

Entrega 3– Grupo 1

Grupo 1:

- Ana Sofia Villa Benavides 201923361
- Ronald Yesid Diaz Pardo 202111309
- Gabriela Moreno Prieto 201713956

Enfermedad: Síndrome de Bardet-Biedl [SBB]

1. Pregunta de investigación

¿Podría la variabilidad fenotípica observada en pacientes con el Síndrome de Bardet-Biedl (SBB) ser explicada por las interacciones entre los diferentes genes **asociados al complejo de chaperonas de ensamble del BBSome**, especialmente en las vías de señalización celular?

2. Justificación

El síndrome de Bardet-Biedl [SBB] es una rara enfermedad hetero genética asociado a la hiperfagia (obesidad central), retrasos mentales, disfunción renal, hipogonadismo y distrofia de conos rojos, sin embargo, se ha encontrado nuevas condiciones clínicas que afectan a los pacientes como como disfunciones neurológicas, de comunicación y de lenguaje, dismorfia facial y anomalías dentales (Beales et al., 1999)

Adicionalmente, esta enfermedad causa una ciliopatía expresada en múltiples sistemas del cuerpo como el muscular, visual y funcionamiento y los principales genes causantes de este síndrome (BBS del 1 al 10) también tienen incidencia en la aparición de otros síndromes como el de Joubert que también es multisistémico por lo que su variabilidad multisistémica y su incidencia en otros genes podría ayudar hallar mejores tratamientos para diferentes personas afectadas por estos síndromes, así mismo, al ser una enfermedad con progresión lenta sus síntomas suelen verse a una edad alrededor de los 9 años en promedio y la enfermedad ya habrá avanzado mucho para este punto (Beales et al., 1999), por lo que conocer las maneras en que diversos patrones contribuyen a esta variabilidad fenotípica podría ayudar a mejorar diagnósticos.

En particular, la pregunta de investigación puede abordarse utilizando las diferentes herramientas del EBI. Inicialmente, es necesario realizar una revisión de la literatura sobre el Síndrome de Bardet-Biedl en general y sobre los genes específicos asociados con esta enfermedad; para ello, se utiliza la herramienta **Europe PMC**. En esta etapa, también es importante revisar los antecedentes para identificar los aspectos previamente explorados y cuáles podrían ser causas de la variabilidad fenotípica observada según la literatura.

Además, en esta etapa inicial, **Ensembl** es útil para buscar información sobre los fenotipos asociados con este síndrome y explorar detalles sobre los genes relacionados, como su ubicación genómica, estructura y las variantes genéticas conocidas. Más a fondo, **Ensembl** también resulta útil a través de su sección de *Pathways* y el *Variant Effect Predictor* (VEP), ya que estas herramientas permiten examinar la interacción de los genes en vías específicas asociadas con la enfermedad y predecir los posibles efectos de las variantes identificadas.

Por otro lado, **ENA** complementa la búsqueda realizada previamente de los genes, permitiendo descargar o acceder a las secuencias completas de los genes, lo cual es útil para análisis posteriores con otras herramientas, como **AlphaFold**. Además, **ENA** permite explorar las secuencias disponibles para las diferentes variantes de cada gen, lo que es útil para identificar variaciones en exones u otras regiones que podrían influir en la función del gen.

3. FAIR

Dada la importancia del buen manejo de datos, en nuestro proyecto estableceremos parámetros que guiarán todo el proceso, alineándonos con los principios FAIR. Para lograr esto utilizaremos datos provenientes de bases de datos o plataformas del EBI, que se rigen por los principios FAIR, asegurándonos de que los datos mantengan su integridad ética.

En primer lugar, para que la información usada en el proyecto sea fácil de encontrar usaremos datos disponibles en línea. Como se mencionó anteriormente, se usará y descargará la información disponible en las plataformas del EBI. Además, se enlistarán: los identificadores de los datos usados (DOI y/o número de acceso), versión de los datos, fecha de descarga y la plataforma de la cual se obtuvo esa información.

En segundo lugar, para que los datos sean accesibles utilizaremos un repositorio público en GitHub donde, al concluir el proyecto, se publicarán nuestros datos, junto con los archivos o scripts utilizados para aplicar las diferentes herramientas. También, mantendremos los datos y archivos organizados mediante una estructura o convención de nombres consistente que todos utilizaremos (por ejemplo, 20242_ET1_DescripcionContenido.ext). En caso de realizar cambios o establecer convenciones adicionales, estos serán detallados en el archivo README final del proyecto.

En tercer lugar, nos aseguraremos de que los datos sean interoperables. Para esto, los datos descargados para el análisis y los resultados que obtengamos del análisis de datos se encontraran en formatos compatibles con software común como: CSV, XLSX y PDF. Asimismo, se documentará de manera clara la conexión entre las diferentes plataformas utilizadas para la obtención de los datos especificando la herramienta, los parámetros y la información relevante obtenida.

Por último, los datos serán reusables ya que al detallar el proceso de obtención de datos garantiremos que otros puedan repetir el proceso realizado. Y, al estar en un repositorio publico nos aseguraremos de que la información sea de libre acceso.

4. ENSEMBL

Para la determinación de los genes humanos involucrados en el síndrome BBS se ha realizado la búsqueda del fenotipo como “Bardet-Biedl syndrome” en el buscador de Ensembl para human donde se identificó el fenotipo/enfermedad asociada con esto, la cual tiene un identificador MONDO:0015229.

Posteriormente con el uso de la herramienta BioMart de Ensembl se realizó una búsqueda más especializada de este fenotipo. Como filtro principal se usó el fenotipo y dentro del fenotipo se aplicaron aquellos que tuvieran el nombre de la enfermedad.

Dataset 68 / 70611 Genes
Human genes (GRCh38.p14)
Filters

Ensembl Genes 112
Human genes (GRCh38.p14)

Attributes
Gene stable ID
Gene description
Chromosome/scaffold name
Gene type
Gene name
Phenotype description
GENCODE basic annotation
Study external reference

Phenotype: Bardet-Biedl syndrome, BARDET-BIEDL SYNDROME 1, BARDET-BIEDL SYNDROME 10, BARDET-BIEDL SYNDROME 11, BARDET-BIEDL SYNDROME 12, BARDET-BIEDL SYNDROME 13, Bardet-Biedl syndrome 14, Bardet-Biedl syndrome 15, BARDET-BIEDL SYNDROME 16, BARDET-BIEDL SYNDROME 17, Bardet-Biedl syndrome 18, Bardet-Biedl syndrome 19, BARDET-BIEDL SYNDROME 2, BARDET-BIEDL SYNDROME 20, BARDET-BIEDL SYNDROME 21, BARDET-BIEDL SYNDROME 22, BARDET-BIEDL SYNDROME 3, BARDET-BIEDL SYNDROME 4, BARDET-BIEDL SYNDROME 5, BARDET-BIEDL SYNDROME 6, BARDET-BIEDL SYNDROME 7, BARDET-BIEDL SYNDROME 8, BARDET-BIEDL SYNDROME 9, BARDET-BIEDL SYNDROME TYPE 1, BARDET-BIEDL SYNDROME TYPE 10, BARDET-BIEDL SYNDROME TYPE 11, BARDET-BIEDL SYNDROME TYPE 12, BARDET-BIEDL SYNDROME TYPE 13, BARDET-BIEDL SYNDROME TYPE 15, BARDET-BIEDL SYNDROME

REGION:
GENE:
PHENOTYPE:
☒ Phenotype

☐ Phenotype source

GENE ONTOLOGY:
MULTI SPECIES COMPARISONS:
PROTEIN DOMAINS AND FAMILIES:
VARIANT:

Bardet-Biedl syndrome
BARDET-BIEDL SYNDROME 1
BARDET-BIEDL SYNDROME 10
BARDET-BIEDL SYNDROME 11
BARDET-BIEDL SYNDROME 12
BARDET-BIEDL SYNDROME 13
Bardet-Biedl syndrome 14
Bardet-Biedl syndrome 15
BARDET-BIEDL SYNDROME 16
BARDET-BIEDL SYNDROME 17
Bardet-Biedl syndrome 18
Bardet-Biedl syndrome 19
BARDET-BIEDL SYNDROME 2
BARDET-BIEDL SYNDROME 20
BARDET-BIEDL SYNDROME 21
BARDET-BIEDL SYNDROME 22
BARDET-BIEDL SYNDROME 3
BARDET-BIEDL SYNDROME 4
BARDET-BIEDL SYNDROME 5
BARDET-BIEDL SYNDROME 6

Cancer Gene Census
C2P
MIM morbid
Orphanet

De esta búsqueda se obtuvieron 1267 resultados, así que se exportaron los datos obtenidos a un documento CSV. Posteriormente, este archivo se pasó a un documento Excel para una mejor visualización de los resultados disponible [aquí](#).

A partir de estos resultados se puede decir que la enfermedad está asociada a 28 genes presente en 16 cromosomas.

Tabla 1. Resultados BioMart. Resumen de genes obtenidos en la búsqueda realizada en BioMart y cromosoma en el que está ubicado cada gen. Recuperado el 30/08/2024

Nombre de Gen	Cromosoma
ARL6	3
BBIP1	10
BBS1	11
BBS10	12
BBS12	4
BBS2	16
BBS4	15
BBS5	2
BBS7	4
BBS9	7
CCDC28B	1
CEP19	3
CEP290	12
CFAP418	8
IFT172	2

IFT27	22
IFT74	9
LZTFL1	3
MKKS	20
MKS1	17
NPHP1	2
SCAPER	15
SCLT1	4
SDCCAG8	1
TMEM67	8
TRIM32	9
TTC8	14
WDPCP	2

Al realizar esta búsqueda delimitada únicamente por la enfermedad encontramos que hay varios genes asociados. Es por esta razón que se hizo una búsqueda en PMC sobre los genes y su relación con el fenotipo presentado en los pacientes. Esta búsqueda permitió delimitar nuestro estudio a los genes asociados al complejo de chaperonas que incluye las proteínas BBS6, BBS10 y BBS12.

Debido a que nuestra búsqueda se centrara en estos 3 genes se consignaran aquí los identificadores asociados a estos genes

Tabla 2. Identificadores de los genes asociados al complejo de chaperonas. Se seleccionaron los ID que contaban con MANE Select. Recuperado el 13/09/2024

Nombre GEN	Sinónimos del GEN	Numero de Acceso Ensembl	CCDS	UniProt	Ubicación cromosómica
MKKS	BBS6	ENSG00000125863	CCDS13111	Q9NPJ1	20:10,401,009-10,434,222
BBS10	C12ORF58, FLJ23560	ENSG00000179941	CCDS9014	Q8TAM1	12: 76,344,474-76,348,415
BBS12	C4ORF24, FLJ35630, FLJ41559	ENSG00000181004	CCDS3728	Q6ZW61	4: 122,732,702-122,744,942

Al revisar los fenotipos asociados a estos 3 genes se encontró que ClinVar las ha relacionado con diferentes reportes del Síndrome Bardet Biedl lo que nos indica la relevancia y relación de estos genes con nuestra búsqueda. Es importante mencionar que estos genes también están asociados a otras enfermedades como: enfermedades genéticas congénitas, Síndrome de McKusick-Kaufman, trastornos relacionados con MKKS, entre otras. Sin embargo, la SSB está presente en los 3 genes y hay más de dos reportes para cada gen.

Phenotypes, diseases and traits associated with this gene
ENSG00000125863

Phenotype, disease and trait	Source	Allelic requirement
Bardet-Biedl syndrome	Orphanet	-
BARDET-BIEDL SYNDROME 6	MIM morbid	-
McKusick-Kaufman syndrome	G2P, MIM morbid, Orphanet	biallelic_autosomal

Phenotype, disease and trait annotations associated with variants in this gene

Phenotype, disease and trait	Source(s)	Number of variants	Show/hide details
Annotated by HGMD	HGMD, PUBLIC	59	Show
BARDET-BIEDL SYNDROME 1 MODIFIER OF	ClinVar	1	Show
BARDET-BIEDL SYNDROME 2/8 DIGENIC	ClinVar	3	Show
BARDET-BIEDL SYNDROME 6	ClinVar	67	Show
Bardet-Biedl syndrome	ClinVar	264	Show
ClinVar: phenotype not specified	ClinVar	62	Show
Inborn genetic diseases	ClinVar	22	Show
MKKS-Related Disorders	ClinVar	1	Show
McKusick-Kaufman syndrome	ClinVar	106	Show
Nephronophthisis	ClinVar	2	Show

Phenotypes, diseases and traits associated with this gene
ENSG00000179941

Phenotype, disease and trait	Source	Allelic requirement
Bardet-Biedl syndrome	Orphanet	-
BARDET-BIEDL SYNDROME 10	MIM morbid	-
BARDET-BIEDL SYNDROME TYPE 10	G2P	biallelic_autosomal

Phenotype, disease and trait annotations associated with variants in this gene

Phenotype, disease and trait	Source(s)	Number of variants	Show/hide details
Annotated by HGMD	HGMD, PUBLIC	100	Show
Asphyxiating thoracic dystrophy 3	ClinVar	1	Show
BARDET-BIEDL SYNDROME 1	ClinVar	9	Show
BARDET-BIEDL SYNDROME 10	ClinVar	265	Show
BARDET-BIEDL SYNDROME 6/10 DIGENIC	ClinVar	1	Show
Bardet-Biedl syndrome	ClinVar	500	Show
Bardet-Biedl syndrome 1/10 digenic	ClinVar	1	Show
ClinVar: phenotype not specified	ClinVar	68	Show
Inborn genetic diseases	ClinVar	18	Show
Retinal dystrophy	ClinVar	6	Show

Phenotypes, diseases and traits associated with this gene
ENSG00000181004

Phenotype, disease and trait	Source	Allelic requirement
Bardet-Biedl syndrome	Orphanet	-
BARDET-BIEDL SYNDROME 12	MIM morbid	-
BARDET-BIEDL SYNDROME TYPE 12	G2P	biallelic_autosomal

Phenotype, disease and trait annotations associated with variants in this gene

Phenotype, disease and trait	Source(s)	Number of variants	Show/hide details
Annotated by HGMD	HGMD, PUBLIC	60	Show
Abnormality of the nervous system	ClinVar	1	Show
BARDET-BIEDL SYNDROME 1	ClinVar	15	Show
BARDET-BIEDL SYNDROME 12	ClinVar	203	Show
Bardet-Biedl syndrome	ClinVar	443	Show
ClinVar: phenotype not specified	ClinVar	65	Show
Inborn genetic diseases	ClinVar	17	Show
POLYDACTYLY POSTAXIAL TYPE A1	ClinVar	1	Show
Retinal dystrophy	ClinVar	14	Show
Retinitis pigmentosa	ClinVar	3	Show

Al realizar una búsqueda de los GO asociados a cada gen (Tabla 3) pudimos relacionar algunos de los fenotipos asociados a la enfermedad con los tres genes. Debido a que en la enfermedad hay una variedad de síntomas, es importante poder relacionar a que sintomatologías están asociados estos genes en específico.

Por un lado, se puede evidenciar que los 3 genes en la parte de componente molecular hacen referencia a los cilios y la proyección celular. En cuanto a la función celular, se evidencia que son funciones básicas importantes como la unión de proteínas y nucleótidos. Por otro lado, los procesos biológicos a los que están asociados nos dan una variedad de información sobre la presentación clínica de la enfermedad.

El gen BBS6 es el que registra mayor cantidad de procesos biológicos, por lo que se podría asociar a una mayor variedad de fenotipos de la enfermedad. Este gen al igual que el gen BBS12 están asociado a células del tejido adiposo o la leptina, por lo que se podría relacionar a la obesidad presentada en algunos pacientes del Síndrome de Bardet-Biedl. Asimismo, en estos dos genes se menciona el comportamiento alimentario que es una de las presentaciones de la enfermedad. Del mismo modo, los tres genes están asociados a la percepción visual, el cual también es un síntoma de gran relevancia en la enfermedad. Por último, como se ha señalado antes el gen BBS6 también está asociado a presentaciones como discapacidades de aprendizaje y anomalías cardiovasculares.

Tabla 3. Gene ontology de los genes BBS6, BBS10 y BBS12. Recuperado el 13/09/2024 de ensembl.

	BBS6	BBS10	BBS12
GO: component e celular	<ul style="list-style-type: none"> Cilio Cuerpo basal ciliar 	<ul style="list-style-type: none"> Cilio Proyección celular 	<ul style="list-style-type: none"> Cilio Proyección celular
GO: función molecular	<ul style="list-style-type: none"> Unión de nucleótidos Unión de proteínas Unión de ATP Unión de proteína desplegada 	<ul style="list-style-type: none"> Unión de nucleótidos Unión de proteínas Unión de ATP 	<ul style="list-style-type: none"> Unión de nucleótidos Unión de ATP

GO: proceso biológico	<ul style="list-style-type: none"> Regulación de la frecuencia de movimiento de los cilios implicada en la motilidad ciliar Ensamblaje de cilios Ensamblaje de cilios no móviles Percepción visual Contracción del músculo liso de la arteria Desarrollo del hipocampo Desarrollo de la corteza cerebral Vía de señalización mediada por leptina Regulación negativa del apetito por vía de señalización mediada por leptina. Comportamiento social Diferenciación de células grasas Transporte intracelular Morfogénesis cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> Percepción visual Regulación del ensamblaje de complejos que contienen proteínas Mantenimiento de células fotorreceptoras Respuesta al estímulo Ensamblaje de complejos proteicos mediado por chaperonas Ensamblaje de cilios no móviles 	<ul style="list-style-type: none"> Transporte intraciliar Comportamiento alimentario Diferenciación de células grasas Mantenimiento de células fotorreceptoras Regulación negativa de la diferenciación de las células grasas. Regulación negativa de la diferenciación de las células grasas. Diferenciación de células madre Ensamblaje de complejos proteicos mediado por chaperonas Regulación negativa de la diferenciación de células madre
------------------------------	---	---	--

5. PROGRAMATIC ACCESS

Para nuestra investigación consideramos muy beneficioso el uso de acceso programático para acceder a información actualizada a medida que realizamos nuestro proyecto, esto debido a que la enfermedad BBS es una enfermedad multi genética donde la cantidad de genes que tienen un rol importante en la enfermedad es alta, por lo que realizar estas tareas de búsqueda manuales no es ventajoso y no nos permiten aprovechar el potencial de acceso a APIs con resultados obtenidos de diferentes herramientas a partir de otras de EBI.

Un ejemplo de ciclo de uso de herramientas de acceso programático seria en el caso de usar accesos a API y obtener datos que luego podemos abrir usando pandas en Python, como los

diferentes genes asociados a la enfermedad por medio de Ensembl, y luego usar estos genes para buscar sus secuencias completas o variaciones en ENA y también las secuencias de proteínas que codifican y variaciones/mutaciones de estas codificaciones de la proteína, para posteriormente hacer un llamado de API en Expression atlas, donde evaluamos como estas variaciones en la codificación de las proteínas que consideremos más relevantes para nuestro estudio afectan la función del gen respectivo y por lo tanto su expresión. Así mismo, se resalta la importancia de estar actualizados respecto a estudios más recientes de la enfermedad y genes involucrados y cuáles de estos causan los mayores impactos negativos en el fenotipo y con qué frecuencia dentro de las personas que tengan estas proteínas, por lo que el uso de API de European PMC nos serviría mucho para esto y por medio de una línea de código de Python en Jupyter podemos descargar los artículos o estudios más relevantes para nosotros de acuerdo a ciertos filtros.

Cabe resaltar que se ha empezado a hacer uso de algunas de estas herramientas. En el caso de Ensembl se ha hecho uso de la REST API de ensembl donde se hace una búsqueda de un fenotipo y con los datos provistos allí se puede acceder a los genes asociados a esta enfermedad.

Ejemplo de llamado de API con fenotipo de Bardet-Biedl syndrome (MONDO:0015229):

<https://rest.ensembl.org/phenotype/accession/human/MONDO:0015229?content-type=application/json>

Donde se obtuvo el siguiente resultado:

```
[
  {
    "description": "Bardet-Biedl syndrome",
    "attributes": {
      "clinical_significance": "likely benign",
      "risk_allele": "C",
      "associated_gene": "WDPCP",
      "external_id": "RCV002080877.4"
    },
    "mapped_to_accession": "MONDO:0015229",
    "Variation": "rs780109239",
    "source": "ClinVar",
    "location": "2:63433726-63433726"
  },
  {
    "source": "dbVar",
    "location": "11:66521250-66526212",
    "StructuralVariation": "nsv5672558",
    "description": "Bardet-Biedl syndrome",
    "mapped_to_accession": "MONDO:0015229"
  },
  {
    "Variation": "rs140537219",
    "description": "Bardet-Biedl syndrome",
    "attributes": {
      "clinical_significance": "uncertain significance",
      "risk_allele": "T",
      "associated_gene": "BBS12",
      "external_id": "RCV001941506.4"
    },
    "mapped_to_accession": "MONDO:0015229",
    "location": "4:122742611-122742611",
    "source": "ClinVar"
  },
  {
    "attributes": {
      "associated_gene": "WDPCP",
      "risk_allele": "C",
      "clinical_significance": "uncertain significance",
      "external_id": "RCV001245531.6"
    },
    "mapped_to_accession": "MONDO:0015229",
    "description": "Bardet-Biedl syndrome",
    "Variation": "rs759281211",
    "source": "ClinVar",
    "location": "2:63174803-63174803"
  }
]
```

Y se puede realizar en Python por medio del siguiente código donde se usa la librería de pandas como “pd”:

```
# Data retrieval from rest api GET: https://rest.ensembl.org/phenotype/accession/human/MONDO:0015229?content-type=application/json
```

```
link = 'https://rest.ensembl.org/phenotype/accession/human/MONDO:0015229?content-type=application/json'
```

```
data = pd.read_json(link)
```

```
data
```

	location	Variation	attributes	mapped_to_accession	description	source	StructuralVariation	Gene	SupportingStructuralVariation
0	14:88841122-888411122	rs766062841	{'associated_gene': 'TTC8', 'clinical_signific...	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar	NaN	NaN	NaN
1	12:76346308-76346308	rs1555202584	{'associated_gene': 'BBS10', 'external_id': 'R...	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar	NaN	NaN	NaN
2	9:116697954-116697954	rs779530342	{'associated_gene': 'ASTN2, TRIM32', 'risk_alle...	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar	NaN	NaN	NaN
3	20:10412873-10412873	rs750470997	{'associated_gene': 'MKKS', 'external_id': 'RC...	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar	NaN	NaN	NaN
4	9:116698876-116698876	rs776448126	{'associated_gene': 'ASTN2, TRIM32', 'clinical_...	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar	NaN	NaN	NaN
...
5459	7:33367772-33367772	rs200439561	{'external_id': 'RCV001887071.4', 'risk_allele...	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar	NaN	NaN	NaN
5460	12:76346543-76346543	rs779567118	{'associated_gene': 'BBS10', 'clinical_signifi...	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar	NaN	NaN	NaN
5461	14:88871684-88871684	rs1375783683	{'associated_gene': 'TTC8', 'external_id': ...}	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar	NaN	NaN	NaN

Finalmente, estos códigos de acceso programático estarán disponibles en nuestro repositorio de GitHub, el cual se puede visualizar por medio de [este link](#).

6. ENA

Como se indicó inicialmente, ENA complementa nuestra búsqueda previa sobre los fenotipos asociados a esta enfermedad y nos permitirá conocer secuencias completas de los genes y sus variantes en otras regiones u exones y así ver como esto afectaría la función del gen en cuestión.

Para usar ENA se decide que la búsqueda se hará para las siguientes categorías:

- Coding
- Sequence

Inicialmente se realizó una búsqueda de free-text con ebi-search (funcionalidad que provee ENA por defecto en la página de inicio) para la enfermedad de “bardet-biedl syndrome” y para la cual definimos que esta sea para la especie homo sapiens, de manera que la búsqueda en free-text queda como: “bardet-biedl syndrome homo sapiens”.

En lo que respecta a sequence se identifican 74 secuencias, 162 de coding por defecto.

Text Search

Uses EBI Search to perform a free text search across ENA data. For more detailed usage please refer to the [help & documentation](#) section.

Search term: bardet-biedl syndrome homo sapiens

Search results for bardet-biedl syndrome homo sapiens

	Sequence	Download ENA records: FASTA TEXT TSV
• Sequence (74)		
• Sequence (Standard) (74)		
• Coding (162)		
• Coding (CDS) (126)		
• Coding (Standard) (24)		
• Coding (WGS) (12)		
• Read (1)		
• Experiment (1)		
• Study (6)		
• Project (6)		
• Sample (14)		
• Sample (14)		

Accession	Description/Title
AF59281	Homo sapiens Bardet Biedl syndrome type 4 mRNA, complete cds.
AJ373072	Homo sapiens Bardet Biedl syndrome 9 (BBS9) mRNA, complete cds.
AF503941	Homo sapiens Bardet Biedl syndrome 1 (BBS1) mRNA, complete cds.
AB208605	Homo sapiens mRNA for Bardet Biedl syndrome 2 protein variant protein.
KU177306	Homo sapiens Bardet Biedl syndrome 1 (BBS1) mRNA, partial cds.
KU178857	Homo sapiens Bardet Biedl syndrome 5 (BBS5) mRNA, partial cds.
AK314507	Homo sapiens cDNA, FLJ85326, highly similar to Homo sapiens Bardet Biedl syndrome 4 (BBS4), mRNA.
BC013795	Homo sapiens Bardet Biedl syndrome 10, mRNA (cDNA clone M142L-381406), complete cds.

Cabe resaltar que por facilidad de movimiento de archivos a otras herramientas de EBI como Expression atlas se usaran formatos de archivos FASTA, debido a que estos tienen más soporte en las diferentes herramientas y la facilidad de lectura que este tiene al no incluir otra información como los autores y descripciones de estudios hace que también sea una buena opción para un posible análisis de datos con Pandas Python o, si se requiere, se puede hacer uso del formato txt en pandas debido a que contiene información extra que fasta omite.

Coding		Download ENA records:		
		FASTA	TEXT	TSV
Accession	Description/Title			
CAG5073462	Cotesia congregata Similar to BBS7: Bardet-Biedl syndrome 7 protein (Homo sapiens)			
KAI4072508	Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 1			
KAI4013421	Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 9			
KAI2575011	Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 4			
KAI4013424	Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 9			
KAI4036821	Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 5			
KAI2575010	Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 4			
KAI2561191	Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 1			
KAI2545488	Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 9			
KAI2545489	Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 9			
KAI2545483	Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 9			
KAI4058613	Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 4			
KAI2578586	Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 2			

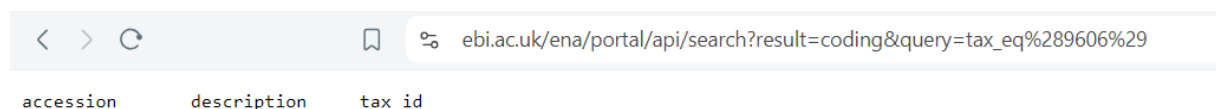
En lo que respecta a datos de coding identificamos muchas descripciones similares para los mismos genes. La diversidad de secuencias en los resultados de búsqueda es beneficiosa para la investigación, ya que permite explorar una amplia gama de variantes genéticas de los genes asociados con el síndrome de Bardet-Biedl. Analizando diferentes secuencias, se pueden identificar variantes alélicas, transcritos alternativos y posibles mutaciones, proporcionando una visión más completa de cómo estas diferencias afectan la función del gen y contribuyen a la enfermedad.

Basándonos en nuestra búsqueda inicial en ENA, realizamos una investigación más centrada en los genes BBS6 (MKKS), BBS10 y BBS12, que son componentes cruciales del complejo chaperonina involucrado en el ensamblaje del BBSoma. Este enfoque dirigido nos permite abordar directamente nuestra pregunta de investigación sobre el posible papel de estos genes en la variabilidad fenotípica observada en los pacientes con el Síndrome de Bardet-Biedl. Tomando esto en consideración, hemos decidido desarrollar una nueva búsqueda tanto en ENA como en Ensembl para los genes del complejo chaperonina involucrados en el ensamblaje del BBSoma.

En cuanto a la búsqueda de secuencias y variantes en ENA, hemos diseñado una nueva consulta avanzada para obtener esta información:

- **Data type:** para el tipo de datos decidimos que debe corresponder a secuencias codificantes (CDS) porque son las partes del gen que se traducen en proteínas, lo que es muy relevante para entender cómo las mutaciones o variaciones podrían afectar a las proteínas que contribuyen al BBS. Las secuencias no codificantes regulan la expresión de los genes, pero no afectan directamente a la estructura de las proteínas. Dado que los genes BBS codifican proteínas cruciales para el ensamblaje del BBSome, centrarse en las secuencias codificantes proporciona el vínculo más directo con los fenotipos de la enfermedad.
- **Tax:** buscamos información para el tax_eq(9606) [Homo sapiens].
- **Gene names:** como por ahora nos centramos en estos 3 genes, los buscaremos individualmente por su nombre común (como “MKKS” o “BBS6”) ya que ENA y Ensembl no tienen un identificador compartido para este tipo de datos de codificación.

Para este tipo de búsqueda con múltiples filtros habría bastado con una única búsqueda a través del acceso programático en el que utilizamos selectores OR en los filtros. Aunque se intentó hacerlo, no se consiguió, ya que las búsquedas con «codificación» como tipo de datos y “tax_eq(9606)” como parámetros de consulta devolvieron 0 resultados en total:



https url:

https://www.ebi.ac.uk/ena/portal/api/search?result=coding&query=tax_eq%289606%29

Por eso, en su lugar, hemos decidido utilizar la funcionalidad de búsqueda que el EBI pone a nuestra disposición en el sitio web de ENA. Esta barra de búsqueda nos permite utilizar el lenguaje natural y, por tanto, filtrar incluyendo palabras clave sencillas. Hemos utilizado esta búsqueda para cada gen que nos interesa:

A screenshot of the ENA search bar. It has a teal background. The top section has a search input field with the text 'MKKS homo sapiens' and a 'Search' button with a magnifying glass icon. Below this, it says 'Examples: histone, BN000065'. The bottom section has an input field with the placeholder 'Enter accession' and a 'View' button with an eye icon. Below this, it says 'Examples: Taxon:9606, BN000065, PRJEB402'.

Para las cuales se han encontrado los siguientes resultados:

6.1. BBS6 or MKKS

En cuanto a las búsquedas de BBS6 identificamos que el término BBS6 no fue adoptado por las investigaciones, ya que este gen es predominantemente conocido como MKKS y las búsquedas de su nombre BBS6 no arrojaron ningún estudio. En cuanto al nombre MKKS hemos encontrado los siguientes estudios para coding seqs:

Search term:

MKKS homo sapiens

Search results for MKKS homo sapiens

• **Sequence**

• Sequence (8)

• Sequence (Standard) (8)

• **Coding**

• Coding (13)

• Coding (CON) (9)

• Coding (Standard) (4)

Coding	Download ENA records:	FASTA
Accession	Description/Title	
AAF73872	Homo sapiens (human) putative chaperonin MKKS	
AAF73873	Homo sapiens (human) putative chaperonin MKKS	
CCO13770	Homo sapiens (human) alternative protein MKKS	
KAI4004784	Homo sapiens (human) MKKS centrosomal shuttling protein	
KAI4004785	Homo sapiens (human) MKKS centrosomal shuttling protein	
KAI2594077	Homo sapiens (human) MKKS centrosomal shuttling protein	
KAI4004786	Homo sapiens (human) MKKS centrosomal shuttling protein	
KAI2594076	Homo sapiens (human) MKKS centrosomal shuttling protein	
KAI2594078	Homo sapiens (human) MKKS centrosomal shuttling protein	
EAX10345	Homo sapiens (human) McKusick-Kaufman syndrome, isoform CRA_b	

Con 13 resultados sobre las secuencias codificantes, que son las que nos interesan.

6.2. BBS10 or C12ORF58 or FLJ23560

Search term:

BBS10 homo sapiens

Search results for BBS10 homo sapiens

• **Sequence**

• Sequence (11)

• Sequence (Standard) (11)

• **Coding**

• Coding (4)

• Coding (Standard) (4)

Coding	Download ENA records:	FASTA
Accession	Description/Title	
AAH13795	Homo sapiens (human) BBS10 protein	
AAH26355	Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 10	
CDI06881	Homo sapiens (human) partial Bardet-Biedl syndrome 10 protein	
AYU77261	Leishmania donovani Bardet-Biedl syndrome 10 protein-like (BBS10-like protein 10), putative	

Search term:

C12ORF58 homo sapiens

Search

Search results for C12ORF58 homo sapiens

• **Coding**

• Coding (2)

• Coding (CON) (2)

Coding	View all 2 results.
EAW97323	Homo sapiens (human) chromosome 12 open reading frame 58, isoform CRA_b
Coding (CON)	View all 2 results.
EAW97323	Homo sapiens (human) chromosome 12 open reading frame 58, isoform CRA_b

Downloaded from EBI Search

Search term:

FLJ23560 homo sapiens

Search results for FLJ23560 homo sapiens

• **Sequence**

• [Sequence](#) (1)

• [Sequence \(Standard\)](#) (1)

Sequence	
AK027213	Homo sapiens cDNA: FLJ23560 fis, clone LNG09857.
Sequence (Standard)	
AK027213	Homo sapiens cDNA: FLJ23560 fis, clone LNG09857.

Como podemos ver en las búsquedas con el propio término BBS10 y sus sinónimos identificamos que hay en total 6 estudios relacionados con el gen BBS6 que podríamos utilizar para un análisis más profundo con código para extraer información relevante.

6.3. BBS12 or C4ORF24 or FLJ35630 or FLJ41559

Search term:

BBS12 homo sapiens

Search results for BBS12 homo sapiens

• Sequence

Sequence (8)

Sequence (Standard) (8)

• Coding

Coding (2)

Coding (Standard) (2)

Coding

Accession

Description/Title

AAH55426

Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 12

ANV22097

Homo sapiens (human) truncated Bardet-Biedl syndrome 12 protein

Download ENA records:

Search term:

FLJ35630 homo sapiens

Search results for FLJ35630 homo sapiens

• Sequence

Sequence (3)

Sequence (Standard) (3)

• Coding

Coding (2)

Coding (CON) (2)

Coding

Accession	Description/Title
EAX05223	Homo sapiens (human) hypothetical protein FLJ35630, isoform CRA_a
EAX05224	Homo sapiens (human) hypothetical protein FLJ35630, isoform CRA_a

Download ENA records

Search term:

FLJ41559 homo sapiens

Search results for FLJ41559 homo sapiens

<ul style="list-style-type: none"> Sequence <ul style="list-style-type: none"> Sequence (1) Sequence (Standard) (1) 	<div>Sequence</div> <table> <tr> <td>AK123553</td><td>Homo sapiens cDNA FLJ41559 fis, clone CTONG1000087.</td></tr> </table> <div>Sequence (Standard)</div> <table> <tr> <td>AK123553</td><td>Homo sapiens cDNA FLJ41559 fis, clone CTONG1000087.</td></tr> </table>	AK123553	Homo sapiens cDNA FLJ41559 fis, clone CTONG1000087.	AK123553	Homo sapiens cDNA FLJ41559 fis, clone CTONG1000087.
AK123553	Homo sapiens cDNA FLJ41559 fis, clone CTONG1000087.				
AK123553	Homo sapiens cDNA FLJ41559 fis, clone CTONG1000087.				

Como podemos observar de las búsquedas con el propio término BBS10 y sus sinónimos identificamos que existen en total 4 estudios relacionados con el gen BBS6 que podríamos utilizar para un análisis más profundo con código para extraer información relevante, concretamente los procedentes de la búsqueda en el sinónimo” FLJ35630“ y el término de búsqueda BBS12, para el resto no se encontró ninguna secuencia codificante.

Herramientas nuevas tercera entrega:

7. PUBMED CENTRAL

Para esta herramienta decidimos tener una estrategia en la que inicialmente nuestros filtros dejaran pasar una mayor cantidad de artículos más generales para poder revisar superficialmente varios y tener una idea de cuales palabras claves podríamos incluir en nuestra búsqueda para seguir complementando los filtros y aumentando la especificidad de artículos encontrados.

La primera consulta de búsqueda se realizó utilizando 'Bardet-Biedl Syndrome' o 'BBS' en el título o el resumen de los artículos ya que nuestra búsqueda está centrada totalmente en esta enfermedad y no queríamos artículos que tuviesen en cuenta muchas enfermedades donde BBS fuera una sección o un comentario muy puntual. Esto nos permitió encontrar 5,235 artículos a partir de los cuales hicimos una revisión general. En esta revisión, encontramos varios estudios que abordan la enfermedad de manera general, así como casos específicos de pacientes, con un enfoque mayoritariamente en los aspectos clínicos y médicos de la patología.

Search life-sciences literature (44,758,092 articles, preprints and more)

(TITLE:"Bardet Biedl Syndrome" OR TITLE:"BBS") OR (ABSTRACT:"Bardet Biedl Syndrome" OR ABSTRACT:"BBS")

Advanced search

Free full text access ⓘ 1-25 of 5,235 results

☐ Full text in Europe PMC (2,090)

Sort by: ☒ Relevance ☐ Times cited ☐ Date

1 2 3 Next ...

Create alert

Export citations

Dado que no estamos en búsqueda de información a fondo sobre la parte clínica de la enfermedad sino más bien de su parte genética o molecular de su mecanismo entonces añadimos *genetics*, o *molecular* o *mechanism* como palabras claves de búsqueda. Tanto en esta búsqueda como en la anterior tuvimos en cuenta no solo los artículos ordenados por relevancia sino también por fecha para tener la información más actualizada.

Search life-sciences literature (44,758,092 articles, preprints and more)

ITLE:"BBS") OR (ABSTRACT:"Bardet Biedl Syndrome" OR ABSTRACT:"BBS")) AND ("genetics" OR "mechanisms" OR "molecular")

Advanced search

Free full text access ⓘ 1-25 of 1,647 results

Create alert

Tras revisar nuevamente de manera rápida los artículos encontrados con este nuevo filtro, obtuvimos mayor claridad sobre la enfermedad y su naturaleza como una ciliopatía, que afecta el cilio de las células tanto en su formación como en su función. Una de estas funciones es la señalización celular, relacionada directamente con nuestra pregunta de investigación. Además, identificamos conceptos clave para profundizar en nuestra búsqueda, como el transporte intraflagelar (IFT), la vía de señalización Sonic Hedgehog (Shh), y el BBsome, un complejo multiproteico. Por lo tanto, realizamos búsquedas más específicas utilizando estos conceptos como palabras clave individuales para obtener información detallada sobre la enfermedad en relación con cada uno de ellos.

Search life-sciences literature (44,761,600 articles, preprints and more)

yndrome" OR TITLE:"BBS") OR (ABSTRACT:"Bardet Biedl Syndrome" OR ABSTRACT:"BBS")) AND ("SHH" OR "IFT" OR "BBsome")

Advanced search

Gracias a las búsquedas previas, seleccionamos cinco artículos para revisar en profundidad. Primero, escogimos un artículo general sobre la enfermedad que identificamos en nuestra búsqueda inicial. Luego, nos enfocamos en artículos que discutieran específicamente los genes asociados a la enfermedad. Por último, seleccionamos artículos que mencionaran de manera puntual el BBsome, ya fuese el complejo como tal o las proteínas encargadas de su ensamblaje la señalización celular

Tabla 4. Artículos seleccionados mediante ePMC

#	Titulo	Link
1	Bardet-Biedl Syndrome: Current Perspectives and Clinical Outlook.	https://europepmc.org/article/MED/36741589
	Revisión general sobre la enfermedad. Encontrado con: ((TITLE:"Bardet Biedl Syndrome" OR TITLE:"BBS") OR (ABSTRACT:"Bardet Biedl Syndrome" OR ABSTRACT:"BBS")) AND ("genetics" OR "mechanisms" OR "molecular")	
2	Bardet-Biedl syndrome: A focus on genetics, mechanisms and metabolic dysfunction	https://europepmc.org/article/MED/38302651
	Revisión sobre la enfermedad enfocada a su genética y mecanismos moleculares. Encontrado con: ((TITLE:"Bardet Biedl Syndrome" OR TITLE:"BBS") OR (ABSTRACT:"Bardet Biedl Syndrome" OR ABSTRACT:"BBS")) AND ("genetics" OR "mechanisms" OR "molecular")	
3	Meta-analysis of genotype-phenotype associations in Bardet-Biedl syndrome uncovers differences among causative genes	https://europepmc.org/article/MED/31283077
	Revisión sobre la enfermedad enfocada en asociación fenotipo genotipo Encontrado con: ((TITLE:"Bardet Biedl Syndrome" OR TITLE:"BBS") OR (ABSTRACT:"Bardet Biedl Syndrome" OR ABSTRACT:"BBS")) AND ("genetics" OR "phenotype" AND "genotype")	
4	Organization, functions, and mechanisms of the BBSome in development, ciliopathies, and beyond.	https://europepmc.org/article/MED/37466224
	Revisión sobre la estructura y función del BBSome Encontrado con: (((ABSTRACT:"Bardet Biedl Syndrome" OR ABSTRACT:"BBS")) AND ("BBSome" AND "mechanisms" OR "molecular"))	
5	Bardet-Biedl syndrome: The pleiotropic role of the chaperonin-like BBS6, 10, and 12 proteins.	https://europepmc.org/article/MED/35373910
	Revisión sobre los genes del complejo de ensamblaje del BBSome Encontrado con: ((TITLE:"Bardet Biedl Syndrome" OR TITLE:"BBS") OR (ABSTRACT:"Bardet Biedl Syndrome" OR ABSTRACT:"BBS")) AND ("genetics" OR "mechanisms" OR "molecular")	

7.1. Revisión general de la enfermedad

Melluso et al., (2023), en el artículo 1 de tipo revisión describen el Síndrome de Bardet-Biedl (BBS) de manera actualizada y hacen énfasis en su diagnóstico y caracterización clínica, por otro lado, Tomlison (2024) en el artículo 2, aunque también realiza una revisión general de la enfermedad, se enfoca más en sus mecanismos metabólicos y en su componente genético. En esta primera sección, nos centraremos en la información obtenida de estos dos artículos.

En general, es un trastorno genético autosómico recesivo raro debido a mutaciones de pérdida de función que afecta a múltiples órganos y sistemas, con una prevalencia estimada de 1 a 100,000. Aunque es poco común, su frecuencia varía significativamente entre diferentes regiones geográficas (Melluso et al., 2023; Tomlison 2024). BBS se clasifica como una ciliopatía no motil, esto significa que el impacto que genera es una disfunción del cilio primario (PC).

Por lo tanto, es crucial comprender el cilio primario (PC) y sus funciones. Durante mucho tiempo, el PC se consideró un orgánulo vestigial; sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que desempeña un papel fundamental en diversas vías de señalización que regulan funciones celulares esenciales, como la división, la polaridad y el metabolismo, por lo cual se conoce como un orgánulo "antena" (Melluso et al., 2023). El PC sale de la superficie celular y tiene un axonema, una estructura de microtúbulos en un patrón específico, rodeado por una membrana ciliar extendida desde el cuerpo basal, derivado del centríolo madre, que también actúa como ancla

del cilio. Esto se puede observar en la Figura 1, que muestra el PC junto con otras proteínas que discutiremos más adelante.

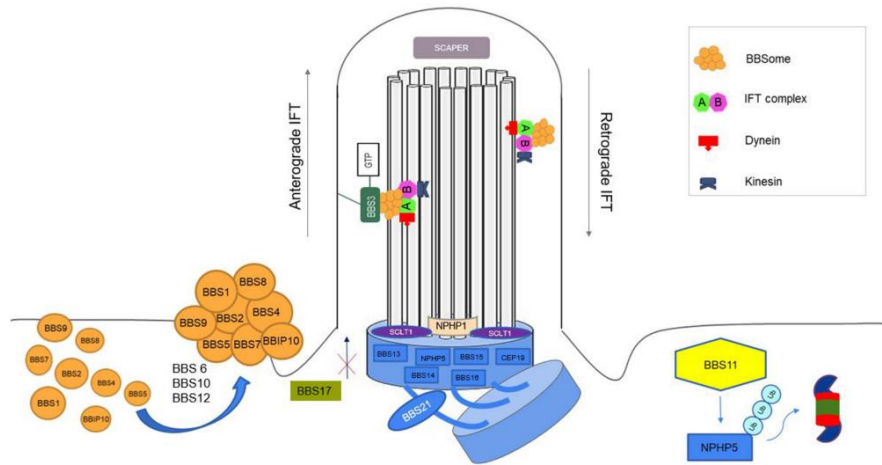


Figura 1. Diagrama de la estructura del PC y proteínas asociadas. Tomado de Melluso et al., 2023.

En cuanto su presentación clínica, el diagnóstico se basa en la presencia de ciertas características o rasgos primarias y secundarias. Al menos cuatro características primarias o tres características primarias y dos secundarias para confirmar el diagnóstico (Melluso et al., 2023; Tomlinson, 2024). Entre las características primarias se incluyen la distrofia retiniana de conos y bastones, la polidactilia, anomalías del tracto urinario y renal, hipogonadismo, discapacidades de aprendizaje y obesidad. Por otro lado, las características secundarias abarcan fibrosis hepática, enfermedad cardíaca congénita, retraso en el habla, apiñamiento dental o paladar alto, retraso en el desarrollo, cataratas, estrabismo o astigmatismo, espasticidad, entre otros. Para mayor claridad y tener un punto de partida para siguientes análisis relacionados a fenotipos reunimos los rasgos clínicos de diagnóstico mencionados en ambos artículos en la Tabla 3, en esta también se incluye la incidencia para los rasgos primarios y algunos secundarios.

Tabla 5. Características de diagnóstico e incidencia. Basado en Melluso et al., 2023 y Gupta et al., 2024.

Características primarias		Características secundarias	
Degeneración retinal (distrofia retiniana de conos y bastones)	94-100%	Estrabismo, cataratas y astigmatismo	-
Obesidad	72-92%	Anomalías metabólicas/endocrinas (síndrome metabólico, hipotiroidismo subclínico, síndrome de ovario poliquístico)	-
Polidactilia	63-81%	Braquidactilia/sindactilia	-
Anomalías renales	50% Varía	Enfermedades hepáticas y gastrointestinales (enfermedad de Hirschsprung, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, fibrosis hepática)	-
Discapacidades de aprendizaje	60-66%	Anomalías neuro desarrolladoras (retraso en el desarrollo, retraso en el habla, epilepsia, alteraciones del comportamiento, ataxia/coordinación deficiente, espasticidad leve)	81%
Hipogonadismo y anomalías genitourinarias	59%	Anosmia/disfunción olfatoria	47-100%
		Anomalías cardiovasculares y toracoabdominales	-

		Diabetes tipo 2	15.8%
--	--	-----------------	-------

Al tratarse de una enfermedad autosómica recesiva, es común que no haya antecedentes familiares positivos para BBS. Además, los signos clínicos pueden aparecer de manera progresiva, lo que complica el diagnóstico temprano. Uno de los primeros signos a destacar es la polidactilia, cuya asociación con anomalías genitourinarias observadas en ecografías prenatales puede generar sospechas clínicas. Otro signo temprano es la obesidad, que suele manifestarse en el primer año de vida. Sin embargo, dado que el criterio diagnóstico requiere la presencia de al menos 4 o 5 signos, el diagnóstico a menudo no se establece hasta bien entrada la primera década de vida, cuando se presentan más signos clínicos (Melluso et al., 2023).

Una conclusión importante de la información encontrada hasta el momento es que esta enfermedad se asocia con el funcionamiento del PC, un organelo que funciona como antena y que, por ende, participa en la señalización celular. Por otro lado, ahora sabemos que existe una gran variabilidad fenotípica asociada al BBS, con diferentes categorías de rasgos clínicos y diferentes prevalencias entre ellas.

7.2. Causa genética

En ambos artículos se mencionan los genes asociados con el síndrome de Bardet-Biedl, reportando una cifra actualizada de 28 genes vinculados a la enfermedad. Aunque ambos artículos incluyen una tabla con el listado de estos genes, hemos decidido utilizar la tabla de Tomlinson (2024) debido a que presenta una versión más actualizada y cuenta con identificadores diferentes para algunos de los genes. En esta sección incluiremos el tercer artículo listado (Niederlova et al., 2019), que ahonda en las relaciones genotipo-fenotipo reportadas hasta ahora, esperamos que esta sección nos ayude a delimitar en cuál de los 28 genes nos gustaría enfocarnos y el porqué.

Tabla 6. Genes asociados a BBS. Tomado de Tomlison (2024)

BBS identifier	Other gene identifiers	Chromosomal location	Functional localization
BBS1	FLJ23590	11q13.2	BBSome complex
BBS2	RP74	16q13	BBSome complex
BBS3	ARL6, RP55	3q11.2	GTP binding protein, cilia trafficking
BBS4		15q24.1	BBSome complex
BBS5	DKFZp7621194	2q31.1	BBSome complex
BBS6	MKKS, HMCS, MKS, KMS	20p12.2	Chaperonin protein, BBSome assembly
BBS7	FLJ10715, BBS2L1	4q27	BBSome complex
BBS8	TCC8, RP51	14q31.3	BBSome complex
BBS9	PTHB1, B1	7p14.3	BBSome complex
BBS10	C12orf58, FLJ23560	12q21.2	Chaperonin protein, BBSome assembly
BBS11	LGMD2H, TRIM32	9q33.1	E3 ubiquitin ligase. Cilia base expression
BBS12	C4orf24, FLJ35630, FLJ41559	4q27	Chaperonin protein, BBSome assembly
BBS13	MKS1, MKS, FLJ20345, POC12	17q22	Expression in transition zone of cilium
BBS14	KIAA0373, FLJ13615, 3H11Ag, rd16; NPHP6, JBTS5, SLSN6, LCA10, MKS4, CT87, POC3	12q21.32	Centrosomal protein, cilia formation
BBS15	BBS15, C2orf86, hFrtz, fritz, CPLANE5, WDPCP	2p15	Functional role in ciliogenesis. Cilia basal body expression
BBS16	NY-CO-8, CCCAP, SLSN7, NPHP10, SDCCAG8	1q43-q44	Ciliogenesis and hedgehog signalling
BBS17	LZTFL1	3p21.31	BBSome regulation and hedgehog signalling
BBS18	BBIP1, NCRNA00081, bA348N5, BBIP10	10q25.2	BBSome assembly
BBS19	IFT27, RABL4, RAYL, FAP156	22q12.3	IFT complex
BBS20	IFT172, SLB, wim, osm-1, NPHP17	2p23.3	IFT complex
BBS21	CFAP418, C8orf37, FLJ30600, CORD16, RP64, FAP418, MOT25	8q22.1	Base of cilium expression
BBS22	IFT74, CMG, CMG-1, FLJ22621	9p21.2	IFT complex
BBS23	C3orf34, MGC14126, CEP19	3q29	IFT complex and recruitment of RABL2B GTPase
BBS24	SCAPER, ZNF291, Zfp291	15q24.3	Endoplasmic reticulum and cilia tip expression
Not specified, associated with Senior-Løken syndrome and Joubert syndrome	NPHP1, NPH1, JBTS4, SLSN1	2q13	Organelle biogenesis
Not specified	SCLT1, hCAP-1A, FLJ30655	4q28.2	Expression in distal appendage of cilia. Functional role in ciliogenesis
Not specified	CCDC28B, MGC1203, RP4-622L5.5	1p35.2	Functional role in ciliogenesis

Algunos de los genes asociados al BBS se organizan en dos distintos complejos: el BBSome y el complejo de chaperonas (Melluso et al., 2023; Tomlinson, 2024). El BBSome es un complejo proteico compuesto por BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS8, BBS9, y BBS18/BBIP10, como se puede ver en la Tabla 4 y en la Figura 1. Este complejo funciona como un adaptador de carga involucrado en el tráfico intraciliar, este ayuda a mediar el transporte de proteínas en el cilio primario. Por otro lado, el complejo de chaperonas incluye las proteínas BBS6, BBS10 y BBS12. Estas están encargadas de el ensamblaje coordinado del BBSome (Figura1 y Tabla 3). Adicionalmente, existen otros genes BBS restantes que no hacen parte de ninguno de estos dos complejos y cuyo rol aún es poco entendido o descrito.

La mayoría de las pacientes con el síndrome presenta mutaciones en uno de los ocho genes que conforman el complejo BBSome. El segundo grupo más grande de pacientes presenta mutaciones en los genes que codifican proteínas tipo chaperonas, las cuales ensamblan el BBSome (Niederlova et al., 2019). Sin embargo, aún no se comprenden completamente los

mecanismos por los cuales la deficiencia en estos complejos conduce a patologías en órganos específicos. Lo que está claro es que los genes BBS se expresan mayoritariamente de manera ubicua, es decir, con baja especificidad tisular, lo que podría estar relacionado con la presentación heterogénea y multisistémica del síndrome (Melluso et al., 2023; Tomlinson, 2024; Niederlova et al., 2019)

En este caso, es complejo establecer la relación genotipo-fenotipo del síndrome dada su naturaleza genética y clínica heterogénea. Además, la falta de estudios de cohorte comprensivos dificulta aún más este análisis (Melluso et al., 2023). Particularmente, el artículo de Niederlova et al. (2029) proporciona una revisión exhaustiva sobre el Síndrome de Bardet-Biedl (BBS), donde a través de meta-análisis de datos individuales de pacientes, se determinó que la severidad de los síntomas y los resultados clínicos del BBS están influenciados por el genotipo y la naturaleza de las mutaciones (ya sean missense o de truncación). Para realizar este análisis, el estudio siguió las directrices PRISMA, formulando una pregunta PICO para investigar los resultados fenotípicos de los pacientes con mutaciones en diferentes genes BBS. Se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas en la literatura y se utilizó la base de datos Euro-Wabb para compilar un conjunto amplio de estudios.

Los resultados mostraron diferencias significativas en la penetrancia de los principales síntomas de BBS entre pacientes con mutaciones en diferentes grupos funcionales de genes, y se creó una base de datos en línea, "dataBBaSe" (<https://bardet-biedl.img.cas.cz/data/>), para facilitar el acceso a estos datos y promover investigaciones futuras. Entre los principales hallazgos, el estudio identificó a 426 pacientes con BBS, en los que la distrofia retiniana fue altamente prevalente, mientras que las anomalías renales fueron menos comunes. Se calculó un puntaje sindrómico para correlacionar el genotipo con la presencia de síntomas, obteniendo un promedio de 0.73.

El estudio también distinguió entre mutaciones de pérdida completa de función (cLOF) y mutaciones hipomórficas, encontrando que las mutaciones cLOF tienden a generar manifestaciones más graves de la enfermedad. Además, los análisis revelaron diferencias significativas en la penetrancia de síntomas como la polidactilia y las anomalías renales entre los pacientes con mutaciones en genes específicos del BBSome, lo que sugiere que ciertos genes están más fuertemente asociados con síntomas particulares y pueden ser útiles para pronósticos clínicos.

De este estudio podemos rescatar principalmente la base de datos (<https://bardet-biedl.img.cas.cz/data/>) que ya revisamos y es abierta accesible. Esta base de datos nos será de mucha ayuda para intentar hacer las relaciones puntuales de genotipo-fenotipo de los genes sobre los cuales nos vamos a enfocar.

7.3. BBSome

En el cuarto artículo seleccionado Tian et al., 2023 ofrecen una visión detallada del complejo BBSome y su papel crucial en el Síndrome de Bardet-Biedl (BBS). Como ya se estableció previamente, el BBSome es un complejo proteico octamérico compuesto por ocho subunidades, cada una de las cuales contribuye a su estructura y función general. Estas subunidades incluyen

BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS8/TTC8, BBS9 y BBS18/BBIP1. Un avance significativo en la comprensión de la estructura del BBSome que mencionan los autores fue el aislamiento de un subcomplejo trimérico compuesto por BBS2, BBS7 y BBS9. Dentro este, BBS2 y BBS7 forman un dímero estrecho a través de interacciones de hélices enrolladas (coiled-coil) en residuos específicos de cada una. Por otro lado, BBS9 se asocia con este dímero interactuando con el dominio de hélice alfa de BBS2, lo que contribuye a la estabilidad del complejo. Además, el dominio N-terminal de BBS9 adopta una estructura de hélice beta, crucial para las interacciones proteína-proteína que ayudan a mantener la integridad del complejo BBSome y permite que BBS9 interactúe con otras subunidades y potencialmente con las cargas que el BBSome transporta (Tian et al., 2023). Describimos esta relación en particular porque nos parece interesante que ya está descrita la manera en la que interactúan las proteínas de este complejo, específicamente en un subcomplejo. Estos podrían ser candidatos de genes sobre los cuales haremos énfasis.

Los autores también ahondan en la disposición del complejo completo, que en general la se visualiza como dos lóbulos: el lóbulo superior formado por BBS2 y BBS7, y el lóbulo inferior compuesto por BBS1, BBS4, BBS5, BBS8, BBS9 y BBS18. Estos lóbulos están conectados por un haz helicoidal central compuesto por BBS2 y BBS9, mencionado previamente.

Por otro lado, es importante mencionar la ARL6-GTP es como un regulador del tráfico ciliar, este se une al BBSome para activar y guiarlo hacia la membrana del cilio. Esto es importante ya que se cree que existe en una conformación cerrada en el BBSome antes de unirse a ARL6-GTP, y luego esto induce un cambio conformacional necesario para la unión de las cargas. La flexibilidad de BBS2 y BBS7 dentro del complejo también puede influir en el ensamblaje y función generales del BBSome (Tian et al., 2023).

Aunque este artículo está centrado en el BBSome como tal, también mencionan la importancia de las mutaciones en las proteínas BBS6, BBS10 y BBS12 que son las del complejo de chaperonas que exploraremos con el siguiente artículo.

En resumen, la estructura molecular del BBSome es compleja y dinámica, y las interacciones intrincadas entre sus subunidades son esenciales para su papel en el transporte y la señalización ciliar. En particular podemos destacar la importancia de los genes BBS2, BBS7 y BBS9.

7.4. Genes Chaperones

En el último artículo seleccionado, Gupta et al. (2022) se centran en las proteínas BBS6, BBS10 y BBS12, tres componentes clave en la fisiopatología del síndrome de Bardet-Biedl (BBS). Estas proteínas, aunque no forman parte directa del complejo BBSome, desempeñan un papel crucial en su ensamblaje y estabilización. El estudio destaca cómo las mutaciones en estos genes contribuyen significativamente a la variabilidad fenotípica en los pacientes con BBS, lo que subraya la importancia de comprender las funciones específicas de cada proteína para explicar las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

En cuanto a BBS6, los autores describen su papel en el ensamblaje del BBSome y en la regulación de la ciliogénesis. Las mutaciones en BBS6 están asociadas con anomalías en la citocinesis y en el citoesqueleto, lo que provoca defectos estructurales en las células, tales como la aparición de células multinucleadas. Además, BBS6 está implicada en el tráfico intracelular de proteínas,

un proceso que podría estar vinculado a la homeostasis del metabolismo, particularmente en lo relacionado con el receptor de insulina. Estas funciones extraciliarias sugieren que las mutaciones en BBS6 no solo afectan la ciliogénesis, sino también procesos celulares más amplios, como el metabolismo y la división celular, lo que añade complejidad al fenotipo de los pacientes con mutaciones en este gen (Gupta et al., 2022).

Por otro lado, BBS10 es responsable de una mayor proporción de casos de BBS, y Gupta et al. (2022) señalan que las mutaciones en este gen están asociadas con manifestaciones más severas del síndrome, incluyendo resistencia a la insulina y obesidad. BBS10 regula el tráfico del receptor de insulina hacia la membrana plasmática, lo que es crucial para mantener una respuesta normal a la insulina. Este rol extraciliar en la señalización metabólica es de particular importancia, ya que vincula directamente las mutaciones en BBS10 con las alteraciones metabólicas observadas en los pacientes. Además, se ha demostrado que BBS10 influye en la homeostasis de las espinas dendríticas en las neuronas, lo que podría explicar los problemas cognitivos y de aprendizaje comunes en el BBS.

Finalmente, BBS12 también juega un papel fundamental en el ensamblaje del BBSome, pero Gupta et al. (2022) subrayan su implicación en la adipogénesis, o formación de tejido adiposo. Las mutaciones en BBS12 alteran la diferenciación de células madre hacia adipocitos, lo que contribuye a la obesidad en los pacientes. Además, BBS12 está involucrada en la señalización de leptina, una hormona crucial en la regulación del apetito y el metabolismo energético. Estos roles extraciliarios en la regulación metabólica amplían el impacto de las mutaciones en BBS12 más allá de los defectos ciliares, lo que refuerza la idea de que las disfunciones metabólicas en el BBS están fuertemente vinculadas a las alteraciones en la función de las proteínas tipo chaperonina.

En resumen, el artículo de Gupta et al. (2022) resalta no solo las funciones tradicionales de BBS6, BBS10 y BBS12 en el ensamblaje del BBSome y la ciliogénesis, sino también sus roles extraciliarios. Estas funciones adicionales en el tráfico de proteínas, el metabolismo energético y la regulación celular contribuyen de manera significativa al fenotipo multisistémico observado en los pacientes con BBS, lo que sugiere que las mutaciones en estos genes afectan múltiples procesos celulares más allá de la función ciliar.

7.5. Conclusión

De acuerdo con la información consultada, identificamos que, de los 28 genes actualmente asociados con la enfermedad, los más relevantes para nuestro estudio se encuentran en el complejo BBSome o en el complejo de chaperonas que lo ensamblan. Esto se debe a que son los principales causantes de la patología en la mayoría de los pacientes o porque han sido ampliamente descritos, lo que nos proporcionará más información para trabajar. Puntualmente, en el caso del BBSome, podemos destacar el subcomplejo formado por BBS7, BBS2 y BBS9, debido a su rol en el dinamismo estructural del complejo, lo que le permite interactuar con otras moléculas y cumplir su función en el cilio. En cuanto al complejo de chaperonas, reconocemos que las tres proteínas son de gran importancia; además de ser fundamentales para el ensamblaje del BBSome, también desempeñan funciones extraciliarias clave en procesos como

el tráfico intracelular, la señalización metabólica, la regulación del citoesqueleto y la homeostasis sináptica. Estas funciones adicionales podrían contribuir a la complejidad y pleiotropía de los síntomas en el síndrome de Bardet-Biedl, razón por la cual hemos decidido enfocarnos en estos genes.

8. EVA

Nos interesa buscar variaciones que generen pérdida de función en los genes del complejo de chaperonas del BBSome, esto debido a que la pérdida de función en los genes afecta directamente al sistema de transporte de la cilia que afecta la señalización celular y crea las afectaciones fenotípicas.

The screenshot shows the EVA search interface. On the left, under 'Genome Assembly', the organism is set to 'Human / GRCh38'. Under 'Position', three gene symbols are entered: 'BBS6' (ENSG00000125863), 'BBS10' (ENSG00000179941), and 'BBS12' (ENSG00000181004). On the right, the 'Consequence Type' section shows a list of variant types. Under 'Coding Variant', the following are checked: coding_sequence_variant, feature_elongation, feature_truncation, frameshift_variant, incomplete_terminal_codon_variant, inframe_deletion, inframe_insertion, missense_variant, NMD_transcript_variant, and protein_altering_variant. The 'synonymous_variant' option is unchecked and highlighted. Under 'Non-coding Variant', all options are unchecked.

Por lo que se realizó un filtro de búsqueda en EVA donde involucramos a los Accession numbers proporcionados por Ensembl de cada gen que nos interesa y de esta manera involucramos a todas aquellas que sean variantes codificantes por la explicación dada anteriormente, excluyendo a la categoría de variantes sinónimas, debido a que son aquellas mutaciones en el ADN que, aunque cambian una base del codón en el ARN mensajero, no alteran la secuencia de aminoácidos de la proteína resultante. Esto ocurre debido a la redundancia del código genético, donde varios codones pueden codificar el mismo aminoácido. Como resultado, estas variantes generalmente no afectan la función de la proteína, ya que no cambian su estructura primaria y por lo tanto estas variantes sinónimas no serían relevantes, ya que no cambian la estructura proteica ni afectan directamente su función.

Para esta búsqueda se encontraron los siguientes resultados para cada gen:

ENSG00000179941- BBS10

Variants found

Variants 1 - 10 of 419									
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score		View	
						PolyPhen2	Sift		
12	76339490	-	C/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
12	76339533	-	T/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
12	76339582	-	G/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
12	76339593	-	C/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
12	76339610	-	C/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
12	76339688	-	A/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
12	76339703	-	A/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
12	76339711	-	ATAA/-	DEL	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
12	76339719	-	A/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
12	76339732	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF beta

En la búsqueda, se están mostrando variantes del tipo `downstream_gene_variant`, que son mutaciones que ocurren fuera de la región codificante, específicamente en la región 3' no codificante, después del gen, de estas se encontraron 419 en la búsqueda. Así mismo, estas variantes no afectan directamente la secuencia de aminoácidos de la proteína, y en la mayoría de los casos, no alteran significativamente su función, ya que ocurren fuera del área donde se sintetiza la proteína.

Por otro lado, las `missense_variant` son aquellas variantes que cambian un aminoácido por otro en la secuencia proteica, lo cual puede afectar la estructura y función de la proteína. Este tipo de variante es más relevante para el estudio porque se buscan aquellas que puedan causar pérdida de función en los genes del complejo BBSome, ya que un cambio de aminoácido podría alterar la función de la proteína y, por ende, afectar el transporte ciliar y la señalización celular.

Por lo tanto, se filtraron los resultados para no incluir variantes `downstream_gene_variant` para tener las que nos interesan de `missense_variant`:

Variants found

Variants 1 - 10 of 43									
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score		View	
						PolyPhen2	Sift		
12	76345853	-	G/A	SNV	missense_variant	0.847	0.64		dbSNP
12	76346148	-	A/G	SNV	missense_variant	0.997	0		dbSNP
12	76346190	-	C/T	SNV	missense_variant	0.999	0.08		dbSNP
12	76346235	-	C/T	SNV	missense_variant	0.003	0.89		dbSNP
12	76346249	-	T/C	SNV	missense_variant	0.02	0.12		dbSNP
12	76346285	-	A/G	SNV	missense_variant	0.004	0.41		dbSNP
12	76346289	-	T/C	SNV	missense_variant	0.001	0.27		dbSNP
12	76346316	-	T/C	SNV	missense_variant	0.015	0.69		dbSNP
12	76346354	-	T/C	SNV	missense_variant	0.011	0.29		dbSNP
12	76346369	-	G/A	SNV	missense_variant	0.002	0.47		dbSNP

De estas se encontraron 43 variantes que nos interesan como `missense_variant` para el gen BBS10.

Adicionalmente, otra columna de información que nos interesa es la de puntajes de substitucion, debido a que estas nos indican cuales variantes dañan, con una mayor probabilidad, la proteína que se generaría. En EVA se proporcionan los valores de Sift y PolyPhen2 para esta puntuación, Sift hace referencia a una predicción de si un cambio de aminoácido resultante de una mutación `missense` afectará la función de la proteína; su análisis se basa principalmente en la conservación evolutiva del aminoácido a través de especies, bajo el supuesto de que los aminoácidos conservados tienen una mayor probabilidad de ser esenciales para la función. En lo que respecta a PolyPhen2, esta predice el efecto de una mutación `missense` sobre la

estructura y función de una proteína. De acuerdo con Ensembl, valores de Sift mayores a 0.05 se consideran como probablemente dañina y valores menores a 0.05 se consideran como probablemente tolerada, y para PolyPhen2 valores menores a 0.446 se consideran benignos, valores entre 0.446 y 0.908 se consideran como posiblemente dañinos y valores mayores a 0.908 son considerados como probablemente dañinos.

Ahora, para nuestro estudio estamos interesados en los valores más dañinos para la proteína, en este caso valores de Sift menores a 0.05 y cercanos a 0; y para PolyPhen2 buscamos valores mayores a 0.5 pero idealmente mayores a 0.908.

Es por todo lo mencionado que se ha hecho una nueva búsqueda donde ponemos como valor máximo de Sift a 0.05 y a PolyPhen2 con un valor mínimo de 0.5 y este filtro se aplicara de igual manera para los otros 3 genes:

Protein Substitution Score

PolyPhen2 >:

Sift <:

Con este filtro se encontraron 11 variantes las cuales serán nuestras variantes candidatas a estudio:

Variants found

Page 1 of 1										Variants 1 - 11 of 11	
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score		View			
						PolyPhen2	Sift				
12	76346148	-	A/G	SNV	missense_variant	0.997	0		dbSNP		
12	76346559	-	T/A	SNV	missense_variant	0.73	0.01		dbSNP		
12	76346573	-	T/A	SNV	missense_variant	0.779	0.02		dbSNP		
12	76346953	-	C/A	SNV	missense_variant	0.521	0.01		dbSNP		
12	76347281	-	A/C	SNV	missense_variant	0.948	0		dbSNP		
12	76347285	-	T/C	SNV	missense_variant	0.899	0		dbSNP		
12	76347344	-	A/G	SNV	missense_variant	0.673	0		dbSNP		
12	76347512	-	G/A	SNV	missense_variant	0.56	0		dbSNP		
12	76347561	-	C/T	SNV	missense_variant	0.979	0.01		dbSNP		
12	76348187	-	G/T	SNV	missense_variant	0.997	0		dbSNP		
12	76348259	-	G/A	SNV	missense_variant	0.91	0.02		dbSNP		

ENSG00000125863 – BBS6/MKKS

Variants found

Variants 1 - 10 of 1598									
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score		View	
						PolyPhen2	Sift		
20	10396032	-	A/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
20	10396036	-	T/C	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
20	10396048	-	A/C	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
20	10396054	-	-/T	INS	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
20	10396072	-	G/-	DEL	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
20	10396089	-	A/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
20	10396113	-	C/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
20	10396142	-	AA/-	DEL	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
20	10396155	-	G/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP
20	10396168	-	A/-	DEL	downstream_gene_variant	-	-		dbSNP

Antes de filtrar por Most Severe Consequence Type obtuvimos 1598 resultados para el gen BBS6 o MKKS.

Variants found

Variants 1 - 10 of 50									
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score		View	
						PolyPhen2	Sift		
20	10405290	-	T/C	SNV	missense_variant	0.124	0.3		dbSNP
20	10405335	-	A/C	SNV	missense_variant	0.811	0.01		dbSNP
20	10405365	-	C/A	SNV	missense_variant	0.158	0.26		dbSNP
20	10405407	-	C/T	SNV	missense_variant	0	0.15		dbSNP
20	10405410	-	C/T	SNV	missense_variant	0.003	0.57		dbSNP
20	10405411	-	G/A	SNV	missense_variant	0.003	0.22		dbSNP
20	10405486	-	C/G	SNV	missense_variant	0.961	0.01		dbSNP
20	10405486	-	C/T	SNV	missense_variant	0.25	0.05		dbSNP
20	10405498	-	C/T	SNV	missense_variant	0.005	0.65		dbSNP
20	10405576	-	C/A	SNV	stop_gained	-	-		dbSNP

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF beta

Posterior al filtrado se obtienen 50 resultados que cumplen con missense_variant y stop_gained. Con un nuevo filtro aplicado de puntuación de sustitución de proteína, para lo cual se encontraron 14 variantes útiles para nuestra investigación:

Variants found

Variants 1 - 14 of 14									
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score		View	
						PolyPhen2	Sift		
20	10405335	-	A/C	SNV	missense_variant	0.811	0.01		dbSNP
20	10405486	-	C/G	SNV	missense_variant	0.961	0.01		dbSNP
20	10407713	-	G/A	SNV	missense_variant	0.954	0		dbSNP
20	10408791	-	A/G	SNV	missense_variant	0.983	0		dbSNP
20	10412791	-	C/A	SNV	missense_variant	0.952	0.01		dbSNP
20	10412926	-	C/T	SNV	missense_variant	0.952	0		dbSNP
20	10413028	-	C/T	SNV	missense_variant	0.836	0.02		dbSNP
20	10413054	-	A/C	SNV	missense_variant	0.985	0		dbSNP
20	10413055	-	C/T	SNV	missense_variant	0.973	0		dbSNP
20	10413099	-	C/T	SNV	missense_variant	0.861	0.02		dbSNP
20	10413205	-	C/T	SNV	missense_variant	0.93	0		dbSNP

ENSG00000181004 – BBS12

Variants found

Variants 1 - 10 of 673									
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score		View	
						PolyPhen2	Sift		
4	122727743	-	G/A	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
4	122727764	-	G/T	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
4	122727794	-	C/T	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
4	122727795	-	G/A	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
4	122727943	-	A/T	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
4	122728068	-	T/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
4	122728208	-	T/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
4	122728233	-	T/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
4	122728297	-	T/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
4	122728449	-	T/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP

Antes de filtrar por Most Severe Consequence Type obtuvimos 673 resultados para el gen BBS12.

Variants found

Variants 1 - 10 of 57									
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score		View	
						PolyPhen2	Sift		
4	122741953	-	T/C	SNV	missense_variant	0.823	0		dbSNP
4	122742008	-	T/C	SNV	missense_variant	0.846	0		dbSNP
4	122742032	-	G/A	SNV	missense_variant	0.99	0.01		dbSNP
4	122742104	-	A/G	SNV	missense_variant	0.006	0.08		dbSNP
4	122742154	-	C/G	SNV	missense_variant	0.999	0		dbSNP
4	122742223	-	A/G	SNV	missense_variant	0.002	0.77		dbSNP
4	122742226	-	A/G	SNV	missense_variant	0.068	0.06		dbSNP
4	122742247	-	G/A	SNV	missense_variant	0.985	0.04		dbSNP
4	122742270	-	G/T	SNV	missense_variant	0.92	0.05		dbSNP
4	122742301	-	A/G	SNV	missense_variant	0.009	1		dbSNP

Results per Page: 10 [Export as CSV](#) [Export as VCF](#) [beta](#)

Posterior al filtrado se obtienen 57 resultados que cumplen con missense_variant.

Con un nuevo filtro aplicado de puntuación de sustitución de proteína, para el cual se encontraron 17 variantes útiles para nuestra investigación:

Variants found

Variants 1 - 17 of 17									
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score		View	
						PolyPhen2	Sift		
4	122741953	-	T/C	SNV	missense_variant	0.823	0		dbSNP
4	122742008	-	T/C	SNV	missense_variant	0.846	0		dbSNP
4	122742032	-	G/A	SNV	missense_variant	0.99	0.01		dbSNP
4	122742154	-	C/G	SNV	missense_variant	0.999	0		dbSNP
4	122742247	-	G/A	SNV	missense_variant	0.985	0.04		dbSNP
4	122742715	-	T/G	SNV	missense_variant	0.999	0		dbSNP
4	122743273	-	A/C	SNV	missense_variant	0.937	0		dbSNP
4	122743325	-	C/T	SNV	missense_variant	0.879	0.03		dbSNP
4	122743391	-	T/C	SNV	missense_variant	0.676	0		dbSNP
4	122743394	-	C/T	SNV	missense_variant	1	0		dbSNP
4	122743396	-	G/T	SNV	missense_variant	0.938	0.01		dbSNP

Results per Page: 25 [Export as CSV](#) [Export as VCF](#) [beta](#)

Finalmente se concluye que se cuentan con varias posibles variantes candidatas a estudio basándonos en filtros de secuencias que sean codificantes y cuyos cambios afecten a la proteína que esta codifica, teniendo en cuenta puntajes de sustitución de la proteína con valores de Sift menores a 0.05 y valores de PolyPhen2 mayores a 0.5. Aunque se considera que el número de variantes obtenidas luego de estos filtros puede ser más alto de lo necesario para nuestro estudio, así que se propone un incremento de los límites de las puntuaciones, de Sift a valores menores 0.5 (se mantiene igual) y a

PolyPhen2 con valores mayores a 0.908 para tener las variantes más dañinas y estudiar su impacto sobre el fenotipo.

Archivos quedaron guardados en [EVA Variants](#)

Referencias

- Melluso A, Secondulfo F, Capolongo G, Capasso G, Zacchia M (2023). Bardet-Biedl Syndrome: Current Perspectives and Clinical Outlook. *Ther Clin Risk Manag.* 19:115-132. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S338653>
- Niederlova V, Modrak M, Tsyklauri O, Huranova M, Stepanek O. Meta-analysis of genotype-phenotype associations in Bardet-Biedl syndrome uncovers differences among causative genes (2019). *Human Mutation.* 2019 Nov;40(11):2068-2087. DOI: 10.1002/humu.23862. PMID: 31283077. <https://doi.org/10.1002/humu.23862>
- Tomlinson JW. Bardet-Biedl syndrome: A focus on genetics, mechanisms and metabolic dysfunction (2024). *Diabetes, Obesity & Metabolism.* 2024 Apr;26 Suppl 2:13-24. DOI: 10.1111/dom.15480. PMID: 38302651. <https://doi.org/10.1111/dom.15480>
- Gupta N, D'Acierno M, Zona E, Capasso G, Zacchia M (2022). Bardet-Biedl syndrome: The pleiotropic role of the chaperonin-like BBS6, 10, and 12 proteins. *American Journal of Medical genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics.* 2022 Mar;190(1):9-19. DOI: 10.1002/ajmg.c.31970. PMID: 35373910; PMCID: PMC9325507. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31970>
- Tian X, Zhao H, Zhou J. Organization, functions, and mechanisms of the BBSome in development, ciliopathies, and beyond (2023). *Elife.* 2023 Jul;12:e87623. DOI: 10.7554/elife.87623. PMID: 37466224; PMCID: PMC10356136. <https://doi.org/10.7554/elife.87623>