



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



Escuela Técnica Superior
de Ingeniería Agronómica
y del Medio Natural

Caracterización de las diferencias de sexo en artritis reumatoide mediante metaanálisis de estudios transcriptómicos

Autor: Edurne Urrutia Lafuente

Tutor UPV: José Gadea Vacas

Tutores CIPF: Francisco García García e Irene Pérez Díez

Curso 2020/2021

INTRODUCCIÓN

01

OBJETIVO

02

MÉTODOS

03

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

04

CONCLUSIONES

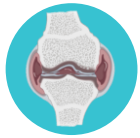
05

01

INTRODUCCIÓN

01 INTRODUCCIÓN

ARTRITIS REUMATOIDE Autoinmune crónica





Inflamación de articulaciones



Destrucción ósea




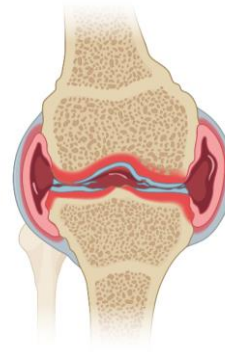
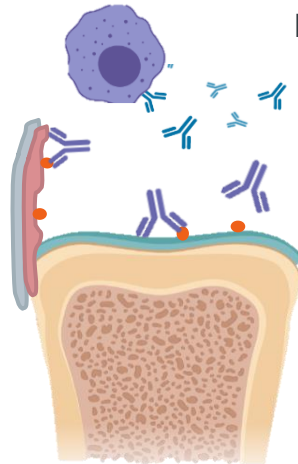
Autoanticuerpos

 Proteína citrulinada
 Autoanticuerpo (ACPA)

 Tejido sinovial

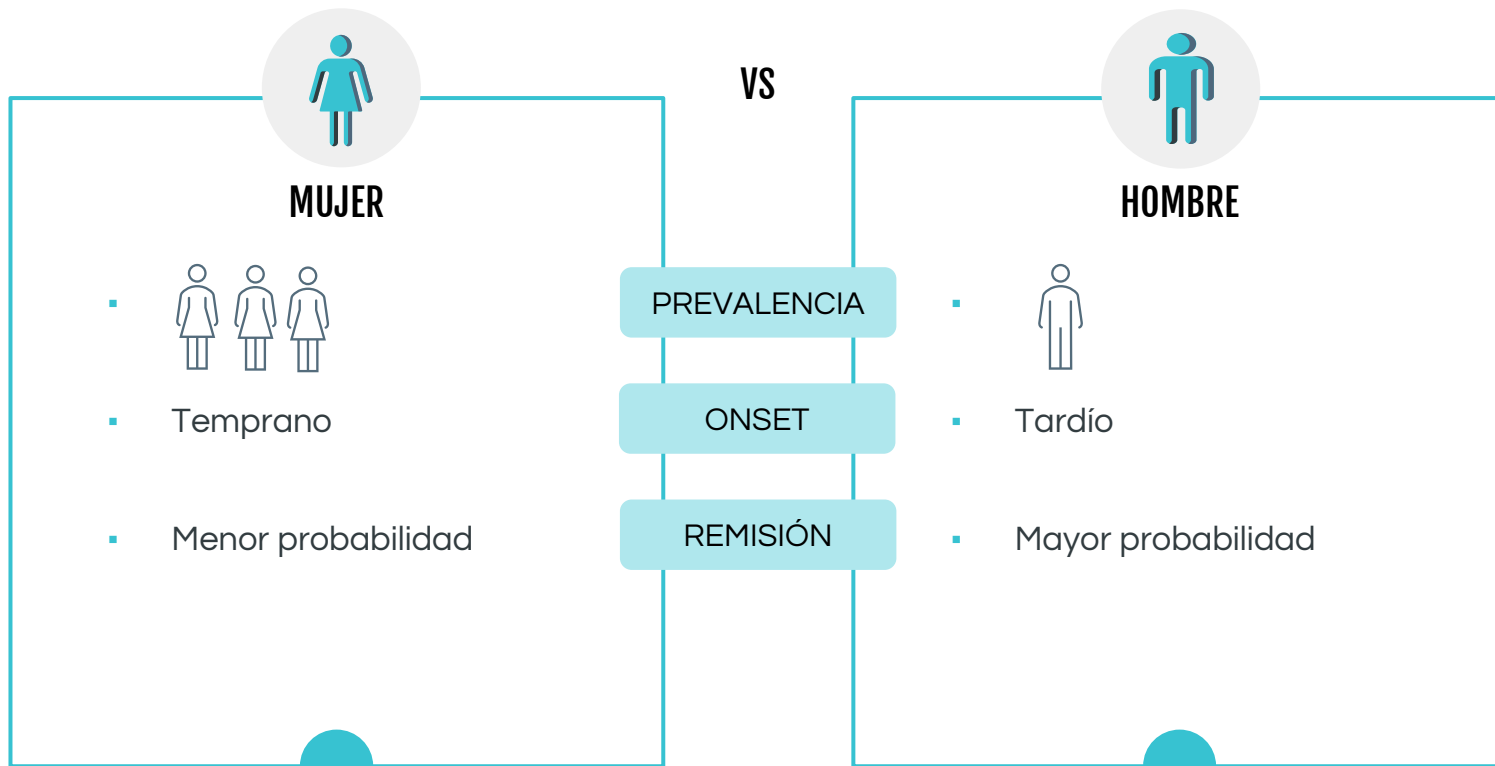
 Cartilago

 Célula del sistema inmune



- Inflamación
- Dolor
- Erosión

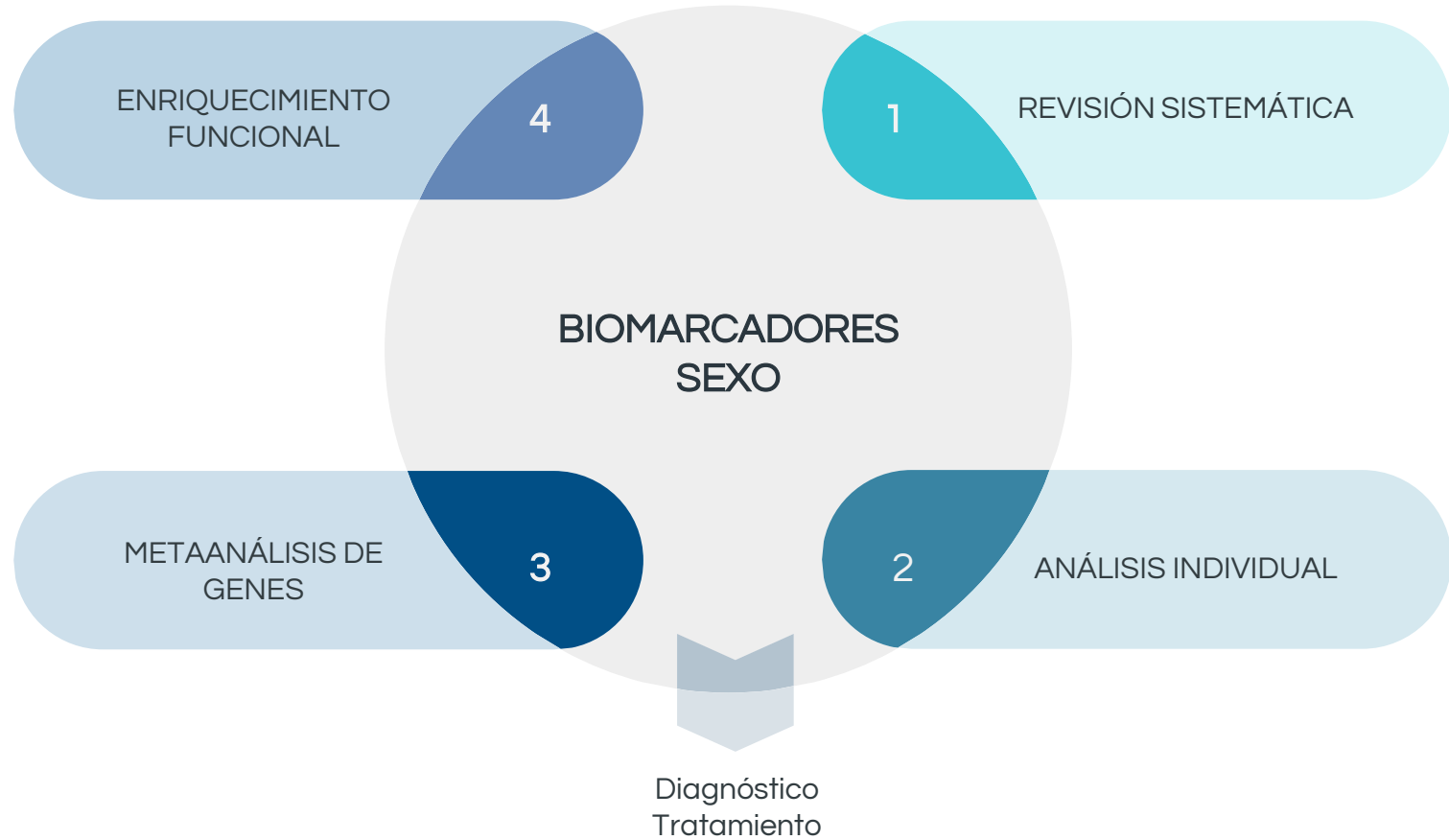
01 INTRODUCCIÓN



02

OBJETIVO

02 OBJETIVO



03

MÉTODOS

03 MÉTODOS

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

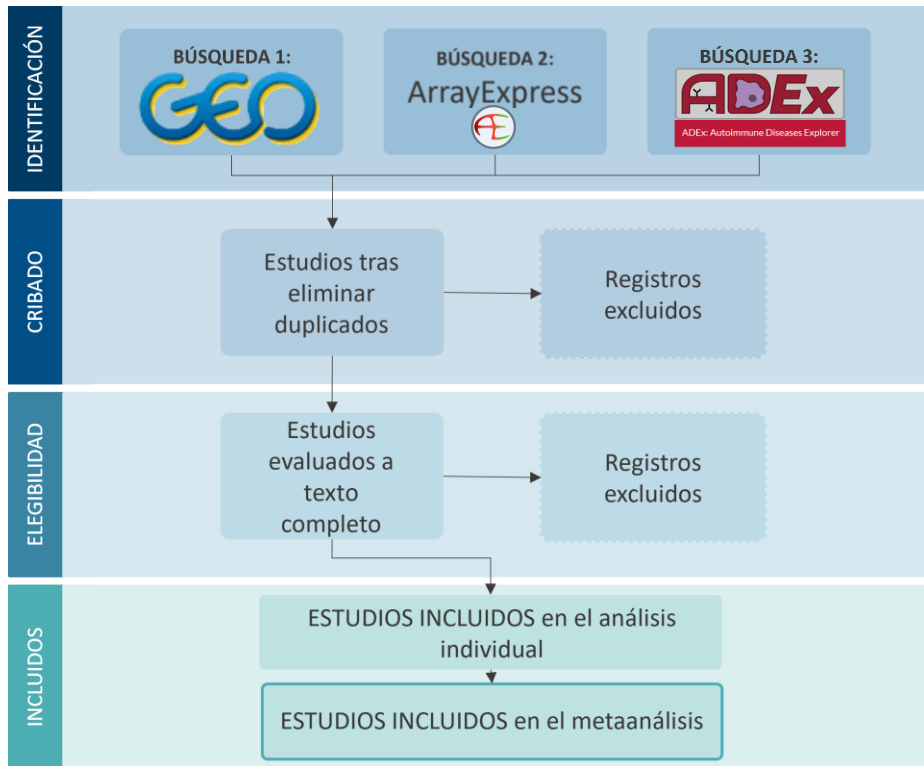
ANÁLISIS INDIVIDUAL

03

METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO
FUNCIONAL



Adaptado de Cochrane Handbook (Higgins, 2019)

✓
INCLUSIÓN

- *Homo sapiens*
- > 3 individuos / grupo experimental
- Datos sobre el sexo

✗
EXCLUSIÓN

- Cultivos celulares
- Tratamientos *ex vivo*

03 MÉTODOS

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

03

METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO
FUNCIONAL



03 MÉTODOS



PROCESAMIENTO DE LOS DATOS



03 MÉTODOS



PROCESAMIENTO DE LOS DATOS



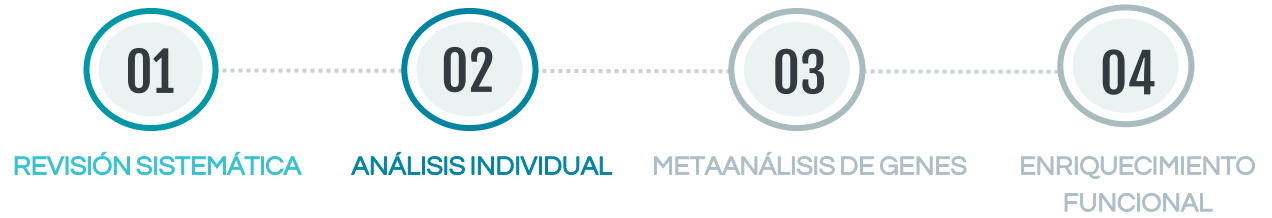
Objetivo:

- Misma escala
- Ausencia de valores anómalos
- Distribución de las muestras
- Efecto *batch*

Herramientas:

- Diagramas de cajas
- *Clusterings* jerárquicos
- Análisis de componentes principales (PCA)

03 MÉTODOS



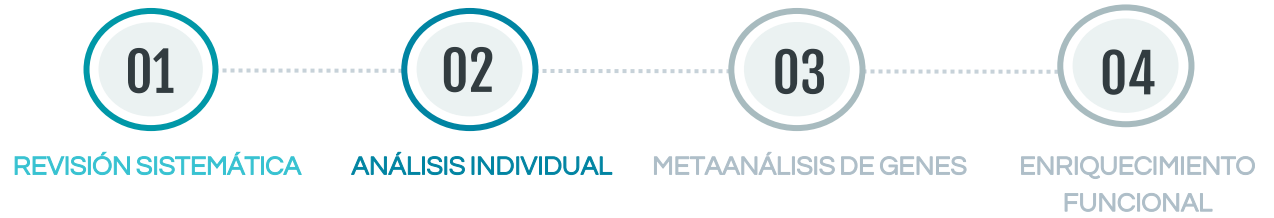
PROCESAMIENTO DE LOS DATOS



Grupos experimentales:

- ♀ *ARTRITIS*
- ♀ *CONTROL*
- ♂ *ARTRITIS*
- ♂ *CONTROL*

03 MÉTODOS



PROCESAMIENTO DE LOS DATOS



- Identificadores
- Entrez

03 MÉTODOS

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

03

METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO
FUNCIONAL

ANÁLISIS DE EXPRESIÓN DIFERENCIAL

$$(\text{♀} \textit{ARTRITIS} - \text{♀} \textit{CONTROL})$$

$$(\text{♂} \textit{ARTRITIS} - \text{♂} \textit{CONTROL})$$

$$(\text{♀} \textit{ARTRITIS} - \text{♀} \textit{CONTROL}) - (\text{♂} \textit{ARTRITIS} - \text{♂} \textit{CONTROL})$$

03 MÉTODOS

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

03

METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO
FUNCIONAL

METAANÁLISIS
Síntesis cuantitativa



- ↑ Poder estadístico
- Visión completa



- Logaritmo de la magnitud de cambio
- Modelo de efectos aleatorios



- Gráficos de bosque
- Gráficos de embudo

03 MÉTODOS

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

03

METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO
FUNCIONAL

ENRIQUECIMIENTO
FUNCIONAL



GENEONTOLOGY
Unifying Biology



Términos GOslim

REVIGO
reduce + visualize Gene Ontology

04

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

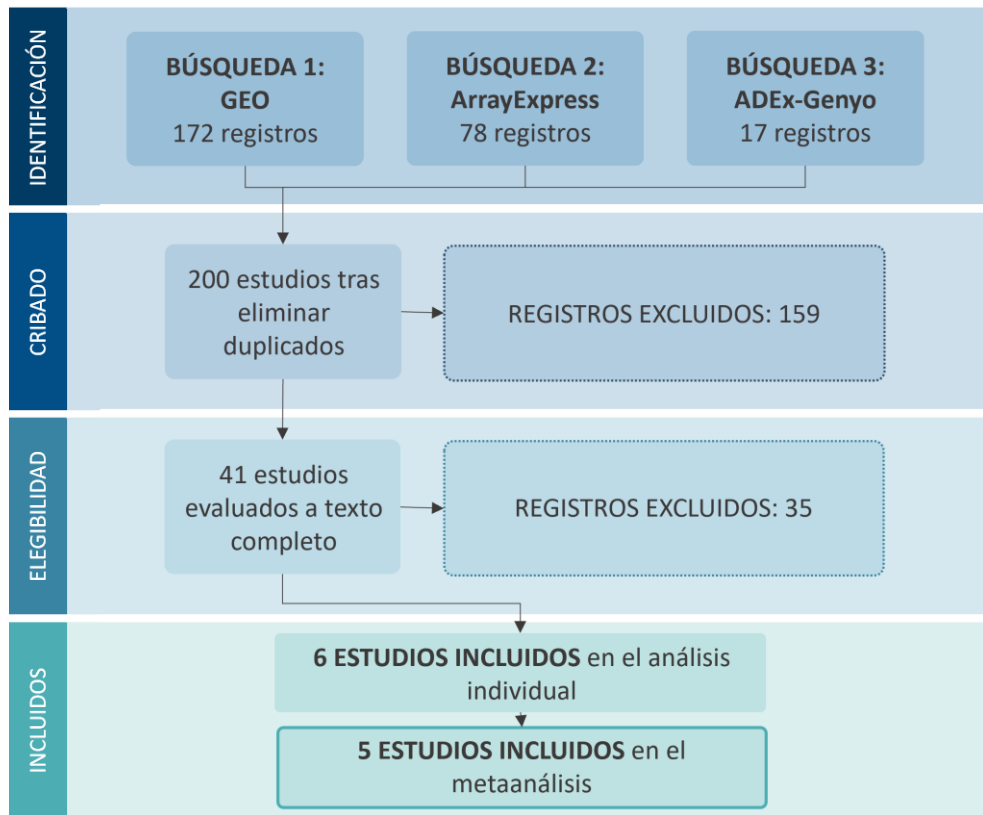
ANÁLISIS INDIVIDUAL

03

METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO FUNCIONAL



Adaptado de Cochrane Handbook (Higgins, 2019)



INCLUSIÓN

- 2 RNA-SEQ
- 4 MICROARRAYS



EXCLUSIÓN

- Falta de controles
- Sexo

04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

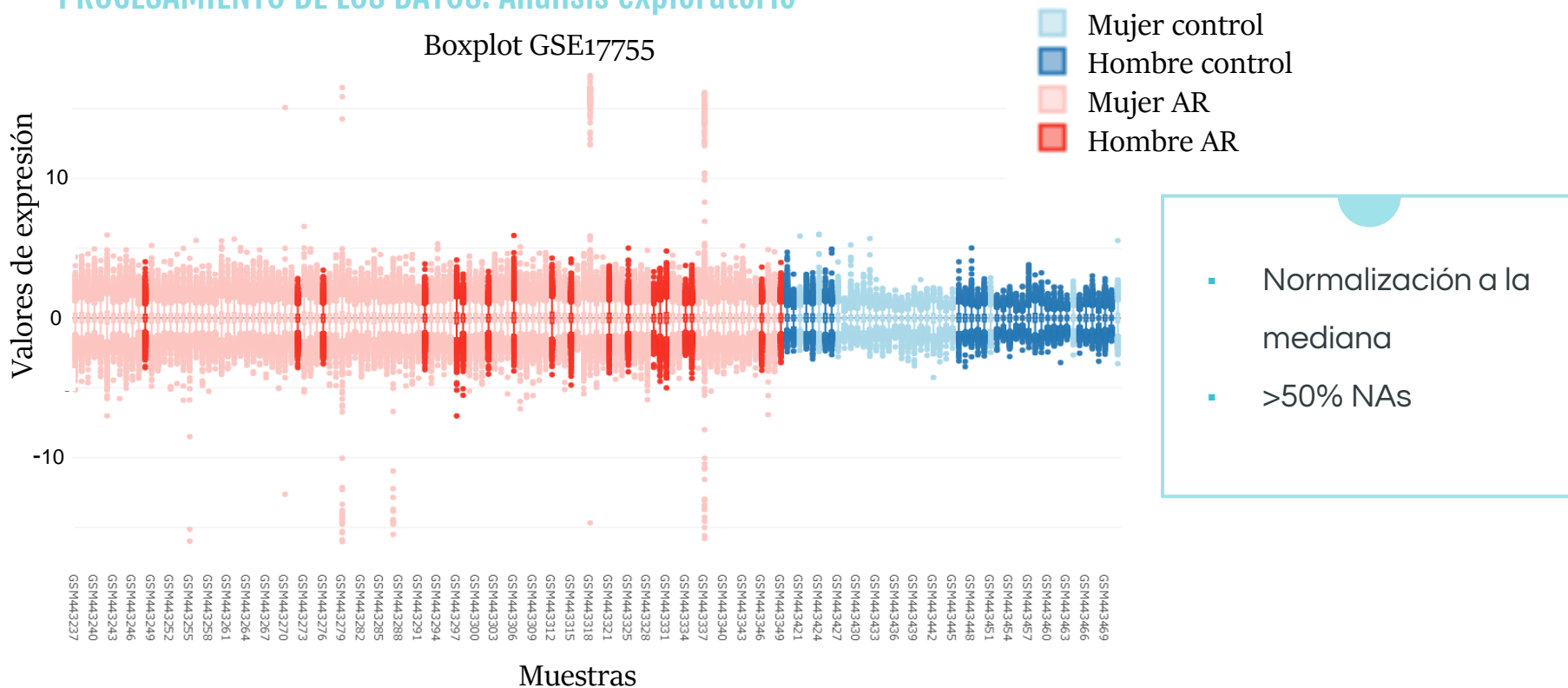
03

METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO FUNCIONAL

PROCESAMIENTO DE LOS DATOS. Análisis exploratorio



04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

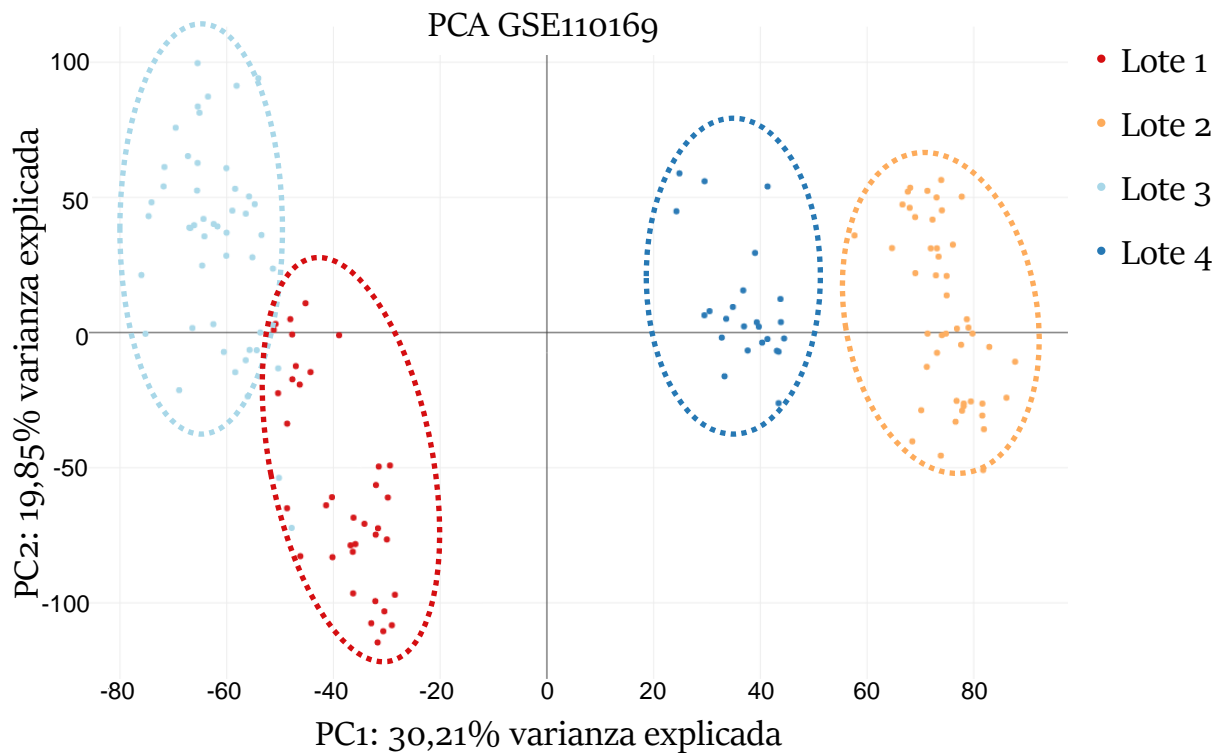
03

METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO FUNCIONAL

PROCESAMIENTO DE LOS DATOS. Análisis exploratorio



Efecto *batch*

04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

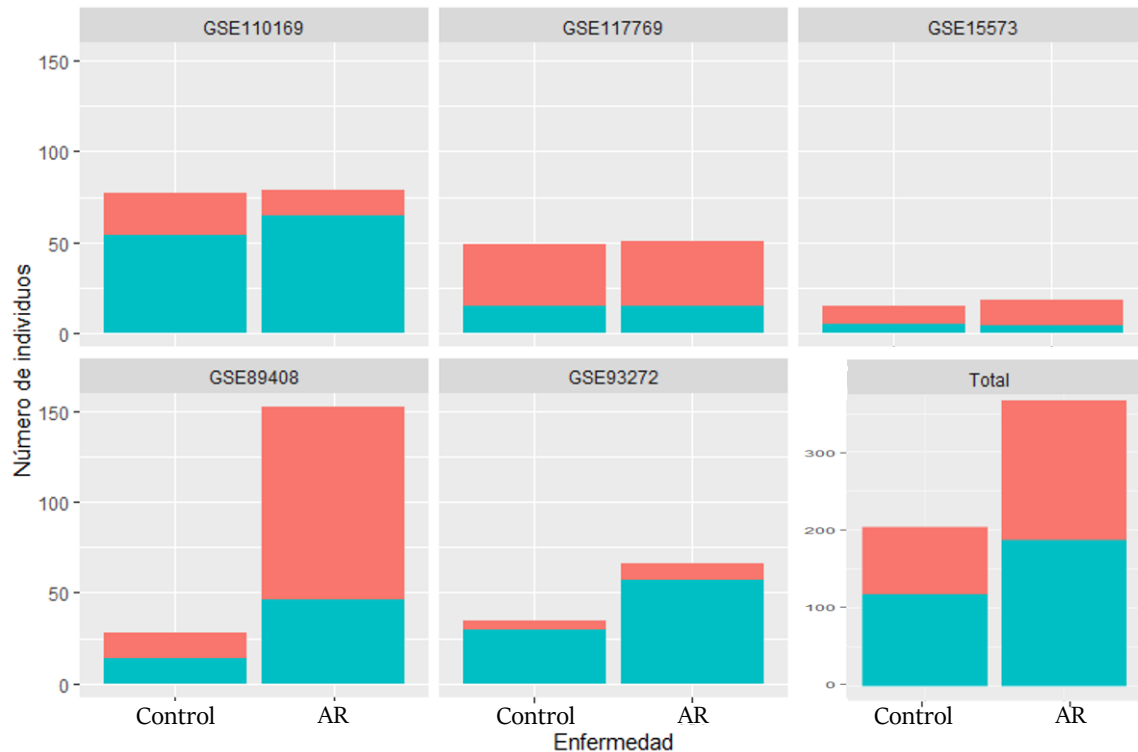
03

METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO FUNCIONAL

PROCESAMIENTO DE LOS DATOS. Análisis exploratorio



Sexo



- 5 estudios
- 570 muestras

04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

03

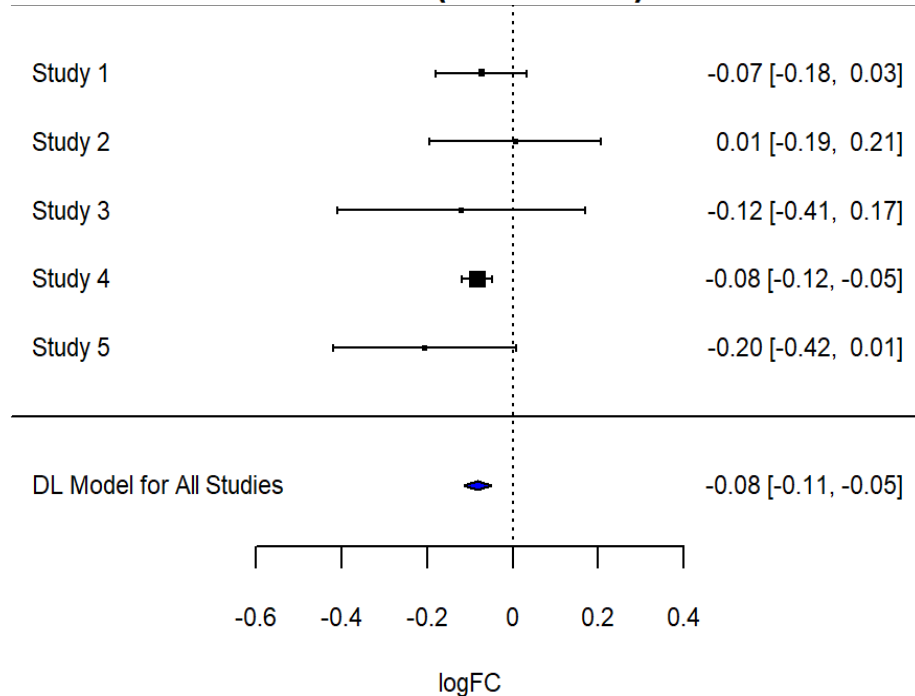
METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO FUNCIONAL

♀ AR: 5 genes
♂ AR: 5 genes

56897 (WRNIP1)



04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

03

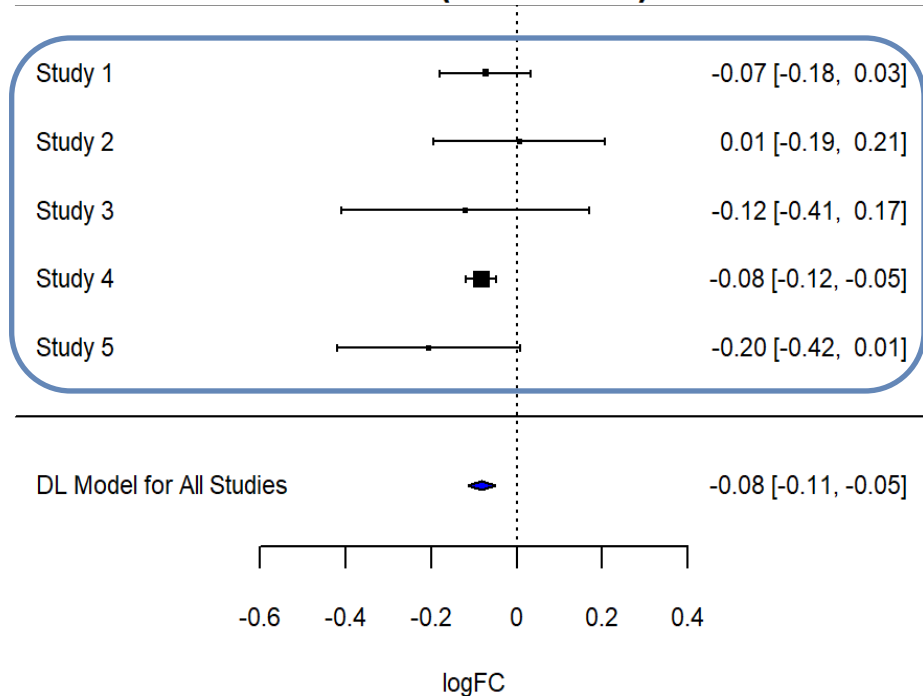
METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO FUNCIONAL

♀ AR: 5 genes
♂ AR: 5 genes

56897 (WRNIP1)



04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

03

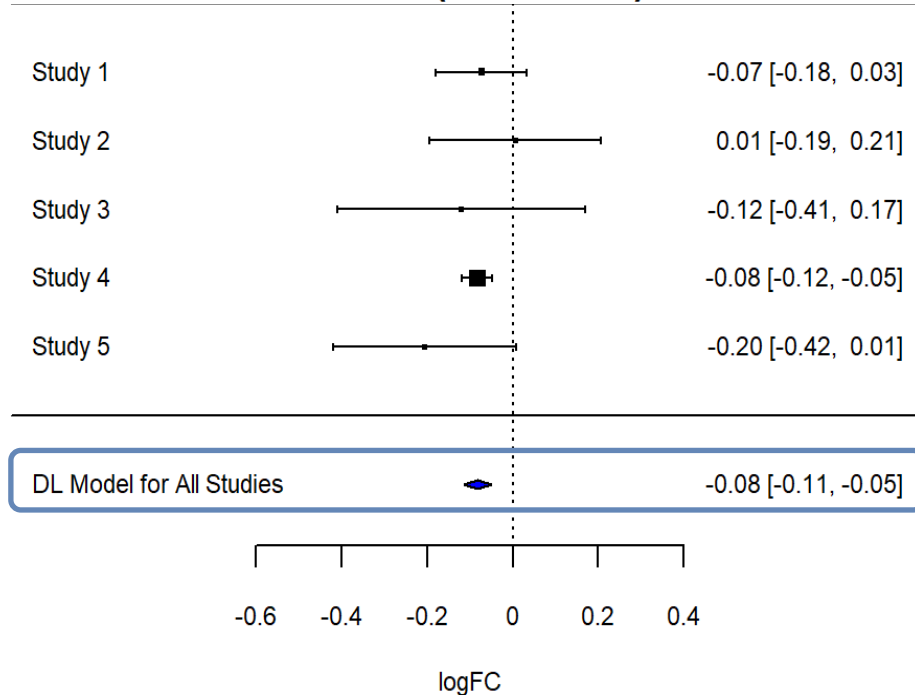
METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO FUNCIONAL

♀ AR: 5 genes
♂ AR: 5 genes

56897 (WRNIP1)



04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

03

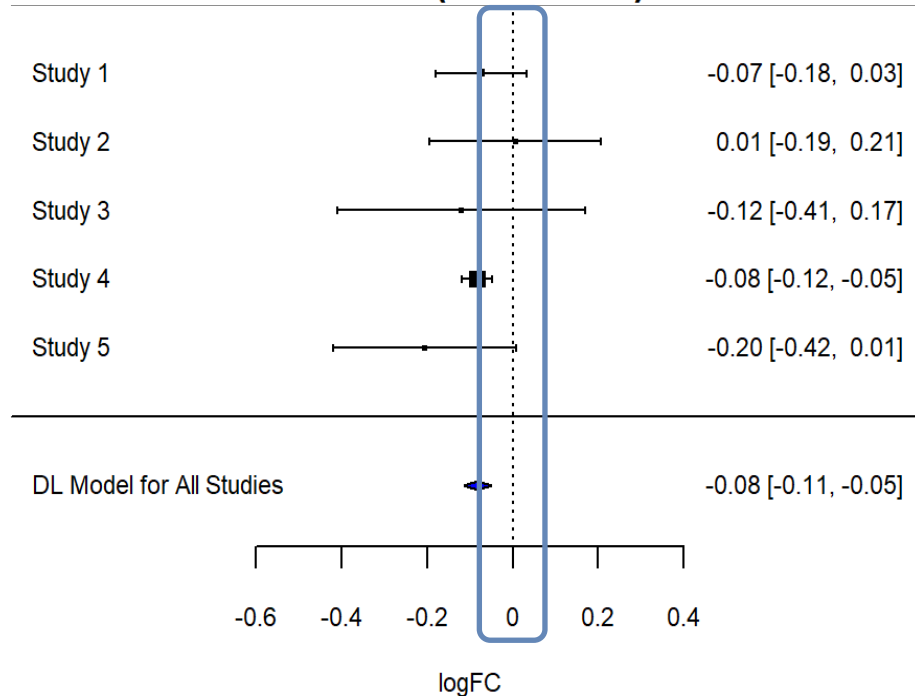
METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO FUNCIONAL

♀ AR: 5 genes
♂ AR: 5 genes

56897 (WRNIP1)



04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

03

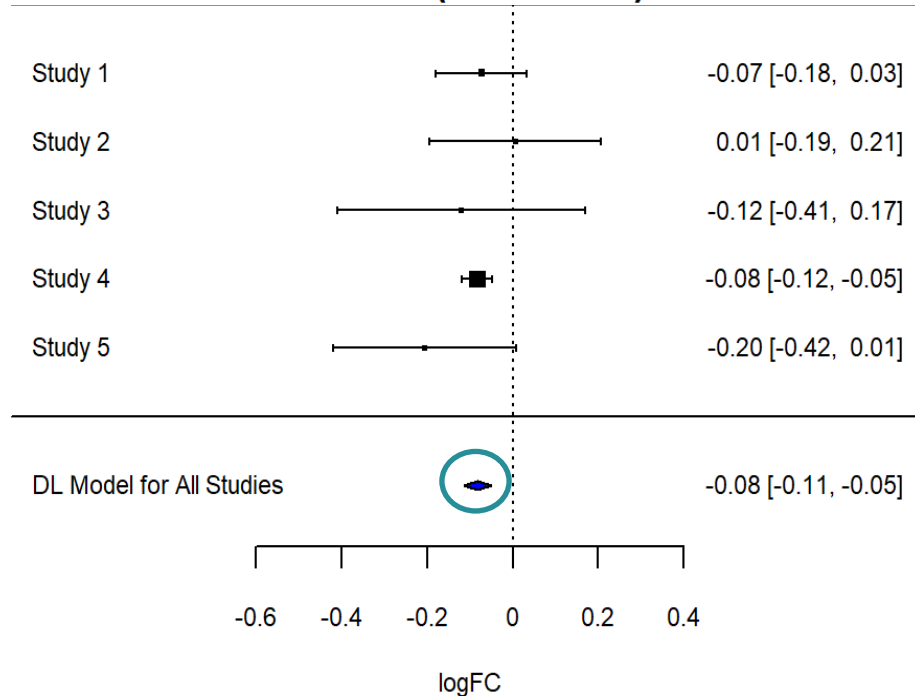
METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO FUNCIONAL

♀ AR: 5 genes
♂ AR: 5 genes

56897 (WRNIP1)



04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

03

METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO
FUNCIONAL

ENRIQUECIMIENTO
FUNCIONAL



GENEONTOLOGY
Unifying Biology

♀ AR: 52 procesos biológicos
♂ AR: 38 procesos biológicos



♀ AR: 9 rutas
♂ AR: 2 rutas

04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

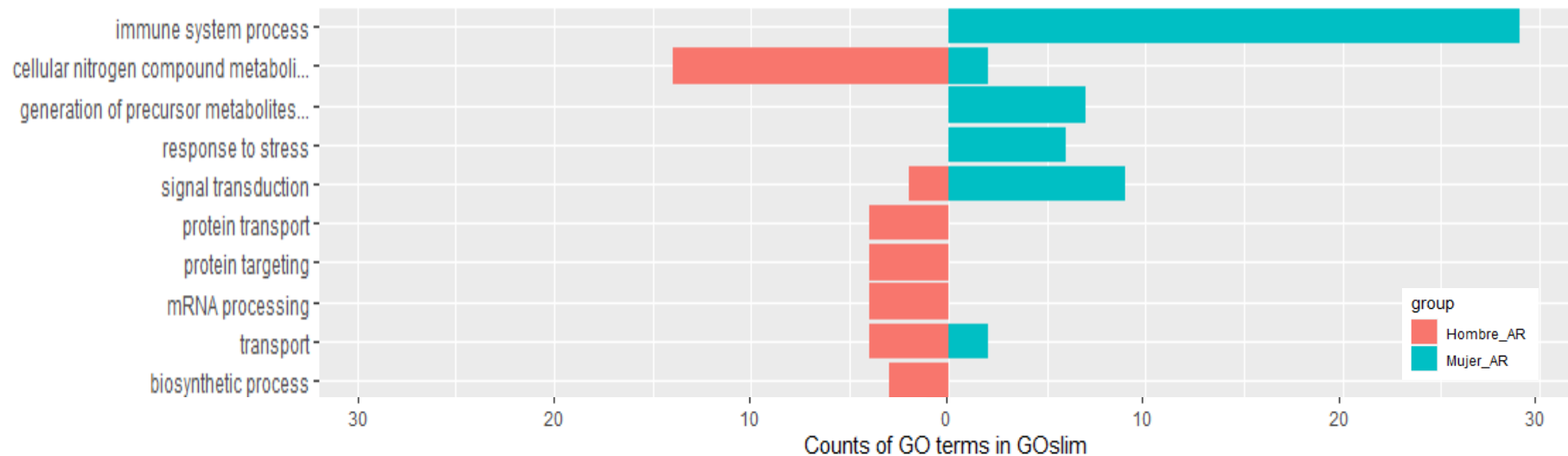
03

METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO FUNCIONAL

Counts of GO terms assigned to BP GOslims



04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

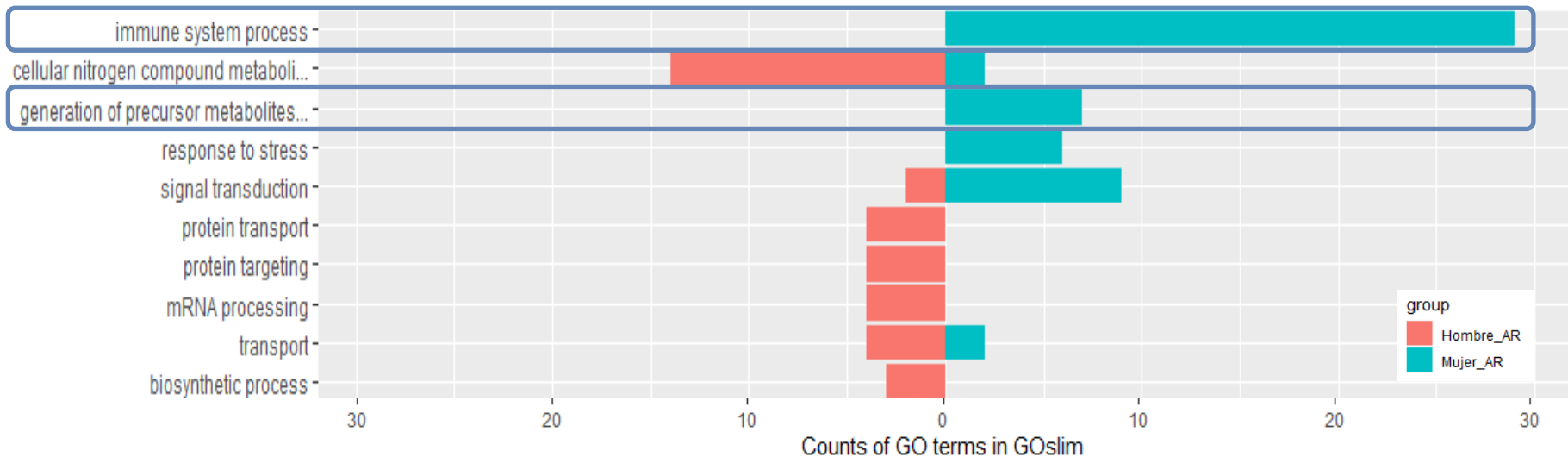
03

METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO FUNCIONAL

Counts of GO terms assigned to BP GOslims



04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

REVISIÓN SISTEMÁTICA

02

ANÁLISIS INDIVIDUAL

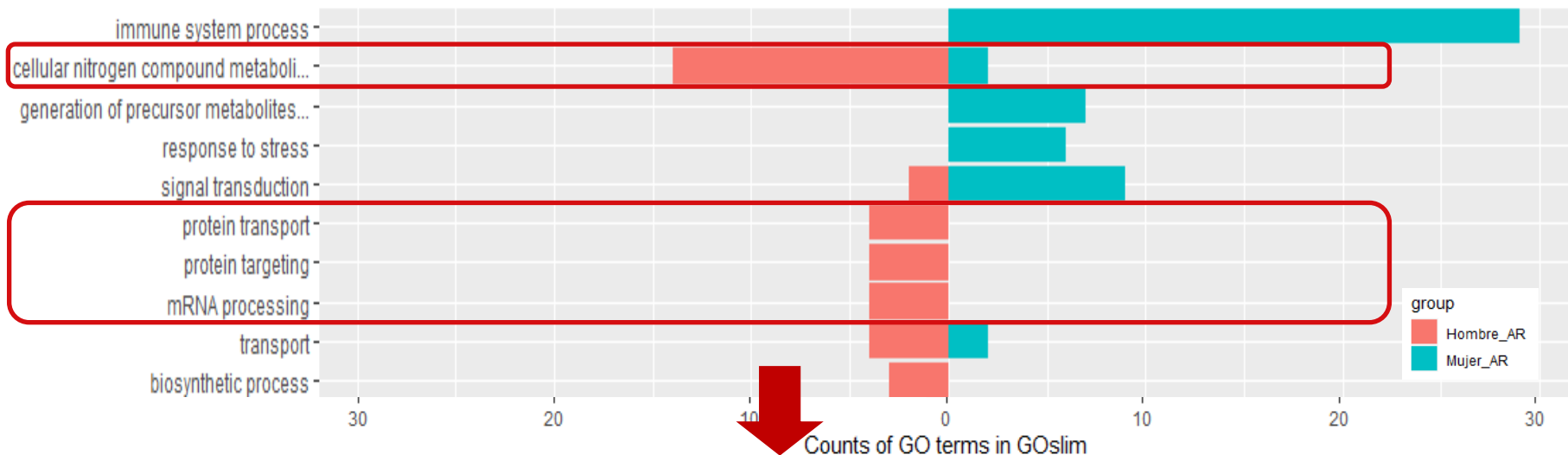
03

METAANÁLISIS DE GENES

04

ENRIQUECIMIENTO FUNCIONAL

Counts of GO terms assigned to BP GOslims



INFLAMACIÓN

04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

02

03

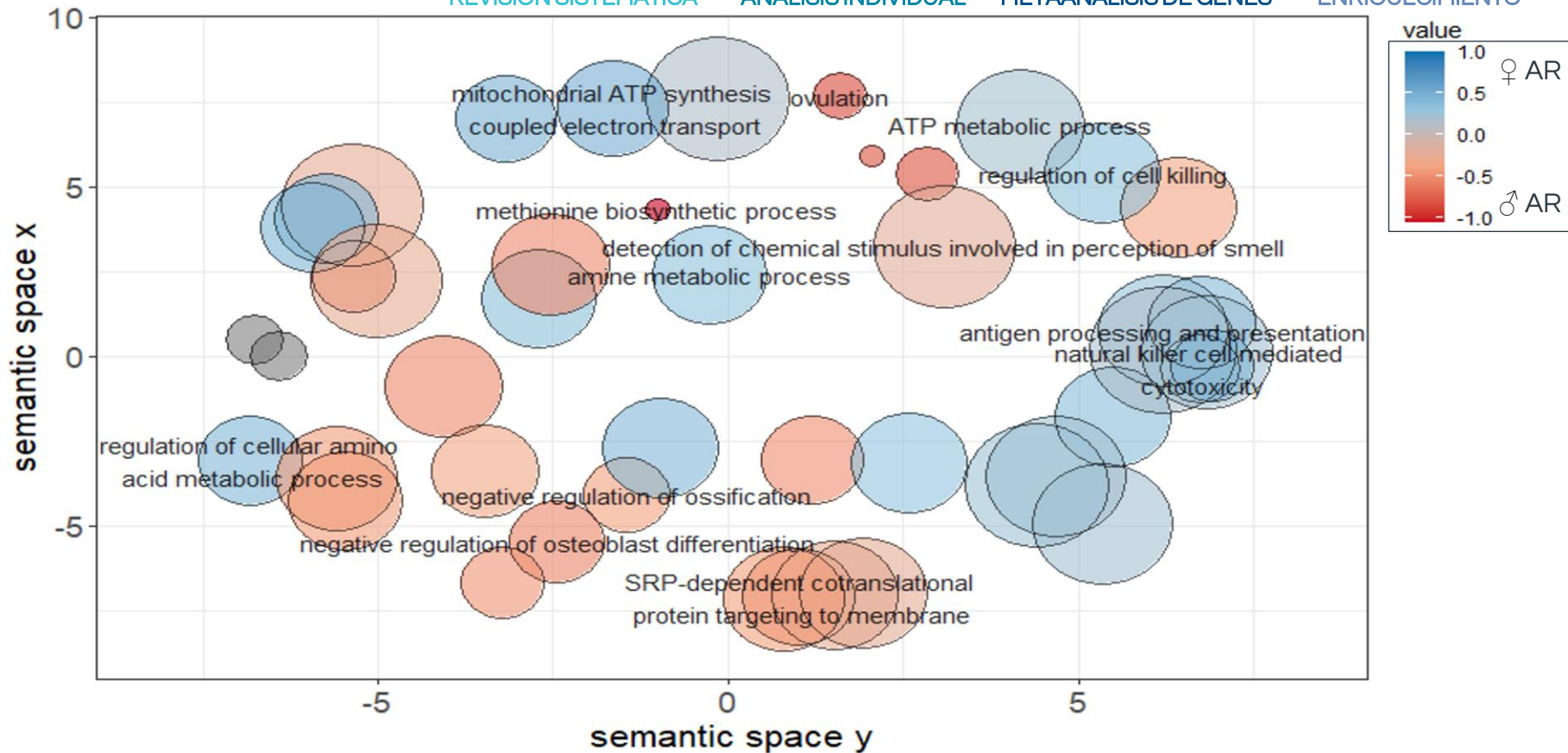
04

REVISIÓN SISTEMÁTICA

ANÁLISIS INDIVIDUAL

METAANÁLISIS DE GENES

ENRIQUECIMIENTO



04 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

01

02

03

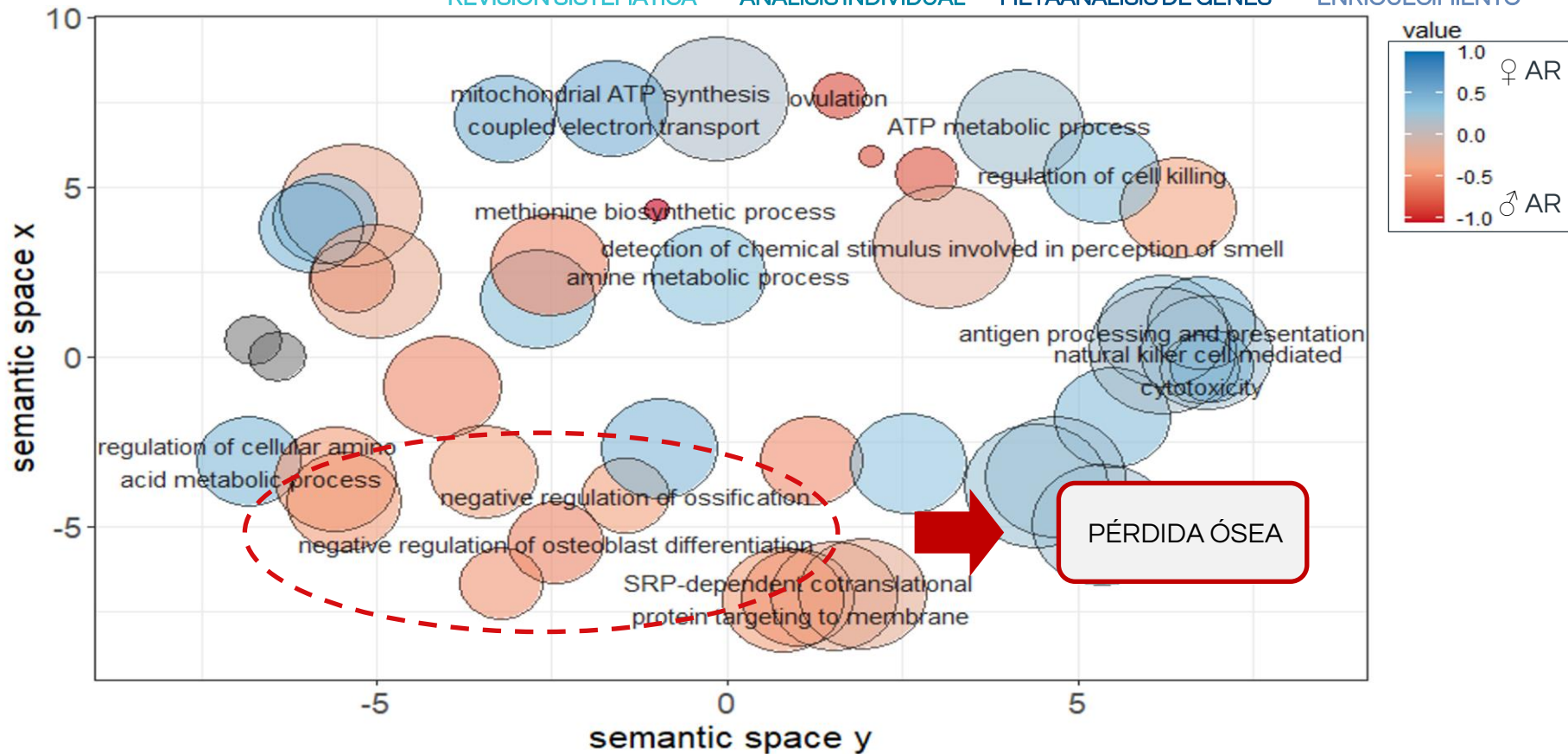
04

REVISIÓN SISTEMÁTICA

ANÁLISIS INDIVIDUAL

METAANÁLISIS DE GENES

ENRIQUECIMIENTO



05

CONCLUSIONES

05 CONCLUSIONES

01

- La metodología empleada es una aproximación robusta y eficaz que permite evaluar e integrar los datos de diferentes estudios de transcriptómica.

02

- La revisión sistemática realizada demuestra falta de estandarización y de inclusión de la variable sexo.

03

- Se evidencian las diferencias de sexo en la AR, al identificar 10 biomarcadores, 90 procesos biológicos GO y 11 rutas KEGG específicos de sexo.

04

- En mujeres destaca la activación del sistema inmune y la generación de metabolitos precursores. En hombres, la regulación negativa de osteoblastos y la biosíntesis proteica.

05

- Este estudio ha permitido caracterizar los mecanismos que subyacen a las diferencias de sexo en la AR, contribuyendo a la medicina personalizada.

Gracias por su
atención