

P38 y su relación con el síndrome hemolítico urémico atípico

Sarah Jimenez Rojas, Santiago Reinoso, Juanita Prada Mora, Silvana Gonzalez

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (ORPHA: 2134)

El síndrome hemolítico urémico atípico, también conocido como aHUS, es una enfermedad huérfana de incidencia mundial (2.2 por millón de personas) que se caracteriza por bajos niveles de circulación de eritrocitos en sangre por destrucción (anemia hemolítica), debido a una falla renal, generalmente de causa genética, provocada por la incapacidad de desechar productos de la circulación sanguínea (NORD, 2019).

En cuanto a la genética, en una revisión hecha por Yerigeri et al (2023), se reportan 7 genes causantes del 70% de todos los casos reportados a nivel mundial (CFH, CFI, THBS, C3, CFB, MCP y DGKE), sin embargo, aún existe un 30% de genes que no han sido reportados ni identificados para esta.

Zhou et al., (2021) reportaron por primera vez una posible conexión entre CFH y la ruta de señalización p38, donde se muestra expresión diferencial para variantes de autoanticuerpos CFH y su respuesta en relación con esta ruta, específicamente con iPSCs. No obstante, únicamente se ha reportado esta conexión para este gen.

A su vez, el síndrome hemolítico urémico atípico, aunque es una enfermedad con una prevalencia genética del 60%, tiene diferentes desencadenantes ambientales como infecciones virales y bacterianas, consumo de medicamentos, enfermedades asociadas, trasplantes, embarazo y otras condiciones médicas. Es clave mencionar, que estos desencadenantes se relacionan principalmente con la supresión del sistema inmune lo cual hacen el desarrollo de la enfermedad incontrolable pero no reducen la fuerte correlación de las mutaciones genéticas de las variantes encontradas para aHUS (Noris et al., 1993).

Adicionalmente, los tratamientos propuestos apuntan a trasplante de plasma y/o riñón o suplir específicamente con aquellas proteínas que el sistema no puede suplir. Sin embargo, dada la conexión con la ruta de señalización p38, Zhou et al (2021), Rodriguez de Cordoba & Montes (2011) reportaron que los tratamientos realizados bajo esta ruta pueden presentar una eficiencia probablemente mayor que aquella por tratamientos tradicionales de la enfermedad.

La p38 es una ruta de señalización principal que hace parte de la vía de las proteínas activadas por mitógenos (MAPK), la cual regula la transducción de señales que regulan diferentes procesos celulares (Shieven, 2005). Hasta el momento se ha descrito que la vía p38 está constituida por cuatro quinasas P38 que contienen un motivo TGY (Thr-Gly-Tyr) (Shieven, 2005). De manera que cada quinasa está codificada por cuatro genes distintos en los mamíferos: p38a por el gen *MAPK14*, la p38b por el gen *MAPK11*, la p38g por el gen *MAPK12* y la p38d por el gen *MAPK13* (Asih et al., 2020). La p38 regula diferentes funciones celulares como la apoptosis, senescencia, metabolismo y diferenciación celular (Asih et al., 2020). Su activación se da por diversos factores extracelulares como luz UV, inflamación, shock osmótico y estrés oxidativo, y a través de la cascada de señalización intracelular que inicia por las MAPKKK, activan las MKKs que finalmente activa la p38. La regulación y activación de cada proteína p38 depende del estímulo y

el tipo de célula, de manera que un mismo estímulo pueden desencadenar respuestas diferentes, como es en el caso de la insulina, ya que esta activa la p38 en los adipocitos, pero la regula negativamente en las neuronas (Zarubin & Han, 2005). La activación de la ruta p38 produce diferentes consecuencias a nivel biológico, ya que regula la expresión de proteínas proinflamatorias como la IL-1B, TNF- α , y IL-6-, al igual que la expresión de reguladores de oxidación iNOS (Zarubin & Han, 2005). Por otro lado, tiene relación con el proceso de apoptosis, ya que la sobre activación de MKK6 conlleva a estimular la actividad caspasa la cuál es una vía central apoptótica (Zarubin & Han, 2005).

Pregunta de Investigación

- ¿Qué relación hay entre la ruta de señalización p38 y la sintomatología y severidad del aHUS?

FAIR/Data Management

Para cumplir con los principios de manejo de datos FAIR, vamos a implementar el uso de un repositorio público en GitHub. El propósito de este es junto a las entregas, complementar con el manejo de información, código de las búsquedas con acceso programático y mejor organización y visualización de los datos, permitiendo el acceso masivo al repositorio por parte del público.

El repositorio va a funcionar de la siguiente manera:

1. Se crearán apartados de cada una de las herramientas utilizadas, agregando las ecuaciones de búsqueda y los números de acceso único, además de agregar la fuente que reporta dicha información (investigaciones, proyectos de secuenciación masivos, etc).
 - a. En este momento existen 4 apartados: ENSEMBL, ENA, ePMC, EVA.
 - b. Los números de acceso único se actualizan constantemente en un Excel.
 - c. Citación respectiva de cada herramienta, considerando las versiones utilizadas.
2. En esos apartados, además, se reportarán los hallazgos de mayor importancia, y se actualizara constante el resumen del artículo, buscando unificar lo encontrado en las herramientas en el contexto del síndrome hemolítico urémico.

Al ser un repositorio de GitHub público, la persona que lo requiera va a poder descargar los apartados creados, acceder a los datos y hallazgos y poder manejarlos. Con todo lo anterior se garantiza que lo encontrado y lo analizado se pueda hallar, usar, descargar y interoperar.

ENSEMBL (versión 112)

En Ensembl se buscó la enfermedad en humanos, con el fin de encontrar la ubicación de los genes relacionados con la enfermedad junto con sus variantes.

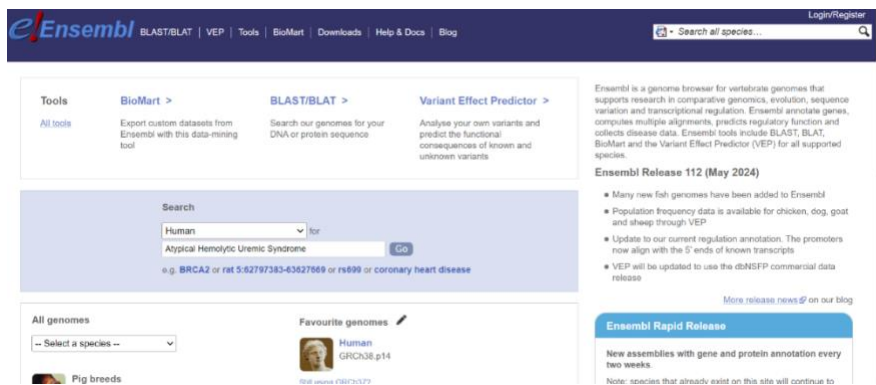


Imagen 1. Búsqueda de “Atypical hemolytic uremic syndrome” en humanos en la plataforma Ensembl.

Se obtuvieron los siguientes resultados en donde aparecieron 1896 resultados de genes, 523 transcritos, 487104 variantes, 5679 fenotipos y 29 dominios proteicos. Seleccionamos “atypical hemolytic-uremic syndrome (Human Phenotype)”.

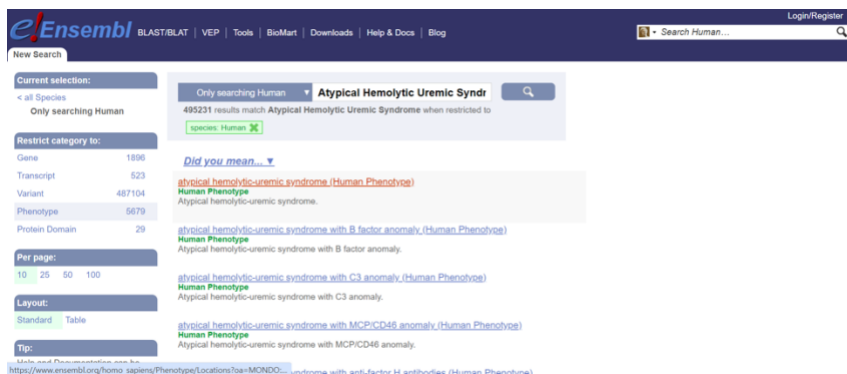


Imagen 2. Resultados de la búsqueda en Ensembl.

Al seleccionar este fenotipo en humanos, se pueden obtener información de los genes y variantes que están relacionados con la enfermedad. A continuación, aparecen algunos de los resultados obtenidos sobre los loci de las variantes asociadas a aHUS. Se obtuvieron 379 variantes y 3 variantes estructurales.

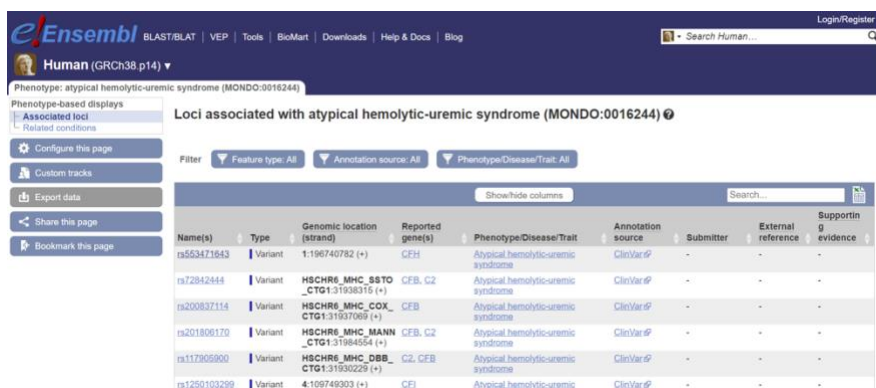


Imagen 3. Resultados de los loci de las variantes asociadas al fenotipo.

Se tuvieron en cuenta las variantes que tuvieran los siguientes genes reportados: CFH, CFI, THBS, C3, CFB, MCP y DGKE. Esto debido a que en una revisión realizada por Yerigeri et al (2023), fueron los 7 genes que causan el 70% de los casos reportados a nivel mundial. Luego de seleccionar la variante, nos aparece información sobre la misma como SNP, la ubicación, su impacto en la salud, entre otras. **Estos genes reportados son parte de la ruta complemento.**

Variant displays

rs553471643 (SNP)

Most severe consequence: Missense variant (See all predicted consequences)

Location: Chromosome 1:196,740,252-196,740,253

Phenotype Data

Phenotype, disease and trait	Source(s)	Mapped Terms	Ontology Annotations	External reference	Clinical significance	Reported gene(s)	Associated allele
Atypical hemolytic uremic syndrome	ClinicalP (Genome Diagnostics L.)	-	Disease_2224	-	?	C3	G
Atypical hemolytic uremic syndrome	ClinicalP (Genome Diagnostics L.)	-	Disease_2224	-	?	C3	G
Clinical phenotype not specified	ClinicalP (Genome Diagnostics L.)	-	Disease_2224	-	?	C3	G

Genes in this region

The following gene(s) in the region of this variant might have associated phenotype data:

Gene	HGNC name	Position
CFH	CFH	Overlap variant

Imagen 4. Resultado de la variante rs553471643 del gen CFH.

Variant displays

rs777904423 (SNP)

Most severe consequence: Missense variant (See all predicted consequences)

Location: Chromosome 1:15,451,772-15,451,773

Phenotype Data

Phenotype, disease and trait	Source(s)	Mapped Terms	Ontology Annotations	External reference	Clinical significance	Reported gene(s)	Associated allele
Age related macular degeneration 3	ClinicalP (Genome Diagnostics L.)	-	Disease_2224	-	?	C3	T
Atypical hemolytic uremic syndrome	ClinicalP (Genome Diagnostics L.)	-	Disease_2224	-	?	C3	T
Clinical phenotype not specified	ClinicalP (Genome Diagnostics L.)	-	Disease_2224	-	?	C3	T

Genes in this region

The following gene(s) in the region of this variant might have associated phenotype data:

Gene	HGNC name	Position
C3	C3	Overlap variant

Imagen 5. Resultado de la variante rs777904423 del gen C3.

Variant displays

rs41278047 (SNP)

Most severe consequence: Missense variant (See all predicted consequences)

Location: Chromosome 1:196,740,252-196,740,253

Phenotype Data

Phenotype, disease and trait	Source(s)	Mapped Terms	Ontology Annotations	External reference	Clinical significance	Reported gene(s)	Associated allele
Atypical hemolytic uremic syndrome	ClinicalP (Genome Diagnostics L.)	-	Disease_2224	-	?	C3	G
Atypical hemolytic uremic syndrome	ClinicalP (Genome Diagnostics L.)	-	Disease_2224	-	?	C3	G
Clinical phenotype not specified	ClinicalP (Genome Diagnostics L.)	-	Disease_2224	-	?	C3	G

Genes in this region

The following gene(s) in the region of this variant might have associated phenotype data:

Gene	HGNC name	Position
CFI	CFI	Overlap variant

Imagen 6. Resultado de la variante rs41278047 del gen CFI.

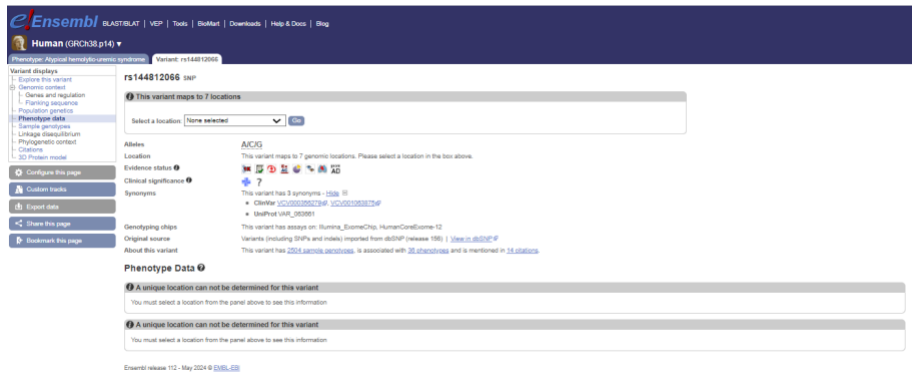


Imagen 7. Resultado de la variante rs144812066 del gen CFB.

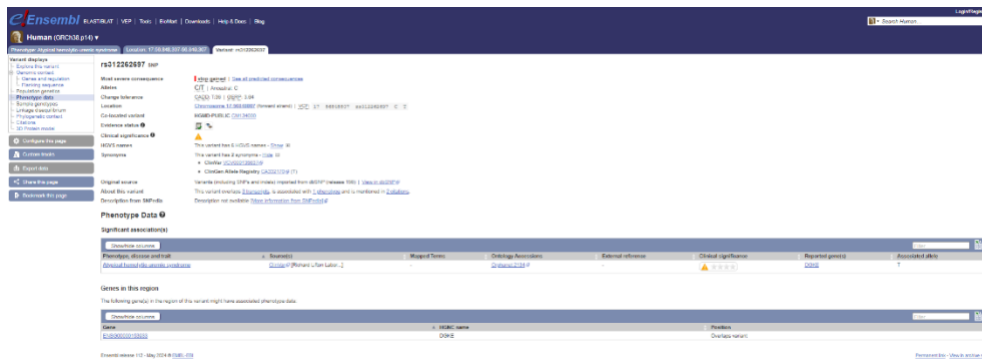


Imagen 8. Resultado de la variante rs312262697 del gen DGKE.

Buscamos los genes involucrados para cada una de las rutas (ruta complemento y p38), con el fin de entender con mayor claridad el papel que tienen estos genes en las vías de señalización y cómo las variantes genéticas pueden llegar a alterar los genes y modificar sus funciones.

Para cada variante, se obtuvo información diferente y no se evidenció un patrón en los genes asociados a la ruta complemento. El SNP asociado a cada gen, cuenta con una ubicación cromosómica distinta, al igual que el alelo ancestral, las variantes y sus respectivas consecuencias. Hay SNPs en donde la consecuencia más grave de la variante es el cambio de sentido que lleva a su vez, un cambio del nucleótido, modificando un aminoácido en la proteína (rs144812066, rs777904423, rs41278047). También hay otros SNPs, como las variantes sinónimas, en los que el cambio en la secuencia no va a alterar al aminoácido; por lo tanto, la proteína tampoco cambia (rs553471643 SNP) o hay variantes que llevan al codón de terminación (rs312262697).

Asimismo, los genes se encuentran en regiones distintas, por ejemplo, el gen CFB se encuentra en la región de clase III del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6, en donde hay otros genes que están involucrados en la regulación de la respuesta inmune y presenta una expresión alta en el hígado y en la vesícula biliar. El gen CFH se encuentra en el cromosoma 1, hace parte del clúster de genes Reguladores de la Activación del Complemento (RCA) y codifica para una proteína que tiene un papel importante en la regulación de la activación del complemento.

Esta también presenta una alta expresión en el hígado y en la vesícula biliar. El gen C3, ubicado en el cromosoma 19, tiene un papel importante en la activación del sistema complemento ya que el producto que genera (anafilatoxina C3a) modula la inflamación y tiene actividad microbiana; de igual forma, presenta una alta expresión en el hígado y en la vesícula biliar. El gen CFI, que se encuentra en el cromosoma 4, codifica para una serina proteasa, importante para la regulación del sistema complemento al inactivar los componentes C3b y C4b, impidiendo la formación de complejos de las enzimas convertasas C3 y C5. Tiene expresión en el hígado y en el riñón. Finalmente, el gen DGKE, está ubicado en el cromosoma 17 y se cree que tiene un rol en la regeneración de fosfatidilinosi y una expresión principalmente en el testículo.

Asimismo, se buscaron los genes: PECAM1, BMP4, CDH5 and HOXA3, que están involucrados en la vía de señalización p38 MAPK.

The screenshot shows the Ensembl genome browser interface. At the top, there's a navigation bar with links like BLAST/BLAT, VEP, Tools, BioMart, Downloads, Help & Docs, and Blog. Below this is a 'New Search' section. On the left, there's a 'Current selection' panel showing '< all Species' and 'Only searching Human'. Below that, a 'Restrict category to:' panel shows 'Gene' selected with a count of 2. Further down, a 'Per page:' panel shows '10' selected. A 'Layout:' panel shows 'Standard' selected. A 'Tip:' panel provides instructions on how to choose results. The main search area on the right shows 'Only searching Human' and 'HOXA3' in the search box. Below the search box, it says '9 results match HOXA3 when restricted to species: Human'. The results list includes:

- HOXA3 (Human Gene) with ENSG00000105997, 7:27106184-27152583-1, and description: Homeobox A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5104].
- HOXA3-206 (Human Transcript) with ENST00000612286, 7:27107010-27152583-1, and description: Homeobox A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5104].
- HOXA3-202 (Human Transcript) with ENST00000396352, 7:27106184-27119595-1, and description: Homeobox A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5104].
- HOXA3-201 (Human Transcript) with ENST00000317281, 7:27107012-27140221-1, and description: Homeobox A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5104].

Imagen 9. Resultados de la búsqueda en Ensembl.

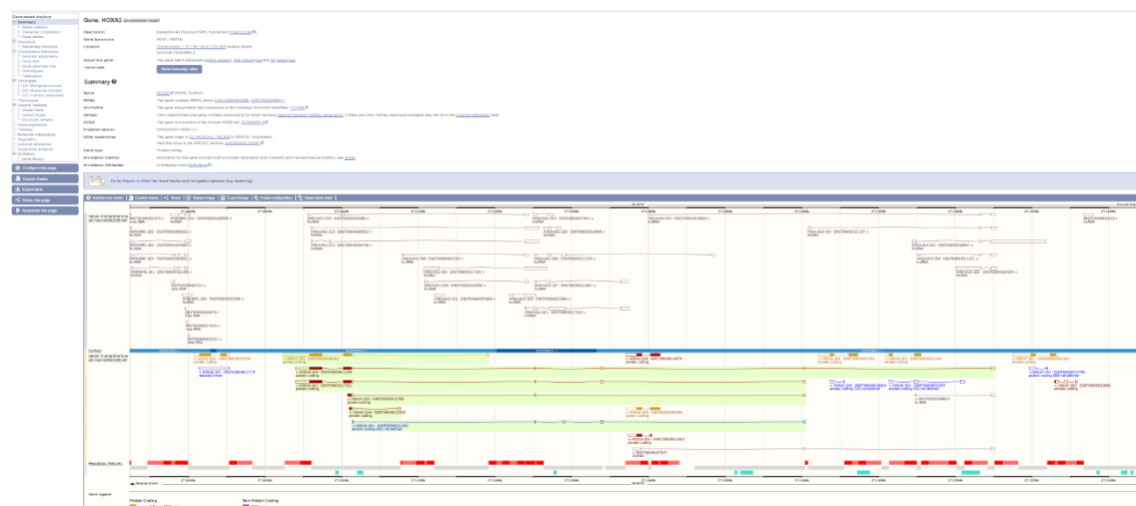


Imagen 10. Resultado gen HOXA3.

e!Ensembl BLAST/BLAT | VEP | Tools | BioMart | Downloads | Help & Docs | Blog

New Search

Current selection:
 < all Species
 Only searching Human

Restrict category to:
 Gene 3
 Transcript 11
 Variant 7
 Phenotype 3
 GeneTree 1
 GenomicAlignment 1

Per page:
 10 25 50 100

Layout:
 Standard Table

Tip:
 Help and Documentation can be searched from the homepage! Just type in a term you want to know more about, like non-synonymous SNP

Only searching Human **BMP4**

26 results match BMP4 when restricted to species: Human

BMP4 (Human Gene)
ENSG00000125378 14:53949736-53958761-1
 Bone morphogenetic protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1071]
 BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 4; **BMP4** [*112262] (MIM gene record; description: BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 4; **BMP4**; BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 2B; BMP2B; BMP2B1,) an external reference matched to Gene ENSG00000125378
 Variant table • Phenotypes • Location • External Refs. • Regulation • Orthologues • Gene tree

BMP4-209 (Human Transcript)
ENST00000509748 14:53951429-53951890-1
 Bone morphogenetic protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1071].
 Location • External Refs. • cDNA seq. • Exons • Variant table • Protein seq. • Population • Protein summary

BMP4-201 (Human Transcript)
ENST00000245451 14:53949736-53956825-1
 Bone morphogenetic protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1071].
 Location • External Refs. • cDNA seq. • Exons • Variant table • Protein seq. • Population • Protein summary

BMP4-203 (Human Transcript)
ENST00000558489 14:53955466-53956648-1
 Bone morphogenetic protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1071].
 Location • External Refs. • cDNA seq. • Exons • Variant table • Population

BMP4-204 (Human Transcript)
ENST00000558961 14:53950622-53952147-1
 Bone morphogenetic protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1071].
 Location • External Refs. • cDNA seq. • Exons • Variant table • Protein seq. • Population • Protein summary

BMP4-205 (Human Transcript)
ENST00000558984 14:53949741-53953455-1
 Bone morphogenetic protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1071].
 Location • External Refs. • cDNA seq. • Exons • Variant table • Protein seq. • Population • Protein summary

BMP4-206 (Human Transcript)
ENST00000559292 14:53952096-53952844-1

Imagen 11. Resultados de la búsqueda en Ensembl.



Imagen 12. Resultado gen BMP4.

e!Ensembl BLAST/BLAT | VEP | Tools | BioMart | Downloads | Help & Docs | Blog

New Search

Current selection:
 < all Species
 Only searching Human

Restrict category to:
 Gene 13
 Transcript 44
 Variant 2
 GeneTree 1

Per page:
 10 25 50 100

Layout:
 Standard Table

Tip:
 Help and Documentation can be searched from the homepage! Just type in a term you want to know more about, like non-synonymous SNP.

Only searching Human **PECAM1**

60 results match PECAM1 when restricted to species: Human

PECAM1 (Human Gene)
ENSG00000261371 17:84319415-84413776-1
 Platelet and endothelial cell adhesion molecule 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8823]
 PLATELET-ENDOTHELIAL CELL ADHESION MOLECULE 1, **PECAM1** [*173445] (MIM gene record; description: PLATELET-ENDOTHELIAL CELL ADHESION MOLECULE 1, **PECAM1**, CD31), is an external reference matched to Gene ENSG00000261371
 Variant table • Phenotypes • Location • External Refs • Regulation • Gene tree

PECAM1-203 (Human Transcript)
ENST00000563924 17:84319415-8439860-1
 Platelet and endothelial cell adhesion molecule 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8823]
 R-HSA-210990 (Reactome transcript record; description: **PECAM1** interactions) is an external reference matched to Transcript ENST00000563924
 Location • External Refs • cDNA seq • Exons • Variant table • Protein seq • Population • Protein summary

PECAM1-204 (Human Transcript)
ENST00000564866 17:84375051-84413776-1
 Platelet and endothelial cell adhesion molecule 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8823]
 Location • External Refs • cDNA seq • Exons • Variant table • Protein seq • Population • Protein summary

PECAM1-205 (Human Transcript)
ENST00000564422 17:84333330-84370415-1
 Platelet and endothelial cell adhesion molecule 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8823]
 Location • External Refs • cDNA seq • Exons • Variant table • Population

PECAM1-206 (Human Transcript)
ENST00000566165 17:84375108-84378867-1
 Platelet and endothelial cell adhesion molecule 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8823]
 Location • External Refs • cDNA seq • Exons • Variant table • Population

PECAM1-207 (Human Transcript)
ENST00000568702 17:84363206-84378245-1
 Platelet and endothelial cell adhesion molecule 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8823]
 Location • External Refs • cDNA seq • Exons • Variant table • Population

Imagen 13. Resultados de la búsqueda en Ensembl.

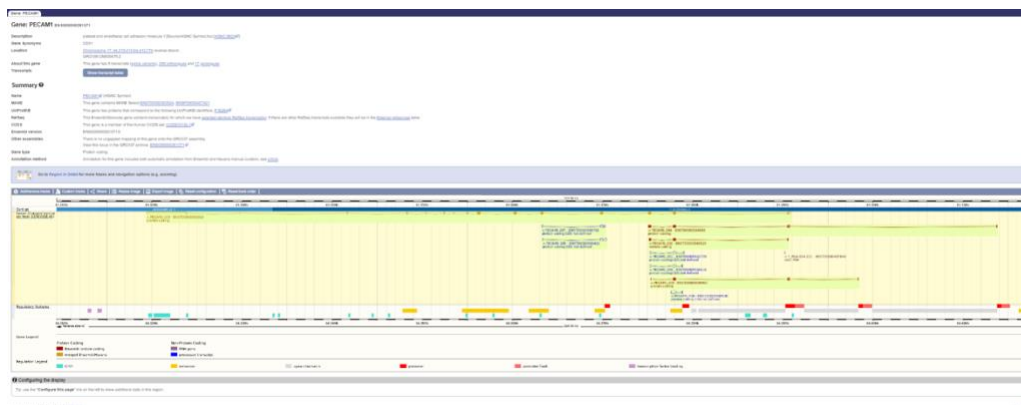


Imagen 14. Resultado gen PECAM1.

e!Ensembl BLAST/BLAT | VEP | Tools | BioMart | Downloads | Help & Docs | Blog

New Search

Current selection:
 < all Species
 Only searching Human

Restrict category to:
 Gene 2
 Transcript 9
 Variant 2
 Phenotype 1
 GeneTree 1
 GenomicAlignment 1

Per page:
 10 25 50 100

Layout:
 Standard Table

Only searching Human **CDH5** 16 results match CDH5 when restricted to species: Human

CDH5 (Human Gene)
 ENSG00000179776 16:66366690-66404784:1
 Cadherin 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1764]
 CADHERIN 5: **CDH5** [*601120] (MIM gene record; description: CADHERIN 5: **CDH5**; CADHERIN, VASCULAR ENDOTHELIAL, 1; CADHERIN, VASCULAR ENDOTHELIAL,; VE-CADHERIN,) is an external reference matched to Gene ENSG00000179776
 Variant table • Phenotypes • Location • External Refs • Regulation • Orthologues • Gene tree

CDH5-208 (Human Transcript)
 ENST00000649567 16:663666715-66404767:1
 Cadherin 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1764]
 XM 054379336.1 (RefSeq mRNA predicted record; description: PREDICTED: Homo sapiens cadherin 5 (**CDH5**), transcript variant X4, mRNA.) is an external reference matched to Transcript ENST00000649567
 Location • External Refs • cDNA seq • Exons • Variant table • Protein seq • Population • Protein summary

CDH5-201 (Human Transcript)
 ENST00000341529 16:66366691-66404784:1
 Cadherin 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1764].
 Location • External Refs • cDNA seq • Exons • Variant table • Protein seq • Population • Protein summary

CDH5-205 (Human Transcript)

Imagen 15. Resultados de la búsqueda en Ensembl.

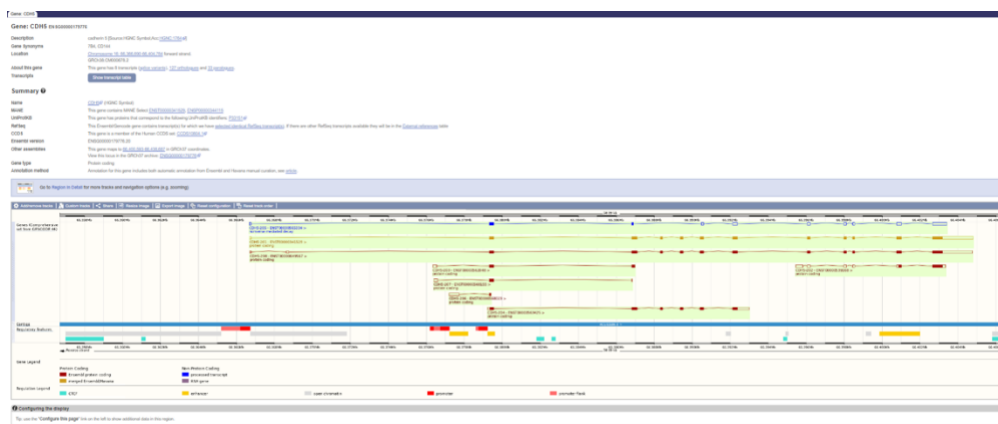


Imagen 16. Resultado gen CDH5.

Luego, con la búsqueda de los genes involucrados en la vía de señalización p38 MAPK. Se obtuvo que el gen HOXA 3 se encuentra en el cromosoma 7, este es uno de los clústeres de los genes que codifican la clase de factores de transcripción llamados genes homeobox, este gen codifica para un factor de transcripción de unión al ADN que puede regular la expresión, morfogénesis y diferenciación genética, este se expresa en el riñón. El gen BMP4 codifica para un ligando de la superfamilia del TGF-beta que se unen a receptores del TGF-beta en la superficie celular permitiendo la activación de a los factores de transcripción de la familia SMAD, que regulan la expresión génica en respuesta a señales extracelulares. Esta proteína regula el desarrollo del corazón y la adipogénesis, y se expresa en la placenta y en la vejiga Urinaria. El gen PECAM1 se encuentra en el cromosoma 17 y codifica para una proteína que está en la superficie de las plaquetas, los monocitos, los neutrófilos y algunos tipos de células T, del mismo esta proteína hace parte de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se expresa en la placenta y en el pulmón. Por último, el gen CDH5 se encuentra ubicado en el cromosoma 16. La proteína que codifica este gen es una cadherina clasica que pertenece a la superfamilia de las cadherinas, estas tienen un rol en el

ensamblaje y mantenimiento de las uniones adherentes endoteliales, se expresa en el pulmón y en la placenta.

De todos estos genes, podemos no se puede establecer una conexión completamente directa con la enfermedad, esto debido a que los únicos genes que están en el mismo cromosoma serían DGKE y PECAM1, sin embargo, la probabilidad de desequilibrio de ligamiento es baja, por la distancia genética mostrada en los mapas genéticos, y el bajo reporte de

Sin embargo, sería interesante revisar en la literatura, más allá de desequilibrio de ligamiento sino relaciones genéticas más específicas

Para la búsqueda de las funciones de los respectivos genes, se buscaron en Ensembl y se ingresó a la página del gen donde aparece su respectivo resumen (Imagen 17). Luego en la parte izquierda, se seleccionó el hipervínculo “External references” (Imagen 18) para poder seleccionar el hipervínculo de NCBI.

Ensembl BLAST/BLAT | VEP | Tools | BioMart | Downloads | Help & Docs | Blog

Human (GRCh38 p14) ▾

Location: 16:66,366,690-66,404,784 Gene: CDH5

Gene: CDH5 ENSG00000179776

Description: cadherin 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17844]

Gene Synonyms: 794, CD144

Location: Chromosome 16: 66,366,690-66,404,784 forward strand; GRCh38: chr16:66366690-66404784

About this gene: This gene has 8 transcripts (10 alternative splicing), 127 orthologs and 33 orthoparalogs.

Transcripts: [Hide transcript table](#)

Transcript ID	Name	bp	Protein	Biotype	CCDS	UniProt Match	RefSeq Match	Flags
ENST00000341529.8	CDH5-201	4057	784aa	Protein coding	CCDS18804P	P33151.1-4P	MM_001795.5-4P	MANE Select; Ensembl; RefSeq; GENCODE basic; APPRIS P1; TSL:1
ENST00000649567.1	CDH5-208	4126	784aa	Protein coding	CCDS18804P	P33151.1-4P	-	GENCODE basic; APPRIS P1
ENST00000593425.2	CDH5-204	1932	405aa	Protein coding	-	TSL:1-2P	-	GENCODE basic; TSL:5
ENST00000559166.1	CDH5-202	1672	222aa	Protein coding	ENST00000559166.1	-	-	GENCODE basic; TSL:5
ENST00000552045.5	CDH5-203	615	123aa	Protein coding	-	TSL:1-2P	-	TSL:5; CDS 3' incomplete
ENST00000556920.1	CDH5-206	591	172aa	Protein coding	ENST00000556920.1	-	-	TSL:5; CDS 3' incomplete
ENST0000055155.2	CDH5-207	459	78aa	Protein coding	ENST0000055155.2	-	-	TSL:5; CDS 3' incomplete
ENST0000055333.5	CDH5-205	2138	110aa	Nonense mediated decay	ENST0000055333.5	-	-	TSL:5

Summary

Name: [CDH5P](#) (HGNC Symbol)

MANE: This gene contains MANE Select [ENST00000341529](#) [ENST00000593425](#)

UniProtKB: This gene has proteins that correspond to the following UniProtKB identifiers: [P33151](#)

RefSeq: This Ensembl/Gencode gene contains transcript(s) for which we have [selected identical RefSeq transcript\(s\)](#). If there are other RefSeq transcripts available they will be in the [External references](#) table.

CCDS: This gene is a member of the Human CCDS set: [CCDS18804.1](#)

Ensembl version: ENSG00000179776.28

Other assemblies: This gene maps to [66,400,593-66,438,607](#) in GRCh37 coordinates. View this locus in the GRCh37 archive: [ENSG00000179776.4P](#)

Gene type: Protein coding

Annotation method: Annotation for this gene includes both automatic annotation from Ensembl and Havana manual curation, see [here](#).

[Go to Region in Detail for more tracks and navigation options \(e.g. zooming\)](#)

Imagen 17. Resumen del gen.

Ensembl BLAST/BLAT | VEP | Tools | BioMart | Downloads | Help & Docs | Blog

Human (GRCh38 p14) ▾

Location: 16:66,366,690-66,404,784 Gene: CDH5

Gene: CDH5 ENSG00000179776

Description: cadherin 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17844]

Gene Synonyms: 794, CD144

Location: Chromosome 16: 66,366,690-66,404,784 forward strand; GRCh38: chr16:66366690-66404784

About this gene: This gene has 8 transcripts (10 alternative splicing), 127 orthologs and 33 orthoparalogs.

Transcripts: [Hide transcript table](#)

Transcript ID	Name	bp	Protein	Biotype	CCDS	UniProt Match	RefSeq Match	Flags
ENST00000341529.8	CDH5-201	4057	784aa	Protein coding	CCDS18804P	P33151.1-4P	MM_001795.5-4P	MANE Select; Ensembl; RefSeq; GENCODE basic; APPRIS P1; TSL:1
ENST00000649567.1	CDH5-208	4126	784aa	Protein coding	CCDS18804P	P33151.1-4P	-	GENCODE basic; APPRIS P1
ENST00000593425.2	CDH5-204	1932	405aa	Protein coding	-	TSL:1-2P	-	GENCODE basic; TSL:5
ENST00000559166.1	CDH5-202	1672	222aa	Protein coding	ENST00000559166.1	-	-	GENCODE basic; TSL:5
ENST00000552045.5	CDH5-203	615	123aa	Protein coding	-	TSL:1-2P	-	TSL:5; CDS 3' incomplete
ENST00000556920.1	CDH5-206	591	172aa	Protein coding	ENST00000556920.1	-	-	TSL:5; CDS 3' incomplete
ENST0000055155.2	CDH5-207	459	78aa	Protein coding	ENST0000055155.2	-	-	TSL:5; CDS 3' incomplete
ENST0000055333.5	CDH5-205	2138	110aa	Nonense mediated decay	ENST0000055333.5	-	-	TSL:5

External references

This gene corresponds to the following database identifiers:

Database identifier
Ensembl: ENST00000341529 ENST00000593425
UniProt: P33151
RefSeq: NM_001795.5
CCDS: CCDS18804.1
NCBI: NM_001795.5
Ensembl: ENST00000341529 ENST00000593425
UniProt: P33151
RefSeq: NM_001795.5
CCDS: CCDS18804.1
NCBI: NM_001795.5
Ensembl: ENST00000341529 ENST00000593425
UniProt: P33151
RefSeq: NM_001795.5
CCDS: CCDS18804.1
NCBI: NM_001795.5
Ensembl: ENST00000341529 ENST00000593425
UniProt: P33151
RefSeq: NM_001795.5
CCDS: CCDS18804.1
NCBI: NM_001795.5
Ensembl: ENST00000341529 ENST00000593425
UniProt: P33151
RefSeq: NM_001795.5
CCDS: CCDS18804.1
NCBI: NM_001795.5
Ensembl: ENST00000341529 ENST00000593425
UniProt: P33151
RefSeq: NM_001795.5
CCDS: CCDS18804.1
NCBI: NM_001795.5

https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Genome?db=core&type=Xref_ArrayExpress&g=ENSG00000179776&id=16:66366690-66404784

Imagen 18. External references.

The screenshot shows the NCBI Gene database page for CDH5 (cadherin 5). The page is divided into several sections: Summary, Genomic context, and External references. The External references section is expanded, showing a list of external database links including UniProt, Ensembl, and others. The page also includes a search bar at the top and a navigation menu on the left.

Imagen 19. Resultados NCBI.

ENA

En la Plataforma ENA se buscó la enfermedad elegida:

The screenshot shows the ENA homepage. It features a search bar with the text 'Enter text search terms' and a 'Search' button. Below the search bar, there are examples of search results: 'Histone, EN000005' and 'PRJEB12648'. The page also includes a navigation menu with links to Home, Submit, Search, Rulespace, About, and Support.

Searching ENA

ENA data can be searched and retrieved interactively and programmatically and visualized using the ENA Browser. Please refer to the following sections for more information about the ENA data as functionality with links to more detailed documentation.

The screenshot shows the ENA search interface. The search term 'Atypical hemolytic uremic syndrome' is entered in the search bar. Below the search bar, there are five buttons: Free Text Search, Advanced Search, Cross References, Sequence Similarity Search, and Sequence Version Archive.

Imagen 20. Búsqueda “Atypical hemolytic uremic syndrome” en la plataforma ENA

Aquí se obtuvo la siguiente información, en donde se observa que existen dos estudios publicados y cuatro proyectos relacionados con esta enfermedad.

Text Search

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

The screenshot shows the ENA search results page. The search term 'Atypical hemolytic uremic syndrome' is entered in the search bar. The results show two studies and four projects related to the search term.

Search results for **Atypical hemolytic uremic syndrome**

The screenshot shows the ENA search results page. It displays two studies and four projects related to the search term 'Atypical hemolytic uremic syndrome'. The studies are listed with their accession numbers and titles, and the projects are listed with their accession numbers and titles.

Imagen 21. Resultados búsqueda “Atypical hemolytic uremic syndrome”

Del proyecto PRJNA563529 se tiene la siguiente información:

Project: PRJNA563529

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare disease associated with high morbidity and mortality. Existing evidence suggested that the central pathogenesis to aHUS might be endothelial cell damage due to uncontrolled activation of an alternative pathway to the complement system. Nevertheless, the role of endothelial cell alterations in aHUS has not been well characterized and the underlying mechanisms remain unclear. Three pediatric patients with anti-complement factor H (CFH) antibody-associated aHUS and two age- and gender-matched healthy control subjects were recruited in this study. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) were generated from skin fibroblasts using non-integrated Sendai virus. All iPSCs were differentiated into endothelial cells (iPSC-ECs) using a monolayer-based differentiation protocol. aHUS iPSC-ECs exhibited intrinsic defect in endothelial functions, including decreased migration, decreased tube formation capacity and impaired cell proliferation. Stimulation using aHUS patient-specific sera exacerbated endothelial dysfunctions, leading to cell apoptosis in iPSC-ECs, whereas anti-CFH antibodies alone had no effect on endothelial cell death. Importantly, we demonstrated a differential transcriptomic profile in aHUS iPSC-ECs and identified p38 MAPK as a novel signaling pathway contributing to endothelial dysfunctions in anti-CFH antibody-associated aHUS. These results illustrate that iPSC-ECs can be a reliable model to recapitulate EC pathological features, thus providing a unique platform for gaining mechanistic insights of EC injury in aHUS. Our findings highlight that the p38 MAPK signaling pathway can be a therapeutic target for treatment of anti-CFH-associated aHUS.

Show Less

View: XML
XML (STUDY)

Download: XML
XML (STUDY)

Navigation: Show

Read Files: Show

Publications: Hide

Parent Projects: Show

ORCID Data Claims: Show

Related ENA Records: Show

Tags:
xref
EuropePMC

Organism: Homo sapiens (human)

Secondary Study Accession: SRP223305

Study Title: Patient-specific iPSC-derived endothelial cells reveal aberrant p38 MAPK signaling in atypical hemolytic uremic syndrome

Center Name: Zhejiang University

Study Name: Homo sapiens

ENA-REFSEQ: N

PROJECT-ID: 563529

ENA-FIRST-PUBLIC: 2022-01-01

ENA-LAST-UPDATE: 2024-08-26

Imagen 22. Información entrada del proyecto PRJNA563529

Para obtener más información acerca de los resultados y discusión del proyecto, nos remitimos a la sección de publicaciones para tener acceso al artículo publicado.

Publications

Publications citing this record

Patient-specific iPSC-derived endothelial cells reveal aberrant p38 MAPK signaling in atypical hemolytic uremic syndrome.

Zhou D, Tan Y, Liu X, Tang L, Wang H, Shen J, Wang W, Zhuang L, Tao J, Su J, Gong T, Liu X, Liang P, Yu F, Zhao M.

Division of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, 79 Qingchun Road, Hangzhou 310003, China; NHC Key Laboratory of Combined Multi-organ Transplantation, Hangzhou 310003, China; Institute of Translational Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China.

Stem Cell Reports 16(9): 2305-2319 (2021 Sep)

[Show abstract](#)

[Unpaywall \(pdf\)](#)

[DOI \(doi\)](#)

[Europe PMC \(html\)](#)

[Europe PMC \(pdf\)](#)

Imagen 23. Sección publicaciones del proyecto PRJNA563529

En este caso, está disponible en la plataforma EuropePMC.



Abstract
Figures (8)
Free full text ▾
Introduction
Results
Discussion
Experimental procedures
Author contributions
Conflicts of interests
Acknowledgments
Notes
Footnotes
Supplemental information
References (54)

Patient-specific iPSC-derived endothelial cells reveal aberrant p38 MAPK signaling in atypical hemolytic uremic syndrome.

Zhou D ¹, Tan Y ², Liu X ², Tang L ¹, Wang H ³, Shen J ¹, Wang W ⁴, Zhuang L ⁵, Tao J ², Su J ¹, Gong T ⁶, Liu X ⁷, Liang P ¹, Yu F ⁸, Zhao M ⁹

Author information ▸

Stem Cell Reports. 12 Aug 2021. 16(9):2305-2319
<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.07.011> PMID: 34388364 PMCID: PMC8452517

Free full text in Europe PMC

Share this article

Abstract

Imagen 24. Entrada en EuropePMC del proyecto PRJNA563529

Al realizar la revisión del artículo, los autores establecen por primera vez una relación del síndrome hemolítico urémico atípico con la ruta de señalización p38 en un paciente que poseía una mutación en una de las quinasas de esta ruta. Haciendo una investigación más profunda, encontraron que la sobreexpresión de la ruta p38 podría estar relacionada con una sintomatología más severa, sobre todo con una inflamación endotelial, lo que podría aumentar la cantidad de trombos formados. No obstante, las mutaciones presentes en la ruta p38 no son del todo claras para este fenotipo.

Adicionalmente, y como dato interesante, los autores de este artículo proponen que terapias asociadas con esta ruta de señalización podrían ser más efectivas que los tratamientos tradicionales que se han propuesto para esta enfermedad.

Entrega 3 EuropePMC

Se realizó una búsqueda en EuropePMC con los términos “p38 pathway” AND “Atypical hemolytic uremic syndrome” AND “p38 mutations”, en donde se obtuvo lo siguiente:



Search life-sciences literature (44.761.600 articles, preprints and more)

atypical hemolytic uremic syndrome and p38 pathway and p38 mutations

Search

Advanced search

Free full text access

- ☐ Full text in Europe PMC (124)
- ☐ Link to free full text (1)

Type

- ☐ Research articles (88)
- ☐ Review articles (37)
- ☐ Preprints (0)
- ☐ Books & documents (0)

1-25 of 125 results

Sort by: ☒ Relevance ☐ Times cited ☐ Date

1 2 3 Next ...

Create alert

Export citations

Subscribe to RSS

The Role of the Complement System in the Pathogenesis of Infectious Forms of Hemolytic Uremic Syndrome.Avdonin PP, Blinova MS, Generalova GA, Emirova KM, Avdonin PV
Biomolecules, 14(1):39, 27 Dec 2023conflict of interest. 1. Introduction **Hemolytic uremic syndrome** (HUS) is a form of thrombotic microangiopathy... agents that provoke the development of **hemolytic uremic syndrome**, hemorrhagic Shiga toxin-producing E.

Cited by: 0 articles | PMID: 38254639 | PMCID: PMC10813406

[+ Add to export list](#)[Review](#) [Free full text in Europe PMC](#)

Data published

Se revisaron los abstracts de las entradas obtenidas,

The Role of the Complement System in the Pathogenesis of Infectious Forms of Hemolytic Uremic Syndrome.Avdonin PP, Blinova MS, Generalova GA, Emirova KM, Avdonin PV
Biomolecules, 14(1):39, 27 Dec 2023conflict of interest. 1. Introduction **Hemolytic uremic syndrome** (HUS) is a form of thrombotic microangiopathy... agents that provoke the development of **hemolytic uremic syndrome**, hemorrhagic Shiga toxin-producing E.

Cited by: 0 articles | PMID: 38254639 | PMCID: PMC10813406

[+ Add to export list](#)[Review](#) [Free full text in Europe PMC](#)**Patient-specific iPSC-derived endothelial cells reveal aberrant p38 MAPK signaling in atypical hemolytic uremic syndrome.**Zhou D, Tan Y, Liu X, Tang L, Wang H, Shen J, Wang W, Zhuang L, Tao J, Su J, Gong T, Liu X, Liang P, Yu F, Zhao M
Stem Cell Reports, 16(9):2305-2319, 12 Aug 2021j.stemcr.2021.07.011 . Introduction **Atypical hemolytic uremic syndrome** (aHUS) is a rare and life-threatening... authors declare no competing interests. **Atypical hemolytic uremic syndrome** (aHUS) is a rare disease associated

Cited by: 3 articles | PMID: 34388364 | PMCID: PMC8452517

[+ Add to export list](#)[Free full text in Europe PMC](#)

Al querer realizar una búsqueda más específica, se decidió implementar el filtro KEYWORD para obtener aquellas entradas que tuvieran como conceptos clase “Atypical Hemolytic Uremic Syndrome” y p38 pathway. Sin embargo, no se obtuvo resultados:

Según la primera búsqueda y revisar los dos artículos seleccionados, nos percatamos que el artículo de Zhou et al., 2021 es la misma entrada encontrada en ENA. Según el artículo de Avdonin et al., 2021, se logró relacionar la sintomatología de aHUS con la ruta p38 de la siguiente manera:

El aHUS es un tipo de microangiopatía trombótica que se caracteriza por síntomas como trombosis, daño renal agudo, anemia hemolítica y bajo conteo de plaquetas (trombocitopenia). La sobre expresión de la vía p38 puede agravar la inflamación endotelial, promoviendo el daño vascular, aumentar la tasa de apoptosis, facilitando la formación de trombos sanguíneos e inducir mayor respuesta al estrés oxidativo generado por el aHUS.

Adicionalmente, con Europe PMC se realizaron búsquedas para encontrar desequilibrio de ligamiento entre algunos de los genes encontrados en los mismos cromosomas y ver, entre otras cosas, la probabilidad de heredar mutaciones pareadas con relación a la ruta de señalización p38 y el síndrome. En la búsqueda, se hizo algo similar, donde se filtró por keyword los genes que potencialmente mostraban un ligamiento (estaban en el mismo cromosoma con una distancia considerable, por ejemplo, PECAM1 y DGKE) y que tuvieran en la introducción o en la discusión la palabra “disequilibrium linkage”, como se puede ver en la imagen:

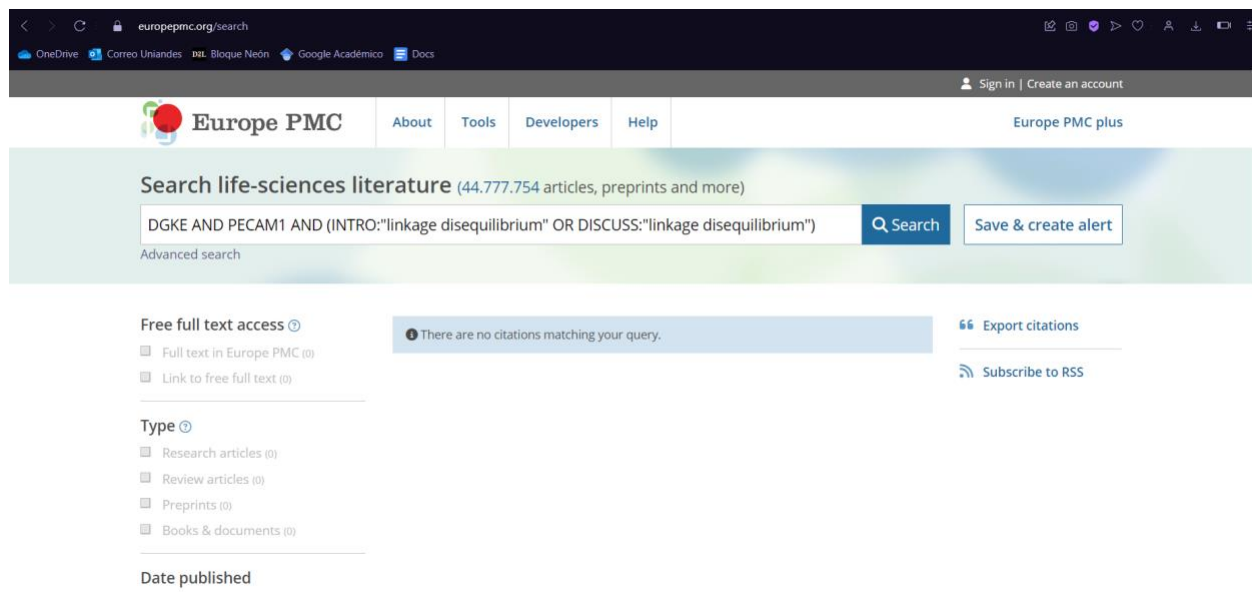
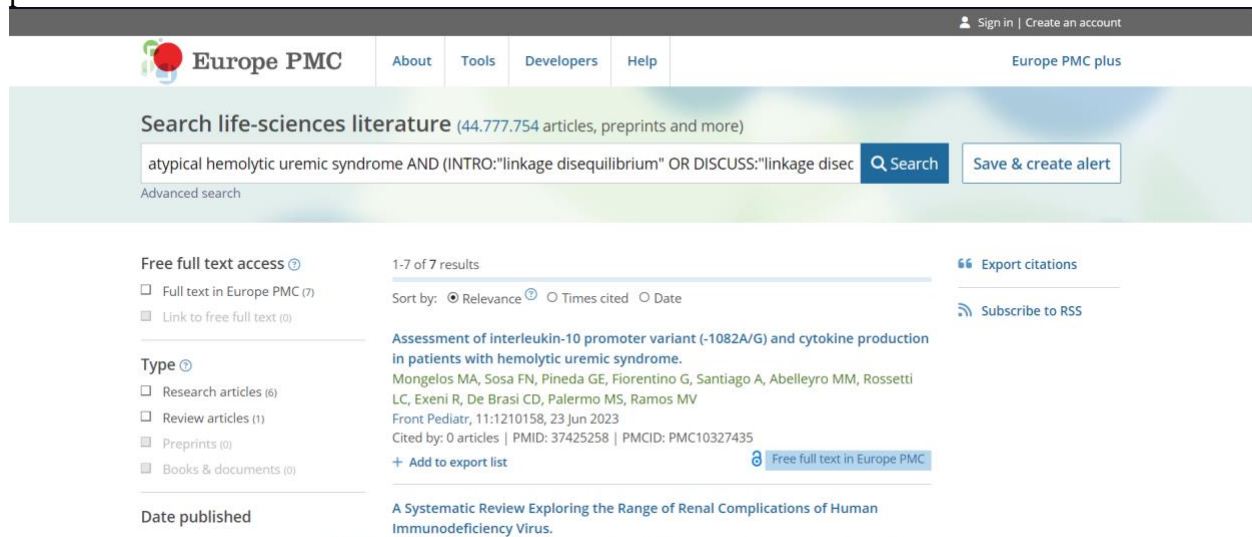


Imagen. Búsqueda para análisis de ligamiento de genes que estén en el mismo cromosoma, tomando como ejemplo DGKE y PECAM1.

Sin embargo, no se obtuvo ningún resultado buscando de esta forma, lo que nos quiere decir que potencialmente no hay desequilibrio de ligamiento entre estos genes, pero no se descarta la idea de que pueda existir y que no se haya reportado en la literatura.

Ahora bien, con el mismo esquema de búsqueda, pero reemplazando los genes por “Atypical Hemolytic Uremic Syndrome” buscamos que estudios se han hecho de desequilibrio de ligamiento para esta enfermedad:



Con esto, hicimos un screening general de los artículos, y no encontramos información que potencialmente pudiera relacionar la p38 con la enfermedad, sin embargo, se encontraron relaciones importantes con otros genes potencialmente patogénicos, pero que no tienen nada que ver con la sintomatología, severidad o incidencia de la enfermedad.

EVA (usando la versión 6 y el genoma GRch38)

Se realizó inicialmente una búsqueda por estudios de variantes genéticas cortas y estructurales con el nombre de la enfermedad “Atypical hemolytic Uremic Syndrome” (imagen 25-26). No se obtuvo resultados de estudios relacionados a la enfermedad, por lo que se prosiguió a buscar por la ruta señalización asociada p38, del cual tampoco se obtuvo resultados (imagen 27-28).

Study Browser
Search for studies archived at EVA using any combination of the filtering options on the left hand-side.
Individual studies can be further investigated using the in-depth study view page found by clicking the study ID in search results.

Filter

Reset Search

Variant Type

- ☒ Short Genetic Variants (<50bp)
- ☐ Structural Variants (>50bp)

Text Search

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Genome

- ☐ rat
- ☐ A-proteobacteria
- ☐ Adansonina digitata
- ☐ African wild donkey
- ☐ Alpaca
- ☐ American bison
- ☐ Amoeba
- ☐ Apple
- ☐ Arabian camel

Studies found

Page 1 of 31

ID	Name	Genome	Sample(s)	Type	Submitted Files	Browsable Files
No records to display						

Studies 1 - 25 of 772

Imagen 25. Búsqueda de estudios de la enfermedad para variantes genéticas cortas.

Study Browser
Search for studies archived at EVA using any combination of the filtering options on the left hand-side.
Individual studies can be further investigated using the in-depth study view page found by clicking the study ID in search results.

Filter

Reset Search

Variant Type

- ☐ Short Genetic Variants (<50bp)
- ☒ Structural Variants (>50bp)

Text Search

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Genome

- ☐ Chicken
- ☐ Chimpanzee
- ☐ Cow
- ☐ Dingo
- ☐ Dog
- ☐ Fruit fly
- ☐ Gorilla
- ☐ Hominin
- ☐ Horse

Studies found

Page 1 of 9

ID	Name	Genome	Species	Type	Download
No records to display					

Studies 1 - 25 of 204

Imagen 26. Búsqueda de estudios de la enfermedad para variantes estructurales.

Filter

Reset Search

Variant Type

- ☒ Short Genetic Variants (<50bp)
- ☐ Structural Variants (>50bp)

Text Search

p38

Genome

Type

Studies found

Page 1 of 31

ID	Name	Genome	Sample(s)
No records to display			

Imagen 27. Búsqueda de estudios relacionados a la ruta de señalización p38 para variantes genéticas cortas.

Filter

Reset

Search

Variant Type

☐ Short Genetic Variants (<50bp)
 ☒ Structural Variants (>50bp)

Text Search

p38

Genome

Type

Studies found

<<

<

Page 1 of 9

>

>>

🔄

No records to display

Imagen 28. Búsqueda de estudios relacionados a la ruta de señalización p38 para variantes estructurales.

Por lo anterior, lo siguiente que se realizó fue una búsqueda de variantes de los genes identificados relacionados a aHUS (CFH, CFI, THBS, C3, CFB, MCP y DGKE) y a los genes de la ruta de señalización p38 (PECAM1, BMP4, CDH5 and HOXA3), encontrados previamente en literatura y con ensembl. Se encontró variantes de delección y SNV para el gen CFH aunque no reportadas a alguna patología o sintomatología específica (imagen 29). Para el gen CFI se encontraron variantes de SNV y de delección aunque tampoco relacionadas a una patología específica (imagen 30). Del gen THBS no se encontró ninguna variante, aunque, revisando nuevamente en ensembl, se encontró que existen diferentes transcritos de este gen entonces se debe volver a revisar específicamente cual está relacionado con la enfermedad aHUS o con síndromes inflamatorios (imagen 31-32). Para el gen C3 y para el gen CFB se encontraron diferente varias pero nuevamente ninguna específicamente asociada a alguna patología (imagen 33-34). Para el gen MCP no se encontraron variantes asociadas (imagen 35). Para el último gen reportado relacionado a la enfermedad, DGKE, se encontraron variantes no codificantes no reportadas asociadas a algún síndrome. (imagen 36)

Reset

Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh38

Position

Filter By:

Ensembl Gene Symbol/Accession

CFH

Annotation

Select Version:

VEP version 86 - Cache version 86

<<

<

Page 1 of 230

>

>>

🔄

Chr

Position

Variant ID

Alleles

Class

Most Severe Consequence Type

Most Severe Protein Substitution Score

View

1	196646940	-	C/-	DEL	upstream_gene_variant	-	-	dbSNP
1	196646942	-	G/A	SNV	upstream_gene_variant	-	-	dbSNP
1	196647004	-	G/A	SNV	upstream_gene_variant	-	-	dbSNP
1	196647011	-	C/T	SNV	upstream_gene_variant	-	-	dbSNP
1	196647020	-	G/A	SNV	upstream_gene_variant	-	-	dbSNP
1	196647121	-	T/-	DEL	upstream_gene_variant	-	-	dbSNP
1	196647139	-	A/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-	dbSNP
1	196647198	-	T/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-	dbSNP
1	196647331	-	T/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-	dbSNP
1	196647422	-	T/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-	dbSNP

Results per Page: 10

Export as CSV

Export as VCF

Imagen 29. Resultados de la búsqueda para el gen CFH.

Filter

Reset

Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh38

Position

Filter By:

Ensembl Gene Symbol/Accession

CFI

Annotation

Select Version:

VEP version 86 - Cache version 86

Variants found

«

<

Page 1 of 267

>

»

↺

Variants 1 - 10 of 263

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score	View
4	109735707	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	dbSNP
4	109735709	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	dbSNP
4	109735718	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	dbSNP
4	109735735	-	C/T	SNV	downstream_gene_variant	-	dbSNP
4	109735736	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	dbSNP
4	109735737	-	G/C	SNV	downstream_gene_variant	-	dbSNP
4	109735758	-	A/G	SNV	downstream_gene_variant	-	dbSNP
4	109735953	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	dbSNP
4	109736027	-	C/T	SNV	downstream_gene_variant	-	dbSNP
4	109736081	-	ACTCCACT/-	DEL	downstream_gene_variant	-	dbSNP

Results per Page: 10

Export as CSV

Export as VCF

Imagen 30. Resultados de la búsqueda para el gen CFI.

Filter

Reset

Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh38

Position

Filter By:

Ensembl Gene Symbol/Accession

THBS

Annotation

Select Version:

VEP version 86 - Cache version 86

Variants found

«

<

Page 0 of 0

>

»

↺

No variants to display

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

No records to display

Results per Page: 10

Export as CSV

Export as VCF

Imagen 31. Resultados de la búsqueda para el gen THBS

Ensembl

BLAST/BLAT | VEP | Tools | BioMart | Downloads | Help & Docs | Blog

Search all species...

New Search

Jobs

Restrict category to:

Gene 1490

Transcript 1049

Variant 6

GeneTree 861

GenomicAlignment 1205

ProbeFeature 65

Restrict species to:

Human 98

Mouse 384

Zebrafish 24

Abingdon island giant tortoise 6

African green monkey 13

African ostrich 5

... 241 more species ...

THBS

4676 results match THBS

THBS3-AS1 (Human Gene)

ENSG00000231064 1:155194996-155205495:1

THBS3 antisense RNA 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:40582].

Variant table • Phenotypes • Location • External Refs. • Regulation • Gene tree

THBS2-AS1 (Human Gene)

ENSG00000228448 6:189213254-189245773:1

THBS2 antisense RNA 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:56059].

Variant table • Phenotypes • Location • External Refs. • Regulation • Gene tree

THBS4-AS1 (Human Gene)

ENSG00000249829 9:80052374-80083654:-1

THBS4 antisense RNA 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:40583].

Variant table • Phenotypes • Location • External Refs. • Regulation • Gene tree

THBS1-IT1 (Human Gene)

ENSG00000276107 15:39586561-39587293:1

THBS1 intronic transcript 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:55225].

Variant table • Phenotypes • Location • External Refs. • Regulation • Gene tree

THBS1-AS1 (Human Gene)

ENSG00000278621 15:39588357-39588882:-1

THBS1 antisense RNA 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:55224].

Variant table • Phenotypes • Location • External Refs. • Regulation • Gene tree

Best gene match

Human Gene

THBS3-AS1

HGNC Symbol: Acc:HGNC:40582

Human

10kb

1:155194996-155205495:1

Lucrna gene

THBS3 antisense RNA 1

Suggestions

thas

thes

this

thus

thbs1a

thbs2a

thbs3a

thbs4a

thbsb1

thumbs

thes1

thes2

these

thbz

this1

those

thost

th2a

tha

tha1

tham

than

thap

that

thaw

the

th1

th3a

theg

them

then

ther

thet

they

th

th1

th2

th3

th4

th5

th6

th7

tho

thf

thi

thj

thk

thl

thm

thin

Imagen 32. Búsqueda del gen THBS en ensembl para revisar existencias de variantes.

Filter

Reset

Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh38

Position

Filter By:

Ensembl Gene Symbol/Accession

C3

Annotation

Select Version:

VEP version 86 - Cache version 86

Consequence Type

Variants found

Page 1 of 279

Variants 1 - 10 of 2784

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score			View
						PolyPhen2	Sift		
19	6672704	-	A/G	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
19	6672715	-	A/G	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
19	6672736	-	G/T	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
19	6672752	-	G/A	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
19	6672778	-	G/T	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
19	6672806	-	C/T	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
19	6672835	-	A/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
19	6672885	-	G/A	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
19	6672886	-	GAGGCTC...	DEL	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP
19	6672912	-	C/T	SNV	upstream_gene_variant	-	-		dbSNP

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF

Variant Data

Imagen 33. Búsqueda para el gen C3.

Filter

Reset

Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh38

Position

Filter By:

Ensembl Gene Symbol/Accession

CFB

Annotation

Select Version:

VEP version 86 - Cache version 86

Variants found

Page 1 of 49

Variants 1 - 10 of 490

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score			View
						PolyPhen2	Sift		
6	31940660	-	C/T	SNV	intron_variant	-	-		dbSNP
6	31940674	-	A/G	SNV	intron_variant	-	-		dbSNP
6	31940693	-	C/T	SNV	intron_variant	-	-		dbSNP
6	31940731	-	G/T	SNV	intron_variant	-	-		dbSNP
6	31940764	-	A/C	SNV	intron_variant	-	-		dbSNP
6	31940790	-	C/T	SNV	intron_variant	-	-		dbSNP
6	31940820	-	A/G	SNV	intron_variant	-	-		dbSNP
6	31940881	-	C/T	SNV	intron_variant	-	-		dbSNP
6	31940884	-	C/A	SNV	intron_variant	-	-		dbSNP
6	31940910	-	C/T	SNV	intron_variant	-	-		dbSNP

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF

Imagen 34. Búsqueda para el gen CFB.

Filter

Reset

Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh38

Position

Filter By:

Ensembl Gene Symbol/Accession

MCP

Annotation

Select Version:

VEP version 86 - Cache version 86

Variants found

Page 0 of 0

No variants to display

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score			View
						PolyPhen2	Sift		
No records to display									

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF

Imagen 35. Búsqueda para el gen MCP

Filter

Reset

Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh38

Position

Filter By:

Ensembl Gene Symbol/Accession

DGKE

Annotation

Select Version:

VEP version 86 - Cache version 86

Variants found

Page 1 of 163

«

<

>

»

↺

↻

Chr

Position

Variant ID

Alleles

Class

Most Severe Consequence Type

Most Severe Protein Substitution Score

View

17

56829140

-

G/T

SNV

intron_variant

-

dbSNP

17

56829145

-

G/A

SNV

intron_variant

-

dbSNP

17

56829148

-

C/T

SNV

intron_variant

-

dbSNP

17

56829202

-

G/C

SNV

intron_variant

-

dbSNP

17

56829213

-

T/G

SNV

intron_variant

-

dbSNP

17

56829225

-

G/A

SNV

intron_variant

-

dbSNP

17

56829273

-

T/C

SNV

intron_variant

-

dbSNP

17

56829285

-

A/G

SNV

intron_variant

-

dbSNP

17

56829295

-

-/A

INS

intron_variant

-

dbSNP

17

56829384

-

AAG/-

DEL

intron_variant

-

dbSNP

Results per Page: 10

Export as CSV

Export as VCF

Imagen 36. Búsqueda para el gen DGKE

En el caso de los cuatro genes de la ruta de señalización de p38, de todos se encontraron variantes downstream, upstream y no codificantes (imagen 37-40). Es importante resaltar que para el gen HOXA3 se encontró una variante que tiene una severidad mayor en la sustitución a nivel de proteína debido a un SNV asociado a una mutación sin sentido (imagen 39, en amarillo). Consideramos importante poder evaluar la severidad de las variantes encontradas así no estes especificarte asociadas a la enfermedad aHUS.

Filter

Reset

Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh38

Position

Filter By:

Ensembl Gene Symbol/Accession

PECAM1

Annotation

Select Version:

VEP version 86 - Cache version 86

Variants found

Page 1 of 369

«

<

>

»

↺

↻

Chr

Position

Variant ID

Alleles

Class

Most Severe Consequence Type

Most Severe Protein Substitution Score

View

17

64314415

-

G/T

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

17

64314419

-

TTTTTATT/-

DEL

downstream_gene_variant

-

dbSNP

17

64314432

-

A/T

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

17

64314464

-

G/A

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

17

64314472

-

G/A

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

17

64314489

-

G/A

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

17

64314504

-

G/A

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

17

64314504

-

G/C

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

17

64314510

-

G/T

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

17

64314527

-

T/G

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

Results per Page: 10

Export as CSV

Export as VCF

Imagen 37. Búsqueda para el gen PECAM1

Variant Browser

Search the EVA variant warehouse using any combination of the filtering options on the left hand-side.

Search results can be exported in CSV format and individual variants can be further investigated using the in-depth Variant Data tabs found below the main results table.

Filter

Reset

Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh38

Position

Filter By:

Ensembl Gene Symbol/Accession

BMP4

Annotation

Consequence Type

Minor Allele Frequency

Variants found

Page 1 of 63

«

<

>

»

↺

↻

Chr

Position

Variant ID

Alleles

Class

Most Severe Consequence Type

Most Severe Protein Substitution Score

View

14

53944790

-

C/A

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

14

53944826

-

C/A

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

14

53944845

-

G/T

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

14

53944856

-

C/G

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

14

53944860

-

A/G

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

14

53944876

-

C/T

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

14

53944895

-

C/A

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

14

53944905

-

G/A

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

14

53944910

-

C/G

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

14

53944940

-

C/G

SNV

downstream_gene_variant

-

dbSNP

Results per Page: 10

Export as CSV

Export as VCF

Imagen 38. Búsqueda para el gen BMP4

Variant Browser

Search the EVA variant warehouse using any combination of the filtering options on the left hand-side. Search results can be exported in CSV format and individual variants can be further investigated using the in-depth Variant Data tabs found below the main results table.

Filter

Reset

Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh38

Position

Filter By:

Ensembl Gene Symbol/Accession

HOXA3

Annotation

Consequence Type

Minor Allele Frequency

Variants found

« < Page 1 of 79 > »

Variants 1 - 10 of 786

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score	PolyPhen2	Sift	View
7	27101302	-	TC/-	DEL	frameshift_variant	-	-	-	View
7	27101439	-	C/A	SNV	missense_variant	0.713	0.01	-	View
7	27101484	-	ACAAGAGACACA..	DEL	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	-	View
7	27101699	-	C/G	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	-	View
7	27101769	-	C/G	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	-	View
7	27101802	-	A/-	DEL	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	-	View
7	27101860	-	A/T	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	-	View
7	27101869	-	G/C	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	-	View
7	27101922	-	C/A	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	-	View
7	27101930	-	C/-	DEL	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	-	View

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF

Imagen 39. Búsqueda para el gen HOXA3

Variant Browser

Search the EVA variant warehouse using any combination of the filtering options on the left hand-side. Search results can be exported in CSV format and individual variants can be further investigated using the in-depth Variant Data tabs found below the main results table.

Filter

Reset

Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh38

Position

Filter By:

Ensembl Gene Symbol/Accession

CDH5

Annotation

Consequence Type

Minor Allele Frequency

Variants found

« < Page 1 of 143 > »

Variants 1 - 10 of 1422

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score	PolyPhen2	Sift	View
16	66361641	-	G/T	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	View
16	66361655	-	T/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	View
16	66361677	-	AGA/-	DEL	upstream_gene_variant	-	-	-	View
16	66361685	-	G/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	View
16	66361725	-	G/A	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	View
16	66361726	-	G/T	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	View
16	66361747	-	G/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	View
16	66361783	-	G/A	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	View
16	66361795	-	C/T	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	View
16	66361808	-	C/T	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	View

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF

Imagen 40. Búsqueda para el gen CDH5

Referencias

- Rodríguez de Córdoba, S., & Montes, T. (2011). *Síndrome hemolítico urémico atípico*. 2(1), 58–65. <https://doi.org/10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Mar.10907>
- National Organization for Rare Diseases. “Atypical Hemolytic Uremic Syndrome - NORD (National Organization for Rare Disorders).” NORD (National Organization for Rare Disorders), NORD, 2019, rarediseases.org/rare-diseases/atypical-hemolytic-uremic-syndrome/.
- Schieven, G. L. (2005). The biology of p38 kinase: a central role in inflammation. *Current topics in medicinal chemistry*, 5(10), 921–928.
- Noris et al. Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. 2007 Nov 16 [Updated 2021 Sep 23]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1367/>
- Yan, K., et al. (2020). Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clinical Epidemiology*, 12:295–305, <https://doi.org/10.2147/clep.s245642>.
- Yerigeri, K., et al. (2023). Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: Genetic Basis, Clinical Manifestations, and a Multidisciplinary Approach to Management. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 16:2233–2249, <https://doi.org/10.2147/JMDH.S245620>.
- Zhou, D., Tan, Y., Liu, X., Tang, L., Wang, H., Shen, J., Wang, W., Zhuang, L., Tao, J., Su, J., Gong, T., Liu, X., Liang, P., Yu, F., & Zhao, M. (2021). Patient-specific iPSC-derived endothelial cells reveal aberrant p38 MAPK signaling in atypical hemolytic uremic syndrome. *Stem Cell Reports*, 16(9), 2305–2319. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.07.011>
- Asih, P. R., Prikas, E., Stefanoska, K., Tan, A. R., Ahel, H. I., & Ittner, A. (2020). Functions of p38 MAP kinases in the central nervous system. *Frontiers in molecular neuroscience*, 13, 570586.
- ZARUBIN, T., HAN, J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. *Cell Res* 15, 11–18 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290257>