

Entrega 5 – 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 ciliopatia expresada en múltiples sistemas del cuerpo como el muscular, visual y funcionamiento y los principales genes causantes de este síndrome (BBS del 1 al 24) 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 garantizaremos 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

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

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

Phenotype source:

Cancer Gene Census
G2P
MIM morbid
Orphanet

GENE ONTOLOGY:

MULTI SPECIES COMPARISONS:

PROTEIN DOMAINS AND FAMILIES:

VARIANT:

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

Show 10 entries			Filter
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_2/6 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
MIKS-Related Disorders	ClinVar	1	Show
McKusick-Kaufman syndrome	ClinVar	106	Show
Nephronophthisis	ClinVar	2	Show

Showing 1 to 10 of 14 entries

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

Show 10 entries			Filter
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

Showing 1 to 10 of 12 entries

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

Show 10 entries			Filter
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
POLYDACTYL POSTAXIAL_TYPE A1	ClinVar	1	Show
Retinal dystrophy	ClinVar	14	Show
Retinitis pigmentosa	ClinVar	3	Show

Showing 1 to 10 of 18 entries

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 motil 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 o 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

```

The screenshot shows a Jupyter Notebook cell with the following content:

```

# 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

```

Below the code, a table displays the retrieved data. The columns are:

	location	Variation	attributes	mapped_to_accession	description	source	StructuralVariation	Gene	SupportingStructuralVariation
0	14:88841122-88841122	rs766062841	{'associated_gene': 'TTCB', 'clinical_signific...}	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar		NaN	NaN
1	12:76346308-76346308	rs1555202584	{'associated_gene': 'BBS10', 'external_id': 'R...}	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar		NaN	NaN
2	9:116697954-116697954	rs779530342	{'associated_gene': 'ASTN2,TRIM32', 'risk_alle...}	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar		NaN	NaN
3	20:10412873-10412873	rs750470997	{'associated_gene': 'MKKS', 'external_id': 'RC...}	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar		NaN	NaN
4	9:116698876-116698876	rs776448126	{'associated_gene': 'ASTN2,TRIM32', 'clinical_...}	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar		NaN	NaN
...
5459	7:3367772-3367772	rs200439561	{'external_id': 'RCV0018870714', 'risk_allele...}	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar		NaN	NaN
5460	12:76346543-76346543	rs779567118	{'associated_gene': 'BBS10', 'clinical.signifi...}	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar		NaN	NaN
5461	14:88871684-88871684	rs1375783683	{'associated_gene': 'TTCB', 'external_id': 'R...}	MONDO:0015229	Bardet-Biedl syndrome	ClinVar		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:

- A. Coding
- B. 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

Use 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	Sequence	Download ENA records: FASTA TEXT TSV
• Sequence	• Sequence (74)	
• Sequence	• Sequence (Standard) (74)	
• Coding	• Coding (162)	
• Coding	• Coding (CDS) (128)	
• Coding	• Coding (Standard) (24)	
• Coding	• Coding (WGS) (12)	
• Read	• Experiment (1)	
• Study	• Project (5)	
• Sample	• Sample (14)	
AF359281	Homo sapiens Bardet-Biedl syndrome type 4 mRNA, complete cds.	
AY373972	Homo sapiens Bardet-Biedl syndrome 9 (BBS9) mRNA, complete cds.	
AF503941	Homo sapiens Bardet-Biedl syndrome 1 (BBS1) mRNA, complete cds.	
AB208905	Homo sapiens mRNA for Uncharacterized protein variant protein.	
KU177936	Homo sapiens Bardet-Biedl syndrome 4 isoform 1 (BBS4) mRNA, partial cds.	
KU178857	Homo sapiens Bardet-Biedl syndrome 5 isoform 1 (BBS5) mRNA, partial cds.	
AK314607	Homo sapiens cDNA L18652, highly similar to Homo sapiens Bardet-Biedl syndrome 4 (BBS4) mRNA.	
BC013795	Homo sapiens Bardet-Biedl syndrome 10 mRNA (cDNA clone IMAGI-3819096), 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:

The screenshot shows a browser window with the URL https://www.ebi.ac.uk/ena/portal/api/search?result=coding&query=tax_eq%289606%29. The page displays a table header with columns: accession, description, and tax_id. Below the header, there is a message indicating 0 results found.

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:

The screenshot shows the ENA search interface. In the main search input field, the query "MKKS homo sapiens" is entered. Below the input field, there is a note: "Examples: histone, BN000065". To the right of the input field is a "Search" button with a magnifying glass icon. Below the search button is another input field labeled "Enter accession" with the placeholder "Examples: Taxon:9606, BN000065, PRJEB402". To the right of this input field is a "View" button with a circular arrow icon.

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		
<ul style="list-style-type: none"> • Sequence <ul style="list-style-type: none"> • Sequence (8) • Sequence (Standard) (8) • Coding <ul style="list-style-type: none"> • Coding (13) • Coding (CON) (9) • Coding (Standard) (4) 		
Coding	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			
<ul style="list-style-type: none"> • Sequence <ul style="list-style-type: none"> • Sequence (11) • Sequence (Standard) (11) • Coding <ul style="list-style-type: none"> • Coding (4) • Coding (Standard) (4) 			
Coding	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 results for C12ORF58 homo sapiens			
<ul style="list-style-type: none"> • Coding <ul style="list-style-type: none"> • 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	
Search term:	FLJ23560 homo sapiens		
Search results for FLJ23560 homo sapiens			
<ul style="list-style-type: none"> • Sequence <ul style="list-style-type: none"> • Sequence (1) • Sequence (Standard) (1) 			
	Sequence	AK027213	Homo sapiens cDNA: FLJ23560 f1s, clone LNG09857.
	Sequence (Standard)	AK027213	Homo sapiens cDNA: FLJ23560 f1s, 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		Download ENA records:
Accession	Description/Title	
AAH55426	Homo sapiens (human) Bardet-Biedl syndrome 12	
ANV22097	Homo sapiens (human) truncated Bardet-Biedl syndrome 12 protein	

Search term:	FLJ35630 homo sapiens
---------------------	-----------------------

Search results for **FLJ35630 homo sapiens**

- **Sequence**
 - Sequence (3)
 - Sequence (Standard) (3)

- **Coding**
 - Coding (2)
 - Coding (CON) (2)

Coding		Download ENA records:
Accession	Description/Title	
EAX05223	Homo sapiens (human) hypothetical protein FLJ35630, isoform CRA_a	
EAX05224	Homo sapiens (human) hypothetical protein FLJ35630, isoform CRA_a	

Search term:	FLJ41559 homo sapiens
---------------------	-----------------------

Search results for **FLJ41559 homo sapiens**

- **Sequence**
 - Sequence (1)
 - Sequence (Standard) (1)

Sequence		
AK123553		Homo sapiens cDNA FLJ41559 fis, clone CTONG1000087.
Sequence (Standard)		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.

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

Q Search

Free full text access ⓘ
 Full text in Europe PMC (2,090)
1-25 of 5,235 results
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)

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

Advanced search

Q 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)

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

Advanced search

Q 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

#	Título	Link
---	--------	------

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

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 perdida 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 centriolo 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.

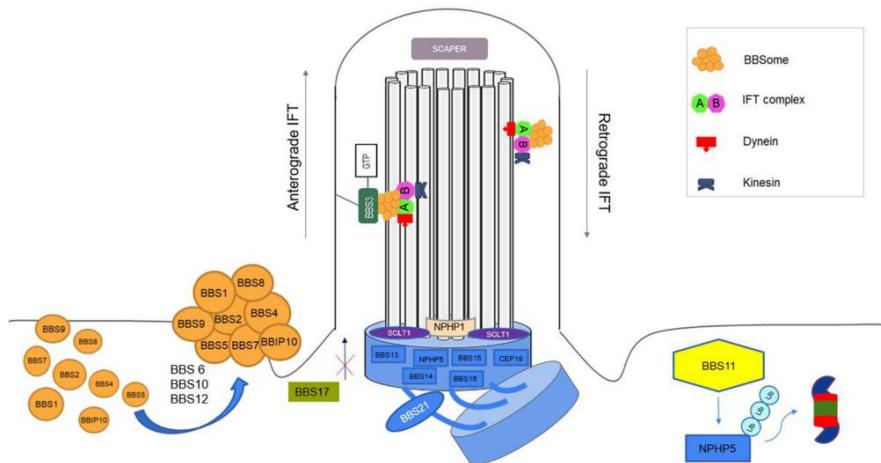


Figura 1. Diagrama de la estructura del PC y proteínas asociadas. Tomado de Melluso et al., 2023.

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, ciliary trafficking
BBS4		15q24.1	BBSome complex
BBS5	DKFZp762I194	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. Ciliary 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, JBT5, SLSN6, LCA10, MKS4, CT87, POC3	12q21.32	Centrosomal protein, ciliary formation
BBS15	BBS15, C2orf86, hFritz, fritz, CPLANE5, WDPCP	2p15	Functional role in ciliogenesis. Ciliary 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 ciliary tip expression
Not specified, associated with Senior-Løken syndrome and Joubert syndrome	NPHP1, NPH1, JBT54, 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 los 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. Sin embargo, es importante aclarar que, según lo reportado, las mutaciones en estos genes no son letales, por este motivo es que se observan mutaciones cLOF en los pacientes. Adicionalmente, los análisis revelaron diferencias significativas en la penetrancia de síntomas como la polidactilia y las anomalías renales entre los pacientes con mutaciones en genes del BBSome.

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 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 BSS2, BSS7 y BSS9.

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 extraciliares 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 extraciliares 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.

Distintos estudios de cohortes han demostrado que los pacientes con variantes en los genes chaperonas BBS6, BBS12 y BBS10 presentan una mayor severidad en los síntomas en comparación con aquellos que tienen variantes en otros genes, particularmente en BBS1, el cual es el gen del BBSome con mayor prevalencia de mutaciones asociadas al síndrome de Bardet-Biedl (Álvarez-Satta et al., 2017; Dollfus et al., 2024). Una posible explicación para esta diferencia en la severidad clínica podría estar relacionada con los distintos roles funcionales de los genes chaperonas BBS en comparación con las proteínas del BBSome. Se ha planteado la hipótesis de que las variantes perjudiciales en algunos componentes del BBSome llevan a la formación de complejos intermedios o incompletos que retienen una actividad residual. En contraste, las proteínas tipo chaperonas BBS son esenciales para el primer paso del ensamblaje del BBSome, lo que implica que si este grupo de proteínas se ve afectado, las consecuencias serían más severas (Álvarez-Satta et al., 2017).

En la Tabla 1, tomada de Álvarez-Satta et al. (2017), se observa que los genes tipo chaperonina BBS tienen una estructura génica relativamente simple, con pocos exones codificantes: BBS12 cuenta con un exón, BBS10 con dos, y MKKS/BBS6 con cuatro. Hasta la fecha, se han identificado más de 200 variantes en estos tres genes, siendo las mutaciones missense y nonsense las más comunes. En cuanto a su contribución total al síndrome, MKKS/BBS6 es un contribuyente menor, representando entre el 3-5% de los casos. Por el contrario, BBS10, junto con BBS1, es uno de los

principales responsables, explicando el 20% de los casos. Además, BBS12 contribuye entre el 8-11% de los casos totales (Álvarez-Satta et al., 2017).

Tabla 7. Resumen de las características principales de los genes BBS6, BBS10 y BBS12. Tomado de Álvarez-Satta et al (2017).

Gene	Gene MIM number	Chromosome	Exons (Coding)	Pathogenic variants [†]	Mean contribution [^] (%)	Protein (aa)	Phenotype MIM number	References
MKKS/BBS6	*604896	20p12.2	6 (4)	57	3-5	570	#605231 (BBS) #236700 (MKKS)	Katsanis et al., 2000 Slavotinek et al., 2000; Stone et al., 2000
BBS10	*610148	12q21.2	2 (2)	99	20	723	#615987 (BBS)	Stoetzel et al., 2006
BBS12	*610683	4q27	2 (1)	59	8-11	710	#615989 (BBS)	Stoetzel et al., 2007

MIM, Mendelian Inheritance in Man® (online database of human genes and genetic diseases; <https://www.omim.org/>); aa, amino acids; BBS, Bardet-Biedl syndrome; MKKS, McKusick-Kaufman syndrome.

[†]The number of pathogenic variants corresponds to the data obtained from the last version of the Human Gene Mutation Database (HGMD professional 2017.1; released on March 2017).

[^]The mean contribution for each chaperonin-like BBS gene was established from the values reported elsewhere (Beales et al., 2001; Stoetzel et al., 2006; Billingsley et al., 2010; Muller et al., 2010; Deveault et al., 2011; Forsythe and Beales, 2013; Álvarez-Satta et al., 2014).

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 extraciliares. 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. Variantes

Para poder establecer conexión con lo que está reportado en literatura y lo que encontramos en las distintas herramientas decidimos explorar de manera puntual las variantes que han sido más reportadas para cada uno de nuestros genes de interés en tablas complementadas con párrafos en caso de ser necesario.

BBS10

De acuerdo con lo reportado por Álvarez-Satta et al. (2017), se han registrado aproximadamente 100 variantes patogénicas para este gen en la base de datos Human Gene Mutation Database (HGMD). Entre ellas, la variante BBS10 exon 2 c.271dupT p.Cys91Leufs*5 destaca como una mutación recurrente y fundadora, representando entre el 26-48% de la carga mutacional de BBS10 en pacientes de ascendencia europea, aunque también ha sido identificada a nivel global (Álvarez-Satta et al., 2017; Dollfus et al., 2024).

Ex/ int	Sustitución Nucleótido	Sustitución Proteína	RS	referencias
Ex2	c.271dupT	p.Cys91Leufs*5	rs549625604	(Álvarez-Satta et al., 2017; Dollfus et al., 2024; Manara et al., 2019)
ex2	c.1091del	p.(Asn364Thrfs*5)	rs727503818	(Manara et al., 2019)
ex2	c.1677del	p.(Tyr559*)	-	(Manara et al., 2019)

ex2	c.641 T > A	p.(Val214Glu)	-	(Manara et al., 2019)
BBS10	ex2	c.1676dup	-	(Manara et al., 2019)
BBS10	ex2	c.962A > G	-	(Manara et al., 2019)
BBS10	ex2	c.765G > A	rs139658279	(Manara et al., 2019)

BBS6

Ex/ int	Sustitución Nucleótido	Sustitución Proteína	RS	Referencia/Link
ex5	c.1235G > T	p.(Cys412Phe)	-	(Manara et al., 2019)
-	c.748G > A	p.G250R	-	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817241/
-	c.[724G→T]	p.[A242S]	-	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3436454/
-	c.775delA;	p.Thr259Leufs*21	-	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10217928/
-	c.119C>G	p.Ser40*	-	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10217928/

BBS12

Se han identificado alrededor de 60 variantes patogénicas en pacientes con BBS12 en el HGMD. Entre estas, la mutación nonsense p.(Phe372*) podría representar hasta el 20% de los alelos mutados encontrados en este gen (Álvarez-Satta et al., 2017).

Ex/ int	Sustitución Nucleótido	Sustitución Proteína	RS	referencias
		p.(Phe372*)		(Álvarez-Satta et al., 2017).
ex2	c.116 T > C	p.Ile39Thr	rs138036823	(Manara et al., 2019)
ex2	c.1063C > T	p.(Arg355*)	rs121918327	(Manara et al., 2019)
ex2	c.1531_1539del	p.(Gln511_Gln513del)	rs752762669	(Manara et al., 2019)
Ex1	c.355G>A	p.G119S	-	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3176075/

Nota: Intentamos realizar la búsqueda por medio de la base de datos HGMD, aunque realizamos el registro correspondiente y se reviso en días distintos la página no respondió y salían distintos errores.

The screenshot shows the HGMD User Registration page. At the top left is the HGMD logo, and at the top right is the QIAGEN logo. Below the header is a blue banner with the text "Database error. Please try again later." In the center of the page is the title "HGMD User Registration". At the bottom of the page is another blue banner with the same error message: "Database connection error. Please try again later."

En esta sección de variantes buscamos reportar algunas de todas las variantes patogénicas que se encuentran relacionadas con nuestros genes de interés BBS10, BBS12 y BBS6. Destacamos particularmente la variante p.Cys91Leufs*5 del BBS10 y la variante p.(Phe372*) del BBS12 ya que se reportan como variantes repetitivas o prevalentes. Con esta información sobre todo con las variantes reportadas en literatura que tienen su código rs esperamos poder contrastar información con EVA.

7.6. 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 extraciliares 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 perdida de función en los genes del complejo de chaperonas del BBSome, esto debido a que la perdida 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 interface with three main sections: 'Genome Assembly' (Human / GRCh38), 'Consequence Type' (Transcript Variant, Coding Variant selected), and 'Position' (BBS genes: BBS6, BBS10, BBS12). The 'Coding Variant' section is expanded, showing various mutation types like coding_sequence_variant, feature_elongation, etc., with 'synonymous_variant' being the only one unchecked. Other variants like start_lost, stop_gained, stop_lost, and stop_retained_variant are checked.

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								
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score		
						PolyPhen2	Sift	View
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

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 substitución, debido a que estas nos indican cuáles 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 mayores 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 >: 0.5

Sift <: 0.05

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

Variants found

Variants found							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 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 found								Variants 1 - 10 of 57		
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	Most Severe Protein Substitution Score		View	
							Sift	dbSNP		
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 found								Variants 1 - 17 of 17		
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	Most Severe Protein Substitution Score		View	
							Sift	dbSNP		
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 basándose 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](#)

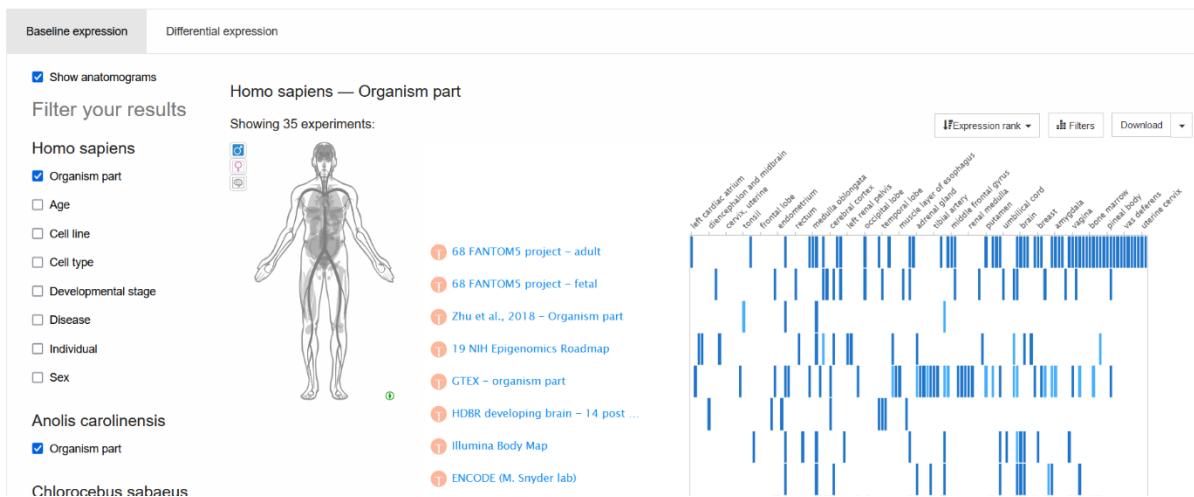
9. Expression Atlas

Al realizar la búsqueda por los genes que en los que nos hemos decidido centrar encontramos que para el gen BBS6 hay 35 experimentos asociados, 33 experimentos para el gen 10 y 33 experimentos para el gen 12.

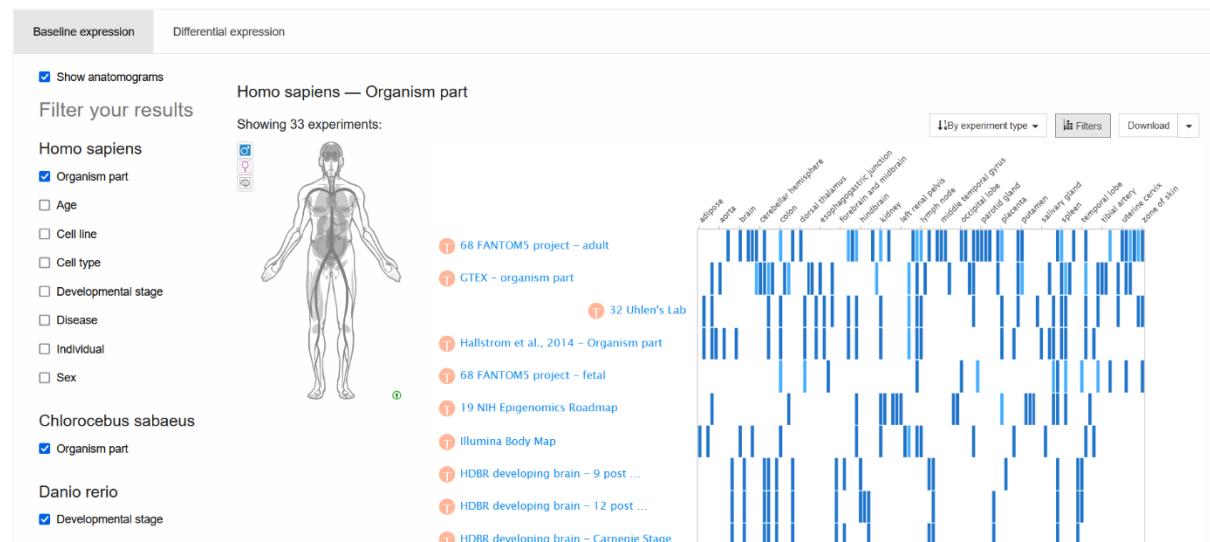
Por un lado, se puede evidenciar que el gen BBS6 tiene expresión en varios órganos, pero en ninguno se expresa de manera alta, la mayoría tiene una expresión asociada a la categoría medio. A lo largo de todos los ensayos se ve que el órgano que está presente la expresión en la mayoría de los experimentos es en tejidos asociados al desarrollo del cerebro como el diencéfalo, córtex cerebral, mesencéfalo, cerebelo y ganglios basales. Esto puede estar asociado a las características primarias necesarias para un diagnóstico de este síndrome.

Además, al revisar de manera más detallada la expresión de este gen en el endometrio se evidenció que su expresión no es significativa en comparación a la expresión en los tejidos asociados al desarrollo cerebral. Por lo que en esta investigación no se tomara en cuenta la expresión de este gen en dicho tejido, ya que no es de relevancia.

Results for MKKS

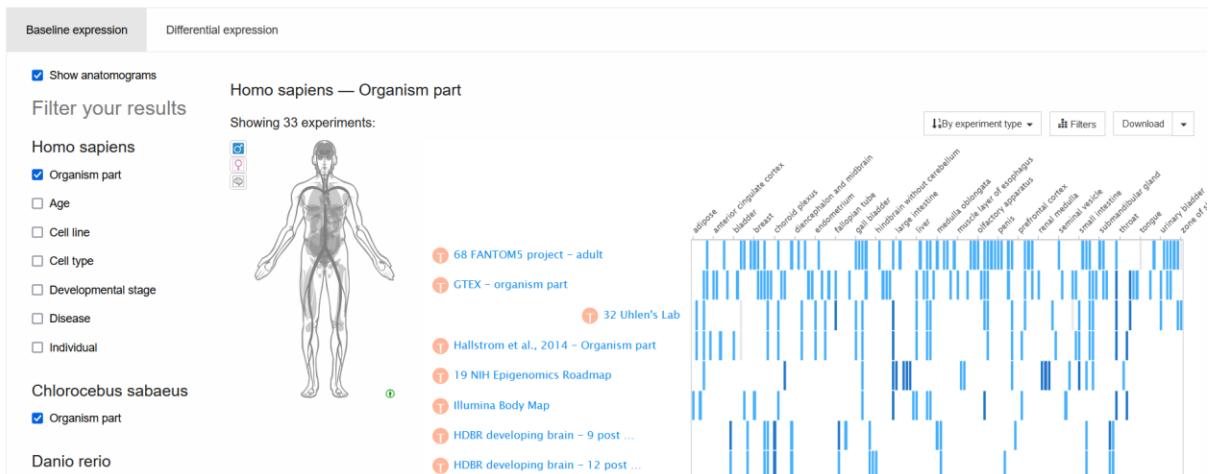


Por otro lado, el gen BBS10 también solo tiene expresiones asociadas desde la clasificación media y no alta. Sin embargo, un órgano que está presente en varios estudios es el cerebro. Ya sea como el cerebelo, mesencéfalo y bulbo raquídeo. Esto puede tener alta relevancia para una de las características primarias que es la capacidad de aprendizaje.



Por último, se pudo encontrar que el gen BBS12 también está asociado en varios experimentos a partes del cerebro que se podrían relacionar con la capacidad de aprendizaje. Estas determinaciones se tomaron en cuenta todos los experimentos reportados para los que genes los cuales no se pueden evidenciar en su totalidad en los pantallazos.

Results for BBS12



10. Uniprot

Para realizar la búsqueda de los genes que nos interesan en UniProt hemos usado su UniProt Entry ID, los cuales son los siguientes respectivamente: [Q9NPJ1](#), [Q8TAM1](#) & [Q6ZW61](#).

UniProt ofrece una alta cantidad de información importante para nuestro estudio, no obstante, en esta ocasión el enfoque será dado sobre los siguientes apartados: función, Gene ontology annotations [GO], Enfermedades asociadas, Natural variants y publicaciones relevantes.

- Funciones

UniProt provee una descripción breve de funciones en las que este gen tiene cierta relevancia, no obstante, información respecto a las funciones ya está abarcado por nuestro estudio y realizar una comparación que permita identificar las principales diferencias entre nuestras funciones recompiladas y las encontradas será significativo para encontrar nuevas interacciones.

Gen	Función reportada	Comparación funciones recompiladas
MKKS / BBS6	<p>Probable chaperona molecular que ayuda al plegamiento de proteínas tras la hidrólisis de ATP (PubMed:20080638).</p> <p>Desempeña un papel en el ensamblaje del BBSome, un complejo implicado en la ciliogénesis que regula el transporte de vesículas a los cilios (PubMed:20080638).</p> <p>Puede desempeñar un papel en el procesamiento de proteínas en el desarrollo de las extremidades, el corazón y el sistema reproductor. Puede</p>	<p>Ya era conocido la función de chaperona para el ensamblaje del complejo BBSome.</p> <p>Ya era conocida también su función en el desarrollo del sistema reproductor, extremidades y corazón.</p>

	desempeñar un papel en la citocinesis (PubMed:28753627)	
BBS10	<p>Probable chaperona molecular que ayuda al plegamiento de proteínas tras la hidrólisis de ATP (PubMed:20080638).</p> <p>Interviene en el ensamblaje del BBSome, un complejo implicado en la ciliogénesis que regula el transporte de vesículas a los cilios (PubMed:20080638).</p> <p>Interviene en la diferenciación adipogénica (PubMed:19190184)</p>	<p>Chaperona de BBSome ya conocido.</p> <p>Ya es conocido el rol en la diferenciación adipogenica, no obstante, es bueno tenerlo en cuenta a la hora de analizar el impacto en la ruta de señalización de leptina a la hora de usar Reactome, por medio del estudio de PubMed que este relaciona.</p>
BBS12	<p>Componente del complejo T que contiene chaperoninas (TRiC), un complejo de chaperonas moleculares que ayuda al plegamiento de proteínas tras la hidrólisis de ATP. Como parte del complejo TRiC puede desempeñar un papel en el ensamblaje del BBSome, un complejo implicado en la ciliogénesis que regula el transporte de vesículas a los cilios (PubMed:20080638).</p> <p>Interviene en la diferenciación adipogénica (PubMed:19190184)</p>	<p>Ensamblaje del BBSome, ya conocido.</p> <p>Nuevamente, este estudio que indica la función en la diferenciación adipogenica corresponde al mismo indicado para el BBS10, por lo que se puede estudiar en conjunto esa vía de señalización o afectación de estos genes de manera individual sobre la diferenciación adipogenica.</p>

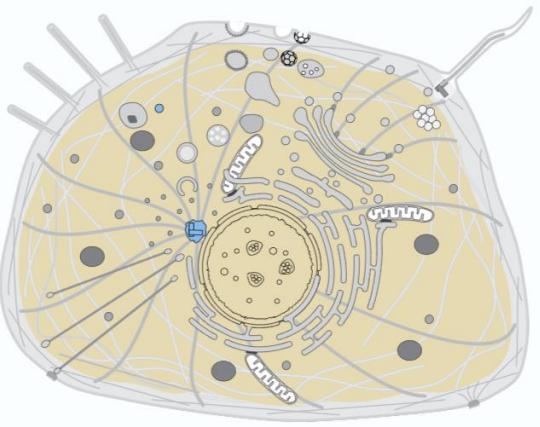
- GO anotaciones mas relevantes y no encontradas anteriormente

Gen	GO Annotation type	Anotacion	Comentarios
BBS6 / MKKS	Biological process [BP]	<p>Heart development</p> <p>Melanosome transport</p> <p>Cartilage development</p> <p>Vasolidation</p> <p>Convergent extension involved in gastrulation</p>	<p>Relacionado con la regulación negativa de presion sanguinea, afectacion negativa en en la comunicacion con celulas encargadas de vasodilacion al responder flujo sanguineo.</p> <p>La gastrulacion es una fase temprana crucial en el desarrollo del embrion de la mayoria de animales, en este caso una mutacion missense de este gen podria afectar a al tipo de cilia motil que este involucrada en estos procesos de extension convergente del tejido para la formacion de organos, por lo que no seria de nuestro interes una investigacion respecto a esto ya que es una</p>

			afectacion relacionada con la cilia motil y no la primaria.
	Detection of mechanical stimulus involved in sensory perception of sound		Relacionado con el fenotipo de problemas de audicion de BSS.
	Gonad development		Estrechamente relacionado con los problemas de desarrollo de sistema reproductivo, ya que las gonadas se encargan de la produccion de hormonas que tienen un rol crucial en el desarrollo sexual y diferenciacion sexual.
	Negative regulation of blood pressure		Uno de los fenotipos de BBS es la hipertension, este PB se relacionaria con la ciliopatia de manera que una afectacion negativa en el organelo sensorial de la cilia afectaria negativamente las rutas de señalizacion involucradas con variables que afectan la presion sanguinea por medio de un desbalance de fluidos, la salud de los riñones y dilatacion de vasos sanguineos.
	Photoreceptor cell maintenance		Possiblemente relacionado con la distrofia de los conos rojos y vastones de la retina y por lo tanto con los problemas de vision presentes en la enfermedad. El malfuncionamiento de BBS6 junto a mutaciones en los otros dos genes del conjunto de chaperonas afectan negativamente al transporte de lipidos y proteinas al segmento externo donde ocurre la detección de la luz. Se requiere de una investigacion mas profunda acerca de las vías de señalización afectadas por BSS y como se genera la afectación en si; ademas, este es una afectación de nuestro interés ya que asociada con el malfuncionamiento del complejo de chaperonas y no en si del gen BBS6 por su cuenta y afecta a gran parte de pacientes con BBS sin una solución buena y a tiempo.
BBS10	Biological process [BP]	Visual perception	
		Photoreceptor cell maintenance	
BBS12	Biological process [BP]	Photoreceptor cell maintenance	
		Fat cell differentiation	

		Negative regulation of stem cell differentiation	
--	--	--	--

UniProt Annotation GO Annotation



Annotations:

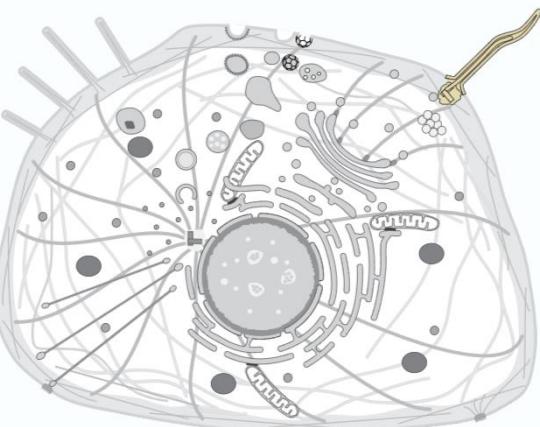
- Cytoplasm, cytoskeleton, microtubule organizing center, centrosome
- Cytoplasm, cytosol [1 Publication]
- Nucleus [1 Publication]

Note: The majority of the protein resides within the pericentriolar material (PCM), a proteinaceous tube surrounding centrioles. During interphase, the protein is confined to the lateral surfaces of the PCM but during mitosis it relocates throughout the PCM and is found at the intercellular bridge. The MKSS protein is highly mobile and rapidly shuttles between the cytosol and centrosome.

SIB

La proteína BBS6 adicionalmente está anotada por UniProt dentro de las células se expresa dentro del citoplasma, el citoesqueleto, centro de organización de microtúbulos, centrosoma, núcleo y el citosol; esto no corresponde a información novedosa en nuestro estudio, sin embargo, se considera importante mencionarlo y visualizarlo.

Visualización para BBS10 y BBS12:



Annotations:

- Cell projection, cilium [1 Publication]

Note: Located within the basal body of the primary cilium of differentiating preadipocytes. [1 Publication]

SIB

Solo se identifica anotaciones en el cilio.

- **Enfermedades asociadas y variantes**

En Uniprot se puede obtener informacion acerca de variantes naturales y las efectaciones que estas variantes en especifico causan, esto es importante ya que nos indicaria variantes que son interesantes de interesar y nos permitiria contrastarlas con las variantes encontradas en EVA y ver sus puntajes de substitucion.

Variantes naturales descritas para el gen BBS6/MKKS:

Natural variants in MKKS			
VARIANT ID	POSITION(S)	CHANGE	DESCRIPTION
VAR_009864 37		Y>C	in MKKS and BBS6; causes both increased MKKS protein degradation and reduced solubility relative to wild-type and Tyr-84 mutant; the mutant is immobilized at the centrosome even in the absence of proteasome inhibition; the mutant is also highly polyubiquitinated; no effect on import to the nucleus; dbSNP:rs74315396 ↗ 6 Publications
VAR_009866 84		H>Y	in MKKS; associated with S-242; decreased interaction with BBS12; no effect on ciliogenesis; disrupts import to the nucleus; no effect on interaction with SMARCC1; may affect modulation of SMARCC1 subcellular location; dbSNP:rs281797258 ↗ 3 Publications
VAR_009867 242		A>S	in MKKS and BBS6; uncertain significance; associated in cis with Y-84 in MKKS; increases MKKS protein degradation; no effect on ciliogenesis; disrupts import to the nucleus; no effect on interaction with SMARCC1; may affect modulation of SMARCC1 subcellular location; dbSNP:rs74315394 ↗ 8 Publications

La variante VAR_009864 causa un incremento en degradacion de la proteina que se codifica y reduce la solidabilidad, esto significa que la proteina generada por esta variante esta siendo degenerada en mayor cantidad, indicando que el sistema la reconoce como una proteina defectuosa y por lo tanto decide destriuirla, y un mecanismo extra que usa para ello es la alta polyubiquitinazion, lo cual consiste en la adicion de muchas moléculas de ubiquitina a la proteina, lo cual la marca para la degradacion en el proteasoma. Adicionalmente, esta variante causa una inmobilizacion en el cromosoma incluso en casos donde no hay inhibicion a la proteasoma, lo cual indica que el transporte intraciliar y la cilia se ven afectadas significativamente, esta es una variante interesante para continuar el estudio mas a profundidad con Alphafold y Reactome.

Adicionales a estas se pueden encontrar otras variantes asociadas al fenotipo de BBS6:

VAR_009864 37	Y>C	in MKKS and BBS6; causes both increased MKKS protein degradation and reduced solubility relative to wild-type and Tyr-84 mutant; the mutant is immobilized at the centrosome even in the absence of proteasome inhibition; the mutant is also highly polyubiquitinated; no effect on import to the nucleus; dbSNP:rs74315396 ↗ 6 Publications
VAR_009882 52	G>D	in BBS6; fails to associate with centrosome; dbSNP:rs28937875 ↗ 3 Publications
VAR_009883 57	T>A	in BBS6; found in a patient also carrying A-155 in TMEM237; causes both increased MKKS protein degradation and reduced solubility relative to wild-type and Y-84 mutant; greatly reduces the ability to interact with BBS12; dbSNP:rs74315399 ↗ 5 Publications
VAR_009867 242	A>S	in MKKS and BBS6; uncertain significance; associated in cis with Y-84 in MKKS; increases MKKS protein degradation; no effect on ciliogenesis; disrupts import to the nucleus; no effect on interaction with SMARCC1; may affect modulation of SMARCC1 subcellular location; dbSNP:rs74315394 ↗ 8 Publications
VAR_077208 395	H>R	in BBS6; atypical mild phenotype consisting of retinitis pigmentosa and polydactyly without other signs of Bardet-Biedl syndrome; results in decreased interaction with BBS12; dbSNP:rs912923677 ↗ 1 Publication

De las cuales se destacan las variantes VAR_077208 por estar relacionada directamente con el fenotipo de retinitis pigmentosa y polidactilidad, sin otros signos de la enfermedad BBS, lo cual tambien causa una interaccion reducida con BBS12, y esto impacta significativamente a la ciliopatia ya que el transporte intraciliar y el ensamblaje del BBSome no se darian como deben.

Variantes naturales para BBS10:

Natural variants in BBS10			
VARIANT ID	POSITION(S)	CHANGE	DESCRIPTION
VAR_075722 11		V>G	in BBS10; dbSNP: rs137852838 ↗ 1 Publication
VAR_026391 34		R>P	in BBS10; has moderately reduced ability to interact with BBS7 and BBS9; dbSNP: rs137852836 ↗ 2 Publications
VAR_026392 49		R>W	in BBS10; has moderately reduced ability to interact with BBS7 and BBS9; dbSNP: rs768933093 ↗ 4 Publications
VAR_066252 55		L>P	in BBS10; dbSNP: rs1460517643 ↗ 1 Publication
VAR_026393 91		C>W	in BBS10; has moderately reduced ability to interact with BBS7 and BBS9; dbSNP: rs148374859 ↗ 3 Publications
VAR_026394 170		L>S	in BBS10; dbSNP: rs780916348 ↗ 1 Publication
VAR_066254 188		K>T	in BBS10; associated with V-636 ↗ 1 Publication
VAR_026395 195		C>W	in BBS10 ↗ 1 Publication
VAR_026396 197		Y>C	in BBS10; dbSNP: rs756632517 ↗ 1 Publication
VAR_026397 240		V>G	in BBS10; has moderately reduced ability to interact with BBS7 and BBS9; severely reduces the interaction with BBS12; 8% of wild-type ↗ 2 Publications
VAR_026398 308		L>F	in BBS10; has moderately reduced ability to interact with BBS7 and BBS9 ↗ 2 Publications
VAR_026399 311		S>A	in BBS10; has moderately reduced ability to interact with BBS7 and BBS9; severely reduces the interaction with BBS12; 19% of wild-type; dbSNP: rs137852837 ↗ 3 Publications
VAR_026400 329		S>L	in BBS10; has moderately reduced ability to interact with BBS7 and BBS9; severely reduces the interaction with BBS12; 15% of wild-type; dbSNP: rs1000990130 ↗ 2 Publications
VAR_026401 363		P>L	in BBS10; has moderately reduced ability to interact with BBS7 and BBS9; dbSNP: rs938066133 ↗ 2 Publications
VAR_066257 410		H>Q	in BBS10; dbSNP: rs1447555059 ↗ 1 Publication
VAR_026403 414		L>S	in BBS10; dbSNP: rs786204575 ↗ 2 Publications
VAR_079367 559-723	missing		in BBS10; uncertain significance ↗ 1 Publication
VAR_026404 579		K>R	in BBS10; dbSNP: rs141521925 ↗ 1 Publication
VAR_066258 600		L>S	in BBS10 ↗ 1 Publication
VAR_026405 613		Y>C	in BBS10; dbSNP: rs575957641 ↗ 1 Publication
VAR_026406 613		Y>H	in BBS10; has moderately reduced ability to interact with BBS7 and BBS9; dbSNP: rs141647931 ↗ 2 Publications
VAR_066259 636		A>V	in BBS10; associated with T-188; dbSNP: rs113224628 ↗ 1 Publication
VAR_079368 658-723	missing		in BBS10; uncertain significance ↗ 1 Publication
VAR_026407 677		G>V	in BBS10; has moderately reduced ability to interact with BBS7 and BBS9; dbSNP: rs1555202553 ↗ 2 Publications
VAR_066260 687		L>P	in BBS10 ↗ 1 Publication
VAR_026408 689		T>P	in BBS10; has moderately reduced ability to interact with BBS7 and BBS9; dbSNP: rs759387000 ↗ 2 Publications

Respecto a las descripciones de afectaciones dadas se identifica que la mas relevante es en la que se menciona una habilidad reducida de interactuar con las proteínas BBS7 y BBS9, no obstante se menciona que esta dificultad es moderada, no obstante estudiar la estructuras de todas las variantes de BBS10 con estas descripciones sera importante para determinar cuales son mas importantes respecto a las rutas que se ven afectadas por esta habilidad moderada de interaccion.

Variantes naturales de BBS12:

Natural variants in BBS12

VARIANT ID	POSITION(S)	CHANGE	DESCRIPTION
VAR_066266	88	L>R	in BBS12; dbSNP: rs746271266 1 Publication
VAR_034920	113	missing	in BBS12; significantly reduces the interaction with MKKS; shows significantly decreased interaction with BBS7; the interaction with BBS10 is not affected by this mutation 2 Publications
VAR_034922	159	P>L	in BBS12; uncertain significance; significantly reduces the interaction with MKKS; the interaction with BBS10 is not affected by this mutation; dbSNP: rs1450190654 2 Publications
VAR_034926	289	A>P	in BBS12; significantly reduces the interaction with MKKS; shows significantly decreased interaction with BBS7; the interaction with BBS10 is not affected by this mutation; dbSNP: rs121918328 2 Publications
VAR_066269	293	Q>E	in BBS12 1 Publication
VAR_062964	346	I>T	in BBS12; significantly reduces the interaction with MKKS; shows significantly decreased interaction with BBS7; the interaction with BBS10 is not affected by this mutation; dbSNP: rs1553941373 2 Publications
VAR_066270	355	R>Q	in BBS12; dbSNP: rs1474900361 1 Publication
VAR_066271	400	V>M	in BBS12; dbSNP: rs771136797 1 Publication
VAR_062965	501	T>M	in BBS12; significantly reduces the interaction with MKKS; shows significantly decreased interaction with BBS7; the interaction with BBS10 is not affected by this mutation; dbSNP: rs138011813 3 Publications
VAR_066273	511-513	missing	in BBS12 1 Publication
VAR_066275	525	R>H	in BBS12; uncertain significance; dbSNP: rs776730549 1 Publication
VAR_066276	539	G>D	in BBS12 1 Publication
VAR_034932	540	G>V	in BBS12; significantly reduces the interaction with MKKS; shows significantly decreased interaction with BBS7; the interaction with BBS10 is not affected by this mutation; dbSNP: rs1010403072 2 Publications
VAR_066277	674	R>C	in BBS12; dbSNP: rs759088490 1 Publication

Respecto a las variantes de BBS12 se identifican 5 de 15 variantes que causan una reducción significativa en la interacción con MKKS y BBS7, esto es importante ya que en comparación con las variantes nombradas en BBS10 estas sí tienen una reducción significativa y especialmente con MKKS, otra proteína de las chaperonas y por ello la función de las chaperonas se verían afectada completamente o significativamente, es por ello que estas 5 variantes serán de nuestro interés de futuros estudios con Reactome y AlphaFold por medio de un algoritmo que permita medir estas interacciones y rutas.

- Publicaciones relevantes

En lo que respecta a artículos importantes encontrados por medio de Uniprot que nos ayudarían a encontrar más información acerca de las variantes más interesantes de estudiar y de las afectaciones que estas generan, encontramos inicialmente para BBS6 el siguiente estudio “A novel H395R mutation in MKKS/BBS6 causes retinitis pigmentosa and polydactyly without other findings of Bardet-Biedl or McKusick-Kaufman syndrome.” donde se describe a una variante que causa directamente los efectos de retinitis pigmentosa y polidactilidad sin causar otros síntomas de BBS, y esto es importante porque indica que, dado los datos que se tienen actualmente, mutaciones en el gen BB6/MKKS podría ser el único responsable en la aparición del fenotipo de retinitis pigmentosa y polidactilidad en la enfermedad de BBS, no obstante, sería importante estudiar la aparición de mutaciones del gen BBS6 y su correlación con ambos fenotipos, y si hay algún otro gen de la enfermedad BBS que esté relacionado con este fenotipo de retinitis pigmentosa y polidactilidad (Hullman JD, et al; 2016).

Adicionalmente, este mismo artículo está relacionado con la variante VAR_034932. En lo que respecta a resultados de este artículo se encontró que hay una reducción significativa en la interacción con la proteína MKKS y que esta reducción en interacción está causando problemas

de señalización ciliar en la retina y por lo tanto el fenotipo, adicionalmente tambien afectas rutas relacionadas con la regulacion de crecimiento de miembros de extremidades, donde la reducida interaccion con la proteina MKKS/BBS6 tiene un rol relevante, indicando que que la proteina MKKS/BBS6 tiene un rol significativo en la aparicion de los fenotipos de retinitis pigmentosa y polidactilia y que si se quiere entender la aparicion de este fenotipo se debe de estudiar el rol en las rutas de señalizacion que se ven afectadas por malfuncionamiento de la proteina MKKS en si o por afectaciones severas y moderadas entre proteinas del complejo de chaperonas (Hullman JD, et al; 2016).

Conglomerado/base de datos de variantes seleccionadas a explorar a futuro [aqui](#)

Herramientas nuevas cuarta entrega:

11. PDBe

Para la obtencion de informacion novedosa por medio de PDBe se ha realizado una busqueda de cada gen, ya sea por su nombre popular y sus nombres alternativos, asi mismo UniProt posee informacion respecto a modelos de estructuras experimentales, por medio de un enlace AlphaFold, asi que se han verificados ambas paginas para ello. En especifico, se hizo una busqueda para los siguientes nombres de los genes: BBS6 / MKKS, BBS10 / C12ORF58 / FLJ23560 & BBS12 / C4ORF24 / FLJ35630 / FLJ41559. Adicionalmente para hacer una busqueda especifica se usara la condicion de Gene name igual al nombre del gen que se busca junto a la de organism name como Homo sapiens.

Finalmente, los filtros de busqueda se ven de la siguiente manera:

The screenshot shows the 'Advanced search form' interface. It consists of two stacked search fields. The top field is for 'Gene name' and the bottom field is for 'Organism name'. Both fields have dropdown menus for 'condition' and input fields for the search terms 'mkks' and 'homo sapiens' respectively. Below the fields is a dropdown menu titled 'Select to add a search field:' with the option 'Select / type to filter options'.

Donde se harán cambios en el campo de gene name por el nombre de gen que se esté buscando.

Gen	Termino de búsqueda
	Mkks
BBS6/MM KS	<p>PDBe / SEARCH</p> <p>Gene name : mkks AND Organism name : homo sapiens</p> <p>No Entries Found!</p>
	bbs6
	<p>PDBe / SEARCH</p> <p>Gene name : bbs6 AND Organism name : homo sapiens</p> <p>No Entries Found!</p>
BBS10 / C12ORF5 8 / FLJ23560	Bbs10
	<p>PDBe / SEARCH</p> <p>Gene name : bbs10 AND Organism name : homo sapiens</p> <p>No Entries Found!</p>
	C12ORF58
	<p>PDBe / SEARCH</p> <p>Gene name : C12ORF58 AND Organism name : homo sapiens</p> <p>No Entries Found!</p>
	FLJ23560

	<p>PDBE / SEARCH</p> <p>Gene name : FLJ23560 AND Organism name : homo sapiens</p> <p>remove all filters</p> <p>Advanced search</p> <p>Entries Macromolecules Compounds Protein families</p> <p>No Entries Found!</p>
	<h2>BBS12</h2> <p>PDBE / SEARCH</p> <p>Gene name : bbs12 AND Organism name : homo sapiens</p> <p>remove all filters</p> <p>Advanced search</p> <p>Entries Macromolecules Compounds Protein families</p> <p>No Entries Found!</p>
	<h2>C4ORF24</h2> <p>PDBE / SEARCH</p> <p>Gene name : C4ORF24 AND Organism name : homo sapiens</p> <p>remove all filters</p> <p>Advanced search</p> <p>Entries Macromolecules Compounds Protein families</p> <p>No Entries Found!</p>
BBS12 / C4ORF24 / FLJ35630 / FLJ41559	<h2>FLJ35630</h2> <p>PDBE / SEARCH</p> <p>Gene name : FLJ35630 AND Organism name : homo sapiens</p> <p>remove all filters</p> <p>Advanced search</p> <p>Entries Macromolecules Compounds Protein families</p> <p>No Entries Found!</p>
	<h2>FLJ41559</h2>

Finalmente, no hemos encontrado entries o modelos estructurales experimentales en PDBe, así como se mencionó como se haría la búsqueda, también buscamos por medio de conexiones de la página de Alphafold con modelos estructurales de PDBe, ya que Alphafold contiene conexiones a estos en la descripción de entries. Y de esta manera tampoco se ha logrado encontrar información relacionada con PDBe, por lo que en nuestro caso hacer uso de PDBe no es viable ya que no hay información al respecto.

McKusick-Kaufman/Bardet-Biedl syndromes putative chaperonin

AF-Q9NPJ1-F1-v4

[Download](#) [PDB file](#) [mmCIF file](#) [Predicted aligned error](#)

Share your feedback on structure with Google DeepMind [Looks great](#) [Could be improved](#)

Information

Protein	McKusick-Kaufman/Bardet-Biedl syndromes putative chaperonin
Gene	MKKS
Source organism	Homo sapiens (Human) go to search
UniProt	Q9NPJ1 go to UniProt
Experimental structures	None available in the PDB
Biological function	Probable molecular chaperone that assists the folding of proteins upon ATP hydrolysis (PubMed:20080638). Plays a role in the assembly of BBSome, a complex involved in cilogenesis regulating transports vesicles to the cilia (PubMed:20080638). May play a role in protein processing in limb, cardiac and reproductive system development. May play a role in cytokinesis (PubMed:28753627). go to UniProt

En esta imagen se puede visualizar que no hay ninguna estructura experimental disponible en PDB.

No obstante, para otros genes del BBSome complex como BBS 1, 4, 9, 18 se ha encontrado información de la macromolécula compuesta por estos, pero estos no son de nuestro interés debido al enfoque que le estamos dando actualmente a las chaperonas. Esto se puede deber a que estos genes del BBSome complex fueron los que se descubrieron e investigaron inicialmente, por lo que es más probable que ya se cuente con su estructura experimental.

PDBE / SEARCH

Gene name : bbs1 AND Organism name : homo sapiens

[remove all filters](#)

Show filters Advanced search [Download](#)

Entries Macromolecules Compounds Protein families

Entries 1 to 2 of 2 Sort by 10 /page

Select all entries on this page

6xt9 Subunits BBS 1,4,8,9,18 of the human BBSome complex

Klink BU, Raunser S, Gatsogiannis C
Elife (2020) [PMID: 31951201]

Source organism: *Homo sapiens*

Assembly composition: protein/protein complex

PDBe complex ID: PDB-CPX-101055 (Preferred) [search this ID](#)

PDBe-KB: Q8NFJ9 A0A0C4DGY3 Q96RK4 Q3SYG4 A8MTZ0

[3D Visualisation](#) [Download files](#)

Electron Microscopy
3.8 Å resolution
Released: 28 Jan 2020
DOI: 10.2210/pdb6xt9

Model geometry Fit model/data Data not analysed

12. Interpro

A) BBS6

Para BBS6 se realizó la búsqueda por texto con la cual se obtuvieron dos resultados, se seleccionó el primero correspondiente a código IPR028790 ya que está si corresponde a MKKS/BBS6 en humanos mientras que el segundo hit de la búsqueda corresponde a BBS10.

Search InterPro

By sequence By text By domain architecture

Search Clear

1-2 of 2 entries

Accession	Name	Source Database	Description
IPR028790	Molecular chaperone MKKS	INTERPRO	Molecular chaperone MKKS (also known as BBS6) is a chaperonin-like protein that is involved in folding newly synthesized polypeptides (Q8NFJ9). As part of the BBS10/CTC complex, it is involved in regulating ciliogenesis and transport of proteins to the cilia ^[1] . During mitosis, MKKS localizes throughout the pericentriolar material (PCM) and the intercellular bridge. It is required for cytokinesis ^[2] . It may play a role in protein processing in limb, cardiac and reproductive system development ^[3] .
IPR040429	BBSome complex assembly protein BBS10	INTERPRO	several BBS genes (BBS1-12) have been identified. BBS6 , BBS10 , and BBS12 have sequence homology in the C-terminal CCT domain known as TRIO family of group II chaperones. They form a complex with CCT/TRIO family L...

Rows per page: 20 [Previous](#) [Next](#)

Q8NFJ1 Molecular chaperone MKKS

UniProtKB/Swiss-Prot protein

Overview

Entries 5 AlphaFold 1 Sequence Similar Proteins 138k

Short name MKKS_HUMAN

Length 570 amino acids

Species Homo sapiens (Human)

Proteome UP000005640

Gene MKKS

Function Probable molecular chaperone that assists the folding of proteins upon ATP hydrolysis. Plays a role in the assembly of BBSome, a complex involved in ciliogenesis regulating transports vesicles to the cilia. May play a role in protein processing in...

Show More

Family membership Chaperonin Cpn60/GroEL/TCP-1 family (IPR002422) Molecular chaperone MKKS (IPR028790)

IPR028790 Molecular chaperone MKKS

InterPro entry

Overview

Short name MKKS

Overlapping homologous superfamilies GroEL-like equatorial domain superfamily (IPR027451)

Taxonomy 5k

Proteomes 78k

AlphaFold 65k

Pathways 5

Description

Molecular chaperone MKKS (also known as [BBS6](#)) is a chaperonin-like protein that is involved in folding newly synthesized polypeptides. As part of the BBS10/CTC complex, it is involved in regulating ciliogenesis and transport of proteins to the cilia^[1]. During mitosis, MKKS localizes throughout the pericentriolar material (PCM) and the intercellular bridge. It is required for cytokinesis^[2]. It may play a role in protein processing in limb, cardiac and reproductive system development^[3].

Mutations in MKKS gene cause McKusick-Kaufman syndrome (MKKS), which is an autosomal recessive developmental disorder^[7]. Mutations in MKKS gene also cause Bardet-Biedl syndrome 6 (BBS6), which is characterized by usually severe pigmentary retinopathy, early-onset obesity, polydactyly, hypogonadism, renal malformation and mental retardation^[8].

GO terms

Biological Process: protein folding (GO:0006487); cilium assembly (GO:0042271); Molecular Function: unfolded protein binding (GO:0091082); Cellular Component:

Filter By: UnProt Curator

Proteins 14 Taxonomy 5k

Proteomes 78k AlphaFold 65k Pathways 5

This entry matches these proteins:

Accession	Name	Species	Gene	AlphaFold	Matches
Q8NFJ1	Molecular chaperone MKKS	Pongo abelii (Sumatran orangutan)	MKKS	View predicted structure	200 400
Q5370	Molecular chaperone MKKS	Mus musculus (Mouse)	Mkks	View predicted structure	200 400
Q9HP2	Molecular chaperone MKKS	Homo sapiens (Human)	MKKS	View predicted structure	200 400

Rows per page: 20 [Previous](#) [Next](#)

El código de acceso encontrado por la búsqueda lleva a la familia de Uniprot: Molecular chaperone MKKS. Al hacer click en las proteínas y filtrar por cuales son reviewed pudimos llegar a [Q9NPJ1](#) que es la entrada para la estructura predicha de MKKS_HUMAN. En particular, de esta parte es importante resaltar para nuestro trabajo que para esta proteína se han anotado 3 dominios predichos de acuerdo con las super familias homologas. También se reportan toda una serie de variantes con significancia médica ya que son patogénicas o posiblemente patogénicas.



La proteína BBS6, como hemos mencionado, es parte del complejo de proteínas tipo chaperonas del BBSome, implicado en su ensamblaje y en otras funciones relacionadas con el cilio. El hecho de que MKKS/BBS6 contenga dominios similares a los chaperonas (como el TCP-1-like chaperonin intermediate domain, el GroEL-like apical domain y el GroEL-like equatorial domain) refuerza su papel similar al de una chaperona ya que aunque no es considerada una chaperona en el sentido estricto, si cuenta con los 3 dominios que describen la arquitectura monomérica usual de las chaperonas, el dominio ecuatorial que lleva a cabo la actividad ATPasa, el dominio intermedio y el dominio apical que están relacionados con la unión al sustrato.

Dominio	Código homologous superfamily	Posición
GroEL-like apical domain superfamily	H IPR027409	216-368
TCP-1-like chaperonin intermediate domain superfamily	H IPR027410	137-215 369-404
GroEL-like equatorial domain superfamily	H IPR027413	26-134 401-566

La distribución y presencia de estos dominios predicha por Interpro coincide con lo reportado en literatura como se puede ver en la Figura 2 (Álvarez-Satta, et al., 2017). Sin embargo, se ha reportado que, aunque tienen esta homología estructural con la familia CCT de chaperoninas del grupo II, no conservan ni la actividad de plegamiento dependiente de ATP de las chaperoninas CCT canónicas, ni la capacidad de formar complejos oligoméricos similares a los de CCT (Álvarez-Satta, et al., 2017).

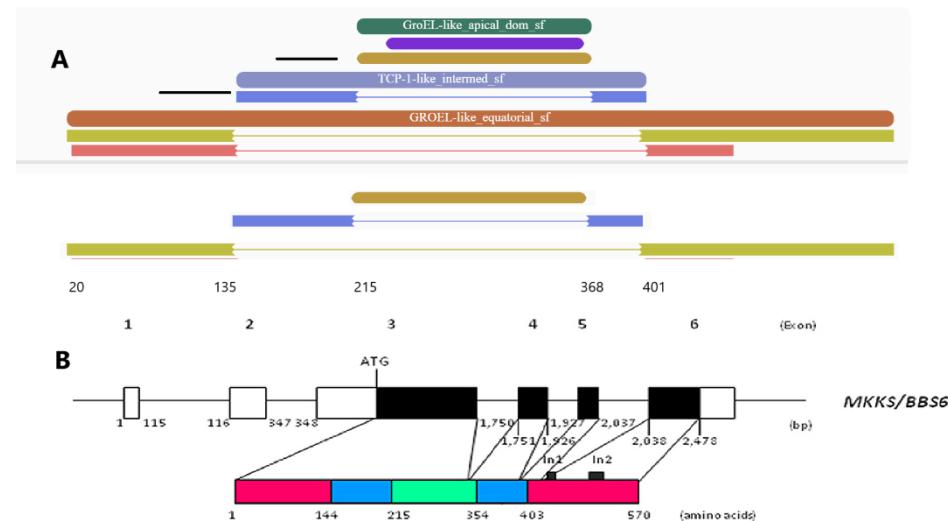


Figura 2. Dominios tipo chaperona de la proteína BBS6. A) Dominios reportados en Interpro. B) Dominios reportados en literatura, modificado de Álvarez-Satta, et al., (2017).

B) BBS10

También, se realizó una búsqueda por texto del gen BBS10 donde se obtuvieron 18 resultados y se revisaron las dos entradas que tenían un match exacto con genes en la especie *Homo sapiens*. Al revisar estas dos se seleccionó la entrada con el código [Q8TAM1](#), que corresponde a la proteína BBS10 de ensamblaje del complejo BBSome. Ya que la otra entrada, A0A077QPL9, corresponde a un fragmento de la proteína 10 del síndrome Bardet-Biedl, por lo que no sería relevante para nuestra investigación solo tener un fragmento de la proteína.

Search by protein families, domains, proteins, keywords, or GO terms
BBS10 |
Examples: IP0020422, kinase, 000167, PF02932, GO:0007165, I2v, UP000005640
Powered by EBI search

Found an exact gene match for BBS10 in the following key species:
• Danio rerio: A0A286Y9A6, A4Qf63
• Homo sapiens: A0A077QPL9, Q8TAM1
• Mus musculus: Q9DBH2

1 - 18 of 18 entries | Expert →

Accession	Name	Source Database	Description	
A0A077QPL9	Bardet-Biedl syndrome 10 protein	UniProtKB/TrEMBL protein	Q8TAM1 BBSome complex assembly protein BBS10 UniprotKB/Swiss-Prot protein	
	Fragment			
Overview	Short name : A0A077QPL9_HUMAN		Overview	Short name : BBS10_HUMAN
Entries: 5	Length: 657 amino acids		Entries: 5	Length: 723 amino acids
AlphaFold: 1	Species: Homo sapiens (Human)		AlphaFold: 1	Species: Homo sapiens (Human)
Sequence	Gene: BBS10		Sequence	Proteome: UP000005640
Similar Proteins: 130k	Family membership: BBSome complex assembly protein BBS10 (IPR042619) Chaperonin Cpn60/GroEL/TCP-1 family (IPR002423)		Similar Proteins: 36k	Gene: BBS10 Function: Probable molecular chaperone that assists the folding of proteins upon ATP hydrolysis. Plays a role in the assembly of BBSome, a complex involved in oligomericizing transport vesicles to the cell. Involved in adipogenic differentiation Show More ↴

Al igual que en la proteína BBS6/MKKS se encontraron los mismos dominios en la proteína BBS10 de ensamblaje del complejo BBSome, solo que la posición cambia en esta proteína. Es decir, los dominios: GroEL-like apical domain superfamily (237-390), TCP-1-like chaperonin intermediate domain superfamily (178-427) y GroEL-like equatorial domain superfamily (5-718). Lo cual concuerda con lo encontrado en la literatura, ya que estos elementos estructurales refuerzan su papel funcional como chaperona al participar en el plegamiento y ensamblaje de proteínas.



Adicional a esto coincide lo encontrado en InterPro con la literatura (Álvarez-Satta et al., 2017), pues la distribución de dominios en BBS10 es similar a la de las chaperonas CCT del grupo II. Sin embargo, a diferencia de estas, no conserva la actividad de plegamiento dependiente de ATP ni forma complejos oligoméricos.

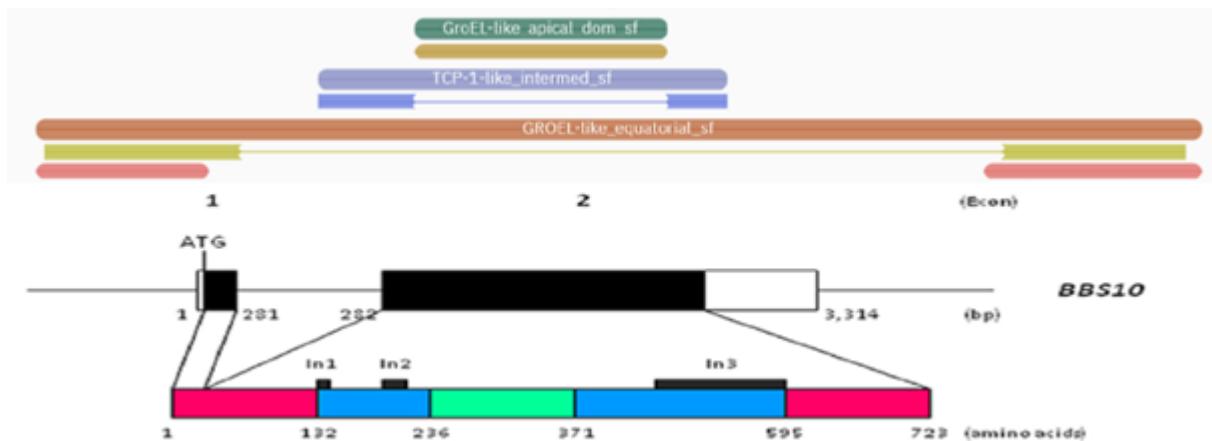


Figura 3. Dominios tipo chaperona de la proteína BBS10. A) Dominios reportados en Interpro. B) Dominios reportados en literatura, modificado de Álvarez-Satta, et al., (2017).

C) BBS12

Asimismo, se realizó una búsqueda por texto de BBS12. A partir de esta búsqueda se obtuvieron 15 resultados, así que se evaluaron aquellos que tuvieron un match exacto para el gen BBS12 en humanos lo que limitó los resultados a 3 entradas. Al revisar estas 3 entradas se obtuvo que una (A0A1B1SMW0) pertenece a una proteína truncada del síndrome Bardet-Biedl. Mientras que la entrada (C9J8H7) es un fragmento asociado al síndrome Bardet-Biedl 12. Y, al igual que el caso anterior estas entradas no son relevantes para la investigación. Es por esto por lo que se seleccionó la entrada con el código Q6ZW61 que hace referencia al miembro del complejo T que contiene chaperona BBS12.

The screenshot shows three protein entries in the UniProtKB/Swiss-Prot database:

- A0A1B1SMW0 Truncated Bardet-Biedl syndrome 12 protein**: UniProtKB/TremBL protein. Overview: Short name A0A1B1SMW0_HUMAN, Length 442 amino acids, Species Homo sapiens (Human), Gene BBS12, Family membership Chaperonin Cpn60/GroEL/TCP-1 family (IPR002423), Chaperonin-containing T-complex member BBS12 (IPR042984).
- C9J8H7 Bardet-Biedl syndrome 12**: UniProtKB/TremBL protein. Overview: Short name C9J8H7_HUMAN, Length 193 amino acids, Species Homo sapiens (Human), Proteome UP000005640, Gene BBS12, Family membership Chaperonin Cpn60/GroEL/TCP-1 family (IPR002423), Chaperonin-containing T-complex member BBS12 (IPR042984).
- Q6ZW61 Chaperonin-containing T-complex member BBS12**: UniProtKB/Swiss-Prot protein. Overview: Short name BBS12_HUMAN, Length 710 amino acids, Species Homo sapiens (Human), Proteome UP000005640, Gene BBS12, Function Component of the chaperonin-containing T-complex (TRIC), a molecular chaperone complex that assists the folding of proteins upon ATP hydrolysis. As part of the TRIC complex may play a role in the assembly of BBSome, a complex involved in cilogenesis..., Similar Proteins 138k, Family membership Chaperonin Cpn60/GroEL/TCP-1 family (IPR002423), Chaperonin-containing T-complex member BBS12 (IPR042984).

Para esta proteína se obtuvo la misma información de los dominios de las proteínas anteriores lo que demuestra la importancia de estas estructuras que respaldan su función similar a la de una chaperona, facilitando el plegamiento y ensamblaje de proteínas. Sin embargo, si cambia la posición de estos dominios, de manera que el dominio GroEL-like apical domain superfamily está en la posición 331-498, el dominio TCP-1-like chaperonin intermediate domain superfamily del 296 al 533 y el GroEL-like equatorial domain superfamily está entre el 11 a 692.



Por último, lo encontrado en InterPro y estudios previos (Álvarez-Satta et al., 2017) muestran que los dominios de BBS12 se distribuyen de manera similar a los de las chaperoninas CCT del grupo II.

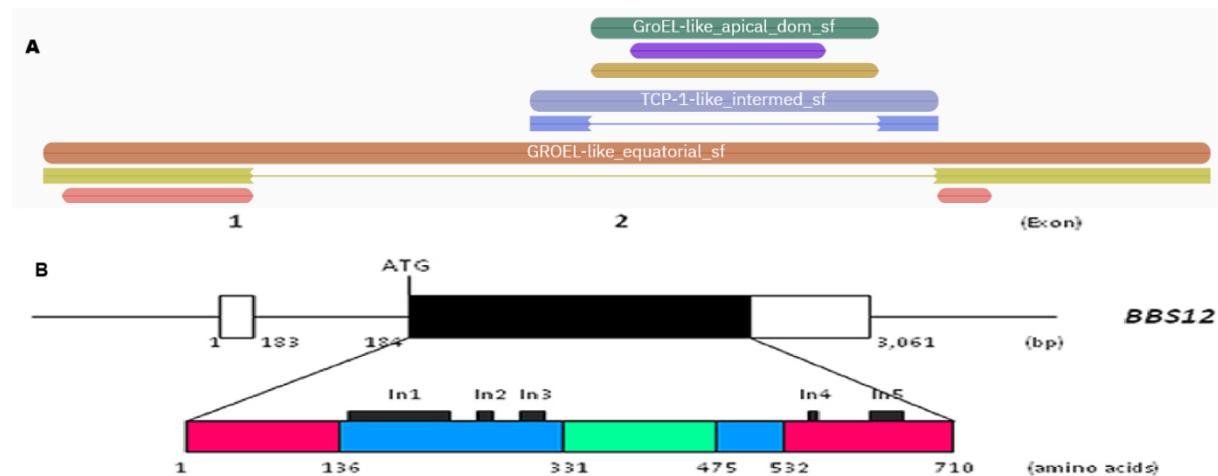


Figura 4. Dominios tipo chaperona de la proteína BBS12. A) Dominios reportados en Interpro. B) Dominios reportados en literatura, modificado de Álvarez-Satta, et al., (2017).

13. AlphaFold

Por medio de la herramienta de visualización de estructuras predichas por el algoritmo de Alphafold y provisto por EBI, en alianza con Google DeepMind, se podrá realizar un análisis donde

se explorará que tan bien predichas están nuestras proteínas de interés, la calidad medida por medio de Ångströms y una identificación de estructuras correspondientes a diferentes dominios.

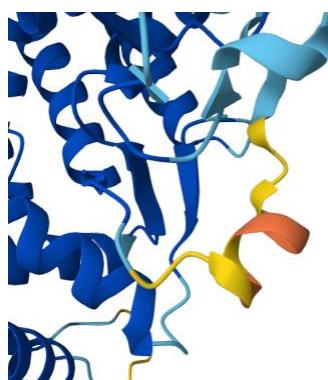
Primero que todo, hemos investigado nuestras proteínas por medio de UniProt para verificar el link directo a un modelo de AlphaFold en la página web y hemos encontrado que nuestras 3 proteínas de interés ya están almacenadas con sus respectivos modelos y métricas de este.

- [BBS6: Q9NPJ1](#) (UniProt ID)

Inicialmente se identifica el modelo estructural de la proteína predicho:

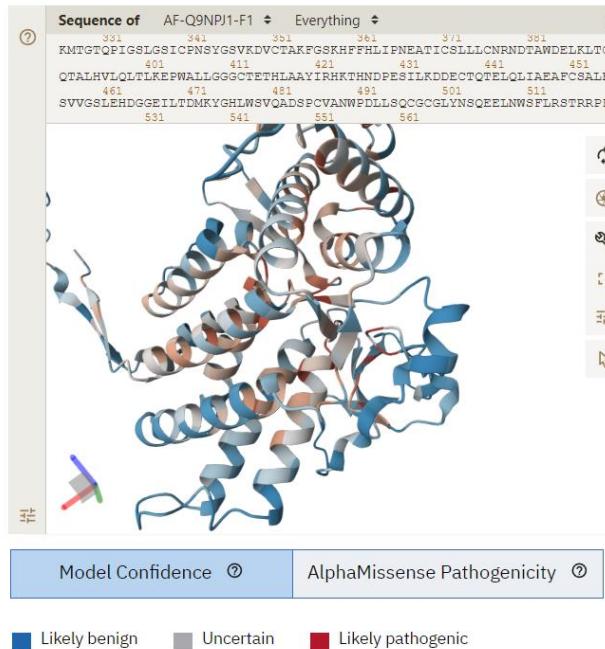


Se destaca por ser una estructura que tiene un alto puntaje de pLDDT, el cual indica que tan bien respeta leyes de la química atómica y físicas, por lo cual es un modelo altamente acertado a la realidad. Con la excepción de ciertas zonas en amarillo, con unos cuantos aminoácidos puntajes menores a 50 de pLDDT, los cuales se ven en la siguiente imagen:



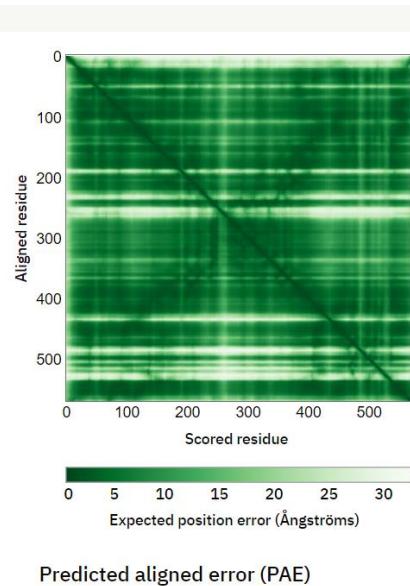
Esta incertidumbre podría indicar muchas cosas, y al tener en cuenta que BBS6 se une directamente con BBS12 entonces es necesario identificar la función y si es el responsable de la unión.

Luego, la página de AlphaFold también proporciona un modelo patogénico donde se indica la patogenicidad asociada a una sustitución en el aminoácido en específico:

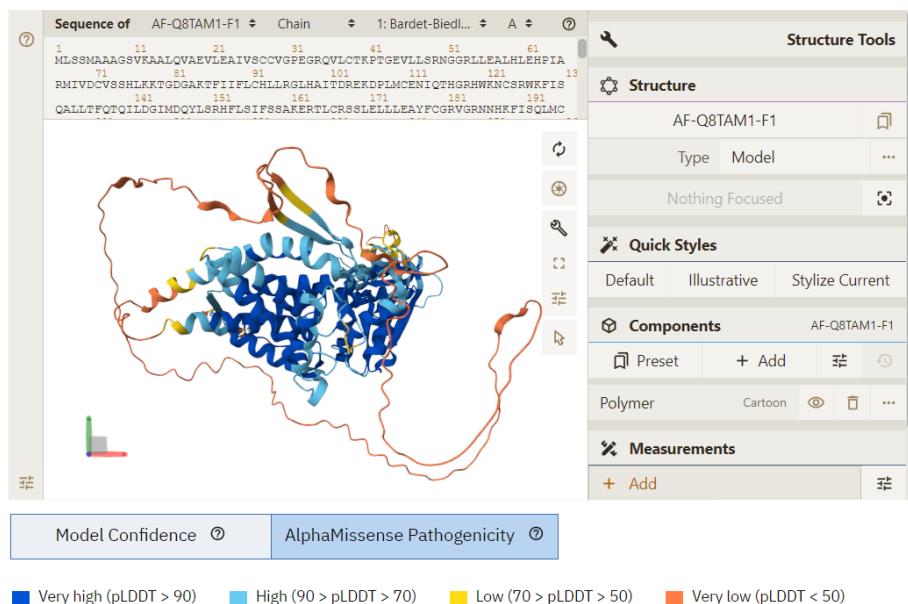


En este mapa se identifica la zona anteriormente descrita, la cual aparece con un color azul, lo cual indica que substituciones de aminoácidos en esa zona no suelen ser patogénicos, lo cual debilita la hipótesis planteada acerca esta zona, sería entonces necesario identificar las principales variantes con altos valores de PolyPhen2 y SIFT y donde ocurren las mutaciones para contrastarla con este mapa de patogenicidad, e igualmente hacer la identificación de zonas de aminoácidos donde ocurre la unión con BBS12 y ver en qué lugar del modelo esta se ve reflejada para luego ver que tan patogénica es con AlphaMissense.

Finalmente, el diagrama de predicted aligned error (PAE) nos confirma la alta confianza en el modelo, identificando ciertas partes del modelo que no se alinean bien, como los residuos que se encuentran a lo largo del eje x para un valor de Y = 250 (aproximado) y para y = 0, y = 550.



- [BBS10: Q8TAM1](#)

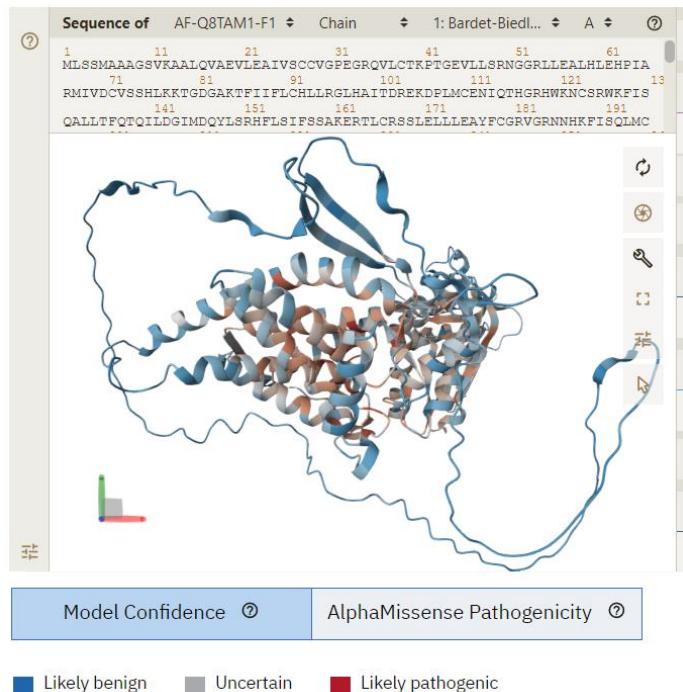


Para BBS10 se identifica inicialmente que hay una gran zona exterior de la proteína muy aislada y con una estructura no fija y por lo tanto con un puntaje de pLDDT muy bajo, esta es la zona naranja que sale del complejo de aminoácidos principales y el hecho de que todo esta zona en conjunto tenga un bajo valor de pLDDT puede indicar que esta es una zona que tiene una función especial por medio de una alta flexibilidad de plegamiento, ya sea para cumplir ciertas funciones en específico o para interactuar con otro complejo, que en este caso sería el de BBSome.

Esta zona podría ser funcionalmente importante y tener características dinámicas, o bien podría tratarse de una región desordenada que no adopta una estructura fija. Este tipo de predicción con pLDDT bajo puede indicar que la estructura predicha de esta región no es estable o confiable, lo que implica que su orientación o posición en el espacio puede variar. Sería relevante investigar si esta región desordenada juega un papel en el ensamblaje del complejo del BBSome o en la

interacción con otras proteínas chaperonas, ya que el desorden estructural puede facilitar interacciones con múltiples socios moleculares.

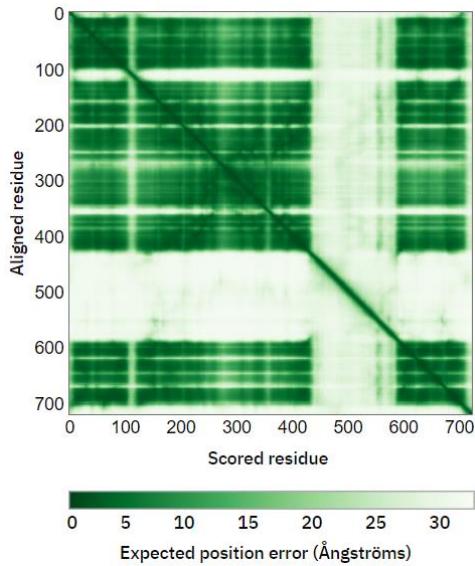
Luego, se ha hecho un hallazgo interesante el mapa patogénico:



Teniendo en cuenta el mapa patogénico, parece razonable interpretar que las regiones internas, particularmente las hélices con alta probabilidad de patogenicidad (en rojo), tienen mayor relevancia funcional en el ensamblaje del complejo BBSome o en la actividad de BBS10 que las otras con un puntaje de pLDTT muy bajo. Esto podría significar que las mutaciones en estas hélices centrales afectan directamente la función o estabilidad de la proteína, posiblemente interfiriendo en el ensamblaje correcto del BBSome o en interacciones críticas con otras proteínas.

En contraste, las regiones más flexibles y desordenadas (con baja puntuación de pLDTT y baja patogenicidad) podrían ser menos relevantes en términos de estabilidad estructural crítica o en el ensamblaje del complejo. Estas regiones podrían tener funciones más secundarias, como proporcionar flexibilidad para facilitar las interacciones sin ser estructuralmente esenciales. El hecho de que estas zonas externas no aparezcan como patogénicas también refuerza la idea de que su desorden o flexibilidad no compromete directamente el ensamblaje ni la función del BBSome. Es posible entonces que esta zona de hélices esté más relacionada ya sea con una función de ensamblaje o de zona de unión con otra estructura proteica, por lo tanto, es necesario investigar la función de este dominio de hélices para identificar su funcionalidad.

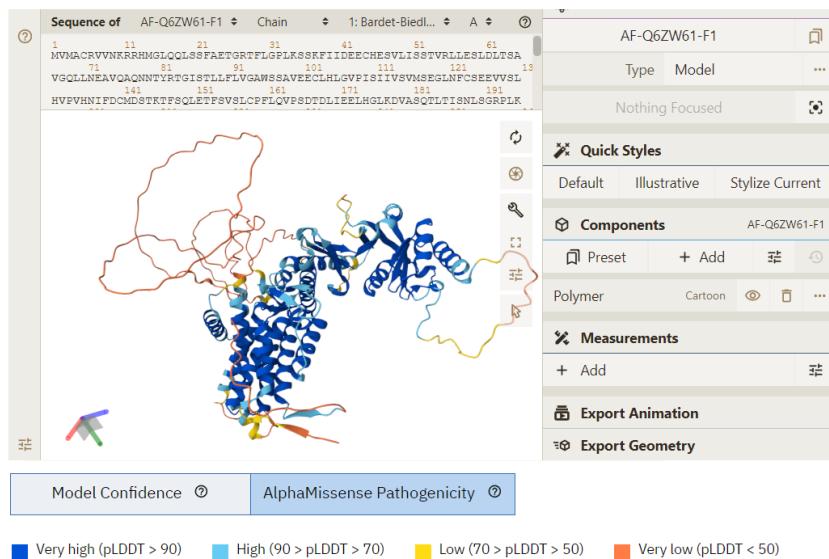
Finalmente, el mapa de PAE:



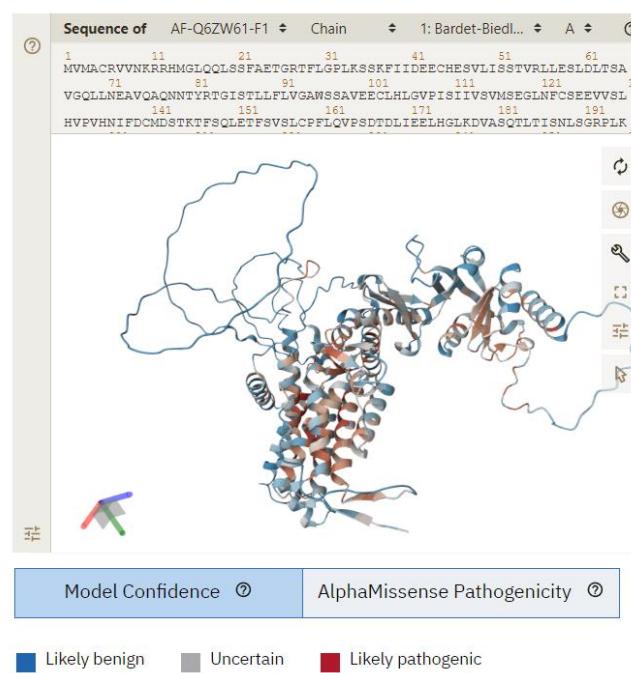
De este se puede afirmar que los residuos dentro del rango de 400 a 600 tienen un error alto respecto a la posición que se esperaba que estos tuvieran respecto a los demás residuos, lo cual corresponde a la zona exterior de color naranja indicada inicialmente.

- [BBS12: Q6ZW61](#)

Para BBS12 se identifica el siguiente modelo predicho:

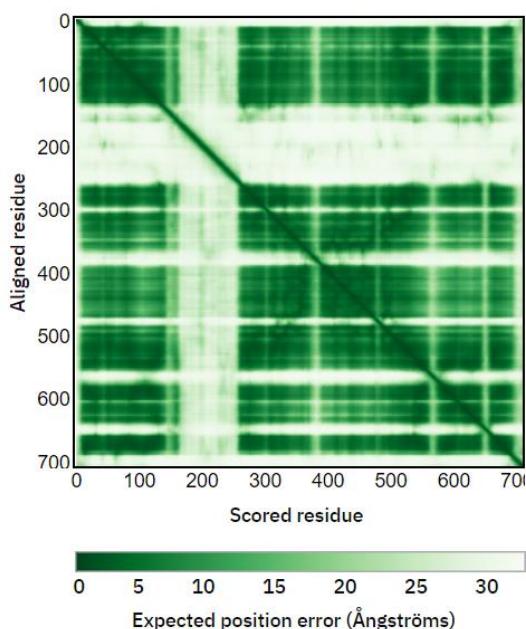


De este se identifica una estructura similar a la de BBS10, con una cadena de aminoácidos flexibles y no precisos muy separados de la proteína, esto podría indicar un rol de equilibrio y alineamiento de la proteína y que es por ello por lo que mutaciones en estos no tienen una gran afectación patogénica, pero mutaciones en las hélices centrales sí. Esto se ve confirmado por el siguiente mapa de patogenicidad:



Como se puede observar tambien es muy similar al mapa de BBS10 en el hecho de que las mutaciones en helices tienen una afectacion patogenica importante, lo cual indica que estos dominios cumplen una función importante y por lo tanto que es necesario identificarlas e investigarlas en la literatura para confirmar sus roles y ver como las mutaciones afectan el proceso que estas tengan a cargo, por el momento se mantiene la hipótesis de que estas hélices puedan tener una función de acopamiento de un ligando o de ensamblaje.

Finalmente se puede observar el mapa PAE:



De este se puede afirmar que los residuos en el rango 150 y 250 tienen un alto error de distancia respecto al posicionamiento que se espera que tengan frente a los demás residuos, lo cual está relacionado con la zona naranja del modelo predicho que está alejada de la estructura principal

de hélices. Adicionalmente hay un conjunto de zonas que tienen este problema también como la de 380 (aproximado) hasta 400, en este caso esto corresponde a otras regiones desordenadas o colas de la proteína que también tienen bajos valores de pLDDT, pero que son más pequeñas en número de aminoácidos en comparación a la principal.

Referencias

- Álvarez-Satta, M., Castro-Sánchez, S., & Valverde, D. (2017). Bardet-Biedl Syndrome as a Chaperonopathy: Dissecting the Major Role of Chaperonin-Like BBS Proteins (BBS6-BBS10-BBS12). *Frontiers in molecular biosciences*, 4, 55. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00055>
- Dollfus, H., Lilien, M. R., Maffei, P., Verloes, A., Muller, J., Bacci, G. M., Cetiner, M., van den Akker, E. L. T., Grudzinska Pechhacker, M., Testa, F., Lacombe, D., Stokman, M. F., Simonelli, F., Gouronc, A., Gavard, A., van Haelst, M. M., Koenig, J., Rossignol, S., Bergmann, C., Zacchia, M., ... Valverde, D. (2024). Bardet-Biedl syndrome improved diagnosis criteria and management: Inter European Reference Networks consensus statement and recommendations. *European journal of human genetics : EJHG*, 10.1038/s41431-024-01634-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01634-7>
- Manara, E., Paolacci, S., D'Esposito, F., Abeshi, A., Ziccardi, L., Falsini, B., Colombo, L., Iarossi, G., Pilotta, A., Boccone, L., Guerri, G., Monica, M., Marta, B., Maltese, P. E., Buzzonetti, L., Rossetti, L., & Bertelli, M. (2019). Mutation profile of BBS genes in patients with Bardet-Biedl syndrome: an Italian study. *Italian journal of pediatrics*, 45(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0659-1>
- 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>

Hulleman JD, Nguyen A, Ramprasad VL, et al. A novel H395R mutation in MKKS/BBS6 causes retinitis pigmentosa and polydactyly without other findings of Bardet-Biedl or McKusick-Kaufman syndrome. *Molecular Vision*. 2016;22:73-81. PMID: 26900326; PMCID: PMC4734152.

Álvarez-Satta, M., Castro-Sánchez, S., & Valverde, D. (2017). Bardet-Biedl syndrome as a chaperonopathy: dissecting the major role of chaperonin-like BBS proteins (BBS6-BBS10-BBS12). *Frontiers in molecular biosciences*, 4, 55.