD22; Media interações com células B. Pode estar envolvido na localização de células B em tecidos linfóides. Liga glicoproteínas sialylated; um deles é CD45. Preferencialmente liga-se ao ácido sílico ligado a alfa-2,6. O local de reconhecimento de ácido sílico pode ser mascarado por interações cis com ácidos sílicos na mesma superfície celular.

TRIM6	Proteína tripartite; E3 ligase ubiquitina-proteína que ubiquitina o MYC e inibe sua atividade de ativação de transcrição, mantendo a pluripotência das células-tronco embrionárias.
CXCR2	Receptor de quimioterapia C-X-C tipo 2; Receptor para interleucina-8 que é um poderoso fator químico neutrófilo. A ligação do IL-8 ao receptor causa ativação de neutrófilos. Esta resposta é mediada através de uma proteína G que ativa um sistema de mensageiro fosfatidilinositol-cálcio. Liga-se ao IL-8 com alta afinidade.
GNLY	Proteína antimicrobiana que mata patógenos intracelulares. Ativo contra uma ampla gama de microrganismos, incluindo bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, fungos e parasitas, ressaltando Mycobacterium tuberculosis.
CR2	Complemente o receptor tipo 2; Receptor para complemento C3Dd, para o vírus Epstein-Barr em células B humanas e células T e para HNRNPU. Participa da ativação de linfócitos B; Moléculas de CD.
FCER2	Receptor de imunoglobulina epsilon fc de baixa afinidade; Receptor de baixa afinidade para imunoglobulina E (IgE) e CR2/CD21. Tem papéis essenciais na regulação da produção de IgE e na diferenciação de células B (é um antígeno específico de células B)
IRF7	Fator regulatório interferon 7; Regulador transcricional chave das respostas imunes dependentes do tipo I (IFN) e desempenha um papel crítico na resposta imune inata contra vírus de DNA e RNA. Regula a transcrição dos genes IFN tipo I (IFN-alfa e IFN-beta) e genes estimulados pela IFN (ISG).

MX1	Proteína de ligação GTP induzida por interferon Mx1; GTPase induzida por dinamite induzida por interferon com atividade antiviral contra uma ampla gama de vírus de RNA e alguns vírus de DNA. Seus vírus-alvo incluem vírus de RNA com fios negativos e HBV através da ligação e inativação de seu ribonucleocapsídeo.
KLRD1	Células assassinas naturais antígeno CD94; Desempenha um papel como receptor para o reconhecimento de moléculas de HLA-E classe MHC por células NK e algumas células T citotóxicas; Domínio de lectina tipo C
KIR2DL1	Receptor 2DL1 semelhante a imunoglobulina celular assassino; Receptor em células assassinas naturais (NK) para alelos HLA-C. Inibe a atividade das células NK, evitando assim a lise celular;
MYD88	Proteína de resposta primária de diferenciação mielóide MyD88; Proteína adaptadora envolvida no receptor toll-like e receptor IL-1 caminho de sinalização na resposta imune inata. Atua via IRAK1, IRAK2, IRF7 e TRAF6, levando à ativação NF-kappa-B, secreção de citocinas e resposta inflamatória.
IRF9	Fator regulatório interferon 9; Fator de transcrição que media a sinalização por IFNs tipo I (IFN-alfa e IFN-beta). Seguindo a ligação IFN tipo I aos receptores de superfície celular, as quinases jak (TYK2 e JAK1) são ativadas, levando à fosforilação de tirosina de STAT1 e STAT2.
FGFBP2	Proteína de ligação do fator de crescimento do fibroblasto 2
CD5	Glicoproteína de superfície t-célula CD5; Pode atuar como receptor na regulação da proliferação de células T;

LAG3	Gene de ativação de linfócitos 3; Envolvido na ativação do linfócito. Liga-se aos antígenos classe II HLA; Moléculas de CD.
TICAM1	Molécula adaptadora contendo domínio TIR 1; Envolvido em imunidade inata contra patógenos invasores. Adaptador usado por TLR3 e TLR4 (através do TICAM2) para mediar a ativação nf-kappa-B e fator regulador de interferon (IRF) e induzir apoptose. A vinculação de ligantes a esses receptores resulta no recrutamento do TRIF através de seu domínio TIR.
OAS2	2'-5'-oligoadenylate sintetizador 2; Enzima antiviral induzida por interferon, ativada por DsRNA, que desempenha um papel crítico na resposta antiviral inata celular. Além disso, também pode desempenhar um papel em outros processos celulares, como apoptose, crescimento celular, diferenciação e regulação genética.
SKAP1	Fosfoproteína associada à quinase 1; Regula positivamente a sinalização do receptor de células T, aumentando a via da quinase MAP. Necessário para a conjugação ideal entre células T e células que apresentam antígeno, promovendo o agrupamento de ITGAL integrin na superfície das células T.
SOCS1	Supressor de citocinas sinalizando 1; As proteínas familiares SOCS fazem parte de um sistema clássico de feedback negativo que regula a transdução de sinal de citocina. O SOCS1 está envolvido na regulação negativa de citocinas que sinalizam através da via JAK/STAT3.

TBX21	Fator de transcrição da caixa T TBX21; Fator de transcrição que define a linhagem que inicia o desenvolvimento da linhagem Th1 a partir de células precursoras th ingênuas, tanto ativando programas genéticos Th1 como reprimindo os programas genéticos de Th2 e Th17 opostos.
KIR3DL2	Receptor 3DL2, receptor de imunoglobulina celular assassino; Receptor em células assassinas naturais (NK) para alelos HLA-A. Inibe a atividade das células NK, evitando assim a lise celular;
STAT2	Transdutor de sinal e ativador da transcrição 2; Sinal transdutor e ativador de transcrição que media a sinalização por IFNs tipo I (IFN-alfa e IFN-beta). Seguindo a ligação IFN tipo I aos receptores de superfície celular, as quinases jak (TYK2 e JAK1) são ativadas, levando à fosforilação de tirosina de STAT1 e STAT2.
UNC93B1	Proteína unc-93 homóloga B1; Desempenha um papel importante na imunidade inata e adaptativa regulando a sinalização do receptor toll-like (TLR) de sensor de nucleotídeos. Necessário para o transporte de um subconjunto de TLRs (incluindo TLR3, TLR7 e TLR9).

ANEXO A
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX - SLEDAI

<i>Escore</i>	Item
8	Convulsão – início recente. Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos
8	Psicose – distúrbio na percepção da realidade, incluindo alucinações, delírios, incoerências, perda de associações, pensamento não lógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir outras causas, tais como uremia ou medicações
8	Síndrome cerebral orgânica – alteração da função mental, com prejuízo na orientação, memória ou outras funções intelectuais, com rápido surgimento e flutuações, incapacidade de sustentar a atenção, somado a pelo menos dois dos seguintes achados: distúrbio da percepção, diálogo incoerente, insônia, sonolência e aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos
8	Visual – alterações no fundo do olho, como corpos citoides, hemorragias retinianas, exsudatos ou hemorragias na coroide ou nervo óptico. Excluir outras causas, tais como hipertensão, infecções ou medicamentos.
8	Nervos cranianos – surgimento de neuropatia sensitiva ou motora dos nervos cranianos.
8	Cefaleia lúpica – persistente e grave, enxaquecosa, com pouca

	resposta a analgésicos opióides.
8	AVC – evento de início recente e não relacionado com aterosclerose ou hipertensão.
8	Vasculite – ulceração, gangrena, nódulo, infarto periungueal, hemorragias puntiformes, biópsia ou arteriografia compatíveis com vasculite.
4	Artrite – duas articulações ou mais com sinais flogísticos.
4	Miosite – fraqueza ou dor muscular proximal com elevação de creatinofosfoquinase ou aldolase, ou eletroneuromiografia compatível com miosite ou biópsia com infiltrado inflamatório em fibra muscular.
4	Cilindros – hemáticos ou granulosos.
4	Hematúria – mais de 5 hemácias/campo de grande aumento. Excluir cálculos, infecções ou outras causas.
4	Proteinúria – acima de 0,5 g/24h.
4	Piúria – mais de 5 leucócitos/campo de grande aumento. Excluir infecção.
2	Rash malar novo.
2	Alopecia – perda de cabelo anormal, difusa ou localizada.
2	Membranas mucosas – ulcerações nasais ou orais.

2	Pleurite – dor pleurítica com atrito pleural, ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite – dor compatível com pericardite somada a pelo um dos seguintes achados: atrito pericárdico, derrame pericárdico, eletrocardiograma ou ecocardiograma compatíveis com pericardite.
2	Baixos complementos – diminuição do CH50, C3 ou C4 abaixo do limite da normalidade, de acordo com os valores de referência do exame.
2	Anti-DNA nativo – aumento acima do valor considerado normal para este exame.
1	Febre (temperatura axilar acima de 38° C). Excluir infecções.
1	Trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm ³). Excluir outras causas, tais como medicamentos.
1	Leucopenia (menos de 3.000 leucócitos/mm ³). Excluir outras causas, tais como medicamentos.
TOTAL	