

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), bajas plaquetas (trombocitopenia) 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.

Adicionalmente, 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.

Pregunta de Investigación

- Para aquellos pacientes donde no se ha identificado la variante genética, ¿podría utilizarse una mirada más amplia a la ruta señalización p38 para así poder identificar relaciones con los genes de la enfermedad y cual podría ser una implicación para el tratamiento de estos pacientes?

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.

ENSEMBL

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.

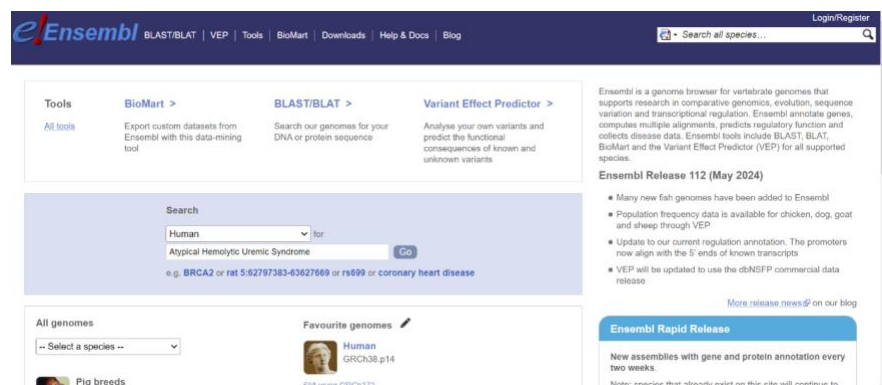


Imagen 1. Búsqueda de “Atypical hemolytic uremic syndrome” en humanos en la plataforma Ensembl.

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)”.

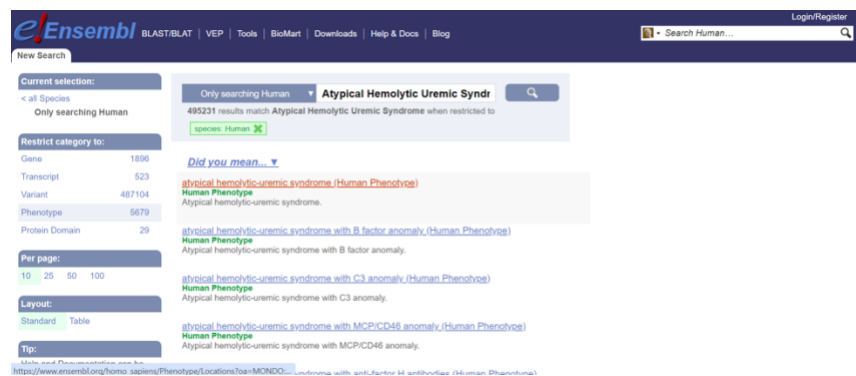


Imagen 2. Resultados de la búsqueda en Ensembl.

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.

Name(s)	Type	Genomic location (strand)	Reported gene(s)	Phenotype/Disease/Trait	Annotation source	Submitter	External reference	Supporting evidence
rs553471643	Variant	1:196740782 (+)	CFH	Atypical hemolytic-uremic syndrome	ClinVar	-	-	-
rs72842444	Variant	HSCHR6_MHC_SSTO_C10T1-31938315 (+)	CFB, C2	Atypical hemolytic-uremic syndrome	ClinVar	-	-	-
rs200837114	Variant	HSCHR6_MHC_COX_C10T1-31938315 (+)	CFB	Atypical hemolytic-uremic syndrome	ClinVar	-	-	-
rs201808170	Variant	HSCHR6_MHC_MANN_C10T1-31984554 (+)	CFB, C2	Atypical hemolytic-uremic syndrome	ClinVar	-	-	-
rs117095000	Variant	HSCHR6_MHC_DBB_C10T1-31930229 (+)	C2, CFB	Atypical hemolytic-uremic syndrome	ClinVar	-	-	-
rs125010329	Variant	4:109749303 (+)	CFI	Atypical hemolytic-uremic syndrome	ClinVar	-	-	-

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.

Phenotype, disease and trait	Source(s)	Mapped terms	Ontology Accessions	External reference	Clinical significance	Reported gene(s)	Associated allele
Atypical hemolytic-uremic syndrome	ClinVar [GeneReviews L.]	-	Disorder:22349	-	?	CFH	G
BALAL LAMINAR DISORDER	ClinVar [Fulgent Genetics, Fx.]	-	CFH:1811554P	-	?	CFH	G
ClinVar: phenotype not specified	ClinVar [Fulgent]	-	-	-	?	CFH	G

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

Phenotype, disease and trait	Source(s)	Mapped terms	Ontology Accessions	External reference	Clinical significance	Reported gene(s)	Associated allele
Age-related macular degeneration	ClinVar [Fulgent Genetics, Fx.]	age-related macular degeneration	GO:0002956	-	?	C3	T
Atypical hemolytic-uremic syndrome	ClinVar [GeneReviews L.]	-	Disorder:22349	-	?	C3	T
ClinVar: phenotype not specified	ClinVar [Fulgent]	-	-	-	?	C3	T

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

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.

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

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 6
 GeneTree 1

Per page:
 10 25 50 100

Layout:
 Standard Table

Tip:
 You can choose which results appear near the top of your search by updating your favourite species.

Only searching Human **HOXA3**

9 results match HOXA3 when restricted to species: Human

HOXA3 (Human Gene)
ENS00000105997 7:27106184-27152583-1
 Homeobox A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5104]
 HOMEBOX A3; **HOXA3** [*142954] (MIM gene record; description: HOMEBOX A3; **HOXA3**; HOMEBOX 1E; HOX1E;;Hox-1.5, MOUSE, HOMOLOG OF.) is an external reference matched to Gene ENS00000105997
 Variant table • Phenotypes • Location • External Refs • Regulation • Orthologues • Gene tree

HOXA3-206 (Human Transcript)
ENS00000612286 7:27107010-27152583-1
 Homeobox A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5104]
 Location • External Refs • cDNA seq • Exons • Variant table • Protein seq • Population • Protein summary

HOXA3-202 (Human Transcript)
ENS00000396352 7:27106184-27119595-1
 Homeobox A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5104]
 Location • External Refs • cDNA seq • Exons • Variant table • Protein seq • Population • Protein summary

HOXA3-201 (Human Transcript)
ENS00000317201 7:27107012-27140221-1
 Homeobox A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5104]
 Location • External Refs • cDNA seq • Exons • Variant table • Protein seq • Population • Protein summary

Imagen 9. Resultados de la búsqueda en Ensembl.

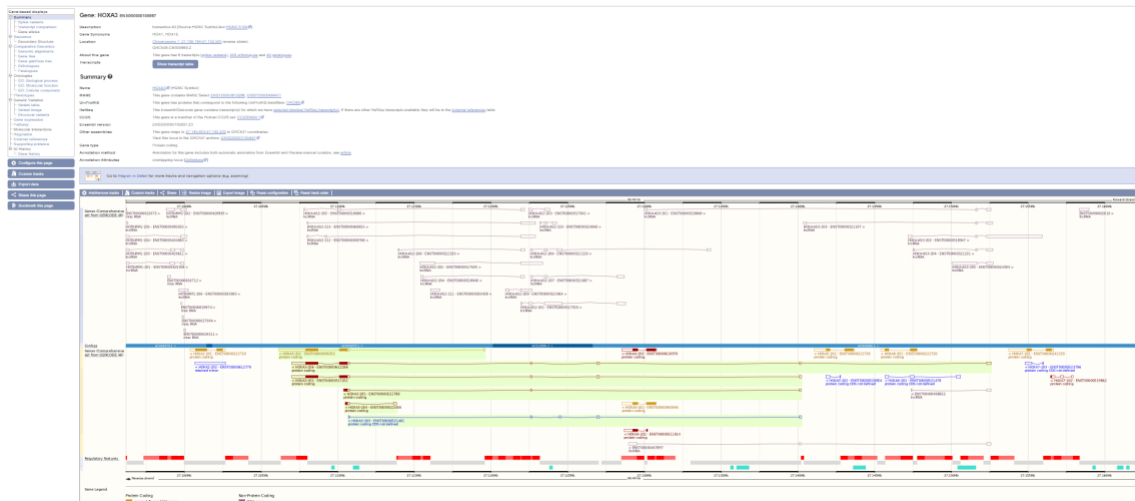


Imagen 10. Resultado gen HOXA3.

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 14:53951423-53951880-1
 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)
ENST00000568489 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)
ENST00000568961 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)
ENST00000568984 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)
ENST00000569027 14:53952706-53953444-4

Imagen 11 . Resultados de la búsqueda en Ensembl.



Imagen 12. 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 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 17:84319415-84390860-1
 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.

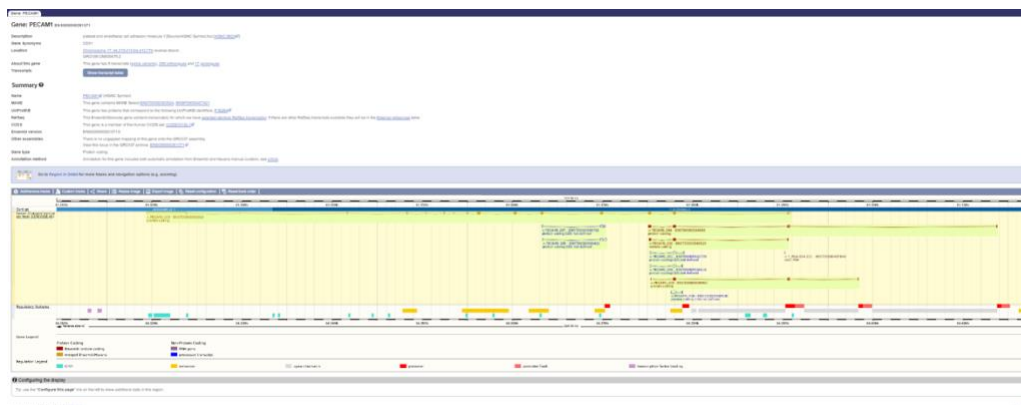


Imagen 14. Resultado gen PECAM1.

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 T6:66366690-66404784:1
 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 T6:663666715-66404767:1
 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 T6:66366691-66404784:1
 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.

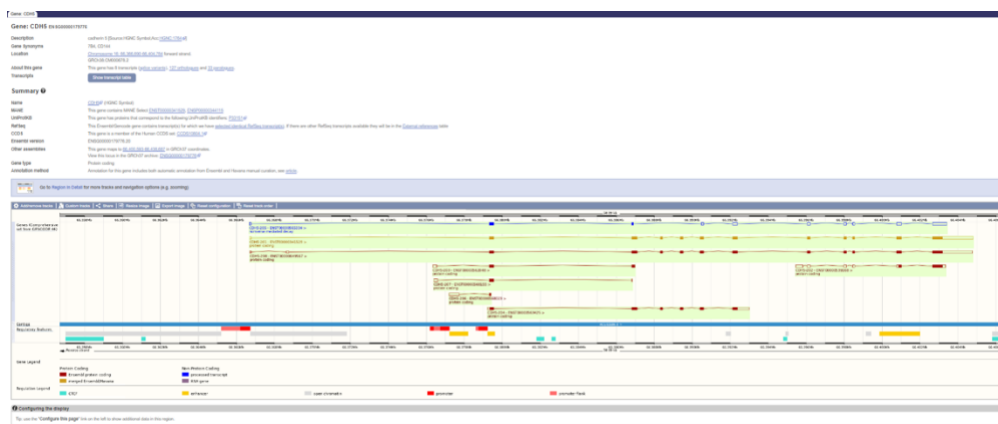


Imagen 16. Resultado gen CDH5.

ENA

En la Plataforma ENA se buscó la enfermedad elegida:

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 and functionality with links to more detailed documentation.

Search term:

Uses EBI Search to perform a free text search across ENA data.

Free Text Search

Advanced Search

Cross References

Sequence Similarity Search

Sequence Version Archive

Imagen. Búsqueda “Atypical hemolytic uremic syndrome” en la plataforma ENA
 Aquí se obtuvo la siguiente información, en donde se observa que 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](#).

Search term:

Search results for **Atypical hemolytic uremic syndrome**

<ul style="list-style-type: none"> Study (2) Project (4) 	Study View all 2 results.	
	SRP223305	Patient-specific iPSC-derived endothelial cells reveal aberrant p38 MAPK signaling in atypical hemolytic uremic syndrome
	Project View all 4 results.	
	PRJNA563529	Patient-specific iPSC-derived endothelial cells reveal aberrant p38 MAPK signaling in atypical hemolytic uremic syndrome

Imagen. Resultados búsqueda 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) autoantibody-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 serums exacerbated endothelial dysfunctions, leading to cell apoptosis in iPSC-ECs, whereas anti-CFH autoantibodies 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 autoantibody-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

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

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

Imagen. 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. 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. Entrada en EuropePMC del proyecto PRJNA563529

Al realizar la revisión del artículo, los autores descubrieron que la cascada de señalización p38 está relacionada con la manifestación del síndrome seleccionado en su paciente. En la revisión realizada previamente no se había nombrado esta ruta.

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/.

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>