

## Entrega 1 Proyecto EBI Tools

Grupo 1:

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

**Pregunta 1:** ¿Cómo interactúan los diferentes genes asociados al Síndrome de Bardet-Biedl [SBB] en las vías de señalización celular y cómo estas interacciones contribuyen a la variabilidad fenotípica observada en los pacientes?

Enfermedad: Síndrome de Bardet-Biedl [SBB]

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

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

**Pregunta 2:** ¿Qué variantes genéticas y alteraciones en vías lisosomales podrían estar asociadas con un riesgo aumentado de demencia con cuerpos de Lewy en pacientes con enfermedad de Gaucher?

Enfermedad: Demencia con cuerpos de Lewy (DLB) en relación con la enfermedad de Gaucher.

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *GBA1* lo que lleva a una deficiencia en la actividad de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (Stirnemann et al., 2017). Por otro lado, la demencia con cuerpos de Lewy (DLB) es un trastorno neurodegenerativo cuya causa exacta no se conoce exactamente. Esta condición forma parte de un grupo conocido como enfermedades de cuerpos de Lewy, que incluye la enfermedad de Parkinson y la atrofia multisistémica y de las que se cree que pueden relacionarse con una falla en el sistema lisosomal. Previamente se ha explorado el vínculo entre las mutaciones en el gen *GBA* causante de la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Parkinson, pero se ha reportado poco sobre las mutaciones en *GBA* y la demencia con cuerpos de Lewy (Gaubert et al., 2022). Por lo tanto, explorar variantes genéticas en la enfermedad de Gaucher y DLB en el contexto de la disfunción lisosomal podría revelar factores de riesgo

específicos y mecanismos patogénicos compartidos. Identificar estas variantes y sus impactos en la patogénesis de DLB en pacientes con Gaucher podría proporcionar información crucial para entender cómo la disfunción lisosomal contribuye a la neurodegeneración.

**Pregunta 3:** ¿Cómo afectan las diferentes mutaciones en los genes asociados con el Síndrome de Coffin-Siris a la diversidad de síntomas en los pacientes?

Enfermedad: Síndrome de Coffin-Siris

El síndrome de Coffin siris es un trastorno autosómico dominante considerado una enfermedad huérfana, ya que tiene una prevalencia menor a 1/ 1.000.000. Este síndrome se caracteriza por causar retraso a nivel cognitivo y de desarrollo variable. Dentro de los rasgos más comunes se encuentra la disminución del tono muscular, crecimiento excesivo del vello en el cuerpo, cuero cabelludo ausente en ciertas áreas y la falta parcial o total de la uña o de la última falange del dedo meñique (Vasko et al., 2021).

Actualmente se han descrito mutaciones en 12 genes relacionados a este trastorno. Estos genes codifican subunidades del complejo BAF, el cual está implicado en la regulación de la expresión génica durante el desarrollo (Huang et al., 2024). Dado que estos genes están involucrados en la regulación de la expresión génica, es crucial entender cómo las variantes genéticas particulares contribuyen a la heterogeneidad de los síntomas observados.

## Referencias

- Beales, P. L., Elcioglu, N., Woolf, A. S., Parker, D., & Flinter, F. A. (1999). New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *Journal of medical genetics*, 36(6), 437–446.
- Gaubert, S., Hourregue, C., Mouton-Liger, F., Millot, P., Franco, M., Amar-Bouaziz, E., ... & Paquet, C. (2022). Exploring the link between GBA1 mutations and Dementia with Lewy bodies, A mini-review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 141, 104856.
- Huang, X., Li, H., Yang, S., Ma, M., Lian, Y., Wu, X., Qi, X., Wang, X., Rong, W., & Sheng, X. (2024). De novo variation in ARID1B gene causes Coffin-Siris syndrome 1 in a Chinese family with excessive early-onset high myopia. *BMC medical genomics*, 17(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01904-9>
- Stirnemann, J., Belmatoug, N., Camou, F., Serratrice, C., Froissart, R., Caillaud, C., Levade, T., Astudillo, L., Serratrice, J., Brassier, A., Rose, C., Billette de Villemeur, T., & Berger, M. G. (2017). A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *International journal of molecular sciences*, 18(2), 441. <https://doi.org/10.3390/ijms18020441>
- Vasko, A., Drivas, T. G., & Schrier Vergano, S. A. (2021). Genotype-Phenotype Correlations in 208 Individuals with Coffin-Siris Syndrome. *Genes*, 12(6), 937. <https://doi.org/10.3390/genes12060937>

