

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 actualizara constante el resumen del artículo, buscando unificar lo encontrado en las herramientas en el contexto del síndrome hemolítico urémico.

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

ENSEMBL (versión 112)

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

The screenshot shows the Ensembl homepage with a search bar at the top. Below it, there's a navigation menu with links like 'Tools', 'BioMart >', 'BLAST/BLAT >', and 'Variant Effect Predictor >'. A sidebar on the left provides links to 'All tools', 'BioMart', 'BLAST/BLAT', 'Variant Effect Predictor', and 'Ensembl Release 112 (May 2024)'. The main content area has a search form with 'Human' selected and 'Atypical Hemolytic Uremic Syndrome' entered. Below the search form, there's a note about variants: 'e.g. BRCA2 or rat 5:62797383-63627069 or rs699 or coronary heart disease'. To the right, there's a 'More release news' link and a 'Ensembl Rapid Release' box.

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)”.

The screenshot shows the search results for 'Atypical Hemolytic Uremic Syndrome' in humans. At the top, there's a search bar with 'Only searching Human' and a search button. Below the search bar, it says '495231 results match Atypical Hemolytic Uremic Syndrome when restricted to species: Human'. On the left, there are filters for 'Current selection: < all Species Only searching Human', 'Restrict category to:', 'Per page: 10 25 50 100', 'Layout: Standard Table', and 'Tip:'. The main results table lists various entries, with the first few being: 'rs553471843 | Variant | 1:198740782 (+) | CFH | Atypical hemolytic-uremic syndrome', 'rs72842444 | Variant | HSCHR_MHC_SSTO _CTG131938315 (+) | CFB, C2 | Atypical hemolytic-uremic syndrome', 'rs200837114 | Variant | HSCHR_MHC_COX_ CTG131937095 (+) | CFB | Atypical hemolytic-uremic syndrome', 'rs201806170 | Variant | HSCHR_MHC_MANN _CTG131938345 (+) | CFB, C2 | Atypical hemolytic-uremic syndrome', 'rs117905900 | Variant | HSCHR_MHC_DBB_ CTG131600229 (+) | C2, CFB | Atypical hemolytic-uremic syndrome', and 'rs1250103299 | Variant | 4:109749303 (+) | CFI | Atypical hemolytic-uremic syndrome'.

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.

The screenshot shows the results page for variants associated with 'atypical hemolytic-uremic syndrome'. At the top, there's a search bar with 'Human (GRCh38.p14)'. Below the search bar, it says 'Phenotype: atypical hemolytic-uremic syndrome (MONDO:0016244)'. On the left, there are filters for 'Phenotype-based displays Associated loci Related conditions Configure this page Custom tracks Export data Share this page Bookmark this page'. The main results table lists variants associated with the phenotype. The first few rows are: 'rs553471843 | Variant | 1:198740782 (+) | CFH | Atypical hemolytic-uremic syndrome', 'rs72842444 | Variant | HSCHR_MHC_SSTO _CTG131938315 (+) | CFB, C2 | Atypical hemolytic-uremic syndrome', 'rs200837114 | Variant | HSCHR_MHC_COX_ CTG131937095 (+) | CFB | Atypical hemolytic-uremic syndrome', 'rs201806170 | Variant | HSCHR_MHC_MANN _CTG131938345 (+) | CFB, C2 | Atypical hemolytic-uremic syndrome', 'rs117905900 | Variant | HSCHR_MHC_DBB_ CTG131600229 (+) | C2, CFB | Atypical hemolytic-uremic syndrome', and 'rs1250103299 | Variant | 4:109749303 (+) | CFI | Atypical hemolytic-uremic syndrome'.

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, VEP, Tools, BioMart, Downloads, Help & Docs, and Blog. The main content area displays the variant details: rs553471643 SNP, located at 119,740,262 bp on chromosome 1. It highlights "Most severe consequence: missense variant | See all predicted consequences". Below this, it shows clinical significance: A01 | Anomalous A. | Higher population MAF: 0.91. The variant is described as "Change tolerance: Change intolerance". The location is "Location: 119,740,262 (forward strand) | VCF | 1_119740262_rs553471643_A_G". The "Phenotype Data" section lists significant associations, including "BASAL LAMINAR IRISIN" and "ClinVar: phenotype not specified". The "Genes in this region" section shows "Gene: CLSPN" with "HGNC name: CLSPN" and "Position: 119,600,000-119,740,262".

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 are: rs777904423 SNP, located at 19,600,217 bp on chromosome 1. It highlights "Most severe consequence: missense variant | See all predicted consequences". Below this, it shows clinical significance: C01 | Anomalous C. | Highest population MAF: 0.91. The variant is described as "Change tolerance: Change intolerance". The location is "Location: 19,600,217 (forward strand) | VCF | 1_19600217_rs777904423_C_T". The "Phenotype Data" section lists significant associations, including "Age-related macular degeneration" and "Cataract". The "Genes in this region" section shows "Gene: CLSPN" with "HGNC name: CLSPN" and "Position: 119,600,000-119,740,262".

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 to the previous screenshots. The variant details are: rs41278047 SNP, located at 119,740,262 bp on chromosome 1. It highlights "Most severe consequence: missense variant | See all predicted consequences". Below this, it shows clinical significance: A01 | Anomalous A. | Higher population MAF: 0.91. The variant is described as "Change tolerance: Change intolerance". The location is "Location: 119,740,262 (forward strand) | VCF | 1_119740262_rs41278047_A_G". The "Phenotype Data" section lists significant associations, including "Atrial fibrillation" and "Cataract". The "Genes in this region" section shows "Gene: CLSPN" with "HGNC name: CLSPN" and "Position: 119,600,000-119,740,262".

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

Human (GRCh38.p14) ▾

Phenotype: Alcohol tolerance syndrome Variant: rs144812066

Variant details

- Explore this variant
- View clinical interpretation
- Genes and regulation
- Protein sequence
- Peptide sequence

Phenotype data

- Summary
- Disease
- Linkage disequilibrium
- Phenotype context
- Citations
- Phenotype model

Custom tracks

Export data

Share this page

Bookmark this page

rs144812066 SNP

ⓘ This variant maps to 7 locations

Select a location: None selected

Aliases

Evidence status ⓘ

Clinical significance ⓘ

Synonyms

AICG

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

Flag icons:

This variant has 13 providers. [View](#)

- [Omni](#) (2009020529749, 2020100503746)
- [Unphv](#) (40,20001)

This variant has assays on: Human_EcotypeChIP, HumanCoreExome_12

Variants (including SNPs and indels) imported from dbSNP (release 156) | [View in dbSNP](#)

This variant has 2024 [service providers](#), is associated with 30 [phenotypes](#) and is mentioned in 14 [citations](#).

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

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

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

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

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

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

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

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

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)
[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 A3;HOX1E;Hox-1.5, 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.

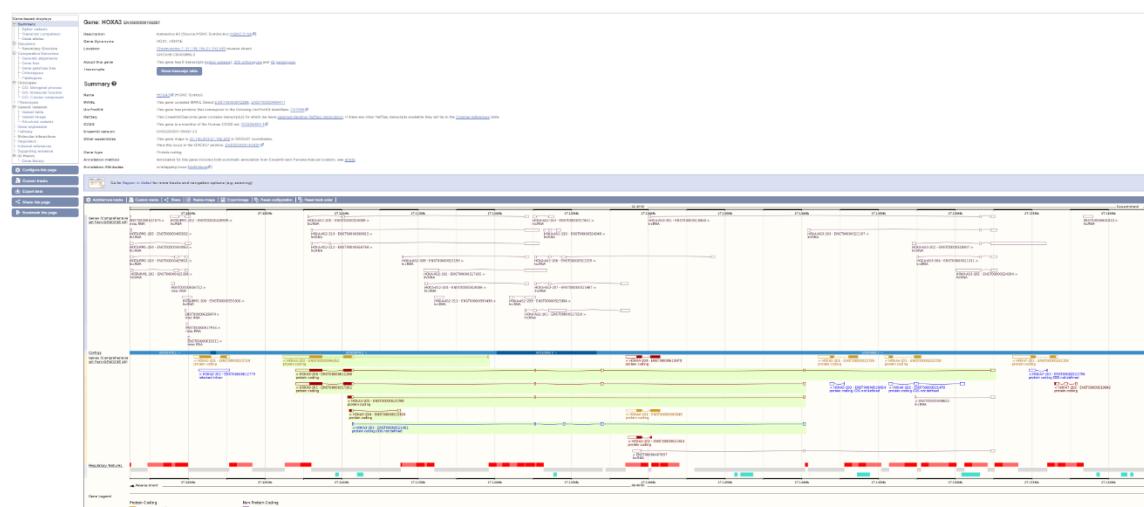


Imagen 10. Resultado gen HOXA3.

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 2B; 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](#) 14:53949736-53956825-1
Bone morphogenetic protein 4 [Source HGNC Symbol, Acc: HGNC:1071].
Location • External Refs. • cDNA seq. • Exons • Variant table • Protein seq. • Population • Protein summary

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

BMP4-204 (Human Transcript)
[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](#) 14:53949742-53956244-1

Imagen 11. Resultados de la búsqueda en Ensembl.

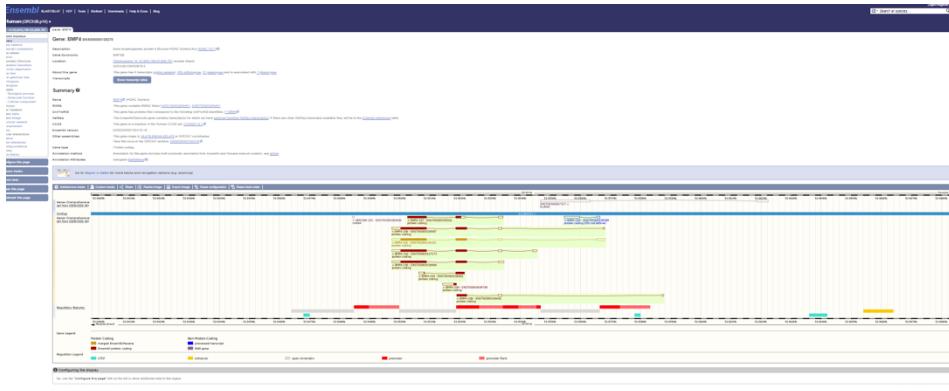


Imagen 12. Resultado gen BMP4.

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

New Search

Current selection: < all Species Only searching Human

Only searching Human

Restrict category to: Gene Transcript Variant GeneTree

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)
ENST00000564881 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 17:64363348-64370415-1
 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)
ENST00000568618 17:64375188-64378867-1
 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)
ENST00000568702 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.

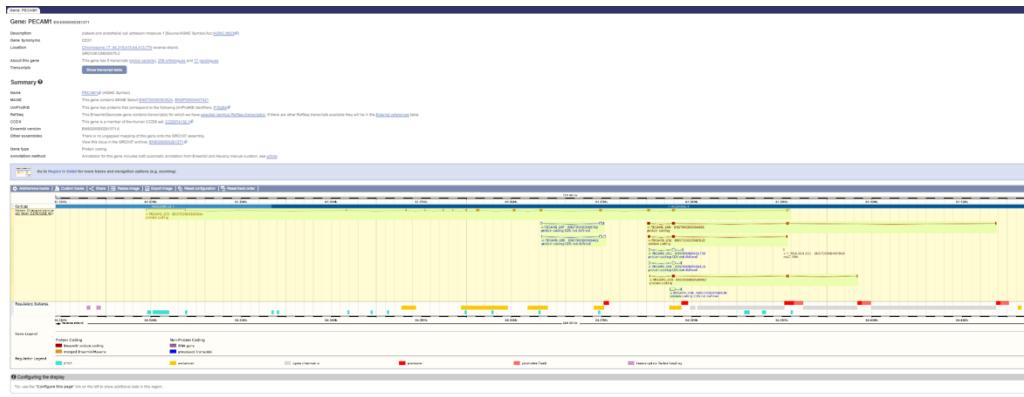


Imagen 14. Resultado gen PECAM1.

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

Imagen 15. Resultados de la búsqueda en Ensembl.

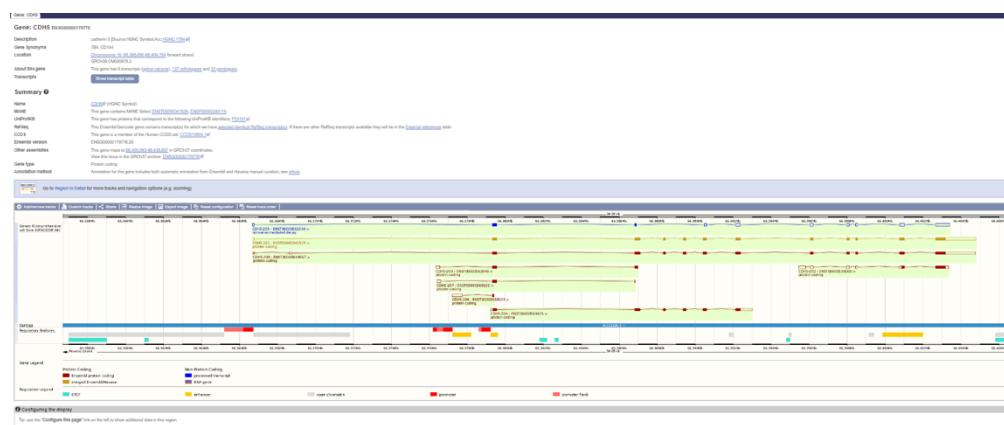


Imagen 16. Resultado gen CDH5.

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

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

De todos estos genes, podemos no se puede establecer una conexión completamente directa con la enfermedad, esto debido a que los únicos genes que están en el mismo cromosoma serían DGKE y PECAM1, sin embargo, la probabilidad 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.

Gene: CDH5 ENSG00000179776

Description: catenin 5 (Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1764-6)

Gene Synonyms: T84, CD144

Location: Chromosome 16, 66,366,690-66,404,784 forward strand. GRCh38 CM000678.2

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

Transcripts:

Show/hide columns (1 hidden)	Transcript ID	Name	bp	Protein	Biotype	CCDS	UniProt Match	RefSeq Match	Flags
ENST00000341529.8	CDH5-201	4057	754aa	Protein coding	CCDS03884P	P33151-1P*	NM_001795.5P*	-	MANE_Select, Ensembl_Canonical, GENCODE_basic, APRR8_P1, TSLN-1
ENST00000495671.1	CDH5-208	4126	754aa	Protein coding	CCDS03884P	P33151-1P*	-	-	GENCODE_basic, APRR8_P1
ENST00000563425.2	CDH5-204	1932	405aa	Protein coding	-	I3L112P*	-	-	GENCODE_basic, TSL1.5
ENST00000539168.1	CDH5-202	1672	223aa	Protein coding	-	B4DTR2P*	-	-	GENCODE_basic, TSL1.2
ENST00000562048.5	CDH5-203	615	131aa	Protein coding	-	H3BP01P*	-	-	TSL3, CDS 3 incomplete
ENST00000568023.1	CDH5-206	591	17aa	Protein coding	-	H3BQ2P*	-	-	TSL4, CDS 3 incomplete
ENST00000568152.2	CDH5-207	459	78aa	Protein coding	-	H3BR84P*	-	-	TSL5, CDS 3 incomplete
ENST00000565334.5	CDH5-205	2138	110aa	Nonsense mediated decay	-	H3BR11P*	-	-	TSL6

Summary:

- NAME: MANE
- UniProtKB: P33151
- RefSeq: NM_001795.5
- Ensembl version: CCDS03884P
- Other assemblies: ENST00000341529.8
- Gene type: Protein coding
- Annotation method: Annotation for this gene includes both automatic annotation from Ensembl and Human manual curation; see article.

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

Imagen 17. Resumen del gen.

External references:

This gene corresponds to the following database identifiers:

Database identifier	Value
Entrez Gene	23460
GeneCards	CDH5
HGNC Symbol	CDH5
MGI gene	CDH5
NCB Gene Family Expression	CDH5
Entrez Gene	23460

Volver

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

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.

National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

Log in

PubMed®

Search

Advanced User Guide

Save Email Send to Display options

> Biochem J. 1997 Sep 1;326 (Pt 2):553-61. doi: 10.1042/bj3260553.

FULL TEXT LINKS

PORTLAND PRESS

FREE Full text PMC

Interactions between human complement components factor H, factor I and C3b

C J Soames¹, R B Slim

ACTIONS

Cite

Collections

Affiliations + expand

PMID: 9291131 PMCID: PMC1218704 DOI: 10.1042/bj3260553

ENA

En la Plataforma ENA se buscó la enfermedad elegida:

The screenshot shows the ENA homepage with the logo "ENA European Nucleotide Archive". At the top right is a search bar with placeholder "Enter text search terms" and a "Search" button. Below it are two input fields: one containing "Examples: histone, BN000065" and another containing "PRJEB12648" with a "View" button. A navigation bar at the bottom includes links for Home, Submit, Search, Rulespace, About, and Support.

Searching ENA

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

This screenshot shows the search interface for ENA. It features a search term input field containing "Atypical hemolytic uremic syndrome" and a "Search" button. Below the input field is a note: "Uses EBI Search to perform a free text search across ENA data." To the left of the search results, there are five buttons: "Free Text Search" (magnifying glass icon), "Advanced Search" (magnifying glass with plus icon), "Cross References" (link icon), "Sequence Similarity Search" (two overlapping document icons), and "Sequence Version Archive" (document 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.

This screenshot shows the search results for "Atypical hemolytic uremic syndrome". It displays two main sections: "Study" and "Project". The "Study" section shows 2 results, with one item listed: "SRP223305" which is described as "Patient-specific iPSC-derived endothelial cells reveal aberrant p38 MAPK signaling in atypical hemolytic uremic syndrome". The "Project" section shows 4 results, with one item listed: "PRJNA563529" which is described as "Patient-specific iPSC-derived endothelial cells reveal aberrant p38 MAPK signaling in atypical hemolytic uremic syndrome".

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' and a note to 'Try the new Advanced search!'. On the left side of the main content area, there is a sidebar with various article sections: 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 content area displays the title of the article: 'Patient-specific iPSC-derived endothelial cells reveal aberrant p38 MAPK signaling in atypical hemolytic uremic syndrome.' Below the title, the authors 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. Below the authors, the journal information is provided: 'Stem Cell Reports', 12 Aug 2021, 16(9):2305-2319, with the DOI 'https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.07.011', PMID '34388364', and PMCID 'PMC8452517'. A blue button labeled 'Free full text in Europe PMC' is present. Below the journal info, there is a 'Share this article' section with icons for email, Twitter, LinkedIn, and Facebook. The abstract of the article is also visible.

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](#)

Se revisaron los abstracts de las entradas obtenidas,

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](#)

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](#)

 [Review](#)

 [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 bar contains the query "DGKE AND PECAM1 AND (INTRO:\"linkage disequilibrium\" OR DISCUSS:\"linkage disequilibrium\")". Below the search bar, a message says "There are no citations matching your query." On the left, there are filters for "Free full text access" (both checked), "Type" (Research articles, Review articles, Preprints, Books & documents), and "Date published". On the right, there are links for "Export citations" and "Subscribe to RSS".

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 bar contains the query "atypical hemolytic uremic syndrome AND (INTRO:\"linkage disequilibrium\" OR DISCUSS:\"linkage disequilibrium\")". Below the search bar, it says "1-7 of 7 results". There is one result listed: "Assessment of interleukin-10 promoter variant (-1082A/G) and cytokine production in patients with hemolytic uremic syndrome." by Mongelos MA, Sosa FN, Pineda GE, Fiorentino G, Santiago A, Abelleyro MM, Rossetti LC, Exeni R, De Brasi CD, Palermo MS, Ramos MV. Front Pediatr, 11:1210158, 23 Jun 2023. Cited by: 0 articles | PMID: 37425258 | PMCID: PMC10327435. There is a link to "Free full text in Europe PMC".

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

No records to display

Studies 1 - 25 of 772

ID	Name	Genome	Sample(s)	Type	Submitted Files	Browsable Files
----	------	--------	-----------	------	-----------------	-----------------

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

No records to display

Studies 1 - 25 of 204

ID	Name	Genome	Species	Type	Download
----	------	--------	---------	------	----------

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

Filter

Studies found

Reset Search

Variant Type
 Short Genetic Variants (<50bp)
 Structural Variants (>50bp)

Text Search
p38

Genome

Type

No records to display

Studies 1 - 31 of 31

ID	Name	Genome	Sample(s)
----	------	--------	-----------

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)" (unchecked) and "Structural Variants (>50bp)" (checked).
 - Text Search:** Input field containing "p38".
 - Genome:** Input field containing "p38".
 - Type:** Input field containing "p38".
- Studies found:**
 - Page navigation: << | < | Page | 1 | of 9 | > | >> | C |
 - 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 variant search results page for the CFH gene.

- Filter:**
 - Genome Assembly:** Human / GRCh38
 - Organism / Assembly:** Human / GRCh38
 - Position:**
 - Filter By:**
 - Ensembl Gene Symbol/Accession:** CFH
 - Annotation:**
 - Select Version:** VEP version 86 - Cache version 86

Results: Variants 1 - 10 of 2292

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

Results per Page: 10 | Export as CSV | Export as VCF 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	Most Severe Protein Substitution Score		View
						PolyPhen2	Sift	
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 | C | No variants to display

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	Sift	View
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

Imagen 32. Búsqueda del gen THBS en ensembl 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](#)

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	-	-	-	dbSNP
17	56829145	-	G/A	SNV	intron_variant	-	-	-	dbSNP
17	56829148	-	C/T	SNV	intron_variant	-	-	-	dbSNP
17	56829202	-	G/C	SNV	intron_variant	-	-	-	dbSNP
17	56829213	-	T/G	SNV	intron_variant	-	-	-	dbSNP
17	56829225	-	G/A	SNV	intron_variant	-	-	-	dbSNP
17	56829273	-	T/C	SNV	intron_variant	-	-	-	dbSNP
17	56829285	-	A/G	SNV	intron_variant	-	-	-	dbSNP
17	56829295	-	~A	INS	intron_variant	-	-	-	dbSNP
17	56829384	-	AAG/-	DEL	intron_variant	-	-	-	dbSNP

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF beta

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	-	-	-	dbSNP
17	64314419	-	TTTTTATT/-	DEL	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
17	64314432	-	A/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
17	64314464	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
17	64314472	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
17	64314489	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
17	64314504	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
17	64314504	-	G/C	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
17	64314510	-	G/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
17	64314527	-	T/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF beta

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	-	-	-	dbSNP
14	53944826	-	C/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
14	53944845	-	G/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
14	53944856	-	C/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
14	53944860	-	A/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
14	53944876	-	C/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
14	53944895	-	C/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
14	53944905	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
14	53944910	-	C/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP
14	53944940	-	C/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	dbSNP

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF beta

Imagen 38. Búsqueda para el gen BMP4

Variant Browser

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

Filter

Reset Search

Genome Assembly: Human / GRCh38

Position: HOXA3

Filter By: Ensembl Gene Symbol/Accession

Annotation: Minor Allele Frequency

Consequence Type:

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF

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

Variants 1 - 10 of 786

Imagen 39. Búsqueda para el gen HOXA3

Variant Browser

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

Filter

Reset Search

Genome Assembly: Human / GRCh38

Position: CDH5

Filter By: Ensembl Gene Symbol/Accession

Annotation: Minor Allele Frequency

Consequence Type:

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF

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

Variants 1 - 10 of 1422

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.

Query single cell expression
To Single Cell Expression Atlas >

Home | Browse experiments | Download | Release notes | FAQ | Help | Licence | About | 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 MKKK6) debido a su relación con la ruta de señalización p38.

Realizando las búsquedas en Expression Atlas, se encontró que para sintomatologías hematológicas (sobretodo trombos) 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)

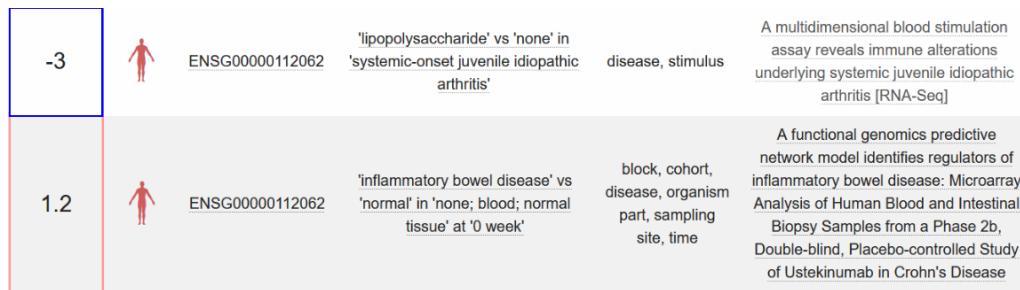


Imagen 47. Resultados de Expression Atlas cuando se realizó la búsqueda de la MAPK14.

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)

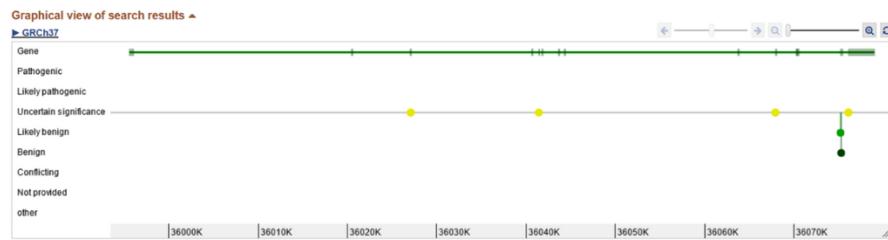


Imagen 48. Búsqueda de ClinVar de las variantes encontradas en UniProt

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

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	GERP
6	36024540	-	G/C	SNV	missense_variant	0.737	0	0.000
6	36024541	-	A/T	SNV	missense_variant	0.631	0.01	0.000
6	36024753	-	C/A	SNV	missense_variant	0.98	0	0.000
6	36052721	-	G/A	SNV	missense_variant	0.662	0.18	0.000
6	36052776	-	C/T	SNV	missense_variant	1	0	0.000
6	36075831	-	C/A	SNV	missense_variant	0.837	0.01	0.000

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).



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.

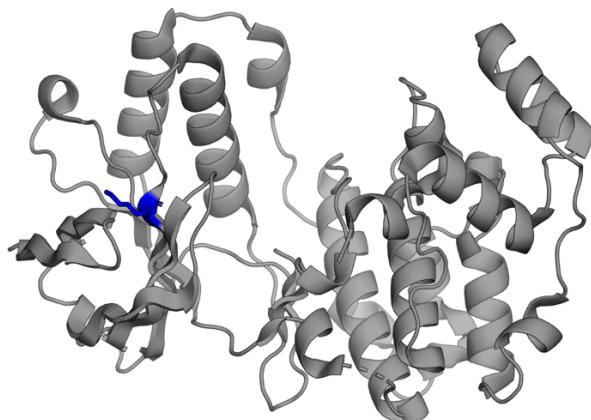


Imagen 46. Estructura de la proteína MAPK14. Se resalta en azul donde se encuentra la lisina mutada.

Referencias

- Rodríguez de Córdoba,S, & Montes,T. (2011). *Síndrome hemolítico urémico atípico*. 2(1), 58–65.
<https://doi.org/10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Mar.10907>
National Organization for Rare Diseases. “Atypical Hemolytic Uremic Syndrome - NORD

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