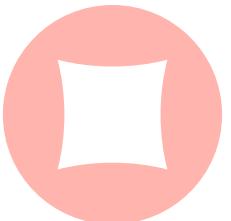


Bardet- Biedl Syndrome

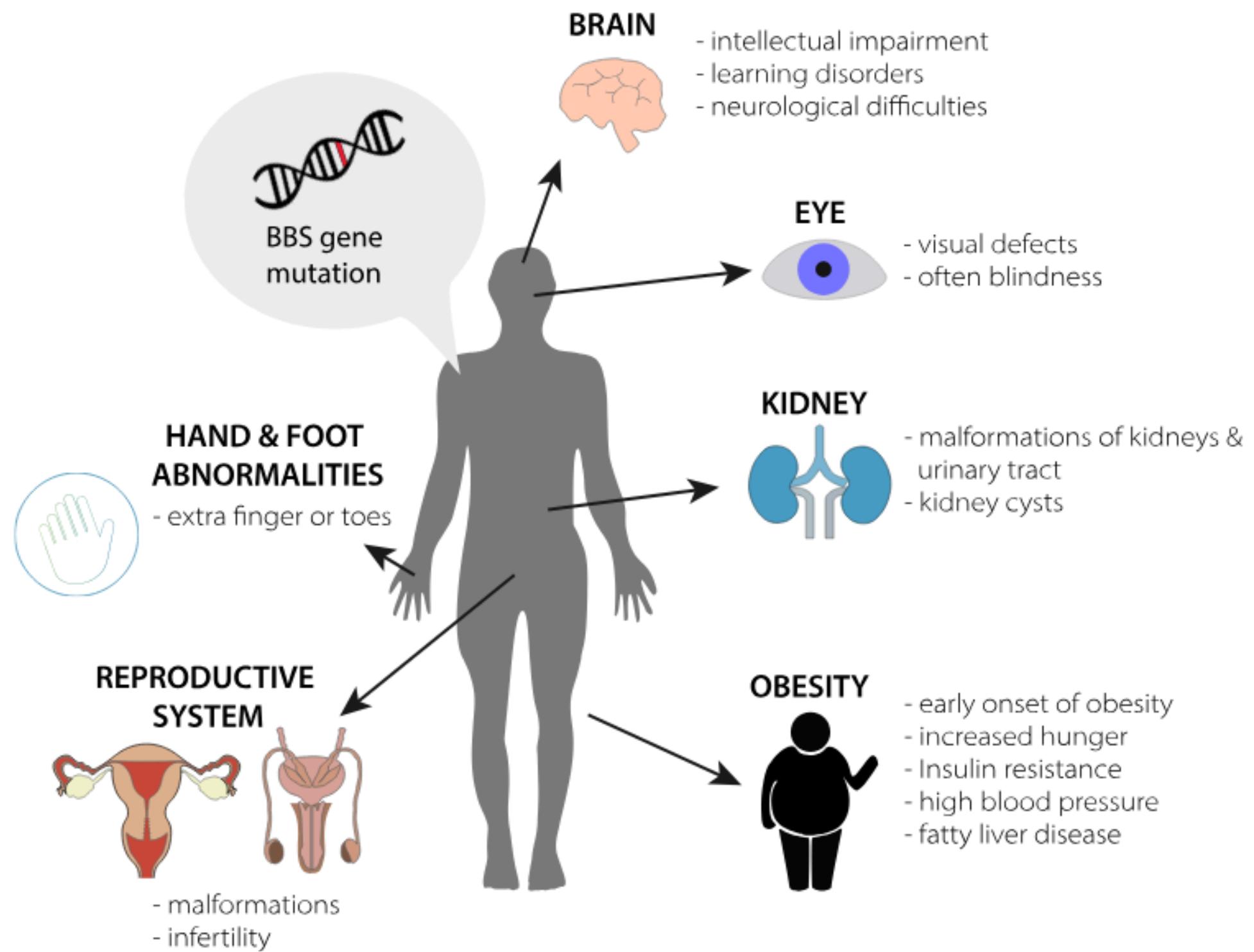


Complejo de chaperonas de ensamble del BBsome,

PRESENTADO POR
Grupo 1

PRESENTACIÓN
Proyecto EBI tools

Síndrome de Bardet-Biedl



Características

- Trastorno genético
- Autosómico recesivo
- Múltiples órganos
- Descrito por primera vez en 1920

(Melluso, et al., 2023)

Prevalencia

A nivel global

1 : 100.000

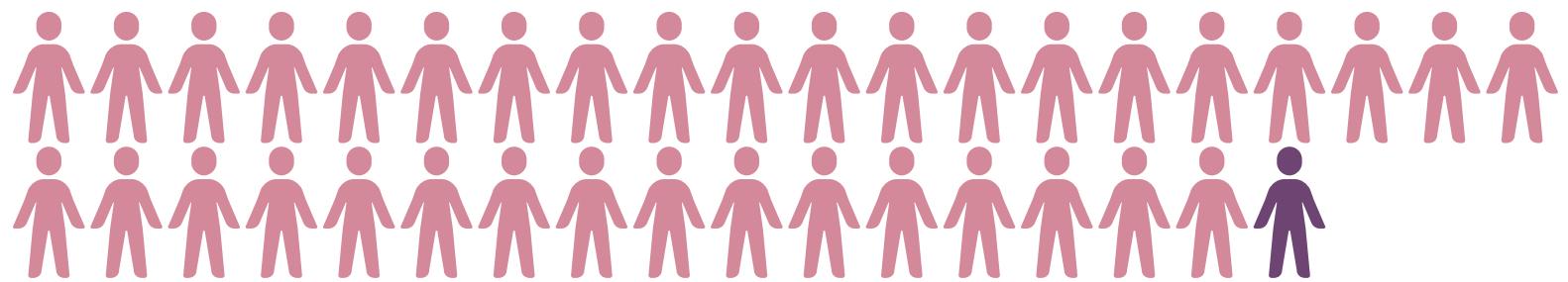


(Tomlinson, 2024)

Comunidades aisladas

Consanginidad

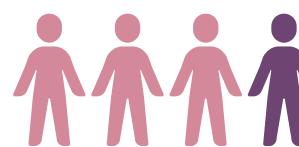
- Kuwait 1 : 36.000



- Beduinos 1 : 13.500



- Islas Feroe 1 : 3.700



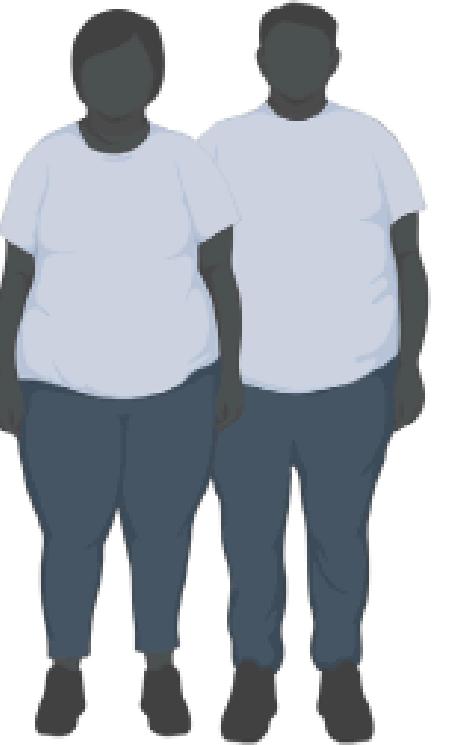
(Melluso, et al., 2023)

Impacto en calidad de vida

- Variabilidad fenotípica
- Retraso en el diagnóstico
- Falta de conciencia y formación
- Criterios de diagnóstico complejos
- Condiciones similares
 - Síndrome de Alström,
 - Síndrome de McKusick-Kaufman
 - Síndrome de Joubert.

Primary features *

- Rod-cone retinal dystrophy
- Hypogonadism
- Learning disabilities
- Obesity
- Renal abnormalities
- Polydactyly



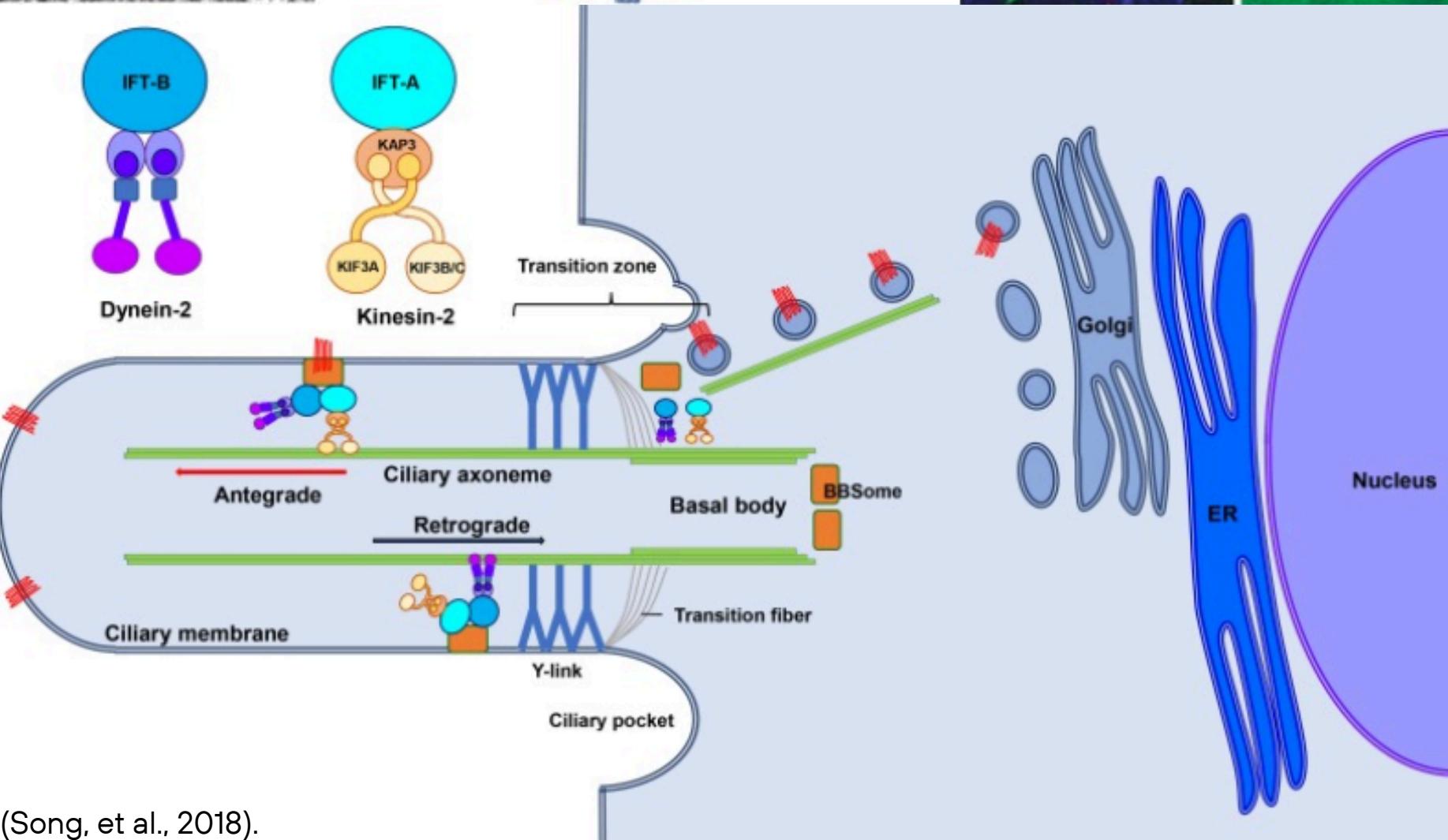
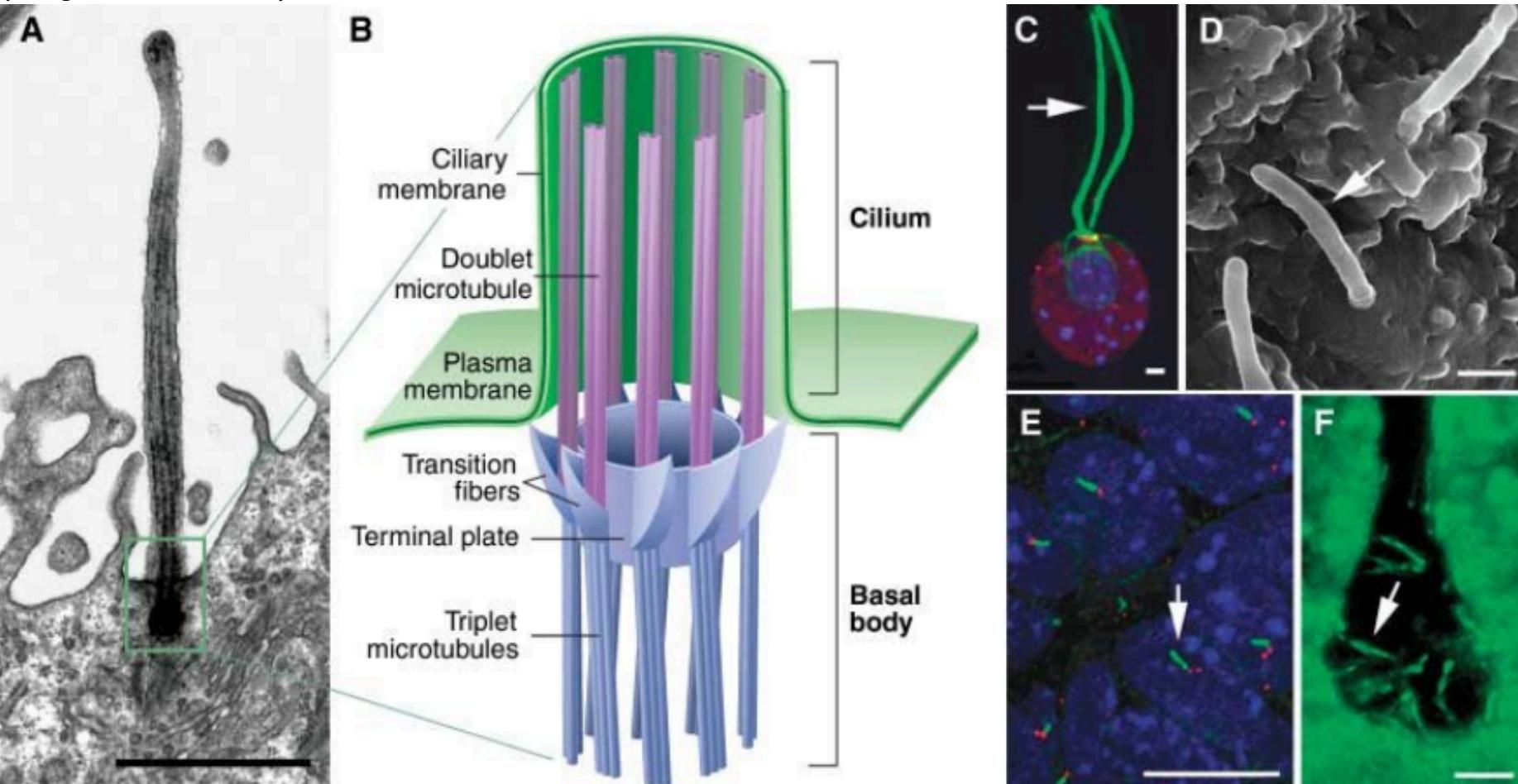
Secondary features

- Speech delay
- Developmental delay
- Strabismus, cataracts, astigmatism
- Hearing loss
- Dental crowding, high arched palate
- Polydipsia, polyuria (nephrogenic diabetes insipidus)
- Congenital heart disease
- Hepatic fibrosis
- Type 2 diabetes
- Brachydactyly / syndactyly
- Abnormal gait, poor balance, ataxia
- Lower limb spasticity

(Tomlinson, 2024)

Tomado de Tomlinson, 2024

* A clinical diagnosis of Bardet Biedl syndrome is established by the presence of 4 primary features or the combination of 3 primary and 2 secondary features.



(Song, et al., 2018).

Funciones

- Sensores de señales ambientales
- Regulación de fluido extracelular
- Señalización celular
- Movilidad
- Transporte Intracelular

Ciliopatías

- Efecto sistémico
- Señalización alterada
- Desarrollo de tejidos

(Melluso, et al., 2023)

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, JBT55, SLSN6, LCA10, MKS4, CT87, POC3	12q21.32	Centrosomal protein, ciliary formation
BBS15	BBS15, C2orf86, hFrizz, 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

Genes Asociados al BBS

- Mutaciones en múltiples genes

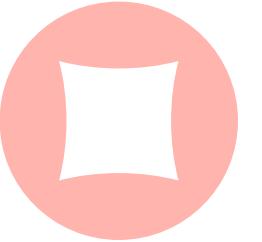
- Distribución cromosómica

(Melluso, et al., 2023)



Pregunta

¿De qué manera las variaciones en los genes asociados al complejo de **chaperonas del BBSome** contribuyen a la **variabilidad fenotípica** del BBS, particularmente en la señalización celular?



Objetivos

Aportar nuevo conocimiento sobre cómo las variaciones en los genes del complejo de chaperonas asociados al BBSome contribuyen a la variabilidad fenotípica del BBS, con énfasis en su influencia en la señalización celular.

Específicos

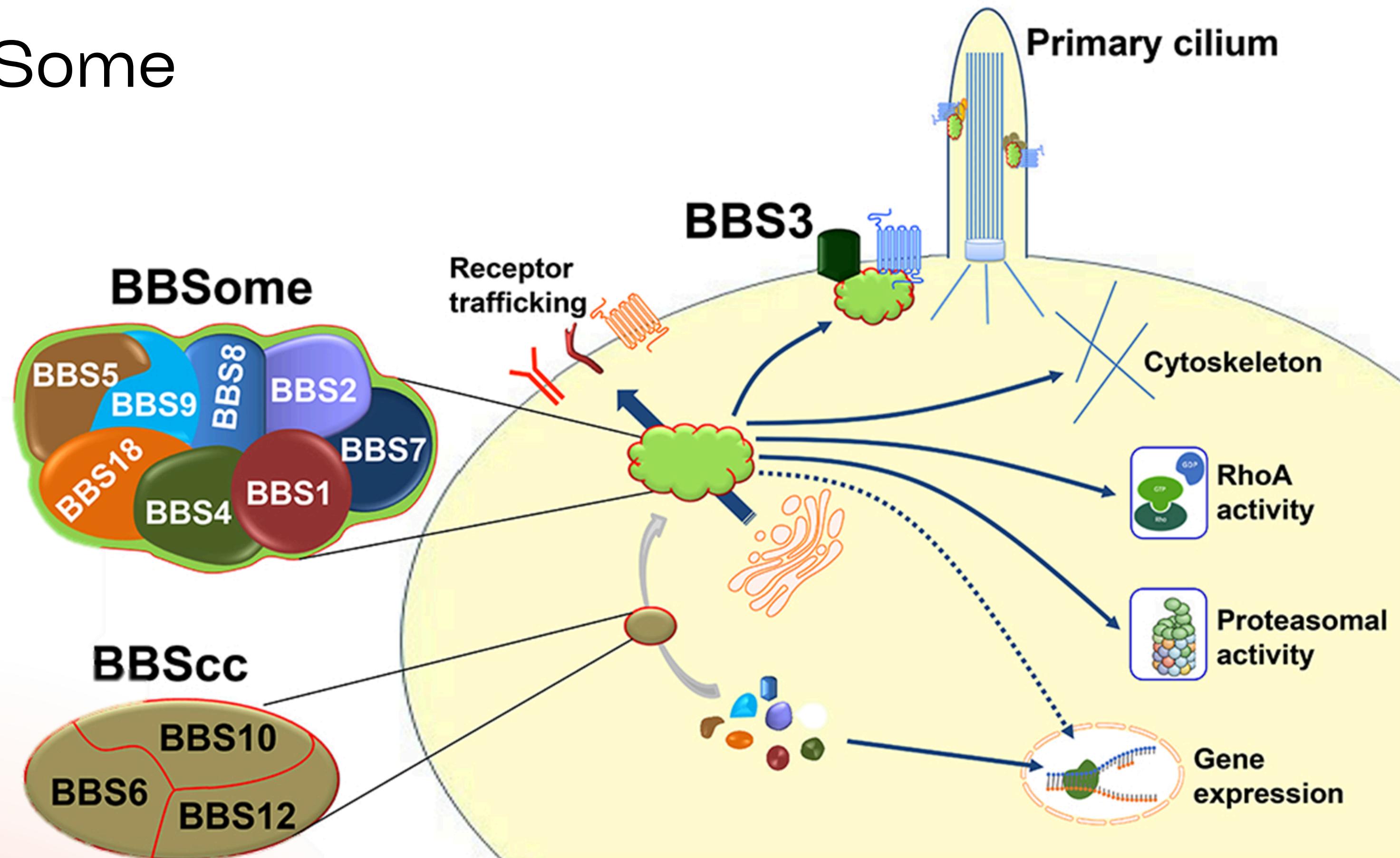
Caracterizar los genes del complejo de chaperonas del BBSome involucrados en el BBS

Identificar las **variantes genéticas** no sinónimas presentes en los genes BBS6, BBS10 y BBS12..

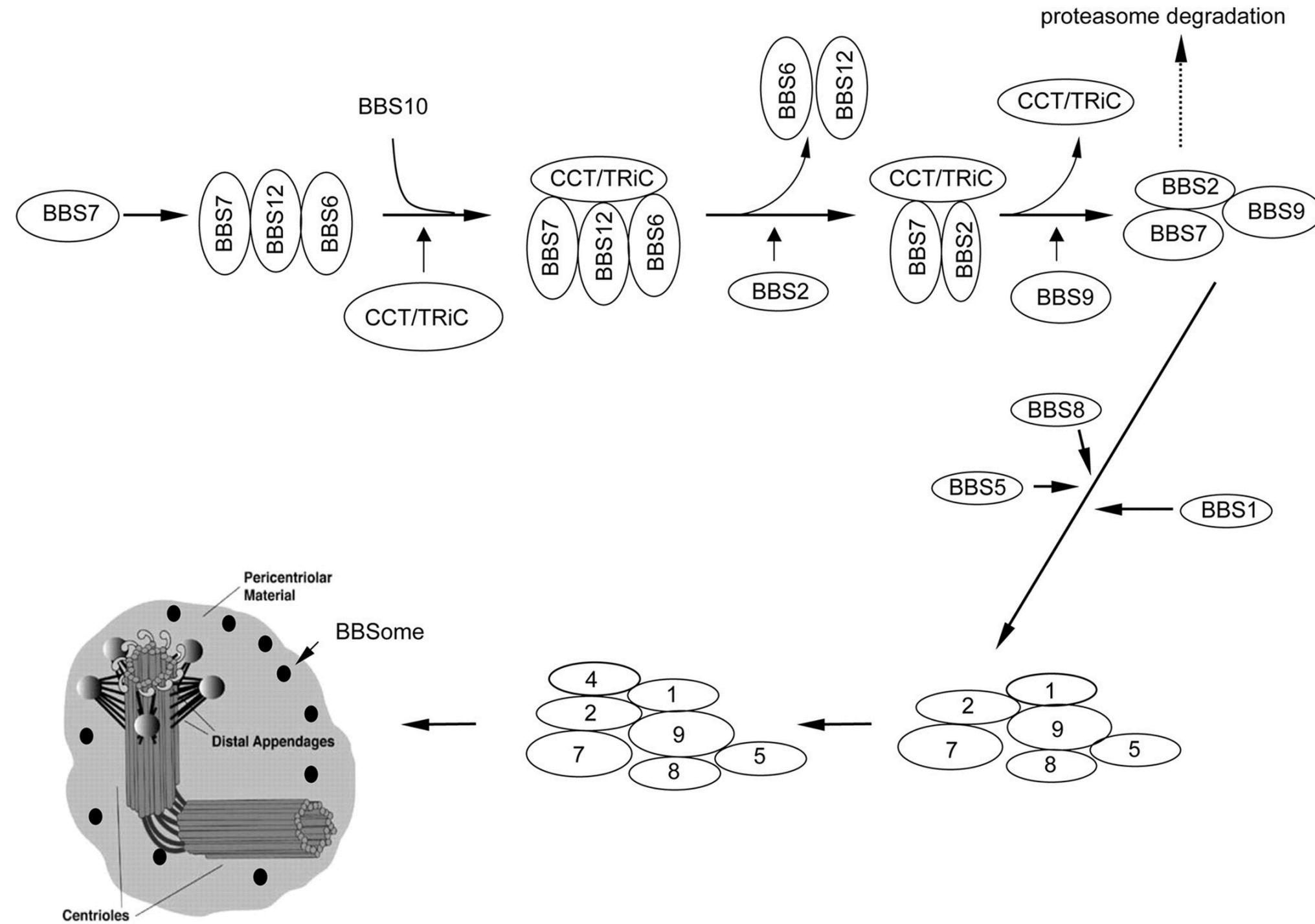
Explorar la relación entre las variaciones genéticas en los genes del complejo de chaperonas y su **presentación fenotípica**.



BBSome



Chaperonas

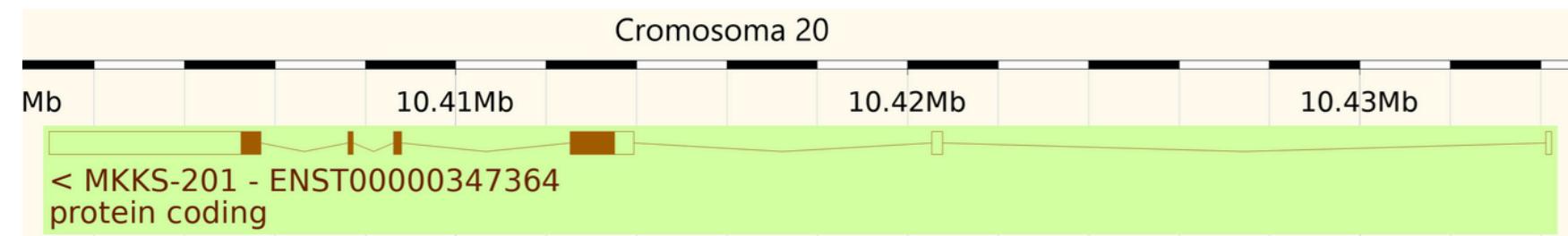
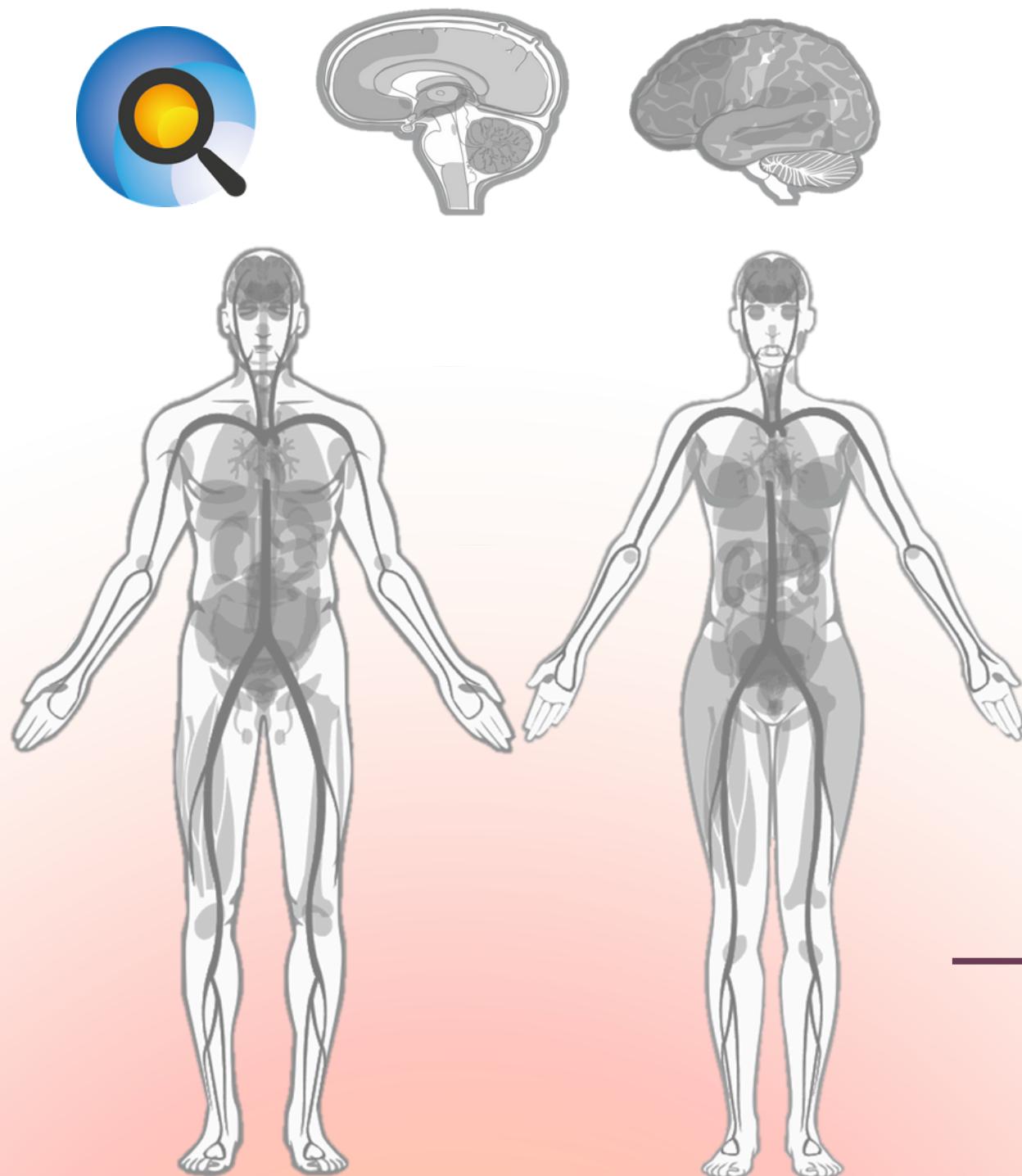


(Zhang et al., 2012)

- Las chaperonas BBS10, BBS12 y BBS6 representan aproximadamente el **30% de los diagnósticos** de BBS en países occidentales (Gupta et al., 2021).
- Comparado con otros genes BBS, las chaperonas han sido **menos investigadas a nivel funcional**, lo que representa una oportunidad para descubrir nuevos mecanismos moleculares y sus efectos sobre la enfermedad.

BBS6/ MKKS

Generalidades



Strand	Reverse
Base pairs	6,181
Amino acids	570



Procesos Biológicos (GO):

- Regulación del movimiento de los cilios implicada en la motilidad ciliar, Vía de señalización mediada por leptina.
- Ensamblaje de cilios no móviles
- Desarrollo del hipocampo; desarrollo de la corteza cerebral; Morfogénesis cerebral .
- Regulación negativa del apetito por vía de señalización mediada por leptina.
- Diferenciación de células grasas

Especificidad de tejido?

El gen BBS6/ MKKS se expresa en diversos tejidos

BBS6/ MKKS

Asociación fenotipo



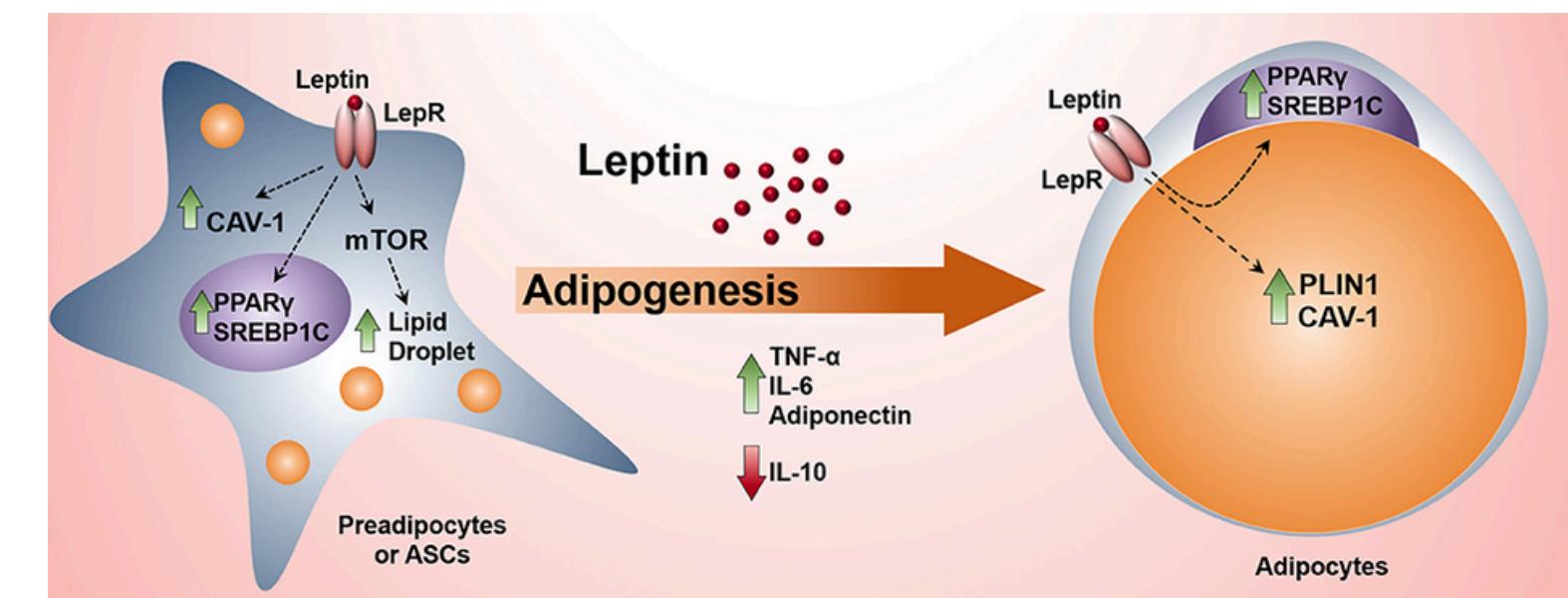
Enfermedades asociadas

McKusick-Kaufman syndrome

Bardet-Biedl Syndrome

- La **leptina** es una hormona producida principalmente por el tejido adiposo que regula el apetito y el metabolismo, enviando señales al cerebro sobre la cantidad de energía almacenada en el cuerpo.
- En ratones mutantes knockout de BBS6, se observó resistencia a la leptina y fenotipos metabólicos relacionados, como hiperorexia e hiperleptinemia.

- En BBS, hay disfunción ciliar con **síntomas multisistémicos** como retinitis pigmentosa y obesidad, mientras que en MKKS, aunque comparte el gen, no hay retinitis pigmentosa, predominando malformaciones **cardíacas y genitales**.
- MKKS está principalmente asociado con mutaciones en el gen BBS6, mientras que BBS involucra mutaciones en múltiples genes.



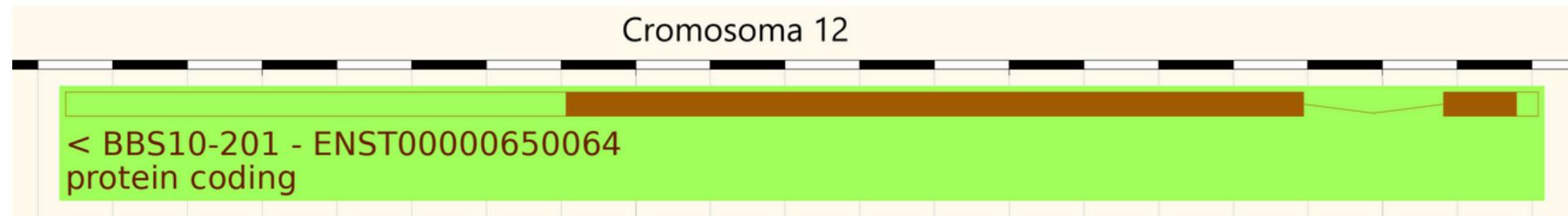
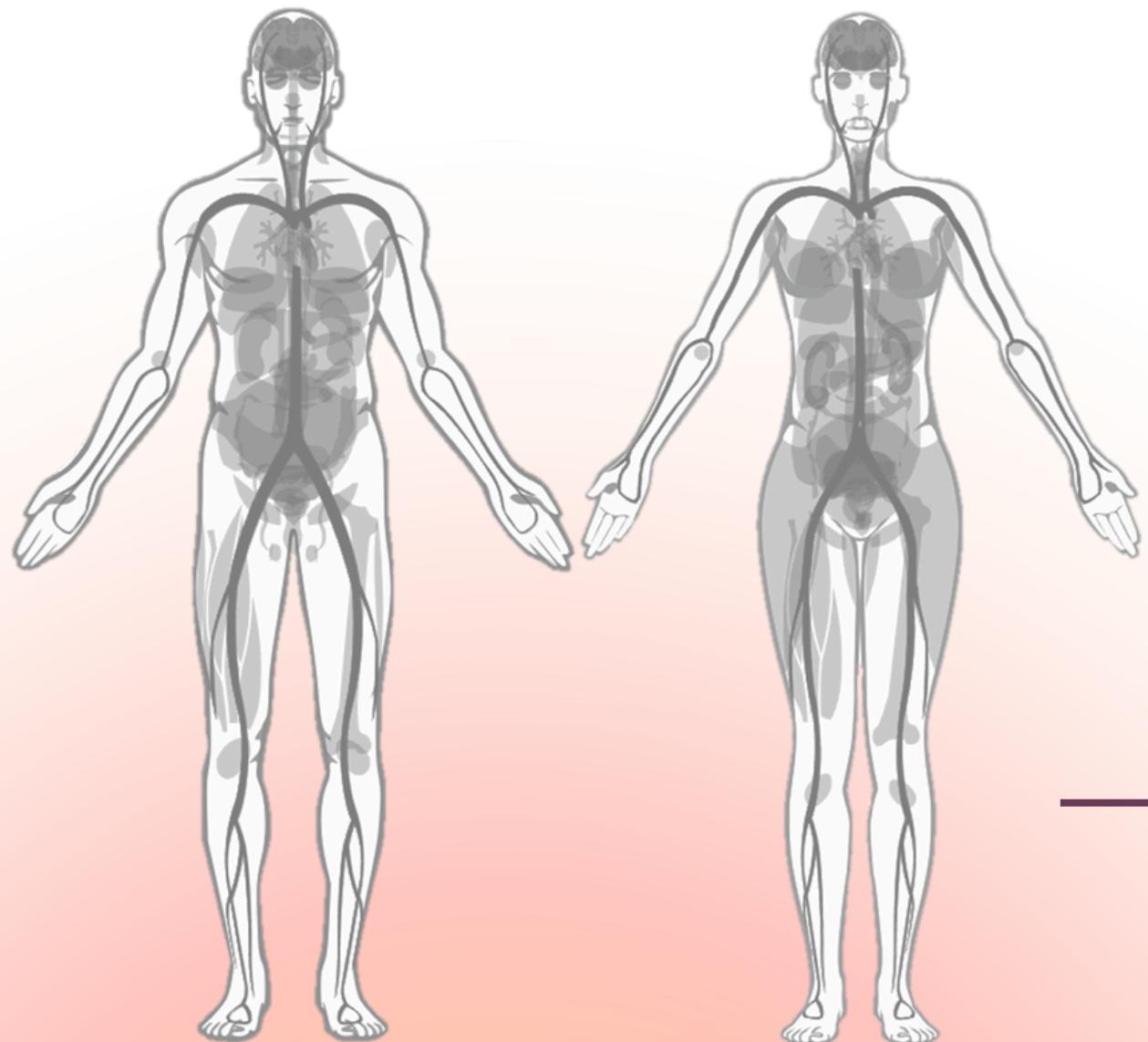
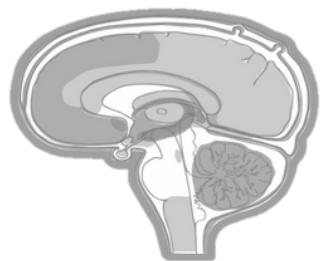
(Palhinha et al., 2019)

(Wu et al., 2023)

(Stone et al., 200)

BBS10

Generalidades



Strand	Reverse
Base pairs	3,568
Amino acids	723



Procesos Biológicos (GO):

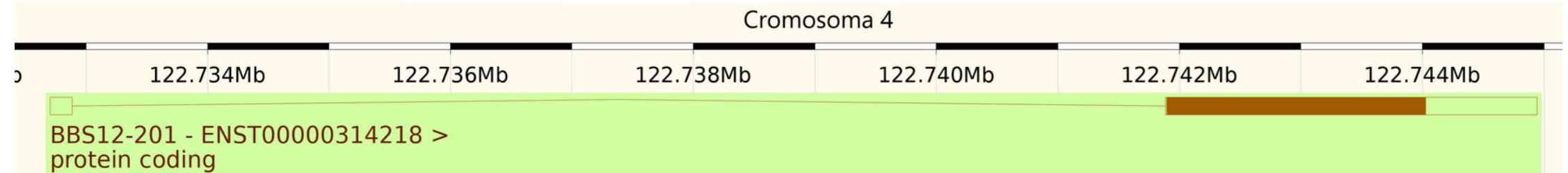
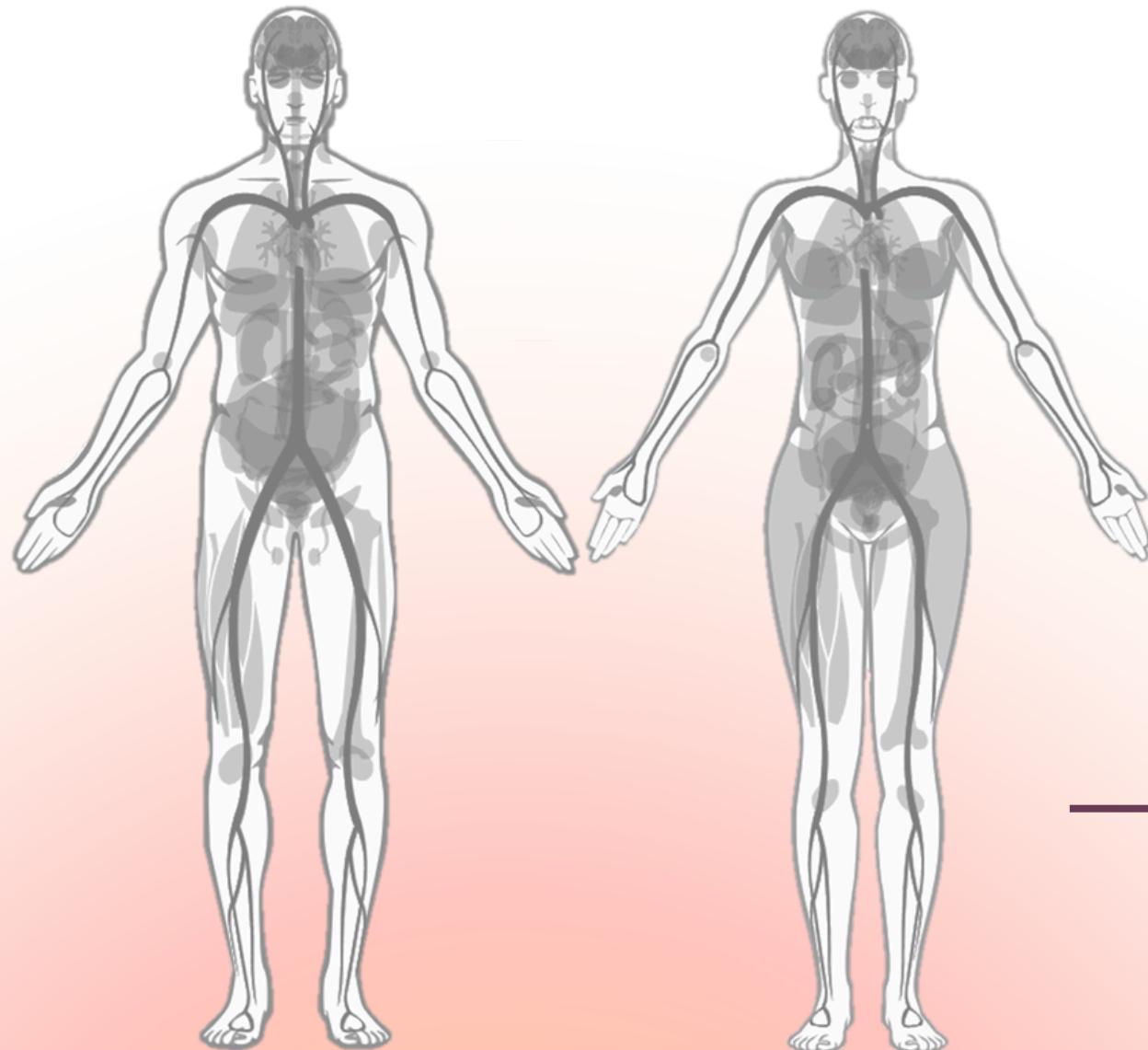
- Percepción visual
- Respuesta al estímulo
- Ensamblaje de complejos proteicos mediado por chaperonas, Regulación del ensamblaje de complejos que contienen proteínas
- Ensamblaje de cilios no móviles

Especificidad de tejido?

El gen BBS10 se expresa en diversos tejidos

BBS12

Generalidades



Strand	Forward
Base pairs	3,238
Amino acids	710



Procesos Biológicos (GO):

- Transporte intraciliar
- Comportamiento alimentario
- Diferenciación de células grasas
- Mantenimiento de células fotorreceptoras
- Ensamblaje de complejos proteicos mediado por chaperonas
- Regulación negativa de la diferenciación de células madre

Especificidad de tejido?

El gen BBS12 se expresa en diversos tejidos

BBS10 & BBS12

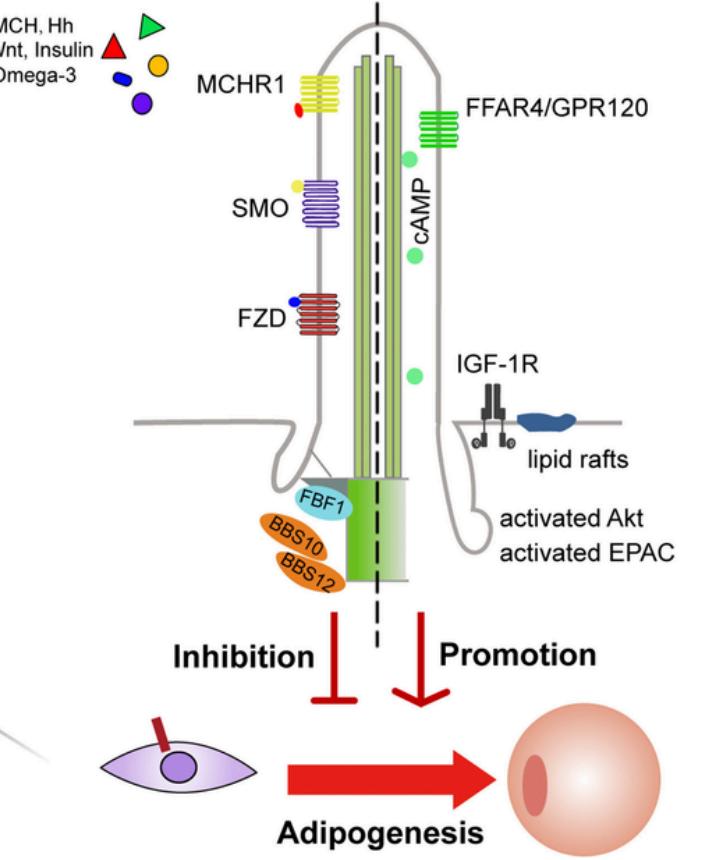
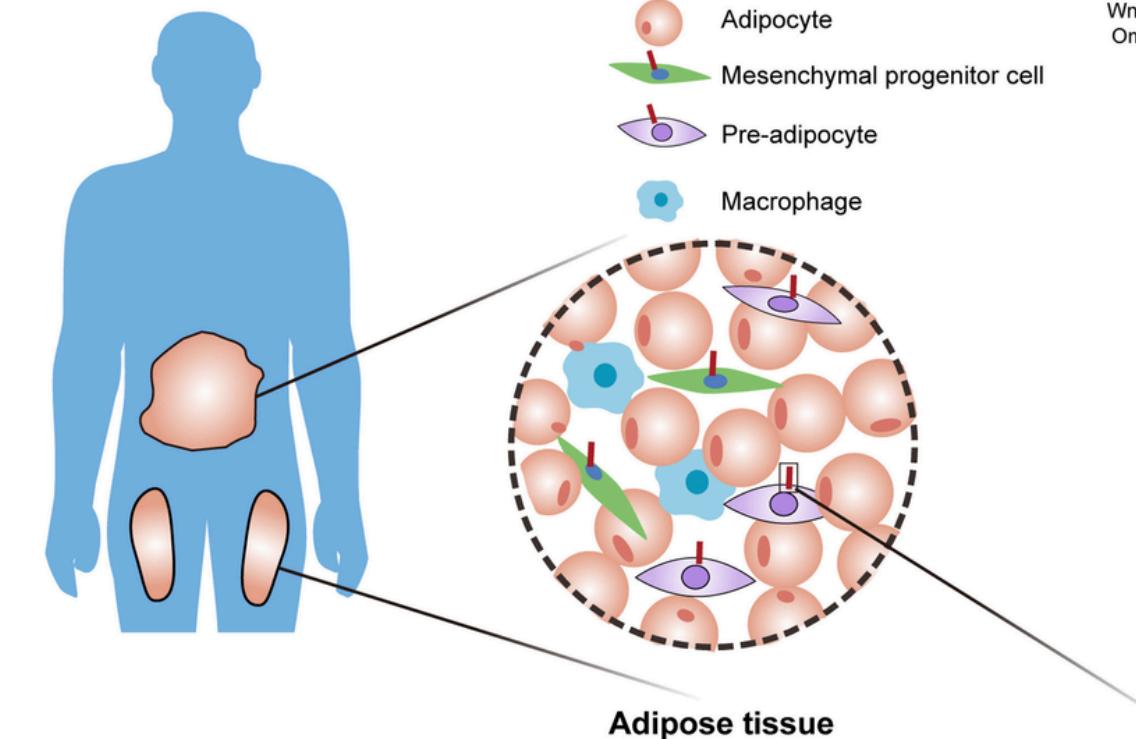
Asociación fenotipo



Enfermedades asociadas



Bardet-Biedl Syndrome



- BBS10 y BBS12 son cruciales para la ciliogénesis, ya que su inactivación provoca la ausencia de cilios, lo que desencadena la adipogénesis al interrumpir la señalización de Wnt.
- Durante la diferenciación de adipocitos, las proteínas BBS10 y BBS12 muestran una expresión máxima en los primeros días, lo que indica su papel en los procesos adipogénicos tempranos.
- La inhibición de BBS10 y BBS12 mediante RNAi afecta la formación transitoria de cilios en adipocitos, vinculando estas proteínas tanto a la ciliogénesis como a las vías adipogénicas.

(Wu et al., 2023)

Analisis de variantes



Interes en el descubrimiento de variantes

- variantes dañinas que causen malfuncionamiento en la proteina que estas codifican.
- Daños en la expresion de la proteina afectan la señalizacion celular y por lo tanto es importante estudiarlos.

Principales metricas de interes en la busqueda

- Tipo de coding variant
 - Variantes sinonimas: no alteran la seq de aminoacidos de la proteina
 - Missense variants: cambian un aminoacido por otro en la seq de aminoacidos de la proteina
 - downstream gene variant: mutaciones fuera de la region codificante

Analisis de variantes



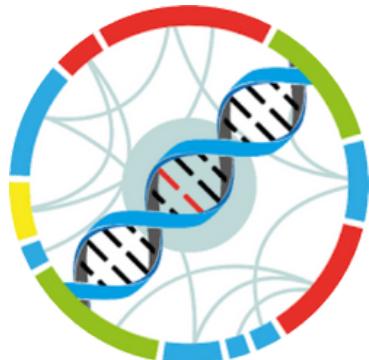
Interes en el descubrimiento de variantes

- variantes dañinas que causen malfuncionamiento en la proteina que estas codifican.
- Daños en la expresion de la proteina afectan la señalizacion celular y por lo tanto es importante estudiarlos.

Principales metricas de interes en la busqueda

- Puntajes de substitucion
 - SIFT: algoritmo de Sorting Intolerant From Tolerant, Predice si una substitucion de aminoacido afecta a la funtion de la proteina basandose en la homologia de la sequencia y las propiedades fisicas de los aminoacidos
 - PolyPhen2: Polymorphism Phenotyping, Predice el posible impacto de una sustitucion de aminoacido en la estructura y funcion de una proteina humana

Analisis de variantes



SIFT value	Qualitative prediction	Website display example
Less than 0.05	"Deleterious"	0.01
	"Deleterious - low confidence"	0.01
Greater than or equal to 0.05	"Tolerated"	0.8
	"Tolerated - low confidence"	0.8

Polyphen value	Qualitative prediction	Website display example
greater than 0.908	"Probably Damaging"	0.95
greater than 0.446 and less than or equal to 0.908	"Possibly Damaging"	0.5
less than or equal to 0.446	"Benign"	0.25
unknown	"Unknown"	unknown



Analisis de variantes: BBS10

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

Con polyphen2 > 0.5 and SIFT < 0.05 hemos identificado 11 variantes con afectaciones importantes a la proteina expresada.



Analisis de variantes: BBS12

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

Con polyphen2 > 0.5 and SIFT < 0.05 hemos identificado 17 variantes con afectaciones importantes a la proteina expresada.



Analisis de variantes: BBS6 / MKKS

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

Con polyphen2 > 0.5 and SIFT < 0.05 hemos identificado 14 variantes con afectaciones importantes a la proteina expresada.

Analisis de variantes



Propuestas y observaciones

- Se observa una alta cantidad de variante combinadas de los 3 genes en los cuales se estudia.
- Un filtro para reducir aun mas el numero de variantes y considerar solo las mas importantes podria ser por PolyPhen2 > 0.95
- No obstante, mantener el record de todas estas variantes sera importante para un analisis de expresion proteica 3D que se puede obtener con AlphaFold y asi entender como se generan las afectaciones
- En adicion a AlphaFold se propone un uso de todas estas variantes junto a Reactome para investigar conexiones con otras rutas metabolicas relacionadas a BBS
- Estas dos ultimas propuestas implican el uso de codigo optimizado y acceso programatico a estas herramientas del EBI.

Conclusiones

La distribución de genes en distintos cromosomas resalta la complejidad genética de la enfermedad

La baja especificidad de tejido en la expresión de estos genes sugiere que las variaciones genéticas pueden afectar múltiples sistemas orgánicos.

Los genes seleccionados están reportados en asociación con presentaciones clínicas puntuales.

Futuros objetivos

Analizar la estructura tridimensional de las proteínas chaperonas para comprender mejor su función

Identificar dominios funcionales para comprender mejor cómo las variaciones genéticas afectan la función de estas proteínas.

Investigar las interacciones proteína-proteína y mapear las vías de señalización celular en las que participan las proteínas del complejo de chaperonas.





Github project



Access this presentation



Referencias

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>
2. 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>
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. Singla, Veena & Reiter, Jeremy. (2006). The Primary Cilium as the Cell's Antenna: Signaling at a Sensory Organelle. *Science (New York, N.Y.).* 313. 629-33. 10.1126/science.1124534.

Referencias

6. Harrison, P. W., Amode, M. R., Austine-Orimoloye, O., Azov, A. G., Barba, M., Barnes, I., ... & Yates, A. D. (2024). Ensembl 2024. *Nucleic acids research*, 52(D1), D891-D899.
7. Moreno, P., Fexova, S., George, N., Manning, J. R., Miao, Z., Mohammed, S., ... & Papatheodorou, I. (2022). Expression Atlas update: gene and protein expression in multiple species. *Nucleic acids research*, 50(D1), D129-D140.
8. Zhang, Q., Yu, D., Seo, S., Stone, E. M., & Sheffield, V. C. (2012). Intrinsic protein-protein interaction-mediated and chaperonin-assisted sequential assembly of stable bardet-biedl syndrome protein complex, the BBSome. *Journal of Biological Chemistry*, 287(24), 20625-20635.
9. Zhao, Y., & Rahmouni, K. (2022). BBSome: a new player in hypertension and other cardiovascular risks. *Hypertension*, 79(2), 303-313.
10. Pauline NG. (2024). Sorting Intolerant From Tolerant. Bioinformatics institute of Singapore. <https://sift.bii.a-star.edu.sg/>
11. Stone, D. L., Slavotinek, A., Bouffard, G. G., Banerjee-Basu, S., Baxevanis, A. D., Barr, M., & Biesecker, L. G. (2000). Mutation of a gene encoding a putative chaperonin causes McKusick-Kaufman syndrome. *Nature genetics*, 25(1), 79-82.
11. Marion, V., Stoetzel, C., Schlicht, D., Messaddeq, N., Koch, M., Flori, E., ... & Dollfus, H. (2009). Transient ciliogenesis involving Bardet-Biedl syndrome proteins is a fundamental characteristic of adipogenic differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(6), 1820-1825.
12. Wu, Y., Zhou, J., & Yang, Y. (2023). Peripheral and central control of obesity by primary cilia. *Journal of Genetics and Genomics*, 50(5), 295-304.
13. Palhinha, L., Liechocki, S., Hottz, E. D., Pereira, J. A. D. S., de Almeida, C. J., Moraes-Vieira, P. M. M., ... & Maya-Monteiro, C. M. (2019). Leptin induces proadipogenic and proinflammatory signaling in adipocytes. *Frontiers in endocrinology*, 10, 841.
14. Song, D. K., Choi, J. H., & Kim, M. S. (2018). Primary Cilia as a Signaling Platform for Control of Energy Metabolism. *Diabetes & metabolism journal*, 42(2), 117–127. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.42.2.117>

Referencias

12. Adzhubei, I., Jordan, D. M., & Sunyaev, S. R. (2013). Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current protocols in human genetics*, 76(1), 7-20.



FAIR principles

Findable

- Use of standardized DOI/accession numbers for data and tools.
- CamelCase naming conventions across files to improve searchability.
- GitHub repository organized into distinct folders like src, data, studies, and docs for clear data categorization.
- We maintain certain naming conventions applied to files from EBI tool websites

Accessible

- Use of standardized DOI/accession numbers for data and tools.
- CamelCase naming conventions across files to improve searchability.
- GitHub repository organized into distinct folders like src, data, studies, and docs for clear data categorization.
- We maintain certain naming conventions applied to files from EBI tool websites



FAIR principles

Findable

- Use of standardized DOI/accession numbers for data and tools.
- CamelCase naming conventions across files to improve searchability.
- GitHub repository organized into distinct folders like src, data, studies, and docs for clear data categorization.
- We maintain certain naming conventions applied to files from EBI tool websites

Accessible

- Use of standardized DOI/accession numbers for data and tools.
- CamelCase naming conventions across files to improve searchability.
- GitHub repository organized into distinct folders like src, data, studies, and docs for clear data categorization.
- We maintain certain naming conventions applied to files from EBI tool websites



FAIR principles

Interoperable

- Data formats like CSV and FASTA ensure compatibility across common data analysis tools.
- Clear documentation of data sources, software used, and analysis steps, ensuring integration with other platforms using tools like Jupyter Notebooks.

Reusable

- Public access via GitHub allows easy sharing and reuse of data.
- Well-documented processes and scripts ensure others can replicate the analysis with comments, clean & maintainable code.