

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 (Schieven, 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) (Schieven, 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 proinflamatorios como la IL-1B, TNF-a, 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 actualizará 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.

En la barra superior, se muestra el logo de Ensembl y los enlaces BLAST/BLAT, VEP, Tools, BioMart, Downloads, Help & Docs, y Blog. La barra de búsqueda central dice "Search all species..." y tiene un campo "Search" con "Human" seleccionado y "Atypical Hemolytic Uremic Syndrome" ingresado. Debajo de la barra de búsqueda, hay una sección "Favourite genomes" que incluye "Human (GRCh38.p14)" y "Pig breeds". A la derecha, se muestra la "Ensembl Release 112 (May 2024)" con una lista de novedades.

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)”.

En la barra superior, se muestra el logo de Ensembl y los enlaces BLAST/BLAT, VEP, Tools, BioMart, Downloads, Help & Docs, y Blog. La barra de búsqueda central dice "Search Human..." y tiene "Only searching Human" seleccionado. El resultado de la búsqueda es "495231 results match Atypical Hemolytic Uremic Syndrome when restricted to species: Human". Los resultados incluyen categorías como Gene, Transcript, Variant, Phenotype, Protein Domain y Per page. Los resultados de los fenotipos incluyen "atypical hemolytic-uremic syndrome / Human Phenotype" y "Atypical hemolytic-uremic syndrome with B factor anomaly / 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.

En la barra superior, se muestra el logo de Ensembl y los enlaces BLAST/BLAT, VEP, Tools, BioMart, Downloads, Help & Docs, y Blog. La barra de búsqueda central dice "Search Human..." y tiene "Human (GRCh38.p14)" seleccionado. La sección principal muestra "Loci associated with atypical hemolytic-uremic syndrome (MONDO:0016244)". Los resultados se filtran por "Feature type: All", "Annotation source: All" y "Phenotype/Disease/Trait: All". La tabla de resultados incluye columnas para Name(s), Type, Genomic location, Reported gene(s), Phenotype/Disease/Trait, Annotation source, Submitter, External reference y Supporting evidence.

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), y 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.

The screenshot shows the Ensembl Variant View for rs553471643 in the CFH gene. The top navigation bar includes links for BLAST, VCF, Tools, DataMart, Downloads, Help & Docs, and Blog. The main content area displays the variant details: rs553471643 SNP, located at 1:196,740,303-1:196,740,306. It highlights "Most severe consequence" as "missense variant" with "See all predicted consequences". Below this, there are sections for "Phenotype data" and "Significant associations". The "Phenotype data" table lists diseases like "Acute hemolytic uremic syndrome" and "Disease-associated variants" such as "C3G". The "Significant associations" table shows associations with genes like "C3", "CFI", and "DGKE". A "Genes in this region" section is also present.

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

The screenshot shows the Ensembl Variant View for rs777904423 in the C3 gene. The top navigation bar is identical to the previous screenshot. The variant details show rs777904423 SNP, located at 1:62,006,217-1:62,006,217. It highlights "Most severe consequence" as "missense variant" with "See all predicted consequences". The "Phenotype data" table lists diseases like "Age-related macular degeneration" and "Disease-associated variants" such as "C3G". The "Significant associations" table shows associations with genes like "CFH", "CFI", and "DGKE". A "Genes in this region" section is also present.

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

The screenshot shows the Ensembl Variant View for rs41278047 in the CFI gene. The top navigation bar is identical. The variant details show rs41278047 SNP, located at 1:196,740,307-1:196,740,307. It highlights "Most severe consequence" as "missense variant" with "See all predicted consequences". The "Phenotype data" table lists diseases like "Disease-associated variants" and "Disease-associated variants with known protein". The "Significant associations" table shows associations with genes like "CFH", "CFI", and "DGKE". A "Genes in this region" section is also present.

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

Human (GRCh38.p14) ▾

rs144812066 SNP

Variant details ▾ Explore this variant ▾

- Genes and regulation
- Planning resources
- Conservation
- Phenotype data
- Linkage disequilibrium
- Proteins contact
- Citations
- 3D Protein viewer

Configure this page ▾

Custom tracks ▾

Export data ▾

Show this page ▾

Bookmark this page ▾

Genotyping chips

Original source

About this variant

Phenotype Data ▾

A unique location can not be determined for this variant

You must select a location from the panel above to see this information

A unique location can not be determined for this variant

You must select a location from the panel above to see this information

This variant maps to 7 genomic locations. Please select a location in the box above.

Select a location: None selected ▾

Aliases

Evidence status ⓘ

Clinical significance ⓘ

Synonyms

AK035

This variant maps to 7 genomic locations. Please select a location in the box above.

?

This variant has 3 synonyms: [HSA_110](#) ⓘ
• [ENSG00000272649](#) ⓘ
• [MIM_20200505749](#) ⓘ
• [RefSeq_200505749](#) ⓘ

Export data ⓘ

This variant has assays on: [Human_BromoChip](#), [Human_ConeCrome12](#), [Variants \(including SNPs and indels\) imported from dbSNP \(release 198\)](#) ⓘ | [View in dbSNP](#) ⓘ

This variant has [204 variants](#) overlaps, is associated with [30 phenotypes](#) and is mentioned in [14 citations](#).

Ensembl release 112 - May 2024 © [ENSL-G3](#)

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 fosfatidilinos 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.

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.

HOXA3 (Human Gene)
ENSG00000105997 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;HOX1.5; MOUSE; HOMOLOG OF;) is an external reference matched
 to Gene ENSG00000105997
[Variant table](#) • [Phenotypes](#) • [Location](#) • [External Refs.](#) • [Regulation](#) • [Orthologues](#) • [Gene tree](#)

HOXA3-206 (Human Transcript)
ENST00000612286 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)
ENST00000396352 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)
ENST00000317201 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.

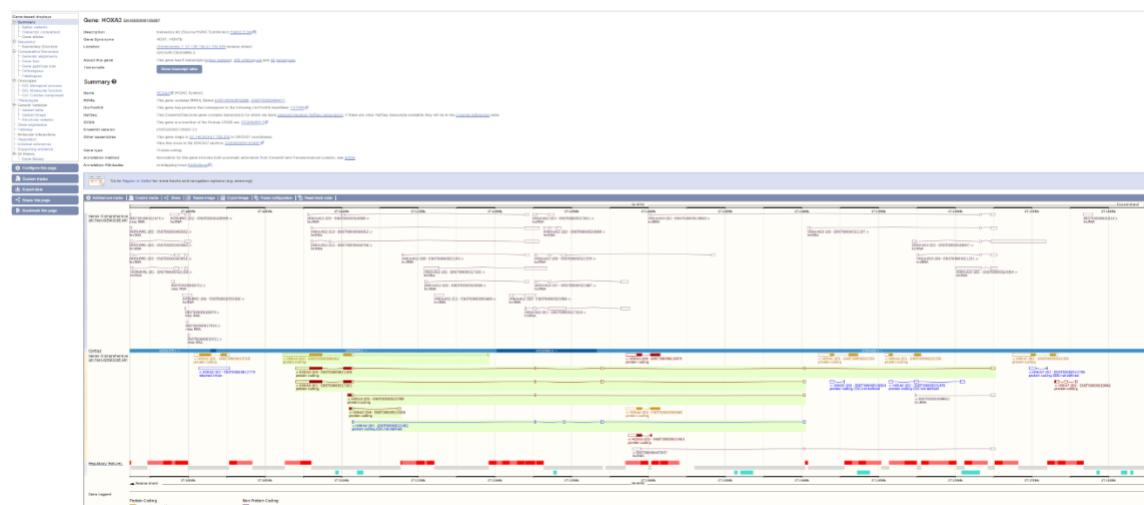


Imagen 10. Resultado gen HOXA3.

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**; BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 4B; BMP2B; BMP2B1;
an external reference matched to gene ENSG00000125378
Variant table • Phenotypes • Location • External Refs. • Regulation • Orthologues • Gene tree

BMP4-209 (Human Transcript)
ENST00000609748 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 14:53949735-53956825-1
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 14:53955456-53956648-1
Bone morphogenetic protein 4 [Source HGNC Symbol;Acc:HGNC:1071].
Location • External Refs. • cDNA seq. • Exons • Variant table • Population

BMP4-204 (Human Transcript)
ENST00000558981 14:53950562-53952147-1
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)
ENST00000558987 14:53950562-53952147-1

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.

PECAM1 (Human Gene)
ENSG00000261371 17:64319415-64413776.-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 17:64319415-64390860.-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)
ENST00000564481 17:64379515-64413776.-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)
ENST00000568422 17:64363445-64370415.-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)
ENST00000565618 17:64375185-64378867.-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)
ENST00000583702 17:64363285-64370245.-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.

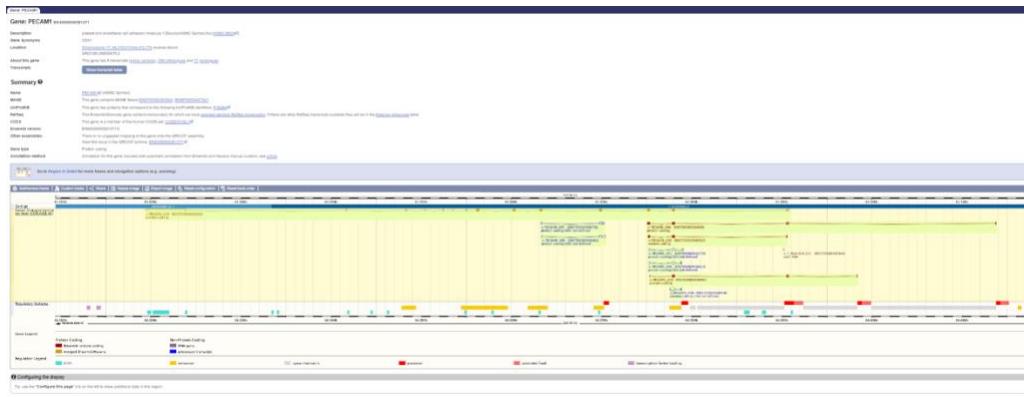


Imagen 14. Resultado gen PECAM1.

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

[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 16:66366715-66404767:1
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

[CDH5-205 \(Human Transcript\)](#)

Imagen 15. Resultados de la búsqueda en Ensembl.

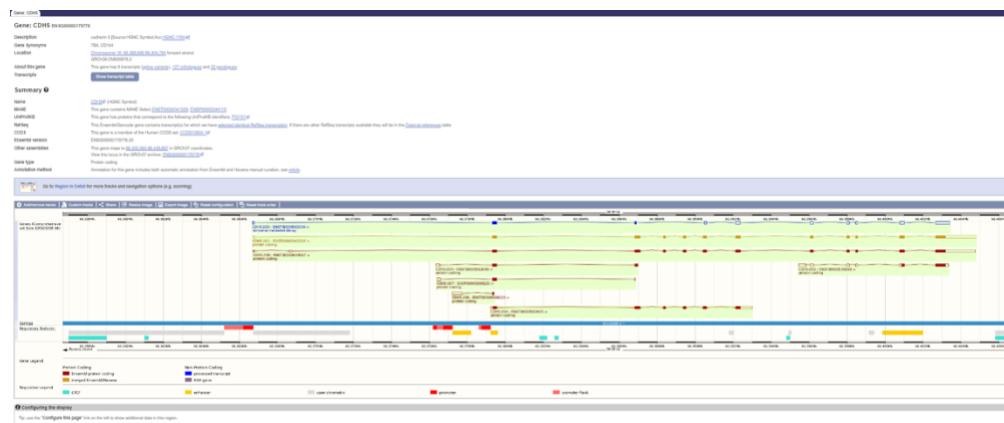


Imagen 16. Resultado gen CDH5.

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 clásica 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 desequilibrio de ligamiento es baja, por la distancia genética mostrada en los mapas genéticos, y el bajo reporte. 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.

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

Human (GRCh38.p14) ▾ Gene: CDH5

Gene-based displays

Summary

- Splice variants
- Transcript variants
- Gene alleles
- Sequence

Comparative Genomics

- Comparative Genomics
- Genomic alignments
- Conservation
- Gene panmixia
- Orthologues
- Proteomes

Ontologies

- GO: Cellular component
- GO: Molecular function
- GO: Biological process

Phenotypes

Gene expression

- Variant table
- Variant image
- Structural variants
- Gene expression
- Pathway

Molecular interactions

- External references
- Supporting evidence
- ID Help
- Gene history

Configure this page

Custom tracks

Export data

Share this page

Bookmark this page

Gene: **CDH5** ENSG00000179776

Description: cadherin 5 [Source:HGNC Symbol:Acc HGNC:1764]

Gene Synonyms: TBF4, CDH5

Location: Chromosome 16: 66,268,690-66,404,764 forward strand. GRCh38 CM0000768.2

About this gene: This gene has 8 transcripts (splice variants), 127 orthologues and 33 paralogues.

Transcripts: Hide transcript table

Show/hide columns (1 hidden)	Transcript ID	Name	bp	Protein	Biotype	CCDS	UniProt Match	RefSeq Match	Flags	MANE Selected	Ensembl Canonical	GENCODE basic	APPRIS P1	TSL_1
	ENST00000341516.1	CDH5-201	4057	78aa	Protein coding	CCDS18804P	P33151_1#	NM_001795_54P	-	-	-	GENCODE basic	APPRIS_P1	TSL_1
	ENST00000341517.1	CDH5-206	4126	78aa	Protein coding	CCDS18804P	P33151_1#	-	-	-	-	GENCODE basic	APPRIS_P1	TSL_1
	ENST00000383252.1	CDH5-204	1932	45aa	Protein coding	-	D1_L2#	-	-	-	-	GENCODE basic	TSL_5	
	ENST00000391981.1	CDH5-202	1672	27aa	Protein coding	-	B4DTZ2#	-	-	-	-	GENCODE basic	TSL_2	
	ENST00000362048.1	CDH5-203	615	13aa	Protein coding	-	H3BP01#	-	-	-	-	TSL_3	CDS 3' incomplete	
	ENST00000360823.1	CDH5-206	591	17aa	Protein coding	-	H3BQ2#	-	-	-	-	TSL_4	CDS 3' incomplete	
	ENST00000360155.1	CDH5-207	459	78aa	Protein coding	-	H3BSB4#	-	-	-	-	TSL_5	CDS 3' incomplete	
	ENST00000365334.1	CDH5-205	2138	110aa	Nonsense mediated decay	-	H3BR11#	-	-	-	-	TSL_5		

Summary ⓘ

Name: **CDH5** (HGNC Symbol)

This gene contains MANE Select [ENST00000341529](#), [ENSP00000344115](#)

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

This Ensembl/Gene code contains transcripts for which we have [selected identical RefSeq transcripts](#). If there are other RefSeq transcripts available they will be in the [External references](#) table

This gene is a member of the Human CCDS set [CCDS10004](#)#P

Ensembl version: ENSG00000179776.20

Other assemblies: This gene maps to [66,404,593-66,438,687](#) in GRCh37 coordinates. View this locus in the GRCA37 archive: [ENSG00000179776](#)#P

Gene type: Protein coding

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

Go to Region In Detail for more tracks and navigation options (e.g. zooming)

Imagen 17. Resumen del gen.

Imagen 18. External references.

Imagen 19. Resultados NCBI.

Asimismo, por medio de Ensembl, se pudo llegar a interacciones entre los genes. Por ejemplo, se encontró una interacción entre el gen CFH, que es uno de los más predominantes en la enfermedad con C3. Esta consiste en una interacción entre CFH y CFI, que permite que CFI degrade a C3b, evitando una activación desregulada del complemento. Por lo tanto, si hay una mutación en alguno de estos genes (CFH, CFI), podría verse afectado el sistema complemento.

ENA

En la Plataforma ENA se buscó la enfermedad elegida:



The screenshot shows the ENA (European Nucleotide Archive) search interface. At the top, there's a navigation bar with links for Home, Submit, Search, Rulespace, About, and Support. On the right side of the header, there are search fields: one for text search terms (with examples like 'histone', 'BN0000965'), one for a project ID ('PRJEB12648'), and a 'View' button. Below the header, a section titled 'Searching ENA' explains how data can be searched interactively and programmatically. It features a search form with a 'Search term' field containing 'Atypical hemolytic uremic syndrome', a 'Search' button, and a note that it uses EBI Search to perform a free text search across ENA data. Below this are five teal-colored buttons labeled 'Free Text Search', 'Advanced Search', 'Cross References', 'Sequence Similarity Search', and 'Sequence Version Archive', each with its respective icon.

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 search results for 'Atypical hemolytic uremic syndrome'. It starts with a search bar containing the query. Below it, a heading says 'Search results for Atypical hemolytic uremic syndrome'. There are two main sections: 'Study' and 'Project'. The 'Study' section has a link to 'View all 2 results.' and a result for 'SRP223305' with the description: 'Patient-specific iPSC-derived endothelial cells reveal aberrant p38 MAPK signaling in atypical hemolytic uremic syndrome'. The 'Project' section has a link to 'View all 4 results.' and a result for 'PRJNA563529' with the same description. Both results are identical.

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) 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 sera 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

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

Organism:	Homo sapiens (human)
Secondary Study Accession:	SRP22305
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.

The screenshot shows the Europe PMC website interface. At the top, there is a navigation bar with links for 'About', 'Tools', 'Developers', and 'Help'. Below the navigation bar is a search bar with the placeholder text 'Search life-sciences literature (44.690.766 articles, preprints and more)'. Underneath the search bar is a link to 'Advanced search | Try the new Advanced search!'. The main content area displays a research article summary. On the left, there is a sidebar with various links: 'Abstract', 'Figures (8)', 'Free full text ▾', 'Introduction', 'Results', 'Discussion', 'Experimental procedures', 'Author contributions', 'Conflicts of interests', 'Acknowledgments', 'Notes', 'Footnotes', 'Supplemental information', and 'References (54)'. The main title of the article is 'Patient-specific iPSC-derived endothelial cells reveal aberrant p38 MAPK signaling in atypical hemolytic uremic syndrome.' Below the title, the authors' names are listed: Zhou D¹, Tan Y², Liu X², Tang L¹ (with a green circular icon), Wang H³, Shen J¹, Wang W⁴, Zhuang L⁵, Tao J², Su J¹, Gong T⁶, Liu X⁷ (with a grey circular icon), Liang P¹ (with a green circular icon), Yu F⁸ (with a grey circular icon), Zhao M⁹. To the right of the authors' names is a section titled 'Author information ▾' which includes the journal 'Stem Cell Reports', the publication date '12 Aug 2021', the volume '16(9):2305-2319', the DOI 'https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.07.011', the PMID '34388364', and the PMCID 'PMC8452517'. Below this information is a blue button labeled 'Free full text in Europe PMC'. Further down, there is a 'Share this article' button followed by icons for email, Twitter, LinkedIn, and Facebook. The abstract of the article is partially visible below the share button.

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 regulación incorrecta de la ruta p38 podría estar relacionada la sintomatología de la enfermedad, 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)

Date published

1-25 of 125 results

Sort by: Relevance Times cited Date[1](#) [2](#) [3](#) [Next ...](#)**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 2023

conflict 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 Create alert Export citations Subscribe to RSS

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 2023

conflict 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 2021

j.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 cómo conceptos clase “**Atypical Hemolytic Uremic Syndrome**” y **p38 pathway**. Se entiende que en algunos casos no son keywords pero para los artículos relacionados a la enfermedad y a la ruta metabólica si aparecen como keywords. Sin embargo, no se obtuvo resultados:



Search life-sciences literature (44.758.092 articles, preprints and more)

(KEYWORD:"Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, P38 pathway")

[Advanced search](#)Free full text access [?](#)

- Full text in Europe PMC (0)
- Link to free full text (0)

 There are no citations matching your query.Type [?](#)

- Research articles (0)
- Review articles (0)
- Preprints (0)
- Books & documents (0)

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:

The screenshot shows the Europe PMC search interface. The search query "DGKE AND PECAM1 AND (INTRO:"linkage disequilibrium" OR DISCUSS:"linkage disequilibrium")" yields 44,777,754 articles. A message indicates "There are no citations matching your query." On the left, filters for "Free full text access", "Type" (Research articles, Review articles, Preprints, Books & documents), and "Date published" are available. On the right, links for "Export citations" and "Subscribe to RSS" are present.

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:

The screenshot shows the Europe PMC search interface. The search query "atypical hemolytic uremic syndrome AND (INTRO:"linkage disequilibrium" OR DISCUSS:"linkage disequilibrium")" yields 7 results. The first result is titled "Assessment of interleukin-10 promoter variant (-1082A/G) and cytokine production in patients with hemolytic uremic syndrome." It includes details such as authors (Mongelos MA, Sosa FN, Pineda GE, Fiorentino G, Santiago A, Abelleyro MM, Rossetti LC, Exeni R, De Brasi CD, Palermo MS, Ramos MV), journal (Front Pediatr, 11:1210158, 23 Jun 2023), and PMID (37425258). A link to "Free full text in Europe PMC" is provided. Other results are listed below.

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
- Adansonia 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.

The screenshot shows a search interface with a left sidebar for filtering and a main area titled "Studies found".

- Filter:**
 - Variant Type:** Radio buttons for "Short Genetic Variants (<50bp)" (selected) and "Structural Variants (>50bp)".
 - Text Search:** Input field containing "p38".
 - Genome:** Input field containing "p38".
 - Type:** Input field containing "p38".
- Studies found:** A table header is shown with columns: "Page", "1 of 9", and navigation icons. Below it, a message says "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 transcriptos 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 diferentes variantes 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)

The screenshot shows a table of variant results for the CFH gene. The table has the following columns:

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	Most Severe Protein Substitution Score		View
							Sift	dbSNP	
1	196646940	-	C/-	DEL	upstream_gene_variant	-	-	-	
1	196646942	-	G/A	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	
1	196647004	-	G/A	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	
1	196647011	-	C/T	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	
1	196647020	-	G/A	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	
1	196647121	-	T/-	DEL	upstream_gene_variant	-	-	-	
1	196647139	-	A/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	
1	196647198	-	T/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	
1	196647331	-	T/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	
1	196647422	-	T/C	SNV	upstream_gene_variant	-	-	-	

At the bottom, there are buttons for "Results per Page: 10", "Export as CSV", and "Export as VCF beta".

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

Variants found								
								Variants 1 - 10 of 2663
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	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

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 » » ⌂

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 beta

Imagen 31. Resultados de la búsqueda para el gen THBS

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

New Search Jobs ▾

Restrict category to:

Gene 1490
Transcript 1049
Variant 6
GeneTree 861
GenomicAlignment 1205
ProbeFeature 65

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)
[ENSG00000228445](#) 6:16913254-16924573:1
THBS2 antisense RNA 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC-56059].
Variant table • Phenotypes • Location • External Refs. • Regulation • Gene tree

Restrict species to:

Human 98
Mouse 384
Zebrafish 24
Abingdon island giant tortoise 6
African green monkey 13
African ostrich 5
... 241 more species ...

Best gene match

Human Gene Human 
THBS3-AS1
Lncrna gene
HGNC Symbol; Acc:HGNC-40582

THBS3 antisense RNA 1

Suggestions

thas thes this thus thbs1a thbs2a thbs3a thbs4a thbs5
thumbs thest thes2 these thbz this1 those thost th2a tha
tha1 them than thap that thaw the the1 thea theg them
then their that they thi thi1 thi2 thi3 thi4 thi5 thi6 thi7 thi
thf thi thi1 thi2 thi3 them thin

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](#) 15:39588037-39588862:1
THBS1 antisense RNA 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC-55224].

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

Filter

Variants found

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	Sift	View
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 beta](#)

Variant Data

Imagen 33. Búsqueda para el gen C3.

Filter

Variants found

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	Sift	View
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 beta](#)

Imagen 34. Búsqueda para el gen CFB.

Filter

Variants found

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

Results per Page: 10 [Export as CSV](#) [Export as VCF beta](#)

Imagen 35. Búsqueda para el gen MCP

Filter

Variants found

Page 1 of 163

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	Most Severe Protein Substitution Score			View
							Sift	dbSNP		
17	56829140	-	G/T	SNV	intron_variant	-	-	-		
17	56829145	-	G/A	SNV	intron_variant	-	-	-		
17	56829148	-	C/T	SNV	intron_variant	-	-	-		
17	56829202	-	G/C	SNV	intron_variant	-	-	-		
17	56829213	-	T/G	SNV	intron_variant	-	-	-		
17	56829225	-	G/A	SNV	intron_variant	-	-	-		
17	56829273	-	T/C	SNV	intron_variant	-	-	-		
17	56829285	-	A/G	SNV	intron_variant	-	-	-		
17	56829295	-	~A	INS	intron_variant	-	-	-		
17	56829384	-	AAG/-	DEL	intron_variant	-	-	-		

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF beta Variants 1 - 10 of 1625

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 estén especificamente asociadas a la enfermedad aHUS.

Filter

Variants found

Page 1 of 369

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	Most Severe Protein Substitution Score			View
							Sift	dbSNP		
17	64314415	-	G/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
17	64314419	-	TTTTTATT/-	DEL	downstream_gene_variant	-	-	-		
17	64314432	-	A/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
17	64314464	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
17	64314472	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
17	64314489	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
17	64314504	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
17	64314504	-	G/C	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
17	64314510	-	G/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
17	64314527	-	T/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF beta Variants 1 - 10 of 3681

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

Variants found

Page 1 of 63

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	Most Severe Protein Substitution Score			View
							Sift	dbSNP		
14	53944790	-	C/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
14	53944826	-	C/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
14	53944845	-	G/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
14	53944856	-	C/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
14	53944860	-	A/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
14	53944876	-	C/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
14	53944895	-	C/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
14	53944905	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
14	53944910	-	C/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		
14	53944940	-	C/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-		

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF beta Variants 1 - 10 of 630

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.

The screenshot shows the Variant Browser interface with the following details:

- Filter:** Set to "HOXA3".
- Results:** 786 variants found across 10 pages.
- Table Headers:** Chr, Position, Variant ID, Alleles, Class, Most Severe Consequence Type, Most Severe Protein Substitution Score (PolyPhen2 and Sift), and View.
- Table Data:** A sample of variants from page 1 is shown, including:
 - Row 1: Chr 7, Position 27101302, Variant ID TC/-, Alleles DEL, Consequence frameshift_variant, Score 0.713, Sift 0.01.
 - Row 2: Chr 7, Position 27101439, Variant ID C/A, Alleles SNV, Consequence missense_variant.
 - Row 3: Chr 7, Position 27101484, Variant ID ACAAGAGACACA..., Alleles DEL, Consequence non_coding_transcript_exon_variant.
 - Row 4: Chr 7, Position 27101699, Variant ID C/G, Alleles SNV, Consequence non_coding_transcript_exon_variant.
 - Row 5: Chr 7, Position 27101769, Variant ID C/G, Alleles SNV, Consequence non_coding_transcript_exon_variant.
 - Row 6: Chr 7, Position 27101802, Variant ID A/-, Alleles DEL, Consequence non_coding_transcript_exon_variant.
 - Row 7: Chr 7, Position 27101860, Variant ID A/T, Alleles SNV, Consequence non_coding_transcript_exon_variant.
 - Row 8: Chr 7, Position 27101869, Variant ID G/C, Alleles SNV, Consequence non_coding_transcript_exon_variant.
 - Row 9: Chr 7, Position 27101922, Variant ID C/A, Alleles SNV, Consequence non_coding_transcript_exon_variant.
 - Row 10: Chr 7, Position 27101930, Variant ID C/-, Alleles DEL, Consequence non_coding_transcript_exon_variant.
- Buttons:** 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.

The screenshot shows the Variant Browser interface with the following details:

- Filter:** Set to "CDH5".
- Results:** 1422 variants found across 10 pages.
- Table Headers:** Chr, Position, Variant ID, Alleles, Class, Most Severe Consequence Type, Most Severe Protein Substitution Score (PolyPhen2 and Sift), and View.
- Table Data:** A sample of variants from page 1 is shown, including:
 - Row 1: Chr 16, Position 66361641, Variant ID G/T, Alleles SNV, Consequence upstream_gene_variant.
 - Row 2: Chr 16, Position 66361655, Variant ID T/C, Alleles SNV, Consequence upstream_gene_variant.
 - Row 3: Chr 16, Position 66361677, Variant ID AGA/-, Alleles DEL, Consequence upstream_gene_variant.
 - Row 4: Chr 16, Position 66361685, Variant ID G/C, Alleles SNV, Consequence upstream_gene_variant.
 - Row 5: Chr 16, Position 66361725, Variant ID G/A, Alleles SNV, Consequence upstream_gene_variant.
 - Row 6: Chr 16, Position 66361726, Variant ID G/T, Alleles SNV, Consequence upstream_gene_variant.
 - Row 7: Chr 16, Position 66361747, Variant ID G/C, Alleles SNV, Consequence upstream_gene_variant.
 - Row 8: Chr 16, Position 66361783, Variant ID G/A, Alleles SNV, Consequence upstream_gene_variant.
 - Row 9: Chr 16, Position 66361795, Variant ID C/T, Alleles SNV, Consequence upstream_gene_variant.
 - Row 10: Chr 16, Position 66361808, Variant ID C/T, Alleles SNV, Consequence upstream_gene_variant.
- Buttons:** Results per Page (10), Export as CSV, Export as VCF.

Imagen 40. Búsqueda para el gen CDH5

Entrega 4

El nuevo enfoque del proyecto incluye evaluar la variabilidad sintomática. Para ellos, se enfocara en los genes *MAPK* de la ruta de señalización p38 y se utilizara una metodología en circulo, es decir, de ENA a Ensembl a Uniprot y luego de regreso, para buscar entender el efecto funcional de las variantes reportadas.

Adicionalmente, se seleccionó la proteína *MAPK14* para esta entrega, esto debido a la relación que tiene con la ruta p38, ya que actúa como un entronque que desencadena el resto de la ruta. Adicionalmente, revisando las bases de datos de UniProt, ENA y Expression Atlas, era la que as poseía información sobre la sintomatología, variantes y expresión diferencial en tejidos.

Expression Atlas

En el caso de la herramienta Expression Atlas no se logró realizar nuevas búsquedas debido a que la herramienta arrojaba el error evidenciado en la imagen 41.

The screenshot shows the Expression Atlas homepage. At the top left is the logo with a magnifying glass over a blue circle. Next to it is the text "Expression Atlas". Below that is the subtitle "Gene expression across species and biological conditions". To the right is a search bar with the placeholder "Query single cell expression" and a button "To Single Cell Expression Atlas". Below the search bar are several navigation links: Home, Browse experiments, Download, Release notes, FAQ, Help, Licence, About, and Support.

Error: 400

The Expression Atlas Solr server could not be reached.

[Go back to Expression Atlas home page.](#)

Imagen 41. Error evidenciado al usar la plataforma Expression Atlas.

Anteriormente se había logrado utilizar la herramienta para así ver si existía una relación de la sintomatología de la enfermedad (trombos, falla renal, etc.). En este caso, se utilizó únicamente la MAPK14 (o MKK6) debido a su relación con la ruta de señalización p38.

Realizando las búsquedas en Expression Atlas, se encontró que para sintomatologías hematológicas (especialmente) hay un aumento en la expresión de esta proteína a nivel general del organismo, sin embargo, otro estudio reportó que había subexpresión de esta misma. Lo que llevó a pensar que, independiente de si se sobre o sub regula esta proteína, existe una relación entre la expresión de esta y la sintomatología asociada. (Imagen 47)



Imagen 47. Resultados de Expression Atlas cuando se realizó la búsqueda de la *MAPK14*.

¿Qué patrones tienen a nivel de diferencias en órganos los estudios encontrados de forma más localizada?

Adicionalmente, se realizaron búsquedas en ClinVar, para ver si las variantes reportadas en UniProt para la proteína tenían un efecto positivo/negativo sobre el paciente. En estas búsquedas, se lograron encontrar 3 variantes que tenían un efecto positivo sobre el paciente (Imagen 48)

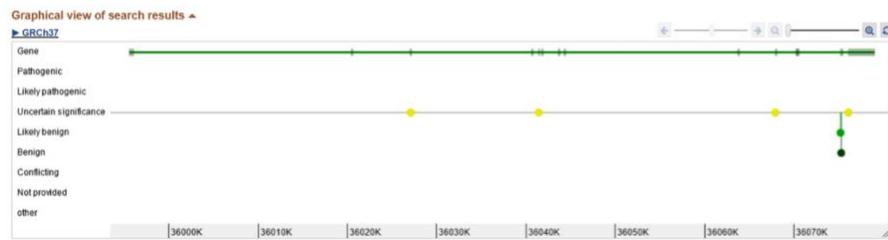


Imagen 48. Búsqueda de ClinVar de las variantes encontradas en UniProt

Esto, entonces, nos da una idea sobre el potencial poder de tratamiento de estas variantes, que de manera más general, será explorado en futuras entregas.

Uniprot

También, pueden seguir abordando Uniprot, le puede ayudar a encontrar más variantes que puedan relacionar.

Considerando las buscas de variantes de las MAPK, específicamente de la MAPK14 y lo encontrado en Expression Atlas, evidenciadas en la imagen 42, se logró identificar variantes sin sentido con un efecto en la estructura de la proteína teniendo en cuenta un valor mayor a 0.5 de PolyPhen2.

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	Most Severe Protein Substitution Score	
							Sift	PolyPhen2
6	36024540	-	G/C	SNV	missense_variant	0.737	0	
6	36024541	-	A/T	SNV	missense_variant	0.631	0.01	
6	36024753	-	C/A	SNV	missense_variant	0.98	0	
6	36052721	-	G/A	SNV	missense_variant	0.662	0.18	
6	36052776	-	C/T	SNV	missense_variant	1	0	
6	36075831	-	C/A	SNV	missense_variant	0.837	0.01	

Imagen 42. Variantes de MAPK14 con un valor de PolyPhen2 mayor a 0.5.

Después de encontrar estas variantes, se eligió la de mayor valor PolyPhen2, que es la variante en la posición 36052776 del cromosoma 6. Se buscó en Ensembl el gen para *Homo sapiens* y se logró determinar que la variante se encontraba en el exón 2 (imagen 43). Utilizando la sección Protein Summary de la herramienta Ensembl se observó que el exón codifica para el aminoácido 39 al 82 de la proteína que se genera y no hace parte del splicing alternativo de la proteína (imagen 44).

2	ENSE00003491453	36.052.699	36.052.828
---	-----------------	----------------------------	----------------------------

Imagen 43. Exón dos del gen *MAPK14* (ENSE00003491453).

Protein summary

Protein domains for ENSP00000229795.3



Imagen 44. Protein summary para el exón 2 del gen *MAPK14*.

En UniProt se revisó la secuencia de aminoácidos y se encontró que la variante causaba una mutación en la lisina 54. Además, se reporta que esta mutación causa un efecto en la autofosforilación de la MAPK, lo cual se relaciona con pérdida de la funcionalidad (Imagen 45). Asimismo, se reporta donde se encuentra estructuralmente la mutación y cómo esto afecta la funcionalidad

▶ Mutagenesis	34	Lowered kinase activity.  1 Publication
▶ Natural variant	VAR_042270 51	in a gastric adenocarcinoma sample; somatic mutation  1 Publication
▶ Mutagenesis	53	Loss of kinase activity.  1 Publication
▶ Mutagenesis	54	Impairs MAP2K6/MKK6-dependent autophosphorylation.  1 Publication
▶ Mutagenesis	69	Lowered kinase activity.  1 Publication

Imagen 45. Reporte de mutación en el aa54 de la MAPK14.

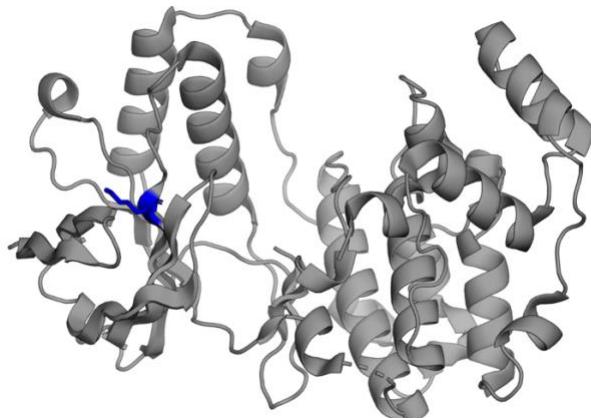


Imagen 46. Estructura de la proteína MAPK14. Se resalta en azul donde se encuentra la lisina mutada.

Comentarios entrega 4

Natha: Gracias por las correcciones. Falta ampliar más los resultados de Expression Atlas, que patrones tienen a nivel de diferencias en órganos los estudios encontrados de forma más localizada?. A qué se refieren como efecto positivo de las variantes de clinvar y como se relaciona con el tratamiento?. Sería interesante hacer ensayos de interacción con MAPK14

Juan Fernando: En la proxima entrega completar los resultados de Expression Atlas y discutir la expresión diferencial en los organos encontrados.

Entrega 5

Interpro

Por medio de InterPro, se procedió a buscar la proteína MAPK14 con el fin de encontrar sus dominios, su familia y sus sitios de unión. Esto se buscó con el fin de conocer mejor la actividad de esta proteína, su papel en la p38 y en la aHUS para el desarrollo de posibles terapias. Se busco la proteína MAPK14 (Imagen 47).

The screenshot shows the CDD entry page for cd07877. At the top, there's a navigation bar with links for Home, Search, Browse, Results, Release notes, Download, Help, About, and Contact us. Below the navigation is a breadcrumb trail: Home / Browsee / By Entry / Cdd / CD07877 / Overview. The main content area has a title: "Catalytic domain of the Serine/Threonine Kinase, p38alpha Mitogen-Activated Protein Kinase (also called MAPK14)". A green box highlights the ID "cd07877". To the left is a sidebar with sections for Overview (Proteins: 494, Taxonomy: 1k, Proteomes: 322, Structures: 347, AlphaFold: 369), Member database (CDD), CDD type (domain), Short name (STK6_p38alpha), and Set (PKC_like). The main panel contains a "Description" section with a detailed paragraph about the domain's function and substrates, and a "Representative structure" section featuring a 3D ribbon model of the protein domain.

Imagen 47. Búsqueda de MAPK14 en InterPro

Luego, en la sección de proteínas se filtró por las proteínas que fueron revisadas (8 proteínas) como se puede ver en la imagen 48, con el fin de tener una mayor precision con los resultados. Se seleccionó la proteína con código de acceso: Q16539, que corresponde a MAPK14 en humano.

 cd07877 Catalytic domain of the Serine/Threonine Kinase, p38alpha Mitogen-Activated Protein Kinase (also called MAPK14)

CDD entry ⓘ

Overview
Proteins 494
Taxonomy 1k
Proteomes 322
Structures 347
AlphaFold 369

This entry matches these proteins:

Filter By
UniProt Curation
All 494
Reviewed 8
Unreviewed 486

1 - 8 of 8 proteins

Accession	Name	Species	Gene	AlphaFold	Matches
O02812	Mitogen-activated protein kinase 14	Canis lupus familiaris (Dog)	MAPK14	View predicted structure	100 200 300
P47811	Mitogen-activated protein kinase 14	Mus musculus (Mouse)	Mapk14	View predicted structure	100 200 300
P47812	Mitogen-activated protein kinase 14	Xenopus laevis (African clawed frog)	mapk14	View predicted structure	100 200 300
P70618	Mitogen-activated protein kinase 14	Rattus norvegicus (Rat)	Mapk14	View predicted structure	100 200 300
Q16539	Mitogen-activated protein kinase 14	Homo sapiens (Human)	MAPK14	View predicted structure	100 200 300
Q90336	Mitogen-activated protein kinase 14A	Cyprinus carpio (Common carp)	mapk14a	View predicted structure	100 200 300
—	Mitogen-activated	Pan troglodytes		View predicted	100 200 300

Export ⚙

Imagen 48. Proteínas

Con respecto a los resultados obtenidos (Imagen 49), se puede ver que de acuerdo con la predicción de la estructura de AlphaFold esta presenta un alto nivel de confianza ($\text{pLDDT} > 90$) que son las partes azul oscuras que aparecen en la imagen. Asimismo, se puede ver que únicamente hay 3 secciones con bajo nivel de confianza ($\text{pLDDT} < 50$), estas secciones van del residuo 356 al 360, del 178 al 183 y del 1 al 4. Presenta un dominio representativo que es STKc_p38alpha, esta se encuentra desde el residuo 6 al 350. Esta STK tiene una función de catalizar la transferencia del grupo fosforilo gama del ATP a residuos serina/treonina en sustratos proteicos. Esta proteína (p38alpha/MAPK14) se expresa en gran parte de los tejidos y su isoforma principal está relacionada con la respuesta inmune e inflamatoria. Con respecto a las familias, se encontraron tres la MAPK_p38-like – IPR008352, MAPK14 – IPR038784 y la MAP_kinase – IPR050117. El dominio es el Protein Kinase (Prot_kinase_dom – IPR000719) que esta desde el residuo 24 al 308; estas quinasas son enzimas que hacen parte de una familia de proteínas que comparten un núcleo catalítico conservado común tanto a las quinasas de serina/treonina como a las de tirosina. Se encuentra dentro de la superfamilia Kinase-like_dom_sf. Se evidencia un sitio conservado (MAP_kinase_CS - IPR003527) desde el residuo 59 al 162, lo que puede indicar que está relacionada con procesos celulares. Hay un sitio de unión (PROTEIN_KINASE_ATP – PS00107), que se encuentra desde el residuo 30 al 54.

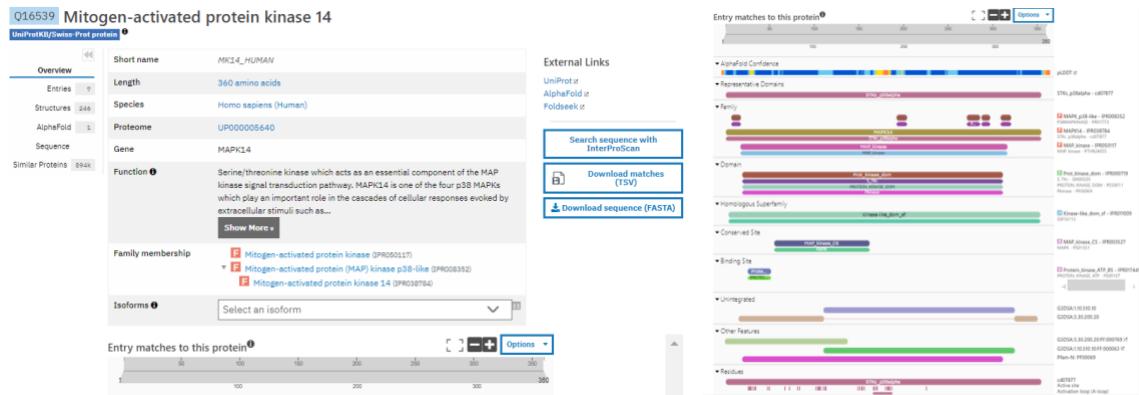


Imagen 49. Resultados MAPK14 en humano.

PDB

Para la búsqueda de información en PDBe lo que queríamos era buscar las estructuras de las proteínas mutadas identificando así regiones que pudieran tener un efecto significativo en la función de la proteína, con el fin de, en un futuro, poder utilizar estas mismas estructuras para IntAct o Reactome y entender de una mejor manera como se podría estar afectando el flujo/cascada de fosforilación si tuviéramos una proteína mutada. Asimismo, al comprender el cambio en la estructura (dominios, sitios activos, binding sites) nos podría también dar a entender como posiblemente sean los cambios beneficiosos para esta proteína y el aHUS.

Para esto, entonces, se utilizó Uniprot para buscar que mutaciones tenían un efecto (positivo o negativo) en la proteína, sobre todo, que hubiera perdida, disminución de la función, o cambios estructurales.

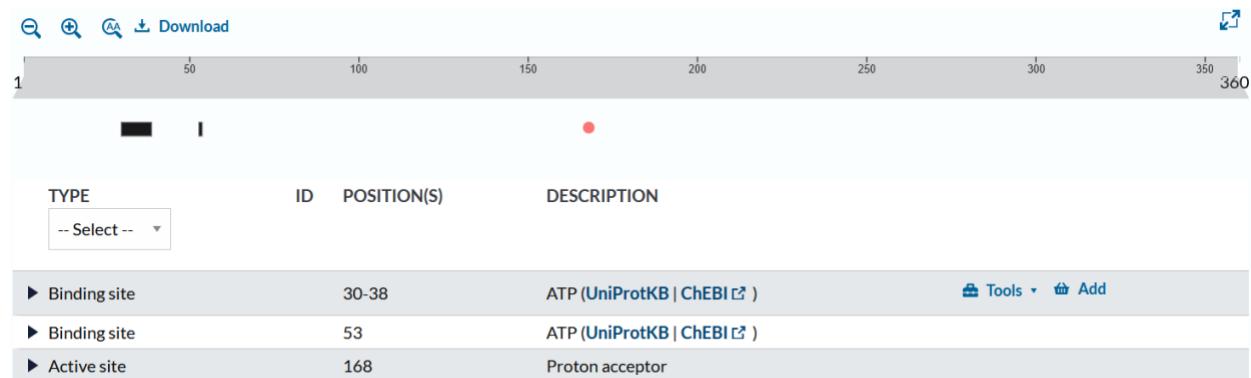


Imagen 50. Búsqueda en Uniprot de los sitios activos y binding sites (de ATP) para la MAPK14.

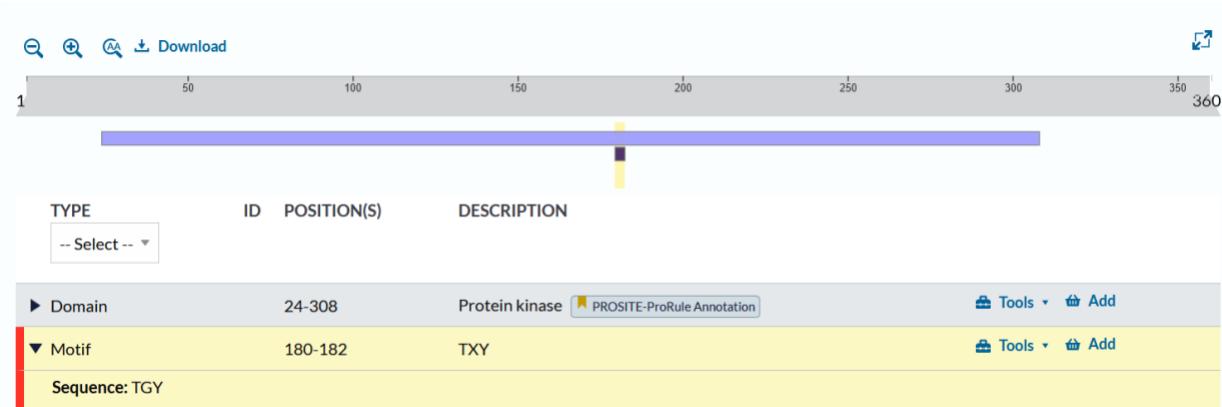


Imagen 51. Búsqueda de dominios y motivos de la proteína MAPK14.

Con estas búsquedas, encontramos que el motivo de la proteína TxY es muy importante, ya que es encontrado en varias proteínas de la misma familia “Mitogen-Activated Protein Kinase” y se ha evidenciado que un cambio en la estructura de este motivo puede afectar la función específica de la proteína, como se ve en el artículo de Yanagawa et al (2016).

Encontramos entonces, estos mutantes asociados:

► Mutagenesis	34	Lowered kinase activity. 1 Publication
► Mutagenesis	53	Loss of kinase activity. 1 Publication
► Mutagenesis	54	Impairs MAP2K6/MKK6-dependent autophosphorylation. 1 Publication
► Mutagenesis	69	Lowered kinase activity. 1 Publication
► Mutagenesis	168	Loss of kinase activity. 1 Publication
► Mutagenesis	175	No effect on either the kinase activity or tyrosine phosphorylation. 1 Publication
► Mutagenesis	176	Emulation of the active state. Increase in activity; when associated with S-327 or L-327. 1 Publication
► Mutagenesis	177	Loss of kinase activity. 1 Publication
► Mutagenesis	180	Loss of kinase activity. 1 Publication
► Mutagenesis	182	Loss of kinase activity. 1 Publication

[Expand table](#)

Imagen 52. Mutantes relacionados con la proteína MAPK14, especial atención a los 34-53-168-180-182.

Ahora, buscando en PDBe, encontramos los siguientes mutantes asociados con la proteína que se relacionan directamente con el aminoácido que sufrió un cambio/delección.

Número del aminoácido	Cambio	Entry PDBe
34	A -> V	No reportado
53	K -> R	5eti
53	K -> R	5etf
168	D -> G	3o8p
168	D -> G	3mpa
180-182	TPO - PTR	6tca

180	T -> V	<u>8a8m</u>
180-182	TPO – PTR	<u>6zqs</u>



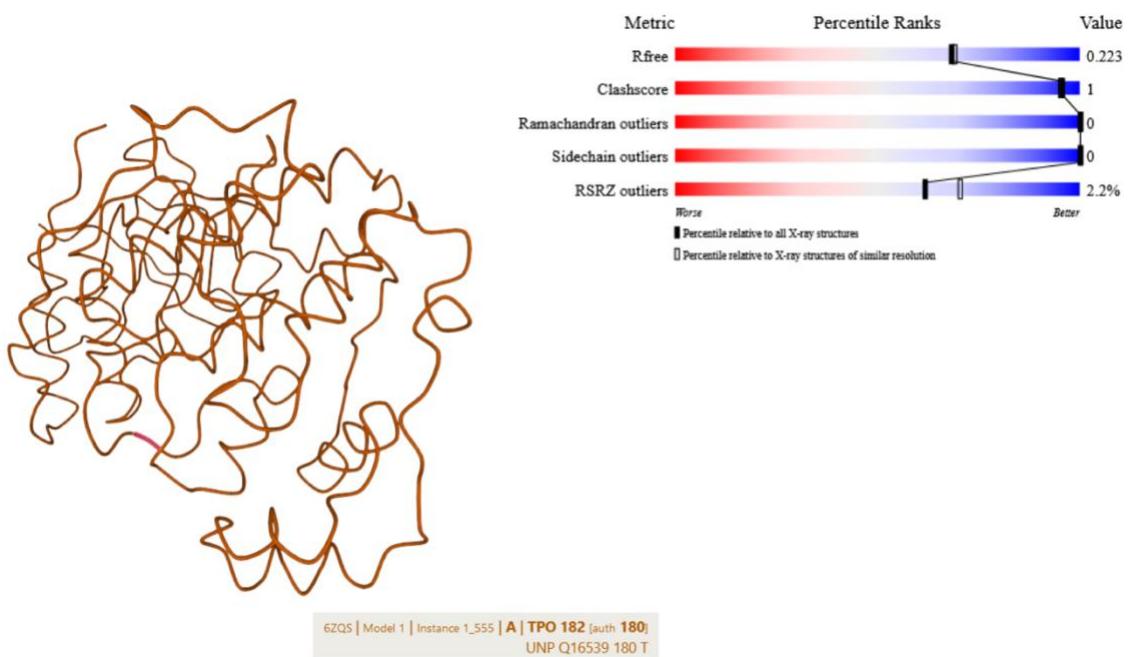


Imagen 53. Mapk14 con el motivo afectado en el modelo 6ZQS, se puede apreciar la ubicación del aminoácido 180.

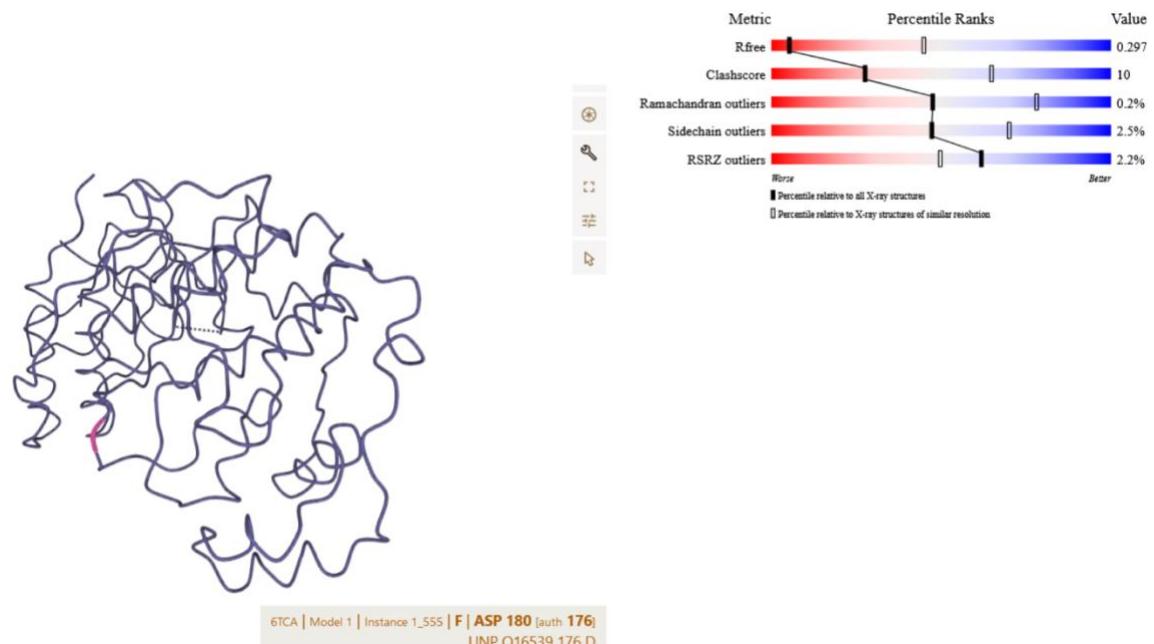


Imagen 54. Mapk14 con el motivo afectado en el modelo 6TCA, se puede apreciar la ubicación del aminoácido 180.



Imagen 55. Mapk14 con el sitio activo afectado en el modelo 3MPA, se puede apreciar la ubicación del aminoácido 168.

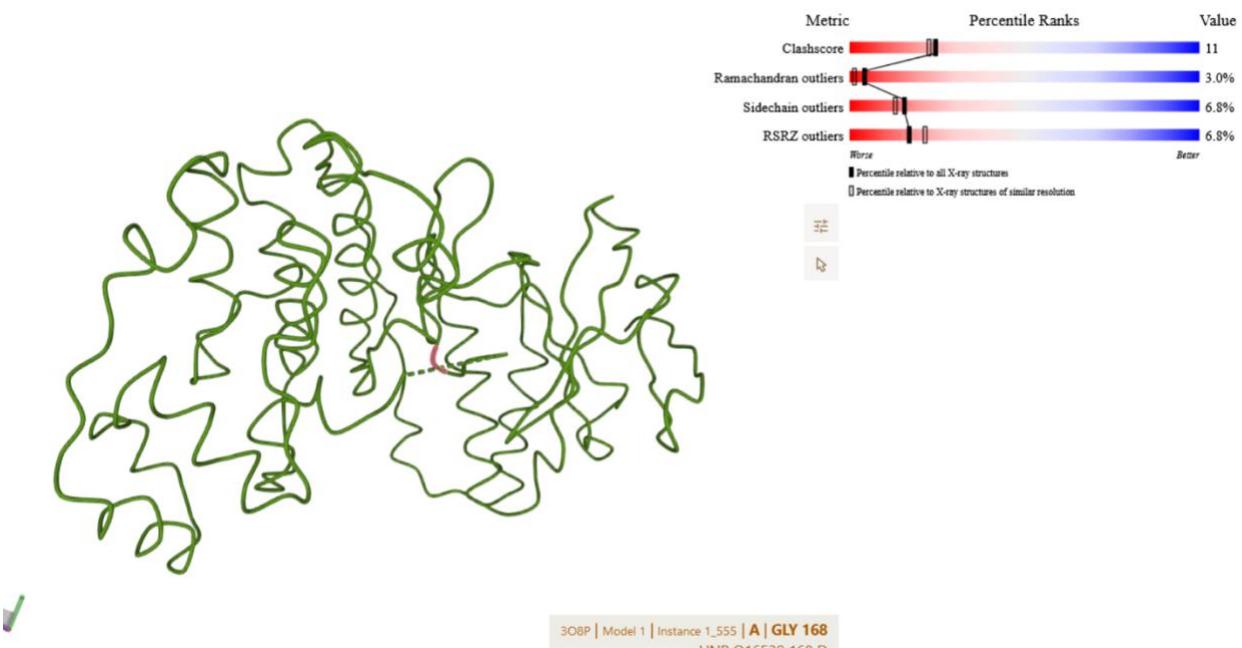


Imagen 56. Mapk14 con el sitio activo afectado en el modelo 3O8P, se puede apreciar la ubicación del aminoácido 168.

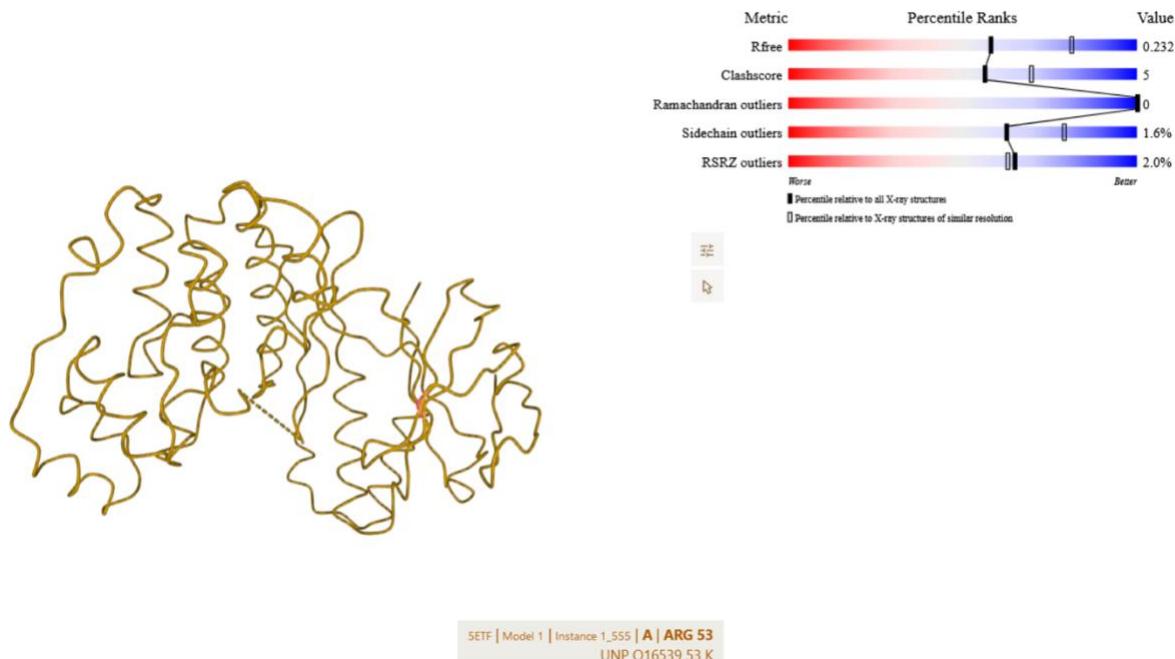


Imagen 57. Mapk14 con el sitio activo afectado en el modelo 5ETF, se puede apreciar la ubicación del aminoácido 53.

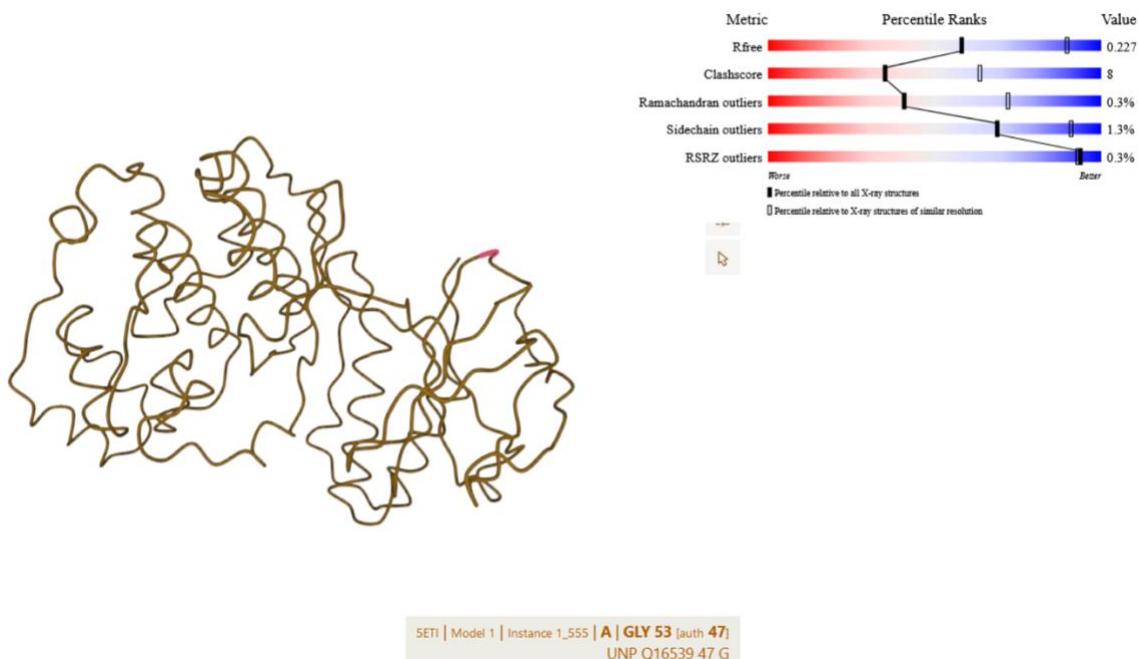


Imagen 58. Mapk14 con el sitio activo afectado en el modelo 5ETI, se puede apreciar la ubicación del aminoácido 53.

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>.
- Yanagawa, Y., Yoda, H., Osaki, K., Amano, Y., Aono, M., Seo, S., Kazuyuki Kuchitsu, & Ichiro Mitsuhara. (2016). Mitogen-activated protein kinase 4-like carrying an MEY motif instead of a TXY motif is involved in ozone tolerance and regulation of stomatal closure in tobacco. *Journal of Experimental Botany*, 67(11), 3471–3479. <https://doi.org/10.1093/jxb/erw173>
- 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>