

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ANA BEATRIZ UCHÔA VIANA CLAVELÁRIO
EMMANUELLA CAROLINE DE OLIVEIRA CÂMARA
MARIA LUIZA DE PAIVA LIMA

**BIOMARCADORES MOLECULARES PARA A
DETECÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

RECIFE/2023

ANA BEATRIZ UCHÔA VIANA CLAVELÁRIO
EMMANUELLA CAROLINE DE OLIVEIRA CÂMARA
MARIA LUIZA DE PAIVA LIMA

**BIOMARCADORES MOLECULARES PARA A DETECÇÃO DO LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
Biomedicina do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Andriu dos Santos Catena

RECIFE / 2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

C617b Clavelário, Ana Beatriz Uchôa Viana.
Biomarcadores moleculares para a detecção do lúpus eritematoso
sistêmico/ Ana Beatriz Uchôa Viana Clavelário; Emmanuella Caroline de
Oliveira Câmara; Maria Luiza de Paiva Lima. - Recife: O Autor, 2023.
27 p.

Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2023.

Inclui Referências.

1. LES. 2. Biomarcadores. 3. Moleculares. I. Câmara, Emmanuella
Caroline de Oliveira. II. Lima, Maria Luiza de Paiva. III. Centro
Universitário Brasileiro. - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 616-071

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha equipe, na qual exerceu todo o trabalho mesmo com inúmeras dificuldades. Agradeço a Sr. Ruth Viana, minha avó, por estar presente em todos os meus momentos acadêmicos, fico extremamente lisonjeada em saber que estará em mais um. Não poderia esquecer da minha mãe Angela Da Conceição e pai Charleston Viana, por todo o cuidado quando viam minha exaustão, por apoiar meus sonhos e proporcionar de certa forma a realização de mais um, a minha irmã Ruth Neta, que é imensurável descrever o tamanho do meu amor por ela e com certeza faz parte do meu sucesso, ao meu irmão Charleston Filho, que é um exemplo de força e coragem. Agradeço aos docentes que nos ensinaram tudo o que aprendemos e aos orientadores Luiz Maia e Andriu Dos Santos por todo auxílio e dedicação ao trabalho presente.

Ana Beatriz Uchoa Viana Clavelario

Gostaria de agradecer aos meus pais e meus avós, toda a minha jornada acadêmica não seria possível sem o apoio e o apreço que recebi. Agradeço a Deus e a minha equipe por ter me auxiliado a vencer nessa etapa final a quem serei eternamente grata e aos professores por toda a ajuda que recebemos.

Emmanuella Caroline de Oliveira Câmara

Agradeço aos meus pais e a minha avó, sem eles esses quatro anos de graduação não seriam minimamente possíveis. Sou grata especialmente a minha equipe, que pudemos dividir juntas o mesmo sentimento de desafio, e aos professores na caminhada até aqui.

Maria Luiza De Paiva Lima

“Estou entre aqueles que pensam que a ciência tem uma grande beleza”

-Marie Curie.

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença autoimune, crônica e se torna bastante difícil de diagnosticar por ainda não ter a ciência de sua etiologia e por sua vasta gama de patogenicidade fazendo assim com que seu diagnóstico precoce, monitoramento e tratamento obtenham diversos obstáculos. A pesquisa abordará os potenciais biomarcadores moleculares para a detecção da doença e seu monitoramento, principais conceitos, funções e quais fatores deverão ser utilizados para constituir um bom biomarcador molecular para o LES. Diante a pesquisa que foi feita pelo site Pubmed, entende-se que os biomarcadores estão crescendo bastante ao decorrer da ciência sendo encontrados potenciais biomarcadores nos quais se enquadram como detectores, monitores e auxiliares no tratamento do LES como o LY96 que foi considerado um novo biomarcador por seu gene se conectar com o receptor toll-like4 fazendo com que ocorra a resposta lipopolissacarídeo ou o CMTM2 que estão relacionados com os neutrófilos no desenvolvimento do LES, entre diversos biomarcadores citados nesta pesquisa. Os estudos mostram que eles obtiveram resultados promissores sendo visto também que mesmo com o avanço da ciência nessas últimas décadas ainda há uma grande complexidade em conseguir construir um painel genético para o diagnóstico da patologia e que há uma grande necessidade de estudos únicos para cada biomarcador apresentado na qual possam passar da pesquisa in sílica para as próximas etapas, in vitro e in vivo, porém mostram que são potenciais biomarcadores promissores para o Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Palavras-chave: *LES; Biomarcadores; Moleculares.*

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus is a chronic autoimmune disease and is quite difficult to diagnose due to the lack of knowledge of its etiology and its wide range of pathogenicity, making its early diagnosis, monitoring and treatment face several obstacles. This research will address potential molecular biomarkers for the detection and monitoring of the disease, exploring key concepts, functions, and the factors that should be considered in establishing a reliable molecular biomarker for SLE. Based on the research conducted on the Pubmed website, it is evident that biomarkers are rapidly advancing in the field of science, with potential biomarkers identified as detectors, monitors, and aids in the treatment of SLE. For instance, LY96 has been recognized as a novel biomarker because its gene interacts with toll-like receptor 4, triggering the lipopolysaccharide response. Additionally, CMTM2 is associated with neutrophils in the development of SLE, among various other biomarkers mentioned in this study. The studies demonstrate promising results, indicating that despite the scientific advancements in recent decades, there remains a significant complexity in constructing a genetic panel for diagnosing the pathology. There is a substantial need for individual studies for each biomarker, transitioning from in silico research to the subsequent stages, in vitro and in vivo. However, these studies show that these biomarkers hold potential promise for Systemic Lupus Erythematosus.

Keywords: *SLE; Biomarkers; Molecular.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR - American College of Radiology / Faculdade Americana de Radiologia

ANA – Anticorpo antinuclear

anti-dsDNA - Anticorpos anti-DNA fita dupla

circRNA – RNA circular

CLIFT - Crithidia Luciliae indirect immunofluorescence test / Teste de imunofluorescência indireta de Crithidia Luciliae

DEGs - Differentially expressed genes / Genes expressos diferencialmente

DNA - Deoxyribonucleic acid / ácido desoxirribonucleico

DNMTs - DNA methyltransferases / DNA metiltransferase

ELISA - Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay / ensaio de imunoabsorção enzimática

EMA - European Medicines Agency / Agência Europeia de Medicamentos

EULAR – The European Alliance of Associations for Rheumatology / Aliança Europeia de Associações de Reumatologia

FAN - Fator Antinuclear

GSEA - Gene Set Enrichment Analysis / Análise de enriquecimento do conjunto de genes

GWAS - Genome Wide Association Studies / Associação Genômica Ampla

HLA - Human Leucocyte Antigen / Antígeno Leucocitário Humano

lncRNAs - long noncoding RNAs / RNA longo não-codificante

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

MHC - Major Histocompatibility Complex / Complexo principal de histocompatibilidade

mRna – RNA Mensageiro

NRGs – NETs-related genes / Genes relacionados a NETs

PBMCs - Peripheral Blood Mononuclear Cell / Célula Mononuclear do Sangue Periférico

PCR - Polymerase Chain Reaction / Reação em cadeia da polimerase

RNA - Ribonucleic Acid / ácido ribonucleico

SLICC - The Systemic Lupus International Collaborating Clinics / As Clínicas Colaboradoras Internacionais do Lúpus Sistêmico

SNP - Single Nucleotide Polimorphism / Polimorfismo de nucleotídeo único

VHS – Taxa de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo geral	11
2.2 Objetivos específicos	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO	11
3.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico	11
3.1.1 Imunopatologia do Lúpus.....	13
3.2 Genética, monogenética e epigenética do Lúpus	14
3.2.1 Lúpus monogênico.....	14
3.2.2 Epigenética do Lúpus.....	15
3.3 Métodos utilizados para o diagnóstico do LES	16
4 BIOMARCADORES.....	17
4.1 Biomarcadores moleculares	18
4.1.1 Biomarcadores moleculares no Lúpus eritematoso sistêmico	19
5 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	20
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é considerado como uma doença autoimune, crônica e de origem inflamatória, ela possui etiologia desconhecida, e alguns fatores ambientais, hormonais e genéticos podendo influenciar na fisiopatologia da mesma. No Brasil, há a estimativa de cerca 8,7 casos novos de LES a cada 100.000 pessoas, sendo predominante em mulheres com 15 a 45 anos. (SANTOS, 2022).

Há diversos fatores mundialmente apontados por cientistas, entre eles, a presença dos genes HLA-DR2 ou DR-3, a semelhança estrutural molecular entre vírus e os elementos do corpo podendo causar reações cruzadas. Por sua vez, LES detém finitas gamas de manifestações clínicas, que podem ser caracterizadas como uma doença grave e multifatorial (NAZARÉ, 2021).

Por ser uma doença ainda bastante enigmática respectivamente por suas variadas manifestações patológicas, faz com que a descoberta precoce tenha diversos obstáculos. Os critérios de diagnóstico se baseiam no conjunto de sintomas e sinais juntamente com exames laboratoriais, como o método de ELISA e PCR, ainda assim tem-se a existência de critérios que classificam a doença. Essa ferramenta serve como um auxílio para identificação, umas delas são os *European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) / ACR 2019* (MAIDHOF; HILAS, 2012; ARINGER; PETRI, 2020).

Diante da atual situação que em que se encontra a doença e os avanços na ciência, um dos métodos de diagnóstico na qual são usados estão os biomarcadores, que são viáveis tanto para a personalização de remédios quanto para cuidar da saúde em diversos aspectos. São criados a partir da resposta do organismo as várias doenças ou quando há um órgão combatendo uma doença (GODFREY et al., 2021).

Para usar os biomarcadores nas aplicações clínicas deve depender da sua eficácia para diagnosticar uma doença, estabelecer a doença e uma seleção para tratá-la. (ANTONIOU et al., 2019).

Segundo Oliveira et al., (2021) biomarcadores moleculares são características moleculares vindo de segmentos, seja qual for, de DNA podendo ser expressos ou não, na qual origina-se da herança genética passada e que se diferem dos indivíduos entre si, eles podem surgir de diferentes técnicas onde cada um tem seu próprio método estratégico para a detecção das variedades gênicas, essas assimetrias

podem ser: níveis de polimorfismo, grandeza de genoma, individualização do locus, reprodutibilidade, existência técnica e custo.

Hodiernamente o teste mais aceito para diagnóstico, classificação da enfermidade e o desempenho da doença são os anticorpos anucleares mais conhecidos como ANAs, porém, mesmo com todo o crescimento tecnológico para melhor avaliação, questões sérias como a baixa especificidade, a expressão imune, missão dos biomarcadores ANAs ao painel clínico, entres os demais ainda estão recorrentes e sem uma resolução (PISETSKY et al, 2019).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Abordar pesquisas nas quais mostrem os potenciais biomarcadores moleculares para a detecção do Lúpus Eritematoso Sistêmico.

2.2 Objetivos específicos

- Evidenciar a importância dos biomarcadores moleculares para o diagnóstico do LES.
- Abordar os biomarcadores moleculares com seus benefícios e desvantagens.
- Transparecer biomarcadores patogênicos e auxiliares no tratamento.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O LES mostra-se bastante antigo, já que Hipócrates a descrevia aos meados de 400 a.c, ele afirmava como uma doença bastante grave que gerava lesões em várias partes do corpo, mais especificamente erosões com ênfase na face, por tanto o filosofo e também cientista decidiu chamá-lo de Herpes esthimeonos, além disso há provas em que antigamente as pessoas associavam as erosões com mordidas de

lobos, sendo assim denominando a enfermidade como lúpus, que em latim significa lobo (SANDRI et al., 2019).

Uma doença autoimune na qual ainda não se descobriu sua etiologia nem sua cura ainda, pois ela possui diversos tipos de manifestações como formas crônicas, inflamatórias, genéticas e até mesmo multifatoriais. Ao decorrer dos anos o número de pessoas com LES vem aumentando e supostamente cerca de 5 milhões de cidadãos em todo o mundo são diagnosticados com o patógeno, sendo importante informar que 90% são mulheres entre 15 e 45 anos, ou seja, há relação com o cromossomo X (SOUZA et al., 2020).

Sua manifestação se dá a partir do sistema imune, fazendo com que os anticorpos ataquem o próprio indivíduo, e isso ocorre por conta de um lapso na tolerância, chegando a causar diversos tipos de danos tais quais contusões nos rins, pulmões, tecidos e principalmente na pele. Após estudos, verifica-se que no Brasil os principais estados na qual há internação de pacientes com lúpus estão em São Paulo, Minas Gerais e Distrito Federal (FILHO et al., 2021).

LES pode originar-se em diversos fatores, como fator hormonal, ambiental, genético, decorrência de alguma contaminação viral ou bacteriana, porém, as pesquisas atuais se concentram em parâmetros dos fatores ambientais e genéticos. As pesquisas genéticas identificaram diversos loci de suscetibilidade, no qual inclui-se alelos no MHC, interferon e diversos outros do sistema imunológico inato e adaptativo como vias de complemento. Mostram-se também que as principais manifestações são em crianças, mostrando que a patologia tem relação com a idade na qual será iniciado os primeiros sintomas clínicos, podendo assim dizer, que fatores genéticos possuem interações mais brandas em adultos (HANANE et al., 2023).

Além das dificuldades com a doença, vem junto acarretando diversos outros aspectos da vida do enfermo, problemas como dano ao psicológico, perda da estabilidade financeira, bem-estar pessoal e social, em maior parte das situações é necessário a saída do ambiente de trabalho para cuidado próprio. De acordo com Medical Outcomes Study Short Form-36, diversas pesquisas mostram que dano aos órgãos causam consequências negativas emocionalmente, socialmente e predominantemente físicas, pacientes relatam que há anulação da vivacidade por conta dos efeitos causados no seu cotidiano (LYNNE et al., 2023).

Estima-se que em diferentes países o LES varia entre 1 e 22 casos a cada 100.000 cidadãos por ano, tendo a variância de 7 e 160 casos a cada 100.000 pessoas

por ano, já no Brasil a estimativa é de 8,7/100.000. Como é uma doença difícil de diagnosticar cerca de 10% a 20% são diagnosticados na infância, porém há uma dificuldade grande para diagnosticar precocemente pois os sintomas geralmente aparecem de forma tardia em relação ao tempo de enfermidade (SANTOS et al., 2022)

3.1.1 Imunopatologia do Lúpus

Como ressaltado anteriormente, o LES trata-se de uma doença na qual ainda há muitas dúvidas sobre qual seja sua origem de inércia, porém sabe-se que se trata, principalmente, de um contato com a genética, mudanças genômicas da epigenética e fatores ambientais. Pode-se descrever como um desequilíbrio entre as células apoptóticas juntamente com a má eliminação de seu material na qual terá esse efeito devido à baixa ou aumento da depuração (ELLIOTT et al., 2020).

Resulta no processo apoptótico exacerbada dos autoantígenos nucleares podendo ser geradas através da luz ultravioleta, expressões virais latentes, morte dos neutrófilos, ativação celular e as micropartículas derivadas das plaquetas, fazendo com que seus autoantígenos associados ao Lúpus sejam enviados para a superfície da célula apoptótica podendo incluir os nucleossomos (RENAUDINEAU et al., 2023).

A fisiopatologia do LES é composta por cerca de três etapas, a primeira consiste em acumular uma grande quantidade de células dendríticas com o autoanticorpo em sua superfície celular, ela é responsável pelo apoptose celular e ativação celular incluindo as plaquetas, em questões genéticos e utilizando autoanticorpos para causar complexos imunes (BARTUREN et al., 2021).

Em segundo lugar, células que apresentam os antígenos serão hiper ativadas para produzir um alto nível de interferon (IFN)-alfa, na qual resulta na desregulação da imunologia e da genética que envolve o receptor Toll like (TLR)7 no cromossomo X. Normalmente, a apresentação exagerada dos autoanticorpos devido a via de chaperona HSPA8/HSC70 estará também hiper ativada. A terceira e última etapa consiste em uma resposta imune extra folicular vinda por inflamação, um resultado danificado das células T e B (ARLEEVSKAYA et al., 2020; BETTACCHIOLI et al., 2021).

3. 2 Genética, monogenética e epigenética do Lúpus

Atualmente os estudos da genética do Lúpus vem crescendo bastante por se tratar de um dos principais fatores de percussão da patologia. Segundo pesquisas, a patologia mostra-se bastante entrelaçada com o primeiro grau de parentesco e sua probabilidade de ter Lúpus, mostrando entre irmão um padrão da herança genética. Além disso, estudos na associação genômica ampla (GWAS) realizaram para encontrar novos loci associados a heterogeneidade do Lúpus (DING et al., 2021).

De acordo com Putra Gofur et al (2021) a semelhança do LES em gêmeos idênticos varia entre 25-50% e em gêmeos dizigóticos chega a cerca de 5%.

Já outros estudos envolvendo a população mostram um haplótipo positivo associado aos genes HLA no Lúpus especificamente os HLA-DR3; DR9; DR15; DQA1*0101 e associados a nefrite lúpica os DQA1*0101; DR3 e DR15. Também foram achados os haplótipos referentes a proteção que são os HLA-DR4; DR11 e DR14 (LEVER et al., 2020).

Com essas pesquisas populacionais, pode-se ter uma melhoria do entendimento e abordagens auxiliando na sua compreensão. Diante disso não podemos deixar de lado também os genes não-HLA pois tiveram sim seu peso diante das pesquisas, mostrando que os genes PTPN2; STAT4; RUNX e SLC combatível com a suscetibilidade do Lúpus (DOSTANKO et al., 2022).

Relataram também níveis de polimorfismos em diferentes regiões do mundo, como os TRL 5 e 9 estão associados em um grande número de nefrite e Lúpus em pessoas egípcias, ou análise do SNP em citocinas sendo elas as IL-1B; IL-17 e IL-10 correlacionados a origem da patogenicidade em indianos e na população brasileira foi encontrado polimorfismo no DNMT3B, a enzima necessária para metilação do DNA na qual foi mostrado uma relação existente com o nível da doença (AKHIL et al., 2023).

3. 2. 1 Lúpus monogênico

A monogenética também está bastante entrelaçada com o Lúpus, evidentemente de uma forma rara, porém não deixa de ser importante os achados, como estudos por exemplo, na qual mostram que esses defeitos em um único gene estão correlacionados com a doença de forma hereditária, precoce e com as

características clínicas bastante evidentes. Geralmente achados com deficiência no gene C1q (AKBAR et al., 2020)

Pesquisas mostram que a proteína C1QTNF4 quando sofre mutação p.His198Gln causa um aumento do risco de adquirir LES em iranianos (PAKZAD et al., 2020).

Já outro estudo mostra que a deficiência no DNASE1L3 também encontrada de forma rara está relacionada com pacientes pediátricos na qual sofrem de lesões cutâneas, hemoptise e problemas nefrológicos diagnosticadas com Lúpus (KISLA EKINCI et al., 2021).

Segundo Liphaus et al., (2019) pode-se acrescentar o Lúpus e sua patologia com a irregularidade de LRBA podendo causar incorreções vagarosas em sua regulação como a imunologia levando a síndromes gravíssimas.

3. 2. 2 Epigenética do Lúpus

A epigenética afeta de uma forma bastante interessante já que tenta ser o mais superficial possível, uma vez afetando a transcrição de tal forma sem afetar diretamente a sequência subjacente. Hordineiramente as pesquisas estão sendo voltadas para a metilação do DNA, mudanças na pós-tradução de histonas e RNAs não codificantes, pois eles são capazes de mostrar a acessibilidade do DNA. Sendo assim associando a epigenética ao Lúpus (CHARRAS et al., 2021).

Foi descoberto que histonas podem ocorrer modificações através das acetilações de metilação, transferase, citrulinação, fosforilação entre outras, com ênfase no estudo da acetilação de metilação. As histonas desacetilase e tranferase possuem o poder de catalisar a adição ou redução do acetil na lisina da mesma, a acetilação fazendo com que a estrutura seja relaxada, com menor carga elétrica entre ela e o DNA e desacetilação comprimindo a cromatina para causar uma anulação gênica (TSAI et al., 2020).

Segundo So et al., (2021) os miRs estão como principais reguladores epigenéticos na busca pelo diagnostico do Lúpus nefrite, mostrando sua patogenicidade como já evidenciado com modulações de células imunes e com a via inflamatória sistêmica, mas também por participar no nível de tecido renal e no exossomo urinário.

A desregulação das células T podem ser também um fator responsável pela epigenética, através da metilação do DNA, modificações de histonas e de microRNA. Com a metilção responsável pelo silencio gênico e regulado por enzimas DNA metiltransferase e as proteínas de ligação como metil CpG, na qual serve para auxiliar a histona desacetilase (HEDRICH et al., 2017; LIAO et al., 2017; DENG et al., 2019).

Foi evidenciado que algumas aparições do LES sendo relacionado com a hipo e hipermetilação, como foi observado nas células T virgens, responsáveis pelos danos cutâneos entre outros, de forma mais geral, também pode-se relatar uma hipometilação vindo do interferon e foram achados 64 locis do mesmo nas células T CD4 virgens em pacientes com nefrite relacionado ao Lúpus, já na hipermetilação pode dizer-se que ela está responsável pela biossíntese de folato e via pentose fosfato (PAREDES et al., 2021).

A metilação tanto do DNA quanto dos miRNAs e a interação entre si mostram que estão relacionados ao LES. Diversos miRNAs entre eles os miR-21, 148 e 126 mostram-se na doença interferindo a metilação do DNA com objetivo nos DNMTs ou sinalizaçãp da metilação do DNA. Foi observa-se também que uns miRNAs estão relacionados com hipometilação do DNA do LES, porém são necessárias mais investigações sobre o processo (DAI et al., 2021).

3. 3 Métodos utilizados para o diagnóstico do LES

Embora os desafios para o diagnóstico do LES sejam bastante evidentes, a associação EULAR, ACR e SLICC desenvolveram critérios para chegar no mais perto do prognóstico da patologia (GHIGGERI et al., 2019).

Segundo o Ministério da Saúde, o ACR pode classificar um paciente com LES a partir de no mínimo 4 critérios dos 11 utilizados, já os do EULAR/ ACR dever estar nos meados dos 10 ou mais juntamente com a positividade do FAN 1:80 e SLICC que são acumulativos e devem atender no mínimo 4 dos critérios sendo pelo menos um clínico, imunológico, biópsia renal com FAN 1:80 ou anti-dsDNA.

Foram adotados diversos testes e critérios para chegar em um possível diagnóstico do LES, de acordo com EULAR e ACR são 11 critérios utilizados baseando-se nas especificidades e sensibilidades das amostras juntamente com

sintomas clínicos sendo ao todo 7 testes clínicos e 3 imunológicos, tendo hierarquia dentre eles (INFANTINO et al., 2022).

O ANA está sendo utilizado como ferramenta obrigatória tendo sensibilidade de 98% de 1:80, podendo utilizar imunoensaios quando não encontrado acesso ao material necessário. Dos 3 testes imunológicos, pelo menos dois devem conter autoanticorpos para o diagnóstico do Lúpus os principais anticorpos possuem uma pontuação equivalente a 7 e os restantes ficam com apenas 2 pontos. Por se tratar de um teste na qual encontra-se diversos tipos de anticorpos foi necessário um procedimento com sua especificidade altíssima para seu controle (AGMON-LEVIN., 2014; LEUCHTEN et al., 2018).

Porém essas técnicas são utilizadas apenas em testes do tipo crithidia luciliae teste de imunofluorescência indireta e ensaios de Farr sendo o CLIFT usado para a confirmação do segundo nível e o Farr sendo quase extinto por clínicas por apresentar barreiras com uso do dsDNA radiomarcado (DAMOISEAUX et al., 2014).

Os critérios utilizados para a utilização dos autoanticorpos têm especificidade de 90% ou mais, pelo menos em grande parte deles. Os anti-dsDNA são os de maior pontuação com 6 pontos na média, pesquisas recentes mostram que sua sensibilidade de 75,6% e especificidade de 93,7% foi utilizado como um critério novo no EULAR/ACR e ao comparar com os anos anteriores, houve um grande aumento (ARINGER et al., 2016; SCHMAJUK et al., 2018; TEDESCHI et al., 2018; ARINGER et al., 2019; ARINGER et al., 2021).

4 BIOMARCADORES

Biomarcadores a pesar de serem muito utilizados ainda não tem uma definição absoluta, um exemplo é a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) que caracteriza um biomarcador como qualquer característica morfológica ou molecular biológica vindo de algum fluido biológico, tecido para determinar diagnóstico de doenças tanto animal quanto humana, já glossário de biomarkers, Endpoints e diversas ferramentas (BEST) um biomarcador é o indicativo de que há equilíbrio biológico do nosso corpo, doenças ou se necessário intervir com medidas terapêuticas (GROMOVA et al., 2020).

Por existir uma devasta gama de possibilidades para o uso de um biomarcador, não é de surpreender-se com o desejo crescente para encontrar novos tipos, seu uso

se faz tão necessário para a detecção de diversas patologias clínicas, auxiliando com um diagnóstico precoce de doenças gravíssimas, quanto para medir o grau da evolução da doença e seu melhor meio de tratamento (WU et al., 2017).

Atualmente ainda se questiona o que seria um biomarcador ideal, segundo pesquisas, achá-los aparenta ser mais difícil do que se imagina, maior parte deles nem passam da primeira fase de teste, sendo assim descartados. Ao analisar-se um, o ponto primordial para a partida é ver seu valor e potencial para o diagnóstico, ele precisa apresentar uma especificidade e sensibilidade dentro de padrões aceitáveis para a alta gama de pacientes, logo em seguida é necessário observar se o mesmo apresenta parâmetros nos quais irá complementar teste já existentes (YU et al., 2021).

Após etapas anteriores, deve-se atentar-se a alcançabilidade, custo-benefício, a aptidão do ensaio e fácil entendimento sobre os resultados. Por último, ele deve manifestar uma utilidade para o médico na qual solicitou, auxiliando no processo de tratamento ou na observação da patologia ao decorrer do tempo, ele também pode ser utilizado para os descartes de suspeitas (FRANGOIANNIS, 2012).

4.1 Biomarcadores moleculares

Os biomarcadores moleculares podem ter diversos tipos das quais genes, RNAs, proteínas e metabólicos, tudo dependerá dos seus papéis no diagnóstico, na prevenção ou no tratamento. Caracteriza-se um biomarcador molecular como toda molécula biológica na qual podem ser sanguíneas, tecidos e fluidos que determina se há algum desequilíbrio na saúde de um paciente. Pode-se também ser manejados em prevenções e tratamento da doença. Existem dois tipos bastante conhecidos para encontrar genes expressos diferencialmente (DEGs) que são DESeq2 e bordaR, eles vão agir a partir do sequenciamento de RNA. Esse método possibilitou o achado de vários genes expressos para apenas uma doença, porém na visão clínica a quantidade deve ser pequena (TANG et al., 2022).

Para desenvolver um biomarcador molecular é necessário um punhado de passos nas quais se tornam extremamente importante, como o método de pesquisa simples que envolve a seleção de recursos, selecionar dados com vasta gama de variáveis até formar uma ou mais classes, ou a extração de recursos, que tem como seu objetivo descartar recursos das quais não são importantes para a espécie do

biomarcador. Geralmente os métodos são realizados em computadores para sua estatística automática com os algoritmos para a variação dos dados (LIU et al., 2013).

A variação dos dados consiste em pegar o subconjunto com uma determinada base de dados na qual será feita uma tabela para as amostras com suas devidas características categóricas como sexo do paciente ou local da lesão, numérica com o nível do biomarcador ou idade e ao juntar essas informações elas irão tornar-se variáveis independentes dos subconjuntos, e a patologia será sua variável dependente e assim poder começar os ensaios. Por tanto as técnicas de pesquisa simples, basicamente serve para a seleção de recursos, testes de diferentes modelos e a validação para a sua generalização (TORRES et al., 2019).

4.1.1 Biomarcadores moleculares no Lúpus eritematoso sistêmico

O método convencional para o diagnóstico do LES vem com um conjunto de caracteres clínicos e laboratoriais. Entre os biomarcadores mais utilizados estão os ANAs, anticorpos anti-smith, anticorpos para DNA fita dupla (anti-dsDNA) e alguns níveis dos componentes de complemento C3, C4 e CH50 (ARDOIN e JARJOUR, 2021).

O ANA serve como um marcador clínico clássico para a detecção e triagem de alto anticorpos no LES, porém a sensibilidade e especificidade do mesmo não são satisfatórias. Em contrapartida, componentes do complemento, e os níveis de anticorpos anti-dsDNA tem valores diagnósticos, prognósticos e preditivo para o LES, antes dos sinais clínicos da doença (TAN; BABY; ZHOU e WU., 2022).

O ANA foi descoberto a partir de uma casualidade em um exame de medula óssea, porém ela pode ser encontrada em outros fluidos biológicos como no sangue. Seu estudo começou pela caracterização dos efeitos das células LE que é retratado pelas relações do núcleo celular e células fagocitárias logo em seguida da opsonização do núcleo pelos anticorpos e o complemento. É um processo difícil tanto para realizar quanto padronizar, por tanto se torna um procedimento limitado nos laboratórios. Atualmente, para a facilitação dos exames, é utilizado o ensaio imunofluorescência indireta (IFA) (PISETSKY, 2020).

São necessárias mais pesquisas para o controle de novos biomarcadores moleculares no diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico, para assim, poder

encontrar novas possibilidades de diagnóstico clínico e assim utilizar no rastreio da patologia (KONG et al., 2019).

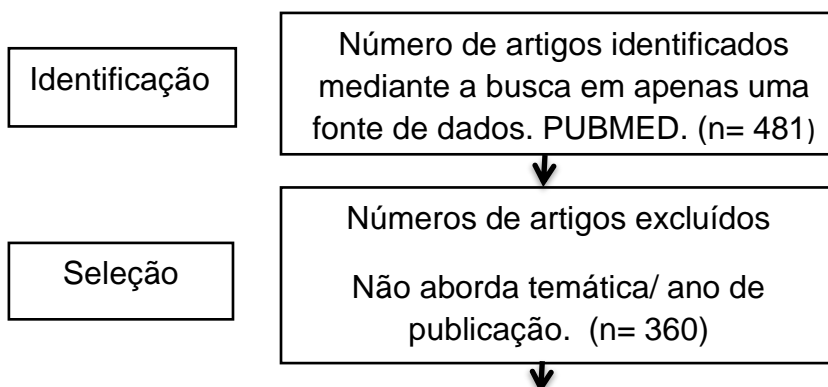
5 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

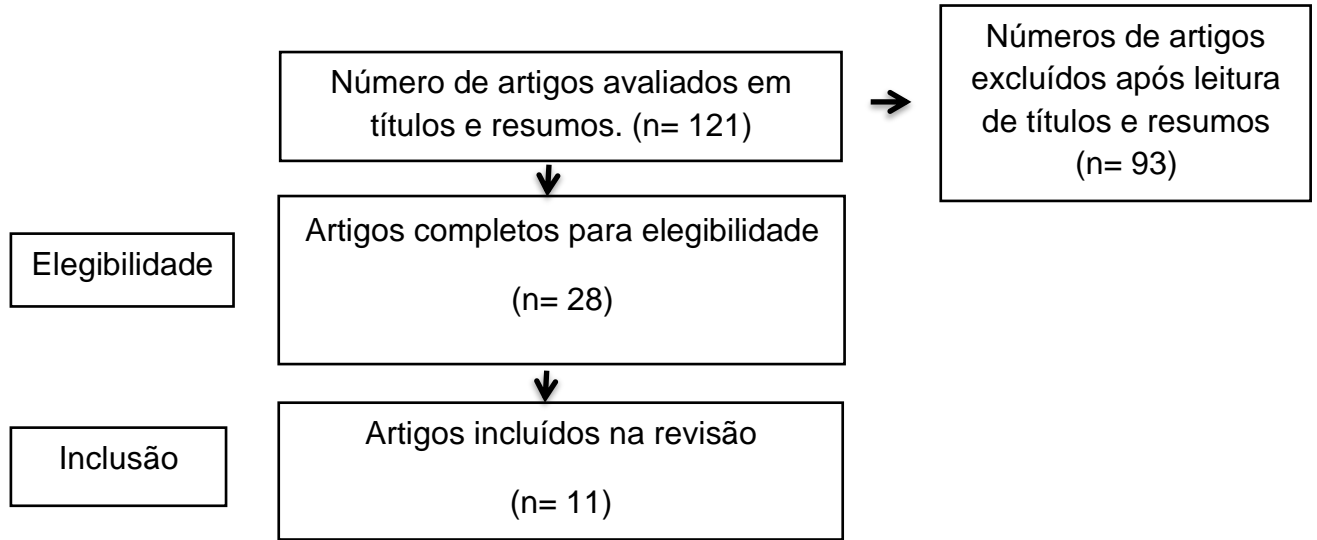
Este trabalho se refere a uma pesquisa do tipo revisão integrativa da literatura, qualitativa, feita por uma revisão bibliográfica extensa se baseando em artigos científicos do site *National Library of Medicine* (PubMed) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). As pesquisas ocorreram entre os meses de março e outubro de 2023, utilizando-se de expressões e palavras chaves como: “*Systemic Lupus Erythematosus*”, “*Molecular biomarkers*” e “*Diagnosis*”, utilizando o marcador booleano *AND*.

Foi definido o período de 5 anos de publicação para encontrar conteúdos mais atuais sobre o tema. Os artigos foram disponibilizados em português e inglês. No critério de exclusão, foram descartados materiais na qual não teriam relação direta com o tema e artigos pagos. Após término das buscas, os artigos que foram incluídos e excluídos foram analisados e descritos. Foi feita uma tabela com tópicos compostos por: título, nome do autor, ano de publicação e principais resultados obtidos. Cada dado obtido foi analisado e os artigos escolhidos foram descritos nos resultados e discursões.

Fluxograma a seguir mostram o processo de avaliação dos artigos para a composição integrativa mostrando os critérios de exclusão citado anteriormente.

FIGURA 1: processo de seleção dos artigos.





6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro a seguir apresentará a descrição de 11 artigos científicos, analisados e selecionados a partir da apresentação dos Biomarcadores moleculares e potenciais biomarcadores moleculares para detecção do Lúpus Eritematoso Sistêmico, nele apresentará os autores juntamente com o ano de publicação, Título dos artigos, objetivos das pesquisas selecionadas e seus resultados de forma breve e objetiva.

QUADRO 1- Pesquisa baseada em análises para o diagnóstico do LES.

Autor/ano	Título	Objetivo	Resultado
ZHAO <i>et al.</i> , 2022	Circular RNA circLOC10192857 0 suppresses systemic lupus erythematosus progression by targeting the miR-150-5p/c-myb axis.	Analisar perfis de circRNA que foram expressos em PBMCs (célula mononuclear do sangue periférico) dos pacientes portadores do LES para investigar o circLO101928570.	Níveis de circLOC101928570 foram regulados negativamente de forma significativa no LES sendo evidenciada a relação com o índice de atividade da doença.
WEI <i>et al.</i> , 2022	Identification of Key Biomarkers in Systemic Lupus	Analisar o sangue total ou células imunes de pacientes com LES e identificar novos	Foi feita a identificação de 93 genes de biomarcadores,

	Erythematosus by a Multi-Cohort Analysis	biomarcadores para o diagnóstico.	onde 5 deles foram expressos de forma significativa e diferencial no LES.
BRUSCHI <i>et al.</i> , 2021.	Serum IgG2 antibody multi-composition in systemic lupus erythematosus and in lupus nephritis (Part 2): prospective study	Procurou mostrar se anticorpos anti-ENO1 e anti-H2A IgG2 identificam assinaturas específicas de LN em pacientes com resultados clínicos possivelmente diferentes em uma abordagem cruzada	Anti-ENO1 e anti-H2A tiveram associação com a elevação de proteinúria e coma taxa de filtração glomerular estimada reduzida em comparação ao anti-dsDNA.
ZHOU <i>et al.</i> , 2021.	miR-183-5p Is a Potential Molecular Marker of Systemic Lupus Erythematosus	Identificação de biomarcadores precisos de miRNA para diagnóstico e monitoramento do LES	Mostrando o aumento de miR-183-5p e diminuição de miR-374b-3p que foram validados por qPCR, ambos apresentando um bom desempenho em relação ao diagnóstico do LES.
SOSA-HERNANDEZ <i>et al.</i> , 2022.	CD11c ⁺ T-bet ⁺ CD21 ^{hi} B cells are negatively associated with renal impairment in Systemic Lupus Erythematosus and act as a marker for Nephritis Remission.	Analisar moléculas na qual define as subpopulações ABCs (CD11c, T-bet e CD21) através da citometria de fluxo das amostras de sangue dos pacientes com lúpus apresentando LN ou não.	Alta expressão de CD21 define CD11c diferente indicando que o subconjunto de células B é escasso em pacientes com LN e o CD21 tem correlação com sintomas clínicos e características laboratoriais da patologia

GUO <i>et al.</i> , 2019	Hsa_circ_0000479 as a Novel Diagnostic Biomarker of Systemic Lupus Erythematosus.	O objetivo foi analisar as hipóteses dos circRNAs expressos de forma diferencial na qual podem estar relacionados a progressão de LES e apresentar um novo biomarcador em potencial.	Hsa_circ_0000479 foi regulado positivamente em PBMCs em pacientes com LES comparando com HCs além do aumento da diferença entre pacientes com LES com HC e AR.
SUN <i>et al.</i> , 2019.	Anti-GAPDH autoantibody is associated with increased disease activity and intracranial pressure in systemic lupus erythematosus.	Apontar os níveis séricos de autoanticorpos anti-GAPDH em pacientes diagnosticados com LES para a investigação do estado clínico dos autoanticorpos anti-GAPDH.	47% dos pacientes com LES apresentaram a prevalência de autoanticorpos anti-GAPDH. Características clínicas e laboratoriais, sendo positivamente correlacionados com SLEDAI-2K, VHS, IgG e IgM, podendo assim agir como um indicador da doença.
CHEN <i>et al.</i> , 2021.	UPLC-MS/MS-based plasma lipidomics reveal a distinctive signature in systemic lupus erythematosus patients.	Aplicar cromatografia líquida de ultra-eficiência acoplada à espectrometria de massas em tandem para caracterizar o perfil lipidômico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e explorar as vias patogênicas subjacentes usando a abordagem lipidômica.	Foram encontrados três biomarcadores lipídicos moleculares: PC (18:3-18:1), PE (20:3-18:0), PE (16:0-20:4) indicando que eles podem atuar como uma ferramenta eficiente e precisa de diagnóstico

			precoce do LES;
LI <i>et al.</i> , 2023.	Identification of biomarkers and molecular clusters related to NETs in systemic lupus erythematosus.	Explorar as peculiaridades moleculares dos genes que são associados aos NETs (NGRS) no LES, com fundamentos na análise bioinformática para descobrir biomarcadores que sejam confiáveis.	Após a exploração das características moleculares dos NRGs no LES, foram identificados três clustres e três biomarcadores com potencial de diagnóstico e controle, sendo eles: HMGB1, ITGB2 e CREB5.
LI <i>et al.</i> , 2022.	Identification of biomarkers related to neutrophils and two molecular subtypes of systemic lupus erythematosus.	realizar a identificação de biomarcadores neutrófilos e divisão de subtipos moleculares no LES.	Foram encontrados 8 genes que podem ser possíveis biomarcadores, sendo eles: CMTM2, FOS, PIK3CB, SOS2, TLR4, IL18R1, CMTM6 e FPR1.
CHENG <i>et al.</i> , 2021.	Novel long non-coding RNA expression profile of peripheral blood monocellular cells reveals potential biomarkers and regulatory mechanisms in systemic lupus erythematosus.	Buscar novos lncRNAs em células mononucleares do sangue periférico em pacientes diagnosticados com LES.	O biomarcador lncRNA NONHSAT1010 22.2 foi regulado negativamente de forma significativa sendo relacionado a gravidade e atividade do

			LES nos pacientes, tendo um valor significativo no diagnóstico.
--	--	--	---

Fonte: autores (2023).

Foi feita uma tabela para sinalizar os principais biomarcadores encontrados na pesquisa mostrando seus nomes, metodologia, amostra utilizadas e sua afinidade a doença.

TABELA 1- Principais Biomarcadores para o Diagnóstico e monitoramento do LES.

Biomarcadores	Metodologia	Amostra	Conclusão	Autores
IFI27	Análise de multicoorte	Sangue total	Regulação + comp. Controle	(WEI et al.,2022).
IFI44L	Análise de multicoorte	Sangue total	Regulação + comp. Controle.	(WEI et al., 2022).
ANXA3	Análise de multicoorte	Sangue total	Regulação + comp. Controle.	(WEI et al., 2022).
ABCB1	Análise de multicoorte	Sangue total	Regulação + comp. Controle.	(WEI et al.,2022).
LY96	Análise de multicoorte	Sangue total	Novo Biomarcador p/ LES.	(WEI et al., 2022).
anti- ENO1	Análise de multicoorte	Sangue total	Alta/ baixa 90% dos pacientes. 68% e 73% em paciente com Proteinúria >0,3g/dia e 3,5g/dia.	(BRUSCHI et al.,2021).
Anti- GAPDH	Elisa indireta	Sangue total	Prevalentes em 47% pacientes. Correlação do aumento de pres. intracraniana associada ao VHS e Igg séricos.	(SUN et al., 2019).
CD21	Citometria de fluxo	Sangue total	Maior correlação com níveis complemento C3 C4 E filtração Glomerular	(SOSA-HERNANDEZ et al., 2022).
circLOC...	RNA-seq e qRT-PCR	Sangue total	Esponja miR-150-5p moldando a resposta imuno inflamatória da via c-myb/IL2RA. Regula (-) A apoptose cel. E ascendência na regulação da expressão de IL2RA em subconjunto de cel. T do LES.	(ZHAO et al., 2022).
CMTM2	microarray	Sangue total	Relacionados com os neutrófilos e metilação no desenvolvimento do LES.	(LI et al., 2022).

FOS	microarray	Sangue total	Relacionados com os neutrófilos e metilação no desenvolvimento do LES.	(LI et al., 2022).
PIK3CB	microarray	Sangue total	Relacionados com os neutrófilos e metilação no desenvolvimento do LES.	(LI et al., 2022).
SOS2	microarray	Sangue total	Relacionados com os neutrófilos e metilação no desenvolvimento do LES.	(LI et al., 2022).
TLR4	microarray	Sangue total	Relacionados com os neutrófilos e metilação no desenvolvimento do LES.	(LI et al., 2022).
IL18R1	microarray	Sangue total	Relacionados com os neutrófilos e metilação no desenvolvimento do LES.	(LI et al., 2022).
CMTM6	microarray	Sangue total	Relacionados com os neutrófilos e metilação no desenvolvimento do LES.	(LI et al., 2022).
FPR1	microarray	Sangue total	Relacionados com os neutrófilos e metilação no desenvolvimento do LES.	(LI et al., 2022).
HMGB1	microarray	Sangue total	Carac. mol. Dos genes relacionados aos NETs (NRGs)	(LI et al., 2023).
ITGB2	microarray	Sangue total	Carac. mol. Dos genes relacionados aos NETs (NRGs)	(LI et al., 2023).
CRB5	microarray	Sangue total	Carac. mol. Dos genes relacionados aos NETs (NRGs)	(LI et al., 2023).

Fontes: autores (2023).

Segundo Wei et al., (2022) foram identificados 5 biomarcadores para o LES, sendo eles: IFI27, ABCB1, ANXA3, IFI44L e LY96, o polimorfismo do gene ABCB1 pode ser associado clinicamente ao LES e a glicoproteína P codificada pelo mesmo é considerada uma bomba de efluxo de drogas dependentes de energia na qual foi encontrada em doenças autoimunes, incluindo o Lúpus. Os IFI27, IFI44L e ANXA3 estão afiliados a genes instigados por interferon bem expresso e o LY96 são novos marcadores para LES, na qual, proteínas se ligam aos receptores t d-like 4. Através de nove conjuntos de dados com vários tipos de amostras de sangue, pode-se sugerir que esses genes sirvam como biomarcadores clínicos reais para o diagnóstico do LES.

Foi encontrado dois MIRs, MIR374B-3p e MIR-183-5p como potenciais marcadores por mostrar associações positivas com SLEDAI e anticorpos anti-dsDNA, porém mais estudos serão necessários para confirmação (ZHOU et al., 2021).

Aparentemente expressões circRNA e mRNA PBMCS de pacientes com Lúpus que a partir de avaliações foi restringido a 15 candidatos, identificando o

hsa_circ_0000479 como um potencial biomarcador molecular podendo ajudar até em sua patogênese, mais pesquisas são essenciais para o estudo (GUO et al., 2019).

O artigo mostra um estudo do padrão lipídico para encontrar biomarcadores do LES, encontrando alterações principalmente no metabolismo fosfolipídico, esfingolipídios e de TGs. Julgasse que esfingolipídios poderão ser promissores na produção de novas terapias para o LES e os lipídeos podem ser biomarcadores promissores para o diagnóstico precoce, prognóstico e tratamento além de mostrar disfuncionalidades no metabolismo TGs. (CHEN et al., 2021).

Segundo Bruschi et al., (2021) seus estudos mostram que biomarcadores específicos podem dar diagnósticos precoces do LES. Nessa pesquisa observou-se os níveis de IgG no sangue de pacientes com NL recém diagnosticados, pacientes com LES e controles saudáveis. Os pacientes com altos níveis de IGG² ANTI-ENO1 possuem uma quantidade maior de formas na remissão da proteinúria e TFG_e (taxa estimada de filtração glomerular) alta ou baixa em 90% dos pacientes. A criação de um autoanticorpo contra a enolase e a troca dos isótopos que levam o IGG² a um desenvolvimento de conceitos não explorados em relação da patogenicidade da NL. O conjunto de todos esses critérios mostram como podem ter a realização de abordagens personalizadas de forma eficiente.

Após examinar os níveis séricos dos autoanticorpos ANTI-GAPDH usando o método ELISA indireto para a comparação com o LES concluíram que ele aumentava em ambos os grupos dos pacientes, com 47% de prevalência em pacientes com LES sendo mais prevalente em pacientes com manifestações neuropsiquiátricas, associando também a gravidade da doença e tendo correlação principal com o aumento de pressão intracraniana associada ao aumento de taxas de VHS e IgG séricos, fazendo que futuramente ele possa se tornar um indício dos danos aos tecidos cerebrais nas práticas clínicas (SUN et al., 2019).

Encontraram diversos lncRNAs na qual estavam expressos de formas distintas em PBMCS do sangue periférico de pessoas com LES. A partir da bioinformática, foi analisado que o lncRNANÃOHSAT101022.2 está de forma negativa em pacientes, também relacionado com a gravidade da patologia. A proposta é que o mesmo pode traduzir de melhor forma o sinal β 2-AR regulando assim o cisLMBRP2, na qual intervêm células NK a compor grandes níveis de IFN- γ acentuando o Lúpus Eritematoso Sistêmico (CHENG et al., 2021).

A pesquisa de análise molecular com sangue periférico através da citometria de fluxo analisando células B onde confirmou-se que houve um aumento na frequência dos ABCs no NL, porém não são um fator de patogênese como os CD21, que podem usar como fator de prognóstico, já que os números estão relacionados com a menor atividade do LES, maior correlação com os níveis de complemento (C3/C4) e filtração glomerular. Foi descoberto também que ambos podem ser utilizados para avaliar a terapia no NL. Concluindo que a patogenicidade e a funcionalidade do CD21 e seu desempenho no NL deve ser estudado, já que podem apresentar um subconjunto diferente dos ABCs já estudados (SOSA-HERNÁNDEZ et al., 2022).

Zhao et al., (2022) rastrearam um circRNA o circLOC101928570 sendo regulado negativamente segundo os resultados analisado por RNA-seq e qRT-PCR utilizando sangue periférico. Ele foi o primeiro a providenciar provas da qual a expressão circLOC101928570 teve uma correlação com a atividade da doença nos pacientes diagnosticados com Lúpus. Mostrando também que o mesmo atuou como esponja miR-150-5p moldando a resposta imuno inflamatória da via c-myb/IL2RA. Ele regula de forma negativa a apoptose e ascendência na regulação da expressão de IL2RA em subconjunto das células T do LES. Por tanto, sugerem que a expressão pode ser um biomarcador e o conjunto do circLOC/miR/c-myb/IL2RA como potenciais patogênicos e para o monitoramento do LES.

Analisando vários dados, Li et al., (2022) classifica os subtópicos em relação aos neutrófilos com um todo de 404 pacientes com LES e 43 controles saudáveis. Foram encontrados oito genes: CMTM2, FOS, PIK3CB, SOS2, TLR4, IL18R1, CMTM6 e FPR1, que são relacionados com os neutrófilos e mediação de desenvolvimento do LES, sendo potenciais biomarcadores para o tratamento da doença. Em resumo classificaram os pacientes em LES, encontraram novos alvos genéticos e celulares para sua imunoterapia. Os genes hub do subtópico Neut-T estaria associado ao LES, e a GSEA mostrou correlação com os biomarcadores e suas principais vias metabólicas.

Foi a primeira pesquisa ao analisar os aspectos moleculares do NRGs do LES, recrutando 441 pacientes com LES e 81 controles saudáveis arrecada as amostras do sangue periférico, e com base na bioinformática, utilizando microarray, encontraram três potenciais biomarcadores, sendo ITGB2, CRB5 e HMHB1, juntamente a três clusters diferentes com base nos mesmos, podendo ajudar no

diagnóstico e manipulação do LES para um melhor resultado nos pacientes (LI et al., 2023).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Lúpus eritematoso sistêmico, é uma doença ainda de difícil diagnóstico para a ciência, ainda há muitas lacunas para preencher como sua etiologia, por exemplo, porém sabe-se que ela está ligada fortemente com fatores ambientais, genéticos, mudanças no genoma e epigenética, sendo assim imprescindível a necessidade de novas investigações para tais respostas.

As atuais pesquisas concluem que os estudos estão sendo bastante positivos e mostrando diversas formas de biomarcadores, tanto para o diagnóstico quando para a sua patogenicidade e seu monitoramento. Porém, como relatado anteriormente, é muito difícil fazer com que um biomarcador seja utilizado de forma clínica por não atingir o valor de especificidade e sensibilidade. Foi observado também que dentre os artigos selecionados, nenhum deles possuem biomarcadores em comum, mediante pesquisas, o maior obstáculo dos estudos são a continuação deles, por ser um assunto recente, mostrando que a continuação nos estudos são de extrema importância, para assim a construção de um painel genético e além de muitos dos estudos mostrados não tenham saído da pesquisa in silico para o in vitro e in vivo, elas mostram que é possível sim ter biomarcadores moleculares para a patologia e, com avanços contínuos, os biomarcadores possam vir a ser utilizados para a detecção e monitoramento do LES.

REFERÊNCIAS

ACOSTA-COLMAN, I.; MOREL, Z.; AYALA LUGO, A.; et al. **Clinical features and genetic biomarkers associated with different phenotypes of systemic lupus erythematosus in Paraguayan patients.** *Reumatismo*, v. 75, n. 2, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37462131/>. Acesso em: 1 out. 2023.

AGMON-LEVIN, Nancy; DAMOISEAUX, Jan; KALLENBERG, Cees; et al. **International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies.** *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 73, n. 1, p. 17–23, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24126457/>. Acesso em: 30 set. 2023.

AKBAR, Lujayn; ALSAGHEIR, Razan; *et al.* **Efficacy of a sequential treatment by belimumab in monogenic systemic lupus erythematosus.** *European Journal of Rheumatology*, v. 7, n. 4, p. 184–189, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7574768/>. Acesso em: 5 set. 2023.

AKHIL, Akhil; BANSAL, Rohit; ANUPAM, Kumari; *et al.* **Systemic lupus erythematosus: latest insight into etiopathogenesis.** *Rheumatology International*, v. 43, n. 8, p. 1381–1393, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37226016/>. Acesso em: 5 set. 2023.

ANTONIOU, M.; KOLAMUNNAGE-DONA, R.; WASON, J.; *et al.* **Biomarker-guided trials: Challenges in practice.** *Contemporary Clinical Trials Communications*, v. 16, p. 100493, 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2451865419302558>. Acesso em: 01 mar. 2023.

ARDOIN, Stacy P.; JARJOUR, Wael N. **Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus.** In: *Systemic Lupus Erythematosus*. [s.l.]: Elsevier, 2016, p. 43–51. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128019177000073>. Acesso em: 19 maio 2023.

ARDOIN, Stacy P.; JARJOUR, Wael N. **Biomarkers in systemic lupus erythematosus.** In: *Systemic Lupus Erythematosus*. [s.l.]: Elsevier, 2021, p. 55–65. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128145517000088>. Acesso em: 06 mar. 2023.

ARINGER, M; DÖRNER, T; LEUCHTEN, N; *et al.* **Toward new criteria for systemic lupus erythematosus—a standpoint.** *Lupus*, v. 25, n. 8, p. 805–811, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27252256/>. Acesso em: 30 set. 2023.

ARINGER, Martin; BRINKS, Ralph; DÖRNER, Thomas; *et al.* **European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE classification criteria item performance.** *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 80, n. 6, p. 775–781, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33568386/>. Acesso em: 30 set. 2023.

ARINGER, Martin; PETRI, Michelle. **New classification criteria for systemic lupus erythematosus.** *Current Opinion in Rheumatology*, v. 32, n. 6, p. 590–596, 2020. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1097/BOR.0000000000000740>. Acesso em: 5 set. 2023.

ARLEEVSKAYA, Marina I.; LARIONOVA, R. V.; BROOKS, Wesley H.; *et al.* **Toll-Like Receptors, Infections, and Rheumatoid Arthritis.** *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 58, n. 2, p. 172–181, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31144208/>. Acesso em: 9 set. 2023.

BARTUREN, Guillermo; BABAEI, Sepideh; CATALÀ-MOLL, Francesc; *et al.* **Integrative Analysis Reveals a Molecular Stratification of Systemic Autoimmune Diseases.** *Arthritis & Rheumatology*, v. 73, n. 6, p. 1073–1085, 2021. Disponível

em: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41610>. Acesso em: 09 set. 2023.

BETTACCHIOLI, Eléonore; LE GAFFRIC, Christelle; MAZEAS, Margaux; et al. **An elevated polyclonal free light chain level reflects a strong interferon signature in patients with systemic autoimmune diseases.** *Journal of Translational Autoimmunity*, v. 4, p. 100090, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589909021000101>. Acesso em: 9 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 21, de 01 de novembro de 2022. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico.** Diário Oficial da União, Brasília, DF, **01 de novembro de 2022.** Disponível em: [20221109_pcdt_lupus.pdf \(www.gov.br\)](https://www.gov.br/2022/11/09/pctd_lupus.pdf). Acesso em: 30 set. 2023

BRODERICK, Lynne; CHEN, Wen-Hung; LEVY, Roger A.; et al. **Development of a Conceptual Model to Understand Disease Burden in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Organ Damage.** *Journal of Health Economics and Outcomes Research*, v. 10, n. 2, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37605768/>. Acesso em: 5 set. 2023.

BRUSCHI, Maurizio; MORONI, Gabriella; SINICO, Renato Alberto; et al. **Serum IgG2 antibody multi-composition in systemic lupus erythematosus and in lupus nephritis (Part 2): prospective study.** *Rheumatology*, v. 60, n. 7, p. 3388–3397, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351137/>. Acesso em: 1 out. 2023.

CATALINA, Michelle D.; OWEN, Katherine A.; LABONTE, Adam C.; et al. **The pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Harnessing big data to understand the molecular basis of lupus.** *Journal of Autoimmunity*, v. 110, p. 102359, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806421/>. Acesso em: 1 out. 2023.

CHARRAS, A.; SMITH, E.; HEDRICH, C.M. **Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young People.** *Current Rheumatology Reports*, v. 23, n. 3, p. 20, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s11926-021-00985-0>. Acesso em: 20 nov. 2023.

CHEN, Jiayi; LIU, Chong; YE, Shenyi; et al. **UPLC-MS/MS-based plasma lipidomics reveal a distinctive signature in systemic lupus erythematosus patients.** *MedComm*, v. 2, n. 2, p. 269–278, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34766146/>. Acesso em: 1 out. 2023.

CHENG, Qi; CHEN, Mo; CHEN, Xin; et al. **Novel Long Non-coding RNA Expression Profile of Peripheral Blood Mononuclear Cells Reveals Potential Biomarkers and Regulatory Mechanisms in Systemic Lupus Erythematosus.** *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 9, p. 639321, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34150746/>. Acesso em: 1 out. 2023.

DAI, Rujuan; WANG, Zhuang; AHMED, S. Ansar. **Epigenetic Contribution and Genomic Imprinting Dik1-Dio3 miRNAs in Systemic Lupus Erythematosus.**

Genes, v. 12, n. 5, p. 680, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/genes12050680>. Acesso em: 30 set. 2023.

DAMOISEAUX, Jan et al. **From ANA-screening to antigen-specificity: an EASI-survey on the daily practice in European countries.** *Clin Exp Rheumatol*, v. 32, n. 4, p. 539-46, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24983380/>. Acesso em: 30 set. 2023.

DENG, Qiancheng; LUO, Yangyang; CHANG, Christopher; et al. **The Emerging Epigenetic Role of CD8+T Cells in Autoimmune Diseases: A Systematic Review.** *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 856, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31057561/>. Acesso em: 1 out. 2023.

DING, Xian; CAI, Minglong; WANG, Sun; et al. **Gene-based association analysis identified a novel gene associated with systemic lupus erythematosus.** *Annals of Human Genetics*, v. 85, n. 6, p. 213–220, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34145571/>. Acesso em: 9 set. 2023.

DOSTANKO, N.; SINIAUSKAYA, E.; YAGUR, V.; et al. **Ab0010 Association of Some Non-Hla Gene Polymorphisms with Susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus in Women in Belarusian Population.** *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 81, n. Suppl 1, p. 1140–1141, 2022. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/1140.2. Acesso em: 5 set. 2023.

FILHO, Gustavo Tedde; NUNES, Mariana Silva; JÚNIOR, João Carlos Geber; et al. **Internações hospitalares e mortalidade em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Brasil / Hospital admissions and mortality in patients with systemic lupus erythematosus in Brazil.** *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 6, p. 54091–54100, 2021. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/30622>. Acesso em: 19 maio 2023.

FRANGOIANNIS, Nikolaos G. **Biomarkers: hopes and challenges in the path from discovery to clinical practice.** *Translational Research*, v. 159, n. 4, p. 197–204, 2012. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524412000291>. Acesso em: 5 set. 2023.

GHIGGERI, Gian Marco; D'ALESSANDRO, Matteo; BARTOLOMEO, Domenico; et al. **An Update on Antibodies to Nucleosome Components as Biomarkers of Systemic Lupus Erythematosus and of Lupus Flares.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 22, p. 5799, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/22/5799>. Acesso em: 30 set. 2023.

GODFREY, Alan; VANDENDRIESSCHE, Benjamin; BAKKER, Jessie P.; et al. **Fit-for-Purpose Biometric Monitoring Technologies: Leveraging the Laboratory Biomarker Experience.** *Clinical and Translational Science*, v. 14, n. 1, p. 62–74, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770726>. Acesso em: 2 mar. 2023.

GONZÁLEZ, Luis Alonso; UGARTE-GIL, Manuel Francisco; ALARCÓN, Graciela S. **Systemic lupus erythematosus: The search for the ideal biomarker.** *Lupus*, v. 30,

n. 2, p. 181–203, **2021**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33307987/>. Acesso em: 19 maio 2023.

GROMOVA, Mariya; VAGGELAS, Annegret; DALLMANN, Gabriele; et al. **Biomarkers: Opportunities and Challenges for Drug Development in the Current Regulatory Landscape. Biomarker Insights**, v. 15, p. 117727192097465, **2020**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33343195/>. Acesso em: 19 maio 2023.

GUO, Gangqiang; WANG, Huijing; YE, Lele; et al. **Hsa_circ_0000479 as a Novel Diagnostic Biomarker of Systemic Lupus Erythematosus. Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 2281, **2019**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31608065/>. Acesso em: 1 out. 2023.

HEDRICH, Christian Michael. **Epigenetics in SLE. Current Rheumatology Reports**, v. 19, n. 9, p. 58, **2017**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28752494/>. Acesso em: 1 out. 2023.

INFANTINO, Maria; NAGY, Eszter; BIZZARO, Nicola; et al. **Anti-dsDNA antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus. Journal of Translational Autoimmunity**, v. 5, p. 100139, **2022**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35028552/>. Acesso em: 30 set. 2023.

KISLA EKINCI, Rabia Miray; BALCI, Sibel; OZCAN, Dilek; et al. **Monogenic lupus due to DNASE1L3 deficiency in a pediatric patient with urticarial rash, hypocomplementemia, pulmonary hemorrhage, and immune-complex glomerulonephritis. European Journal of Medical Genetics**, v. 64, n. 9, p. 104262, **2021**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161863/>. Acesso em: 1 out. 2023.

KONG, Jie; LI, Liuxia; ZHIMIN, Lu; et al. **Potential protein biomarkers for systemic lupus erythematosus determined by bioinformatics analysis. Computational Biology and Chemistry**, v. 83, p. 107135, **2019**. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1476927119302130>. Acesso em: 05 set. 2023

LEUCHTEN, Nicolai; HOYER, Annika; BRINKS, Ralph; et al. **Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. Arthritis Care & Research**, v. 70, n. 3, p. 428–438, **2018**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544593/#:~:text=ANAs%20at%20a%20titer%20of,1%3A80%20have%20been%20found>. Acesso em: 30 set. 2023.

LEVER, Elliott; ALVES, Marta R.; ISENBERG, David A. **Towards precision medicine in systemic lupus erythematosus. Pharmacogenomics and personalized medicine**, p. 39-49, **2020**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32099443/>. Acesso em: 5 set. 2023.

LI, Haoguang; ZHANG, Xiuling; SHANG, Jingjing; et al. **Identification of NETs-related biomarkers and molecular clusters in systemic lupus erythematosus.**

Frontiers in Immunology, v. 14, p. 1150828, **2023**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37143669/>. Acesso em: 5 set. 2023.

LI, Huiyan; YANG, Pingting. **Identification of biomarkers related to neutrophils and two molecular subtypes of systemic lupus erythematosus**. **BMC Medical Genomics**, v. 15, n. 1, p. 162, **2022**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35858908/>. Acesso em: 5 set. 2023.

LIAO, Wei; LI, Mengying; WU, Haijing; et al. **Down-regulation of MBD4 contributes to hypomethylation and overexpression of CD70 in CD4+ T cells in systemic lupus erythematosus**. **Clinical Epigenetics**, v. 9, n. 1, p. 104, **2017**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29018507/>. Acesso em: 1 out. 2023.

LIU, Chau-Ching; KAO, Amy H.; MANZI, Susan; et al. **Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future**. **Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease**, v. 5, n. 4, p. 210–233, **2013**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23904865/>. Acesso em: 6 out. 2023.

LIPHAUS, Bernadete L; CARAMALHO, Iris; RANGEL-SANTOS, Andreia; et al. **LRBA deficiency: a new genetic cause of monogenic lupus**. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 79, n. 3, p. 427–428, **2020**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31852671/>. Acesso em: 1 out. 2023.

MAIDHOF, William; HILAS, Olga. **Lupus: an overview of the disease and management options**. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 37, n. 4, p. 240, **2012**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351863/>. Acesso em: 06 mar. 2023.

NAZARÉ, Kelvin Alves; LEAL, Washington de Souza; FERNANDES, Ester Louzada; et al. **LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO**. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 34, n. 3, p. 36–41, **2021**. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210507_074214.pdf. Acesso em: 06 mar. 2023

NARENDRA, Dharani; BLIXT, John; HANANIA, Nicola A. **Immunological biomarkers in severe asthma**. **Seminars in Immunology**, v. 46, p. 101332, **2019**. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044532319300855>. Acesso em: 6 out. 2023.

OLIVEIRA, Altacis Junior; OLIVEIRA, Taniele Carvalho de; SANTOS, Andressa Alves Cabreira dos; et al. **Principais marcadores moleculares**. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e562101523633–e562101523633, **2021**. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23633>. Acesso em: 13 nov. 2023.

PAKZAD, Bahram; SHIRPOUR, Reza; MOUSAVI, Maryam; et al. **C1QTNF4 gene p.His198Gln mutation is correlated with early-onset systemic lupus erythematosus in Iranian patients**. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 23, n. 11, p. 1594–1598, **2020**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009720/>. Acesso em: 1 out. 2023.

PAREDES, Jacqueline L.; FERNANDEZ-RUIZ, Ruth; NIEWOLD, Timothy B. **T cells in systemic lupus erythematosus. Rheumatic Disease Clinics**, v. 47, n. 3, p. 379-393, **2021**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8262037/#R74>. Acesso em: 02 abril 2023.

PISETSKY, David S.; BOSSUYT, Xavier; MERONI, Pier Luigi. **ANA as an entry criterion for the classification of SLE. Autoimmunity reviews**, v. 18, n. 12, p. 102400, **2019**. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997219302071>. Acesso em: 02 abril 2023.

PISETSKY, David S. **Evolving story of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Journal of Autoimmunity**, v. 110, p. 102356, **2020**. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841119307140>. Acesso em: 02 abril 2023.

PUTRA GOFUR, N. R. et al. **Genetic Role in Autoimmune Disease, Systemic Lupus Erythematosus: A Review Article. International Journal of Surgery Case Reports and Images**, v. 2, n. 1, **2021**. Disponível em: [1614349233International Surgery Case Reports Galley Proof 1 .pdf \(aditum.org\)](https://www.aditum.org/1614349233International_Surgery_Case_Reports_Galley_Proof_1.pdf). Acesso em: 09 set. 2023.

RENAUDINEAU, Yves; MULLER, Sylviane; HEDRICH, Christian M.; et al. **Immunological and translational key challenges in systemic lupus erythematosus: A symposium update. Journal of Translational Autoimmunity**, v. 6, p. 100199, **2023**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37065621/>. Acesso em: 5 set. 2023

SANTOS, Francisco Carlos Carneiro dos; SOUSA, Flávia Cristina Lima de; JUNIOR, José Braz Costa Castro; et al. **Mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Brasil: análise do perfil sociodemográfico. Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, p. e281111325968–e281111325968, **2022**. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25968>. Acesso em: 06 mar. 2023.

SANDRI, Jéssica Bellini; VARGAS, Guilherme C. De; ARAUJO, Claudiane Isabel F.; et al. Aspectos Gerais Do Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Saúde e Desenvolvimento**, v. 15, n. 8, **2019**. Disponível em: <https://www.cadernosuninter.com/index.php/saude-e-desenvolvimento/article/view/1233>. Acesso em: 19 maio 2023.

SCHMAJUK, Gabriela; HOYER, Bimba F.; ARINGER, Martin; et al. **Multicenter Delphi Exercise to Identify Important Key Items for Classifying Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Care & Research**, v. 70, n. 10, p. 1488–1494, **2018**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29287313/>. Acesso em: 30 set. 2023.

SO, Benjamin Y. F.; YAP, Desmond Y. H.; CHAN, Tak Mao. **MicroRNAs in Lupus Nephritis—Role in Disease Pathogenesis and Clinical Applications. International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 19, p. 10737, **2021**. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/19/10737>. Acesso em: 20 nov. 2023.

SOSA-HERNÁNDEZ, Víctor A.; ROMERO-RAMÍREZ, Sandra; CERVANTES-DÍAZ, Rodrigo; et al. **CD11c+ T-bet+ CD21hi B Cells Are Negatively Associated With Renal Impairment in Systemic Lupus Erythematosus and Act as a Marker for Nephritis Remission.** *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 892241, **2022**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35663936/>. Acesso em: 1 out. 2023.

SOUZA, Rebeca Rosa De; MARCON, Sonia Silva; TESTON, Elen Ferraz; et al. **Fatores influentes da qualidade de vida em pessoas com lúpus eritematoso sistêmico.** *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 34, p. eAPE01173, **2021**. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/WnZzWmYwnMkFH4Kr7j7PVqN/>. Acesso em: 19 maio 2023.

SUN, Jingjing; LI, Xue; ZHOU, Haotian; et al. **Anti-GAPDH Autoantibody Is Associated with Increased Disease Activity and Intracranial Pressure in Systemic Lupus Erythematosus.** *Journal of Immunology Research*, v. 2019, p. 1–9, **2019**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31049359/>. Acesso em: 1 out. 2023.

TAN, Gongjun; BABY, Binila; ZHOU, Yuqiu; et al. **Emerging Molecular Markers Towards Potential Diagnostic Panels for Lupus.** *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 808839, **2022**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35095896/>. Acesso em: 19 maio 2023.

TANG, Shijie; YUAN, Kai; CHEN, Luonan. **Molecular biomarkers, network biomarkers, and dynamic network biomarkers for diagnosis and prediction of rare diseases.** *Fundamental Research*, v. 2, n. 6, p. 894–902, **2022**. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667325822003065>. Acesso em: 19 maio 2023.

TEDESCHI, Sara K.; JOHNSON, Sindhu R.; BOUMPAS, Dimitrios; et al. **Developing and Refining New Candidate Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Classification: An International Collaboration.** *Arthritis Care & Research*, v. 70, n. 4, p. 571–581, **2018**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28692774/>. Acesso em: 30 set. 2023.

TORRES, Rodrigo; JUDSON-TORRES, Robert L. **Research Techniques Made Simple: Feature Selection for Biomarker Discovery.** *Journal of Investigative Dermatology*, v. 139, n. 10, p. 2068-2074.e1, **2019**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31543209/>. Acesso em: 5 set. 2023.

TOUIL, Hanane; MOUNTS, Kristin; DE JAGER, Philip Lawrence. **Differential impact of environmental factors on systemic and localized autoimmunity.** *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1147447, **2023**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37283765/>. Acesso em: 5 set. 2023.

TSAI, Chang-Youh; SHEN, Chieh-Yu; LIU, Chih-Wei; et al. **Aberrant Non-Coding RNA Expression in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Consequences for Immune Dysfunctions and Tissue Damage.** *Biomolecules*, v. 10, n. 12, p. 1641, **2020**. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/12/1641>. Acesso em: 20 nov. 2023.

WEI, Meilin; DONG, Qiguan; CHEN, Shaoqiu; et al. **Identification of Key Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus by a Multi-Cohort Analysis.** *Frontiers in*

Immunology, v. 13, p. 928623, **2022**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35860258/>. Acesso em: 1 out. 2023.

WU, Haijing; ZENG, Jinrong; YIN, Jinghua; et al. **Organ-specific biomarkers in lupus. Autoimmunity Reviews**, v. 16, n. 4, p. 391–397, **2017**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212922/>. Acesso em: 1 out. 2023.

YU, Haitao; NAGAFUCHI, Yasuo; FUJIO, Keishi. **Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. Biomolecules**, v. 11, n. 7, p. 928, **2021**. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/7/928>. Acesso em: 5 set. 2023.

ZHAO, Xingwang; DONG, Rui; TANG, Zhongwei; et al. **Circular RNA circLOC101928570 suppresses systemic lupus erythematosus progression by targeting the miR-150-5p/c-myc axis. Journal of Translational Medicine**, v. 20, n. 1, p. 547, **2022**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36435781/>. Acesso em: 1 out. 2023.

ZHOU, Shaolan; ZHANG, Jing; LUAN, Pengfei; et al. **miR-183-5p Is a Potential Molecular Marker of Systemic Lupus Erythematosus. Journal of Immunology Research**, v. 2021, p. 1–11, **2021**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34036107/>. Acesso em: 1 out. 2023.