

## 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 manejárslos. Con todo lo anterior se garantiza que lo encontrado y lo analizado se pueda hallar, usar, descargar e 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.

Ensembl is a genome browser for vertebrate genomes that supports research in comparative genomics, evolution, sequence variation and transcriptional regulation. Ensembl annotates genes, computes multiple alignments, predicts regulatory function and collects disease data. Ensembl tools include BLAST, BLAT, BioMart and the Variant Effect Predictor (VEP) for all supported species.

**Ensembl Release 112 (May 2024)**

- Many new fish genomes have been added to Ensembl
- Population frequency data is available for chicken, dog, goat and sheep through VEP
- Update to our current regulation annotation. The promoters now align with the 5' ends of known transcripts
- VEP will be updated to use the dbNSFP commercial data release

More release news on our blog

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)”.

Current selection: < all Species Only searching Human

Restrict category to:

- Gene 1896
- Transcript 523
- Variant 487104
- Phenotype 5679
- Protein Domain 29

Did you mean...? atypical hemolytic-uremic syndrome (Human Phenotype)

495231 results match Atypical Hemolytic Uremic Syndrome when restricted to Species: Human

Per page: 10 25 50 100

Layout: Standard Table

Tip: More documentation can be found at [https://www.ensembl.org/homo\\_sapiens/Phenotype/Location/hsa-MONDO\\_0016244](https://www.ensembl.org/homo_sapiens/Phenotype/Location/hsa-MONDO_0016244). Information with anti-further 4 antibiotics (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.

Phenotype: atypical hemolytic-uremic syndrome (MONDO:0016244)

Loci associated with atypical hemolytic-uremic syndrome (MONDO:0016244)

Name(s)	Type	Genomic location (strand)	Reported gene(s)	Phenotype/Disease/Trait	Annotation source	Submitter	External reference	Supporting evidence
rs553471643	Variant	1:196740782 (+)	CFH	Atypical hemolytic-uremic syndrome	ClinVar	-	-	-
rs72042444	Variant	HSCRH_MHC_SSTO _CTG131938315 (+)	CFB, C2	Atypical hemolytic-uremic syndrome	ClinVar	-	-	-
rs200837114	Variant	HSCRH_MHC_COX_ CTG131931099 (+)	CEB	Atypical hemolytic-uremic syndrome	ClinVar	-	-	-
rs201808170	Variant	HSCRH_MHC_MANN _CTG131930544 (+)	CFB, C2	Atypical hemolytic-uremic syndrome	ClinVar	-	-	-
rs117905900	Variant	HSCRH_MHC_DBB_ CTG131803229 (+)	C2, GEB	Atypical hemolytic-uremic syndrome	ClinVar	-	-	-
rs1250103299	Variant	4:109749303 (+)	CFI	Atypical hemolytic-uremic syndrome	ClinVar	-	-	-

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

Se tuvieron en cuenta las variantes que tuvieran los siguientes genes reportados: CFH, CFI, THBS, C3, CFB, MCP y DGKE. Lo anterior debido a que en una revisión realizada por Yerigeri et al (2023). 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 Browser interface for the SNP rs553471643. Key sections include:

- Variant display:** Shows the SNP ID (rs553471643) and its location (196746212, GRCh38).
- Phenotype Data:** Lists associations with diseases like "Ocular hemolytic-uremic syndrome" and "C3G".
- Significant associations:** A table showing associations with genes like CFH, CFI, and C3.
- Genes in this region:** A table showing overlapping genes (e.g., CFH, CFI) and their positions relative to the variant.

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

The screenshot shows the Ensembl Variant Browser interface for the SNP rs777904423. Key sections include:

- Variant display:** Shows the SNP ID (rs777904423) and its location (196096217, GRCh38).
- Phenotype Data:** Lists associations with diseases like "Age-related macular degeneration" and "Ocular hemolytic-uremic syndrome".
- Significant associations:** A table showing associations with genes like C3, CFH, and CFI.
- Genes in this region:** A table showing overlapping genes (e.g., C3, CFH, CFI) and their positions relative to the variant.

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

The screenshot shows the Ensembl Variant Browser interface for the SNP rs41278047. Key sections include:

- Variant display:** Shows the SNP ID (rs41278047) and its location (196746212, GRCh38).
- Phenotype Data:** Lists associations with diseases like "Ocular hemolytic-uremic syndrome" and "Ocular hemorrhage".
- Significant associations:** A table showing associations with genes like C3, CFH, and CFI.
- Genes in this region:** A table showing overlapping genes (e.g., C3, CFH, CFI) and their positions relative to the variant.

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

**Human (GRCh38.p14) ▾**

**Phenotype: Atypical hemolytic uremic syndrome** Variant: rs144812065

Variant displays

- Variant
- Generic context
- Clinical context
- Flanking sequences
- Evidence
- Phenotype data
- Disease
- Linkage disequilibrium
- Phylogenetic context
- Protein
- 3D Protein model

Configure this page

- Custom tools
- Export data
- Share this page
- Bookmark this page

**rs144812065 SNP**

**ⓘ This variant maps to 7 locations**

Selected location: None selected

Alleles Location

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

Resistance status ⓘ

Clinical significance ⓘ

Synonyms

This variant has 3 synonyms: [HGVS](#) ⓘ

- ClinVar [VC0000000729](#) [VC0000000749](#)
- UniProt VAR\_202001

This variant has assays on: [Human\\_EomeChip\\_HumanCoreEome-12](#) Variants (including SNPs and indels) imported from dbSNP (release 196) | [View in dbSNP](#) This variant has [2044 service requests](#), is associated with [30 checkups](#), 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 fosfatidilinositol y una expresión principalmente en el testículo.

De la misma manera, 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

**Only searching Human** HOXA3

9 results match HOXA3 when restricted to species: 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](#) / 27106184-27152583-1  
 Homeobox A3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5104]  
 HOMEBOX A3: **HOXA3** [\*142954] (MIM gene record; description: HOMEBOX A3;  
**HOXA3**;HOMEBOX 1E;HOX1E.;Hox-1.5, MOUSE, HOMOLOG OF,) is an external reference matched  
 to Gene 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)**  
[ENST00000396552](#) / 27106184-27119585-1  
 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](#) / 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.

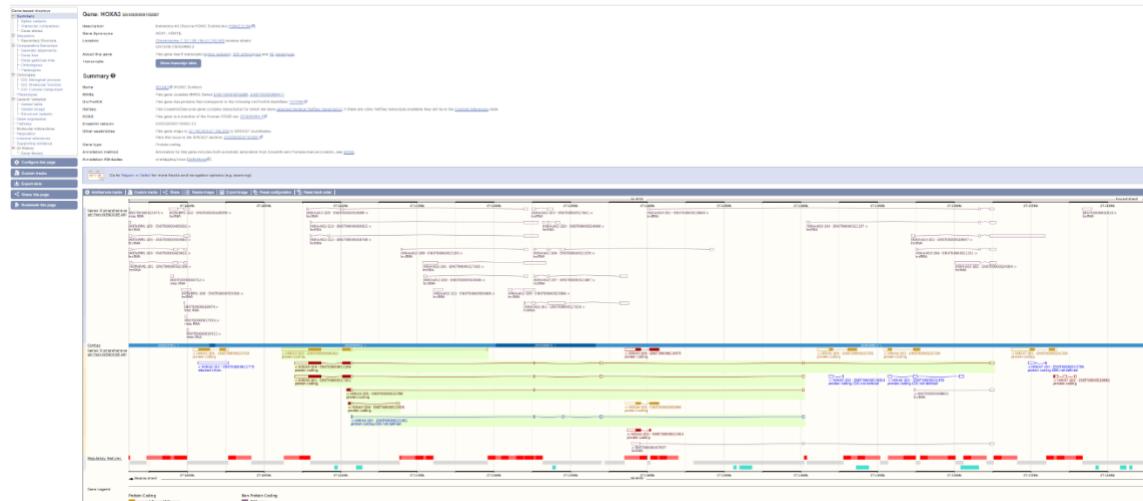


Imagen 10. Resultado gen HOXA3.

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

New Search

Current selection: < all Species Only searching Human

Restrict category to: Gene Transcript Variant Phenotype GeneTree GenomicAlignment

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 14:53949736-53956761-1  
Bone morphogenetic protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1071]  
BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 4: **BMP4** [\*11262] (MIM gene record; description: BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 4; **BMP4**, BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 2B; BMP2B; BMP2B1) an external reference matched to Gene ENSG00000125378  
Variant table • Phenotypes • Location • External Refs. • Regulation • Orthologues • Gene tree

BMP4-209 (Human Transcript)  
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 14:53949735-53956625-1  
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 14:53955465-53956648-1  
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)

Imagen 11. Resultados de la búsqueda en Ensembl.



## Imagen 12. Resultado gen BMP4.

The screenshot shows the Ensembl genome browser interface for the PECAM1 gene. At the top, there is a navigation bar with links to BLAST/BLAT, VEP, Tools, BioMart, Downloads, Help & Docs, and Blog. Below the navigation bar, a search bar is set to "Only searching Human" and contains the query "PECAM1". A search result summary indicates "60 results match PECAM1 when restricted to species Human".

The main content area displays several entries for PECAM1 variants:

- PECAM1 (Human Gene)**: ENSG00000261371 | 17:6319415-64413776-1. Description: PLATELET-ENDOTHELIAL CELL ADHESION MOLECULE 1, **PECAM1** (\*173445) (MIM gene record).  
R-HSA-210990 (Reactome transcript record; description: **PECAM1** interactions) is an external reference matched to Transcript ENST00000563924.
- PECAM1-203 (Human Transcript)**: ENST00000563924 | 17:6319415-64413776-1. Description: 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.
- PECAM1-204 (Human Transcript)**: ENST00000564486 | 17:6437505-64413776-1. Description: 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)**: ENST00000565442 | 17:6437534-64413776-1. Description: 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
- PECAM1-206 (Human Transcript)**: ENST00000565415 | 17:6437516-64413776-1. Description: 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)**: ENST00000565702 | 17:6436356-6441370245-1. Description: 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.

This screenshot shows the detailed genomic view for the PECAM1 gene. The top left panel, titled "Summary", provides an overview of the gene's structure, including its exons (green), introns (yellow), and various transcript variants (e.g., ENSG00000261371, ENSP00000563924, ENSP00000564486, ENSP00000565442, ENSP00000565415, ENSP00000565702). The main panel displays the genomic DNA sequence with the PECAM1 gene highlighted in green. Below the sequence, the "Exons" track shows the locations of the gene's exons across the genomic region. The "Transcripts" track shows the different mRNA isoforms and their corresponding protein products. The "Protein coding" and "Non-protein coding" tracks provide additional details about the gene's function and expression.

## Imagen 14. Resultado gen PECAM1.

Imagen 15. Resultados de la búsqueda en Ensembl.

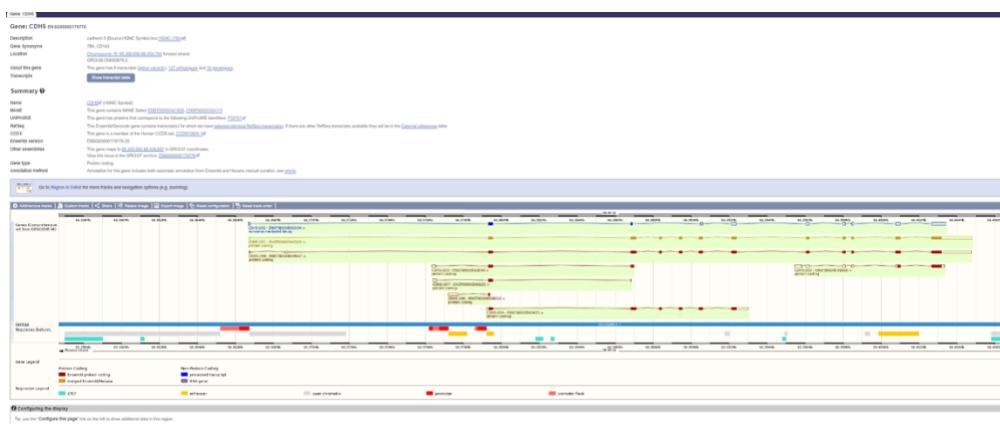


Imagen 16. Resultado gen CDH5.

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.

**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\_1754]

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

CCDS: This gene is a member of the Human CCDS set [CCDS18804](#)#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 GRCh37 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:

## 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.

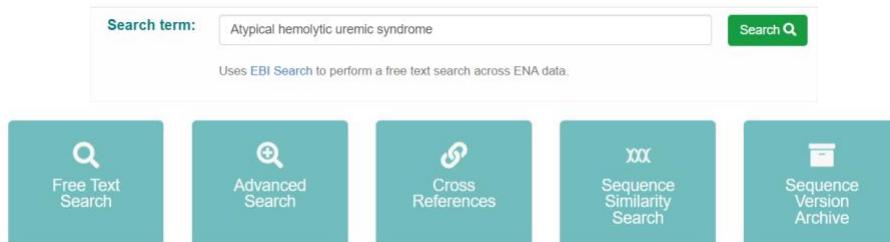


Imagen 20. Búsqueda “Atypical hemolytic uremic syndrome” en la plataforma ENA  
Aquí se obtuvo la siguiente información, en donde se observa que existen dos estudios publicados y cuatro proyectos relacionados con esta enfermedad.

### 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.

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.



Europe PMC

About Tools Developers Help

Search life-sciences literature (44.690.766 articles, preprints and more)

Advanced search | Try the new Advanced search!

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

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

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

Author information ▾

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

 Free full text in Europe PMC

Share this article    

### Abstract

Imagen 24. Entrada en EuropePMC del proyecto PRJNA563529

Al realizar la revisión del artículo, los autores establecen por primera vez una relación del síndrome hemolítico urémico atípico con la ruta de señalización p38 en un paciente que poseía una mutación en una de las quinassas 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 ()

Type 

- Research articles (88)
- Review articles (37)
- Preprints ()
- 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 RSSThe 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 PMCPatient-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 query "DGKE AND PECAM1" has been entered into the search bar. The results page indicates "44.777.754 articles, preprints and more". A message box states, "There are no citations matching your query." On the left, there are filters for "Free full text access" (checkboxes for "Full text in Europe PMC" and "Link to free full text"), "Type" (checkboxes for "Research articles", "Review articles", "Preprints", and "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 query "atypical hemolytic uremic syndrome AND (INTRO:"linkage disequilibrium" OR DISCUSS:"linkage disequilibrium")" has been entered into the search bar. The results page indicates "44.777.754 articles, preprints and more". A message box states, "1-7 of 7 results". Below it, a result is 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. This was published in Front Pediatr, 11:1210158, 23 Jun 2023. It has 0 articles | PMID: 37425258 | PMCID: PMC10327435. There is also 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

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

No records to display

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 'Filter' and a main area titled 'Studies found'. The filter sidebar includes sections for 'Variant Type' (radio buttons for 'Short Genetic Variants (<50bp)' and 'Structural Variants (>50bp)'), 'Text Search' (input field containing 'p38'), 'Genome' (dropdown menu), and 'Type' (dropdown menu). The main area has a header 'Studies found' with navigation buttons ('Page 1 of 9') and a message '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 VEP tool interface for the CFH gene. The left sidebar includes filters for 'Genome Assembly' (Human / GRCh38), 'Organism / Assembly', 'Position', 'Filter By', 'Ensembl Gene Symbol/Accession' (set to 'CFH'), 'Annotation', and 'Select Version' (set to 'VEP version 86 - Cache version 86'). The main area displays a table of variants (Variants 1 - 10 of 2292) with columns: Chr, Position, Variant ID, Alleles, Class, Most Severe Consequence Type, PolyPhen2 score, Sift score, and View. The table shows 10 variants from position 196646940 to 196647422, all of which are upstream\_gene\_variants. Each row includes a 'dbSNP' link icon.

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

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	Score	Consequence	
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	Score	Consequence	
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	Score	Consequence	
14	53944790	-	C/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	el mouse	
14	53944826	-	C/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	el mouse	
14	53944845	-	G/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	el mouse	
14	53944856	-	C/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	el mouse	
14	53944860	-	A/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	el mouse	
14	53944876	-	C/T	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	el mouse	
14	53944895	-	C/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	el mouse	
14	53944905	-	G/A	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	el mouse	
14	53944910	-	C/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	el mouse	
14	53944940	-	C/G	SNV	downstream_gene_variant	-	-	-	el mouse	

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

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

Results per Page: 10

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

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

Results per Page: 10

Imagen 40. Búsqueda para el gen CDH5

## Entrega 4

El nuevo enfoque del proyecto incluye evaluar la variabilidad sintomática. Para ellos, se enfocará en los genes *MAPK* de la ruta de señalización p38 y se utilizará una metodología en círculo, 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 enlace que desencadena el resto de la ruta. Adicionalmente, revisando las bases de datos de UniProt, ENA y Expression Atlas, era la que 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.

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.

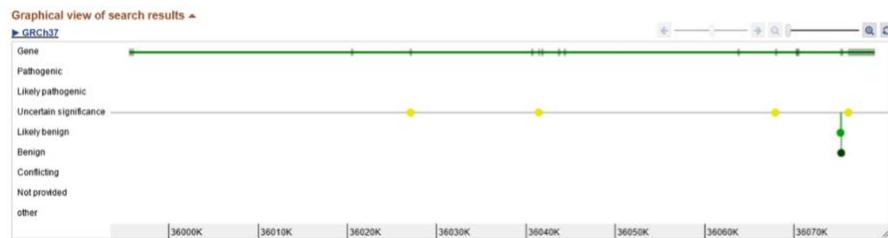
Anteriormente se había logrado utilizar la herramienta para así ver si existía una relación de la sintomatología de la enfermedad (trombos, falla renal, etc.). En este caso, se utilizó únicamente la MAPK14 (o MKK6) debido a su relación con la ruta de señalización p38.

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), **ya que al tener síntomas inflamatorios se aumenta la expresión**.



#### Imagen 42. 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), **es decir, mejoran el outcome del paciente**.



**Imagen 43.** 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.

De igual manera, usando la herramienta para filtrar experimentos reportados se encontró un experimento usando el término “MAPK” (Imagen 49). Sin embargo este experimento no tienen ninguna relación con nuestro proyecto por lo que se descarta usarlo. Se uso otro termino como “uremic” y se encontró otro experimento pero no permite ver información de los genes.

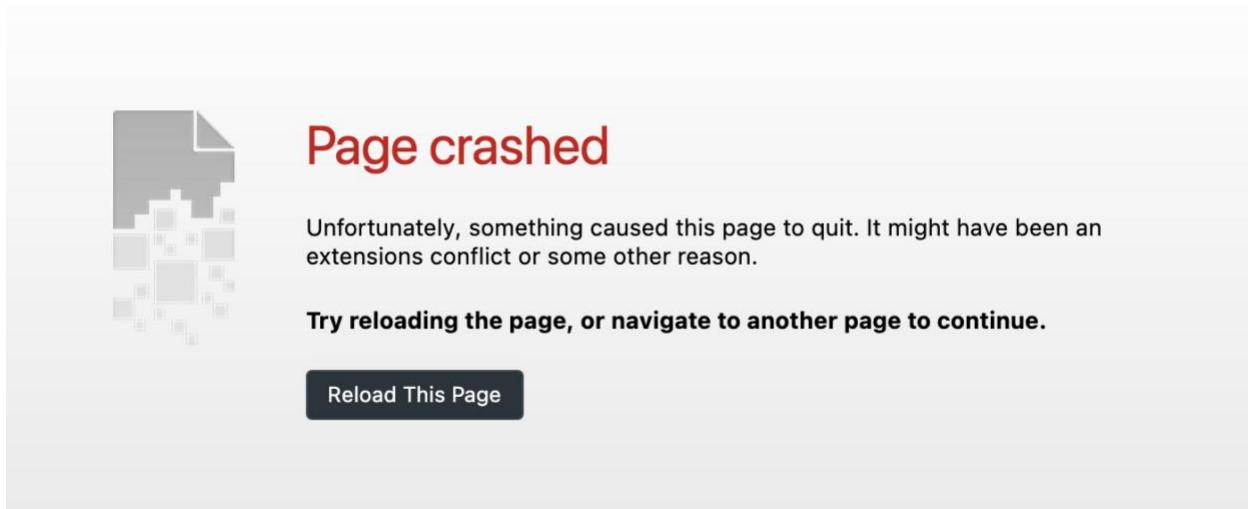
Type	Load date	Q "homo sapiens"	Q MAPK	Assays	Q Experimental factc	Technology
RNA-seq	16-08-2014	Homo sapiens	Transcription profiling by array of human T24 bladder cancer cells in response to hypericin-mediated photodynamic therapy in the absence or presence of the p38 MAPK inhibitor PD169316	16	• irradiate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Microarray 1-colour mRNA</li> <li>Affymetrix GeneChip Human Genome HG-U133A [HG-U133A]</li> </ul>

**Imagen 44.** Resultados búsqueda “MAPK”

Type	Load date	Q "homo sapiens"	Q uremic	Assays	Q Experimental factc	Technology
RNA-seq	20-03-2019	Homo sapiens	Expression data from uremic patients (end stage renal failure) and 20 healthy controls	94	• disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>Microarray 1-colour mRNA</li> <li>Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 [HG-U133_Plus_2]</li> </ul>

**Imagen 45.** Resultados búsqueda “Uremic”

Seguimos reportando el mismo problema. Al intentar buscar un gen específico, nos sale el error usando el código de Ensembl.



**Imagen 46.** Fallas en la plataforma

Asimismo, para las demás MAPKs se prevé diferencias espaciales en la expresión teniendo en cuenta que aunque las diferencias funcionales no están tan reportadas, se conoce especificaciones según la ruta p38.

## Uniprot

La herramienta Uniprot se utilizó para poder evaluar correctamente el efecto estructural y, por ende, funcional de las variantes reportadas. Todas las variantes con un efecto estructural implican una mutación en el DNA que codifica para el domino quinasa, por lo que implican una pérdida de la función. De igual manera, todo lo que se muestra a continuación demuestra la similitud entre las MAPK y la poca evidencia de diferencias estructurales.

- **MAPK14**

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	Score
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 47.** 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 48.** Exón dos del gen *MAPK14* (ENSE00003491453).

## Protein summary ?

### Protein domains for ENSP00000229795.3

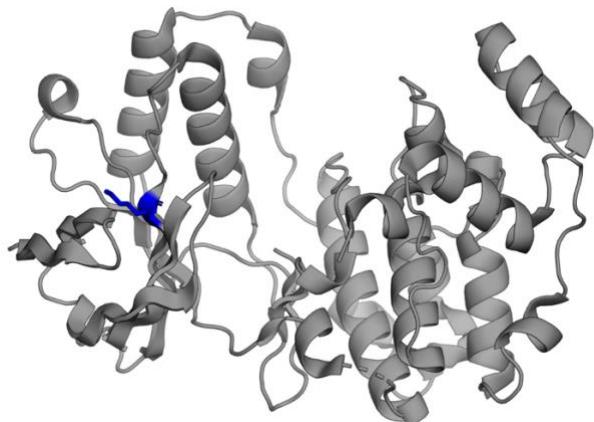


**Imagen 49.** Protein summary para el exón 2 del gen *MAPK14*.

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

**Imagen 50.** Reporte de mutación en el aa54 de la MAPK14.



**Imagen 51.** Estructura de la proteína MAPK14. Se resalta en azul donde se encuentra la lisina mutada.

### • MAPK13

Siguiendo la misma metodología planteada para la MAPK13, se realizó en EVA búsquedas de variantes para la MAPK13 encontrando que no existen variantes anotadas con un polyPhen2 mayor a 0.5 (Imagen 52).

Ensembl Gene ID	Ensembl Gene Sym...	Ensembl Transcript ID	Ensembl Transcript Bi...	SO Term(s)	Codon	cDNA Posit...	AA Chan...	PolyPh...	Sift
ENSG00000156711	MAPK13	ENST00000476951	processed_transcript	splice_region_variant,non_coding_exon	-	230	-	-	-
ENSG00000156711	MAPK13	ENST00000373766	protein_coding	missense_variant,splice_region_variant	tGc/tAc	218	C/Y	0.981	0
-	-	-	promoter	regulatory_region_variant	-	-	-	-	-
ENSG00000156711	MAPK13	ENST00000373759	protein_coding	splice_region_variant,5_prime_UTR	-	39	-	-	-
ENSG00000156711	MAPK13	ENST00000490334	processed_transcript	upstream_gene_variant	-	-	-	-	-
ENSG00000156711	MAPK13	ENST00000211287	protein_coding	missense_variant,splice_region_variant	tGc/tAc	381	C/Y	0.953	0

**Imagen 52.** Resultados en la plataforma EVA para la MAPK13

De las variantes reportadas, se encontró una con un mayor efecto estructural y con mayor cantidad de evidencias mostrada en la imagen 53. Al explorar la información de la variante se pudo ligar a la plataforma de Uniprot para ver cambios estructurales. Asimismo, se pudo determinar la posición de aa en la proteína, siendo 40 aa.



**Imagen 53.** Variante reportada en ensembl

### Explore this variant

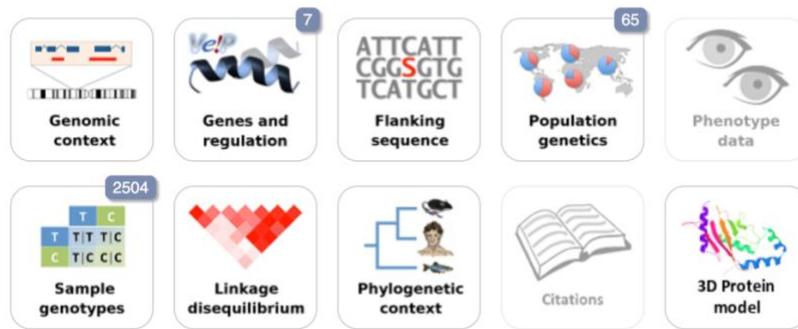


Imagen 54. Información disponible de la variante.

En Uniprot se reporta la variante, dando la misma información reportada en Ensembl (Imagen 55). Considerando la posición del aa, este está causando un cambio estructural que genera la perdida de función al estar en el dominio quinasa de la proteína (Imagen 56). Al verlo estructuralmente, se evidencia que la mutación causa cambios en la organización de la red estereoquímica de estabilidad de la estructura por lo que causaba además la perdida de función (Imagen 57).

Imagen 55. Información reportada en Uniprot de la variante.

### Family & Domains<sup>1</sup>

#### Features

Showing features for domain<sup>1</sup>, motif<sup>1</sup>.

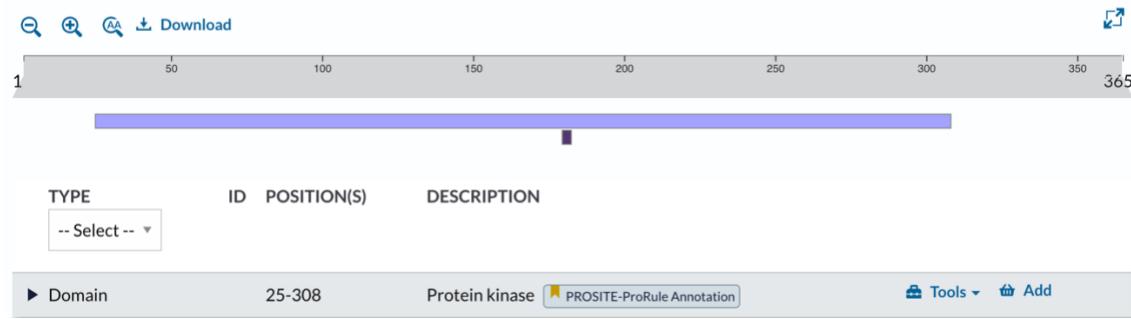


Imagen 56. Dominios de la proteína

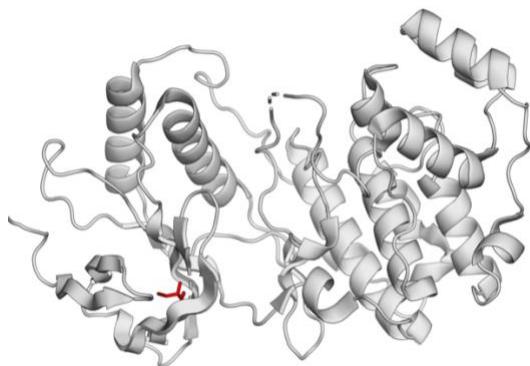


Imagen 57. Estructura de la proteína MAPK13. En rojo se observa la mutación consultada.

- MAPK12

Nuevamente teniendo en cuenta la metodología utilizada, se buscó las variantes reportadas y anotadas (imagen 58 y 59). Se evidencia diferentes variantes sin sentido pero una única variante anotada de regulación negativa. Sin embargo, no se encontró ningún reporte de la ubicación de esta variable en ensembl, solo que el splicing cambia y no se genera proteína.

Variants found

Variants 1 - 10 of								
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score		View
						PolyPhen2	Sift	
22	50243732	-	C/A	SNV	missense_variant	0.872	0	dbSNP
22	50243760	-	G/A	SNV	missense_variant	0.998	0.03	dbSNP
22	50243786	-	T/C	SNV	missense_variant	0.999	0	dbSNP
22	50243805	-	C/A	SNV	missense_variant	0.981	0.02	dbSNP
22	50243871	-	A/G	SNV	missense_variant	0.994	0.01	dbSNP
22	50243897	-	G/C	SNV	missense_variant	0.53	0.09	dbSNP
22	50243909	-	G/A	SNV	missense_variant	0.968	0	dbSNP
22	50243922	-	G/T	SNV	missense_variant	0.692	0.13	dbSNP
22	50244017	-	T/C	SNV	missense_variant	1	0	dbSNP
22	50244041	-	C/T	SNV	missense_variant	0.999	0.05	dbSNP

Imagen 58. Variantes reportadas para MAPK12.

ENSG00000188130	MAPK12	ENST00000497036	processed_transcript	downstream_gene_variant
-----------------	--------	-----------------	----------------------	-------------------------

Imagen 59. Variante anotada para la MAPK12.

Show/hide columns (1 hidden)								
Transcript ID	Name	bp	Protein	Biotype	CCDS	UniProt Match	RefSeq Match	
<a href="#">ENST00000215659.13</a>	MAPK12-201	1778	<a href="#">367aa</a>	Protein coding	<a href="#">CCDS14089</a>	<a href="#">P53778-1</a>	<a href="#">NM_002969.6</a>	
<a href="#">ENST00000622558.4</a>	MAPK12-211	1779	<a href="#">357aa</a>	Protein coding	<a href="#">CCDS77688</a>	<a href="#">P53778-2</a>	-	
<a href="#">ENST00000395780.5</a>	MAPK12-203	1459	<a href="#">277aa</a>	Protein coding		<a href="#">B5MDL5</a>	-	
<a href="#">ENST00000395778.3</a>	MAPK12-202	605	<a href="#">119aa</a>	Protein coding		<a href="#">A8MY48</a>	-	
<a href="#">ENST00000497036.5</a>	MAPK12-209	6248	No protein	Protein coding CDS not defined		-	-	
<a href="#">ENST00000492218.1</a>	MAPK12-207	498	No protein	Protein coding CDS not defined		-	-	

Imagen 60. Transcriptos reportados para la MAPK12.

Considerando lo anterior, se consultó variantes y cambios estructurales en Uniprot. Primero, se obtuvo la información del dominio quinasa, el cual va del aminoácido 27 al 311 (Imagen 61).

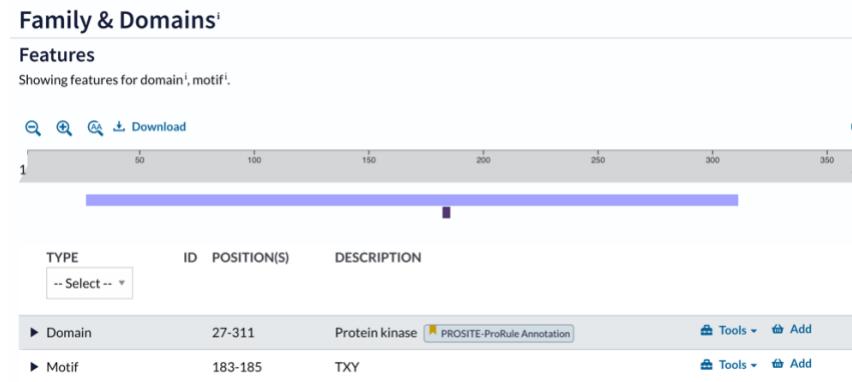


Imagen 61. Dominios y motivos de la proteína MAPK12.

Después, se evidenció las variantes estructurales en la sección de variantes, en las que se encontró que las mutaciones con pérdida de función se daban en el dominio quinasa (Imagen 62). Asimismo, con esta variante se encontró un artículo que reporta la similitud entre las diferentes MAP quinasas y que las diferencias entre estas no estan tan bien reportadas como deberían (Imagen 63).

► Natural variant	<a href="#">VAR_042265</a>	103	in dbSNP: <a href="#">rs34422484</a>	<a href="#">2 Publications</a>
► Mutagenesis		179	Emulation of the active state.	<a href="#">1 Publication</a>
<span style="background-color: #f0e68c;">►</span> Mutagenesis		185	Loss of activity.	<a href="#">1 Publication</a>
► Natural variant	<a href="#">VAR_042266</a>	230	in dbSNP: <a href="#">rs35396905</a>	<a href="#">1 Publication</a>
► Natural variant	<a href="#">VAR_012002</a>	244	in dbSNP: <a href="#">rs2066776</a>	
► Mutagenesis		330	No effect.	<a href="#">1 Publication</a>

Imagen 62. Variantes estructurales MAPK12.

# Active mutants of the human p38alpha mitogen-activated protein kinase.

Diskin R<sup>1</sup>, Askari N , Capone R , Engelberg D , Livnah O

Mitogen-activated protein (MAP) kinases compose a family of serine/threonine kinases that function in many signal transduction pathways and affect various cellular phenotypes. Despite the abundance of available data, the exact role of each MAP kinase is not completely defined, in part because of the inability to activate MAP kinase molecules individually and specifically. Based on activating mutations found in the yeast MAP kinase p38/Hog1 (Bell, M., Capone, R., Pashtan, I., Levitzki, A., and Engelberg, D. (2001). J. Biol. Chem. 276, 25351-25358), we designed and constructed single and multiple mutants of human MAP kinase p38alpha. Single (p38D176A, p38F327L, and p38F327S) and subsequent double (p38D176A/F327L and p38D176A/F327S) mutants acquired high intrinsic activity independent of any upstream regulation and reached levels of 10 and 25%, respectively, in reference to the dually phosphorylated wild type p38alpha. The active p38 mutants have retained

Imagen 63. Artículo encontrado relacionado a la variante de mutagénesis en el aa 185 de la MAPK12.

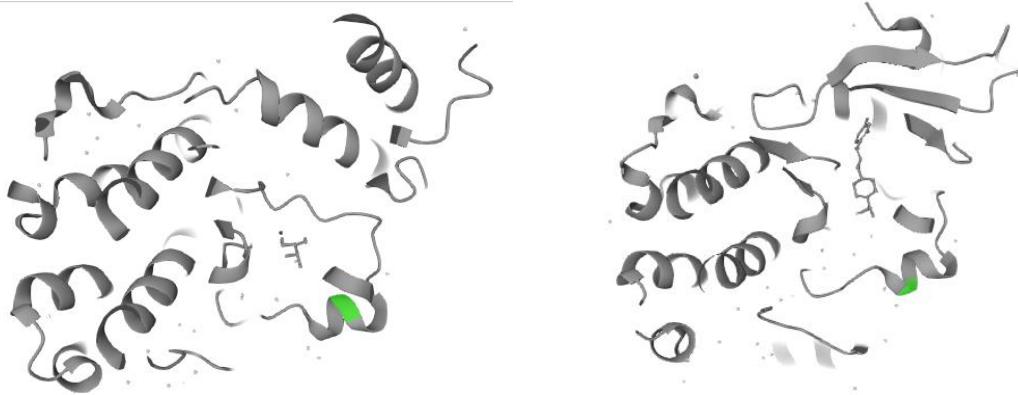
## • MAPK11

Se realizó la respectiva búsqueda de la proteína MAPK11 en Uniprot, filtrando la búsqueda por resultados revisados y en *Homo sapiens*. Luego se vieron las variantes de la proteína, se encontraron dos mutaciones que causan la inactivación de la proteína en las posiciones 180 y en la 182. También se encontraron dos variantes una en la posición 221 y 275. La variante en la posición 221 está asociada con un cáncer.

TYPE	ID	POSITION(S)	DESCRIPTION
► Mutagenesis		180	Inactivation. [1 Publication]
► Mutagenesis		182	Inactivation. [1 Publication]
► Natural variant	VAR_042264	221	in a lung neuroendocrine carcinoma sample; somatic mutation [1 Publication]
► Natural variant	VAR_025176	275	in dbSNP:rs33932986 [2 Publications]

Imagen 63. Mutaciones MAPK11 Uniprot

Teniendo en cuenta estas mutaciones que inactivan a la proteína, esta inactivación puede afectar la cascada de señalización celular y por lo tanto influir en la respuesta inflamatoria.



**Imagen 64.** Estructura de la proteína MAPK11. Se resalta en verde donde se encuentran las mutaciones.

Por otro lado, la información obtenida en Uniprot sobre la función de la proteína, nos indica que las funciones de MAPK11 son parecidas a las funciones de MAPK14.

## Entrega 5 Interpro

- MAPK14

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 buscó la proteína MAPK14 (Imagen 47).

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

**CDD entry:** cd07877

Overview	Member database	CDD
Proteins: 494		
Taxonomy: 1k		
Proteomes: 322		
Structures: 347		
AlphaFold: 369		

**Description**

STKs catalyze the transfer of the gamma-phosphoryl group from ATP to serine/threonine residues on protein substrates. p38alpha/MAPK14 is expressed in most tissues and is the major isoform involved in the immune and inflammatory response. It is the central p38 MAPK involved in myogenesis. It plays a role in regulating cell cycle check-point transition and promoting cell differentiation. p38alpha also regulates cell proliferation and death through crosstalk with the JNK pathway. Its substrates include MAPK activated protein kinase 2 (MK2), MK5, and the transcription factors ATF2 and Mif. p38 kinases MAPKs, serving as important mediators of cellular responses to extracellular signals. They are activated by the MAPK kinases MKK3 and MKK6, which in turn are activated by upstream MAPK kinase kinases including TAK1, ASK1, and MLK3, in response to cellular stresses or inflammatory cytokines. The p38alpha subfamily is part of a larger superfamily that includes the catalytic domains of other STKs, protein tyrosine kinases, RIO kinases, aminoglycoside phosphotransferase, choline kinase, and phosphoinositide 3-kinase. [12, 15, 1, 13, 17, 6, 9, 10, 11, 2, 16, 4, 8, 7, 14, 3, 6]

**Integrated to:** IPR038784

**External Links:**

View cd07877 in CDD

**Representative structure:**

2gtn: Mutated MAP kinase P38 (Mus Musculus) in complex with Inhibitor PG-951717

**Imagen 65.** 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 precisión con los resultados. Se seleccionó la proteína con código de acceso: Q16539, que corresponde a MAPK14 en humano.

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

**CDD entry** ⓘ

This entry matches these proteins:

**Filter By**

- UniProt Curation
  - All 494
  - Reviewed 8
  - Unreviewed 486

**Overview**

**Proteins** 494

Taxonomy 1k  
Proteomes 322  
Structures 347  
AlphaFold 369

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

### Imagen 66. 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.

Este dominio nos puede dar información sobre la funcionalidad de la MAPK14 y en que procesos celulares puede estar involucrada. El dominio tiene una función de fosforilar el sustrato, lo que le permite a la MAPK14 fosforilar sustratos y poder responder a condiciones de estrés y señales celulares. Por lo tanto, una mutación en la ubicación de este dominio podría afectar la capacidad de fosforilar el sustrato. La ubicación del dominio (residuo 6 al 350), las regiones de los sitios activos y sitios de unión, nos indica en que ubicación la mutación afectara la función de la proteína.

De acuerdo con las mutaciones que se encontraron de la proteína en Uniprot, se puede ver que estas se encuentran entre la ubicación del dominio, desde la posición 34 hasta la 346 (Imagen). Estas mutaciones generan una disminución en la actividad quinasa, afectan la fosforilación dependiente de MKK6 y emulan el sitio activo.

▶ Mutagenesis	34	Lowered kinase activity.  1 Publication
▶ Natural variant	<a href="#">VAR_042270</a> 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
▶ 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
▶ Mutagenesis	320	Lowered kinase activity.  1 Publication
▶ Natural variant	<a href="#">VAR_042271</a> 322	in a lung adenocarcinoma sample; somatic mutation; dbSNP: <a href="#">rs1765837157</a> 1 Publication
▶ Mutagenesis	327	Emulation of the active state. Increase in activity; when associated with A-176.  1 Publication
▶ Mutagenesis	327	Emulation of the active state. Increase in activity; when associated with A-176.  1 Publication
▶ Mutagenesis	337	Loss of kinase activity.  1 Publication
▶ Natural variant	<a href="#">VAR_042272</a> 343	in dbSNP: <a href="#">rs45496794</a> 1 Publication

Imagen 67. Mutaciones/ Variantes en Uniprot.

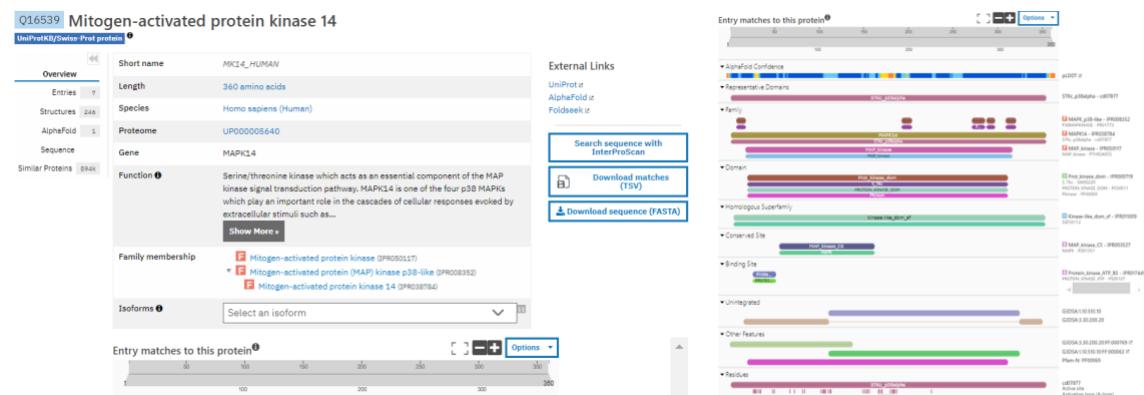


Imagen 68. Resultados MAPK14 en humano.

### • MAPK13

Se realizó la respectiva búsqueda de MAPK13 en Interpro encontrando información sobre sus dominios, familia y sitios de unión y activación. Con esta herramienta se pudo complementar la búsqueda realizada en uniprot y entender la variante reportada. Considerando lo encontrado de dominios, específicamente su ubicación, se puede decir que está variante afecta el sitio de unión del ATP por lo que directamente afecta la activación de la proteína.

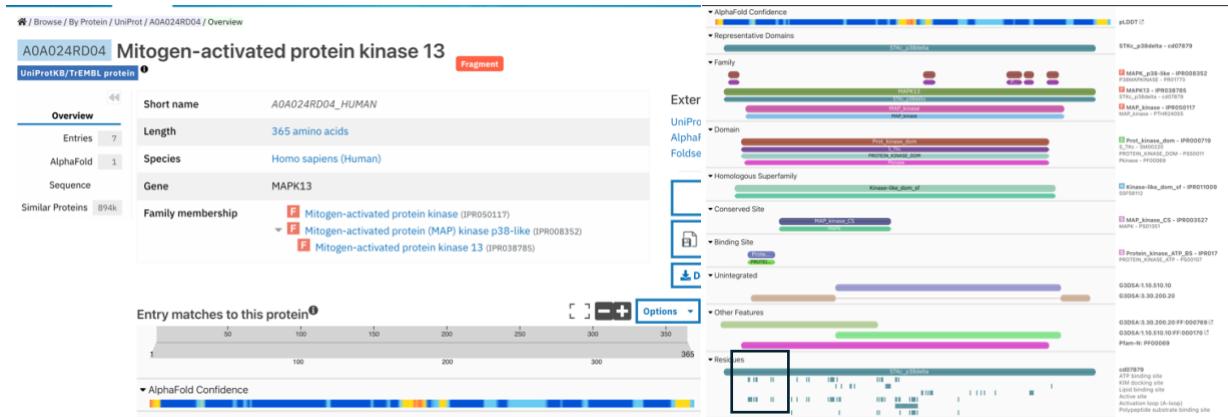


Imagen 69. Resultados búsqueda para MAPK13. El cuadrado está alrededor de la información de la función de ciertos residuos.

- MAPK12

MAPK12 fue difícil de encontrar porque los primeros resultados son de proteínas “MAPK-like”, lo que sugiere que hace falta reportar aún más información de esta proteína. Tiene una organización similar a las otras MAPKs.

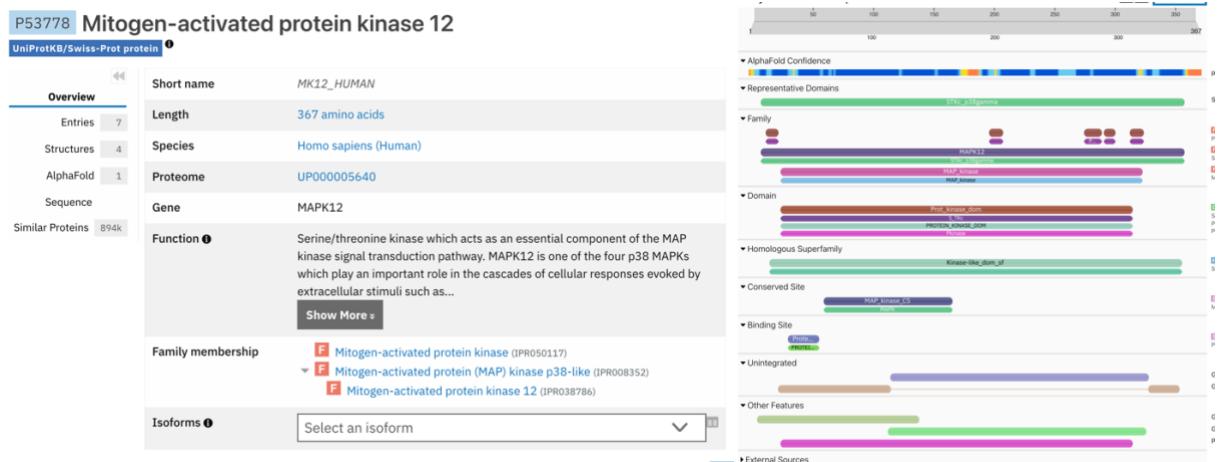
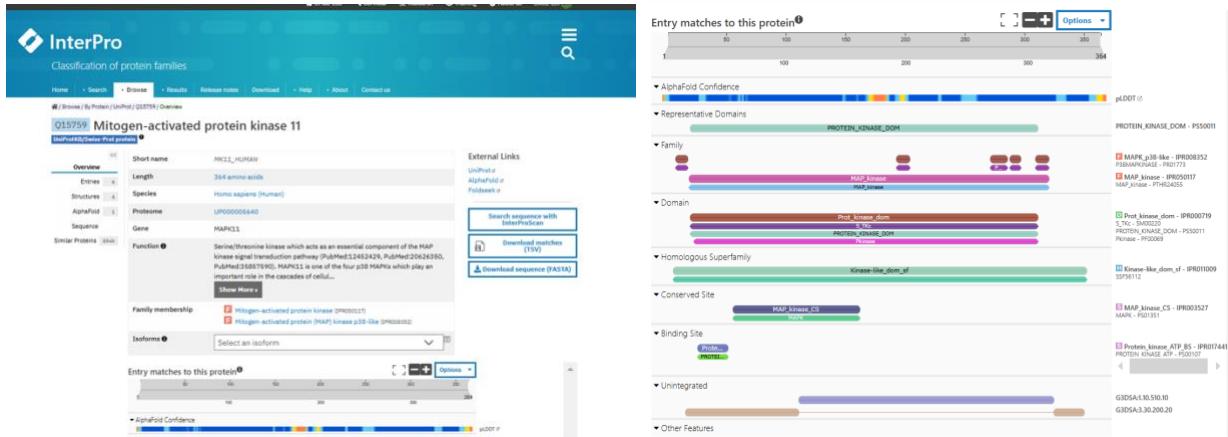


Imagen 70. Resultados de la búsqueda para MAPk12

- MAPK11

Se realizó la respectiva búsqueda de MAPK11 en Interpro para encontrar información sobre sus dominios, su familia y sus sitios de unión, y para encontrar su papel en la p38 y como estas afecten la sintomatología en la aHUS. De acuerdo con la búsqueda, se puede ver que la predicción de la estructura de AlphaFold presenta un alto nivel de confianza ( $\text{plDDT} > 90$ ) que son las partes azul oscuras que aparecen en la imagen y solo dos partes naranjas que muestran un muy bajo nivel de confianza ( $\text{plDDT} < 50$ ) que van desde el residuo 174 al 183 y del residuo 362 al 364. Presenta un dominio representativo que es Protein Kinase Domain, esta se encuentra desde el residuo 24 al 308. Esta proteína tiene la misma familia, dominio, sitios conservados y sitio de unión que la MAPK14.



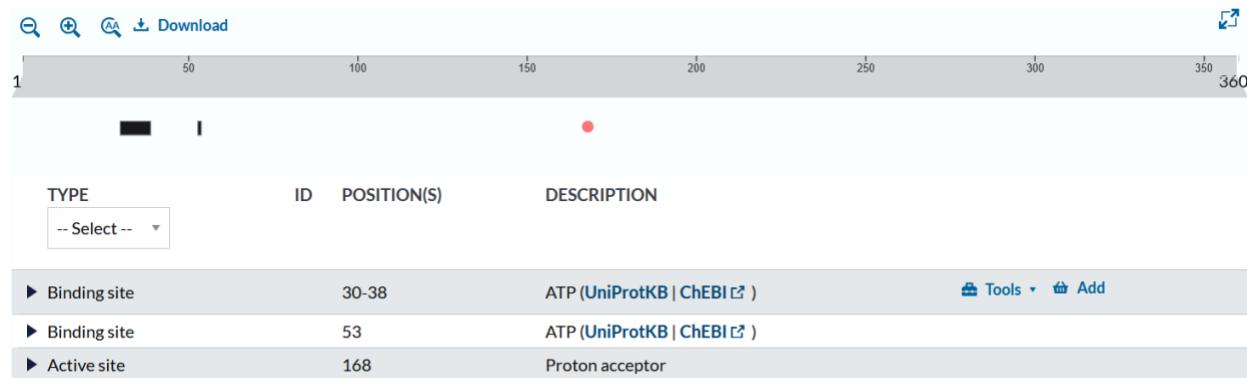
**Imagen 71.** Resultados MAPK11 en humano.

## PDBe

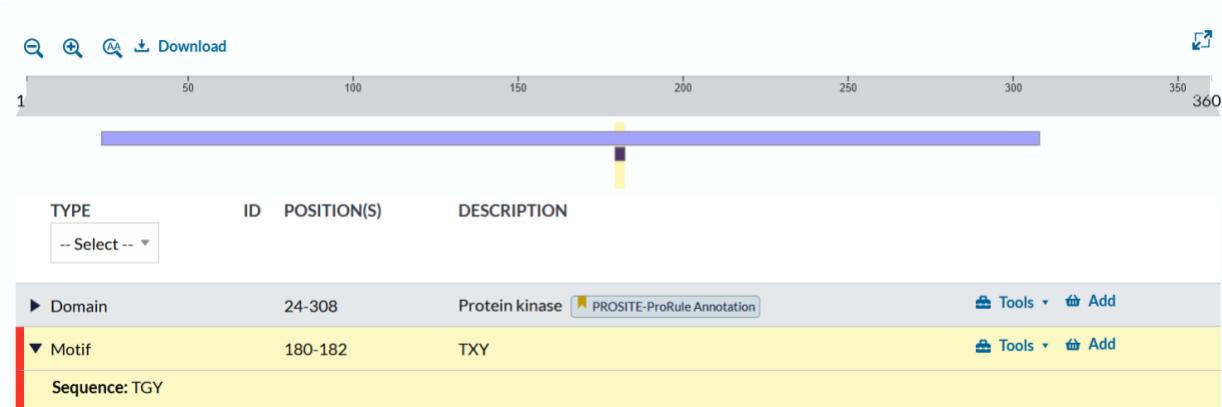
### MAPK14

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



**Imagen 73.** 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:

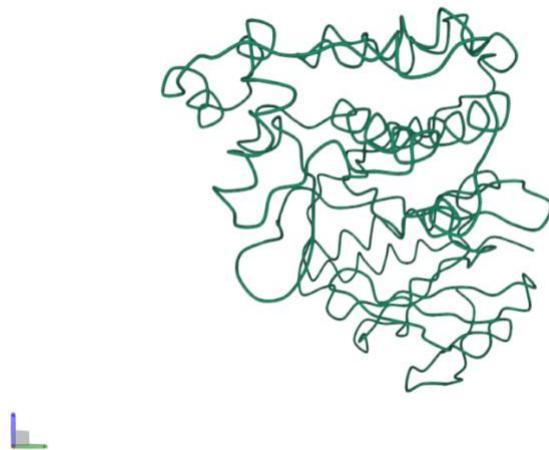
► Mutagenesis	34	Lowered kinase activity. <a href="#">1 Publication</a>
► Mutagenesis	53	Loss of kinase activity. <a href="#">1 Publication</a>
► Mutagenesis	54	Impairs MAP2K6/MKK6-dependent autophosphorylation. <a href="#">1 Publication</a>
► Mutagenesis	69	Lowered kinase activity. <a href="#">1 Publication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

[Expand table](#)

**Imagen 74.** Mutantes relacionados con la proteína MAPK14, especial atención a los 34-53-168-180-182.

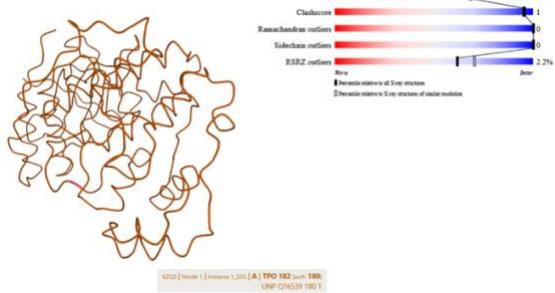
Ahora, buscando en PDBe, encontramos los siguientes mutantes asociados con la proteína que se relacionan directamente con el aminoácido que sufrió un cambio/deleción.

Número del aminoácido	Cambio	Entry PDBe
34	A -> V	No reportado
53	K -> R	<a href="#">5eti</a>
53	K -> R	<a href="#">5etf</a>
168	D -> G	<a href="#">3o8p</a>
168	D -> G	<a href="#">3mpa</a>
180-182	TPO - PTR	<a href="#">6tca</a>
180	T -> V	<a href="#">8a8m</a>

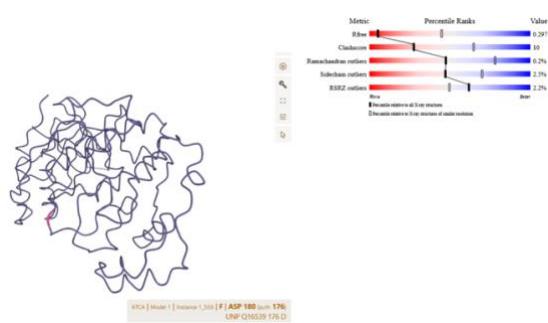


**Imagen 75.** Wild-type de la proteína MAPK14.

Se reportan las siguientes estructuras de mutantes con un color específico, rosado, para donde se encuentra la mutación. En muchas de las mutaciones rfree disminuye, lo cual sugiere una mayor desorganización de la estructura. Aunque las mutaciones son en un sitio puntal, afectan toda la red de interacciones como puentes de hidrógeno entre varios residuos diferentes.



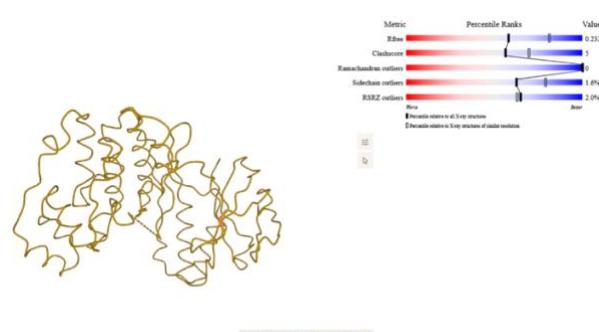
**Imagen 76.** Mapk14 con el motivo afectado en el modelo 6ZQS, se puede apreciar la ubicación del aminoácido 180.



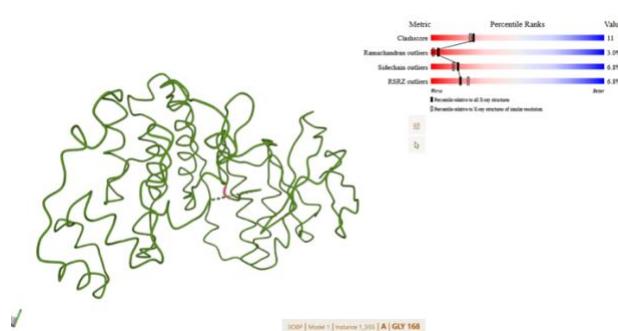
**Imagen 79.** Mapk14 con el motivo afectado en el modelo 6TCA, se puede apreciar la ubicación del aminoácido 180.



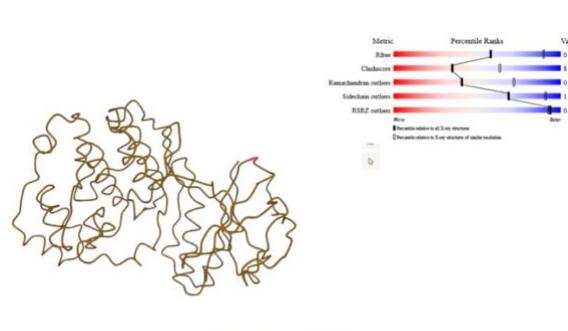
**Imagen 77.** Mapk14 con el sitio activo afectado en el modelo 3MPA, se puede apreciar la ubicación del aminoácido 168.



**Imagen 80.** Mapk14 con el sitio activo afectado en el modelo 5ETF, se puede apreciar la ubicación del aminoácido 53.



**Imagen 78.** Mapk14 con el sitio activo afectado en el modelo 3O8P, se puede apreciar la ubicación del aminoácido 168.



**Imagen 81.** Mapk14 con el sitio activo afectado en el modelo 5ETI, se puede apreciar la ubicación del aminoácido 53.

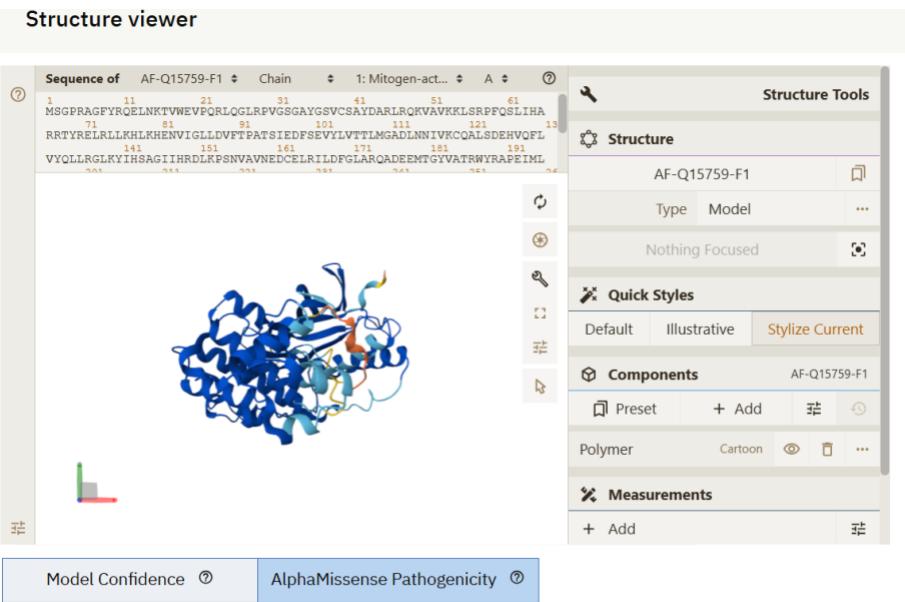
Para las demás MAPKs se reporta información similar. Cómo son tan parecidas estructuralmente, las mutaciones son similares y implican similares tratamientos.

## Entrega 6 Alphafold

### MAPK11

Se hizo una respectiva búsqueda de la proteína en AlphaFold, para ver la estructura de la proteína. Aquí se puede ver el nivel de confianza de la predicción de la proteína y se puede ver que la mayoría de la estructura presenta una confianza alta ( $p\text{LDDT} > 90$ ).

De acuerdo con la información obtenida en Uniprot, se puede ver que el motivo se encuentra entre el aminoácido 180 y 182. En la estructura, los aminoácidos 178 a 183 son los que presentan una confianza muy baja ( $p\text{LDDT} < 50$ ), lo que sugiere flexibilidad en esta región y no una estructura totalmente determinada (confianza).

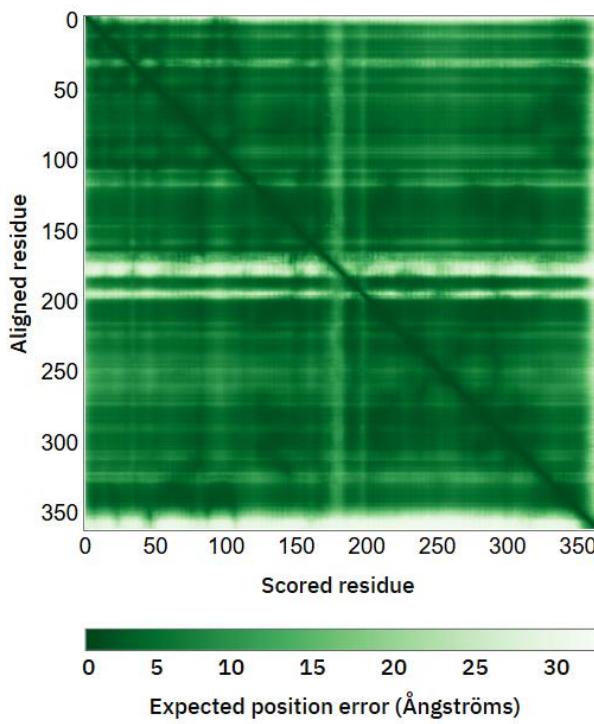


**Imagen 82.** Estructura de MAPK11.

► Domain	24-308	Protein kinase PROSITE-ProRule Annotation	Tools Add
► Motif	180-182	TXY	Tools Add
► Region	311-331	Disordered Automatic Annotation	Tools Add
► Region	343-364	Disordered Automatic Annotation	Tools Add

**Imagen 83.** Información Uniprot de MAPK11

En este PAE, se puede ver que esta proteína (MAPK11) en general presenta bajos niveles de error. Pero en los residuos 150 a 200 se puede ver una alta posición de error; estos errores de posición esperados van desde los 10 a los 15 Å.



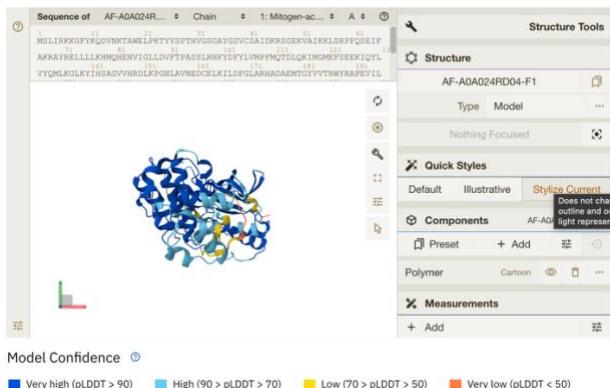
**Imagen 84.** PAE de MAPK11

**MAPK12:** La información de alphafold o alphamissense se encuentra en la parte de Intact de la proteína.

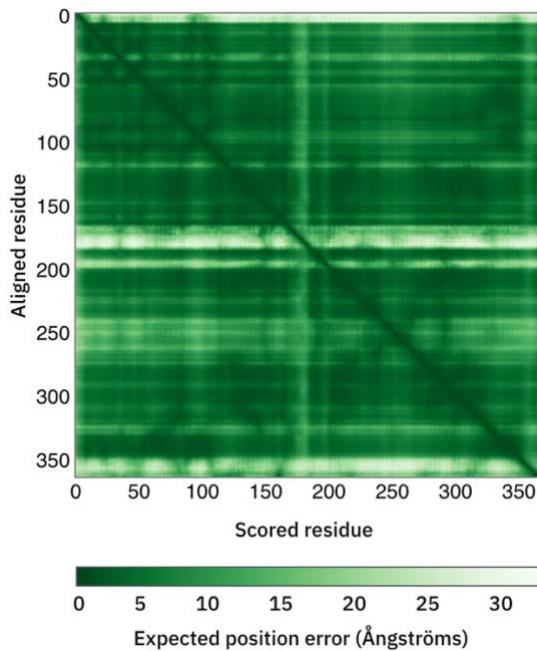
### MAPK13

Se hizo una respectiva búsqueda de la proteína en AlphaFold, para ver la estructura de la proteína MAPK13. Aquí se puede ver el nivel de confianza de la predicción de la proteína y se puede ver que la mayoría de la estructura presenta una confianza alta ( $p\text{LDDT} > 90$ ).

De acuerdo con la información obtenida en Uniprot, se puede ver que hay regiones que tienen un  $p\text{LDDT} < 50$  en ciertas regiones por lo que se sugiere qué éstas tienen cierta flexibilidad.



**Imagen 85.** Predicción en alphafold de la proteína MAPK13.

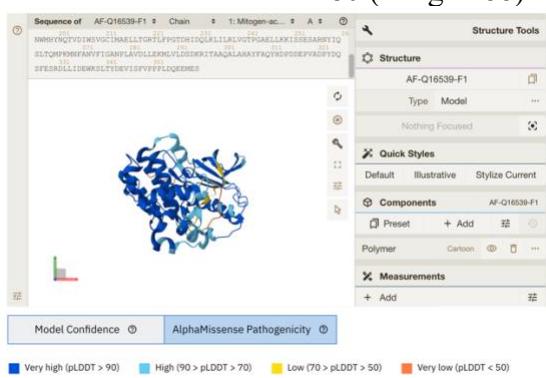


**Imagen 86.** PAE para la predicción MAPK13

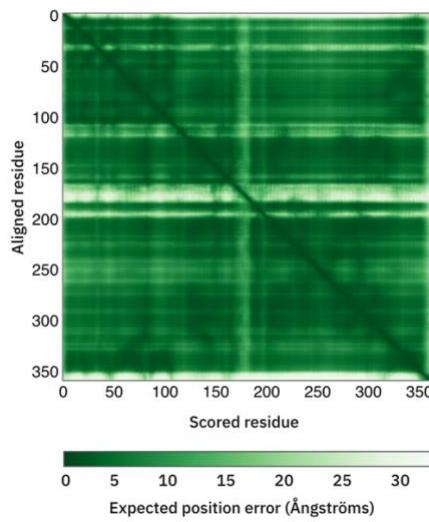
En este PAE, se puede ver que esta proteína (MAPK12) en general presenta bajos niveles de error. Pero en los residuos 150 a 200 se puede ver una alta posición de error; estos errores de posición esperados van desde los 10 a los 15 Å, lo cual coindice con el bajo pLDDT.

## MAPK14

Siguiendo la metodología descrita anteriormente, se encontró un pLDDT mayor a 90 en la mayor parte de la estructura, pero con un bajo pLDDT en regiones similares a las evidenciadas anteriormente (Imagen 87). Para el PAE se encontró un bajo errar, a expedición de las líneas blancas alrededor del aa 180 (imagen 88).

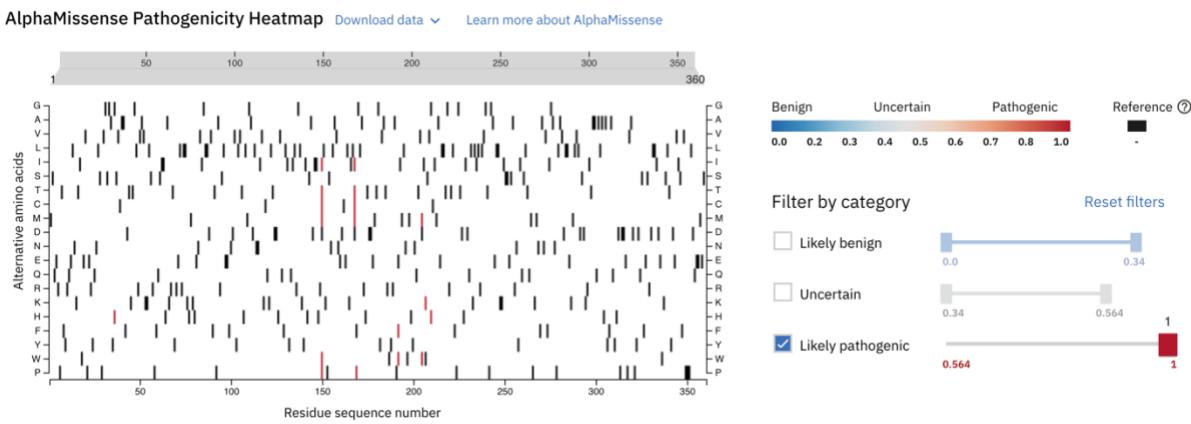


**Imagen 87.** Preddición con alphaFold para MAPk14

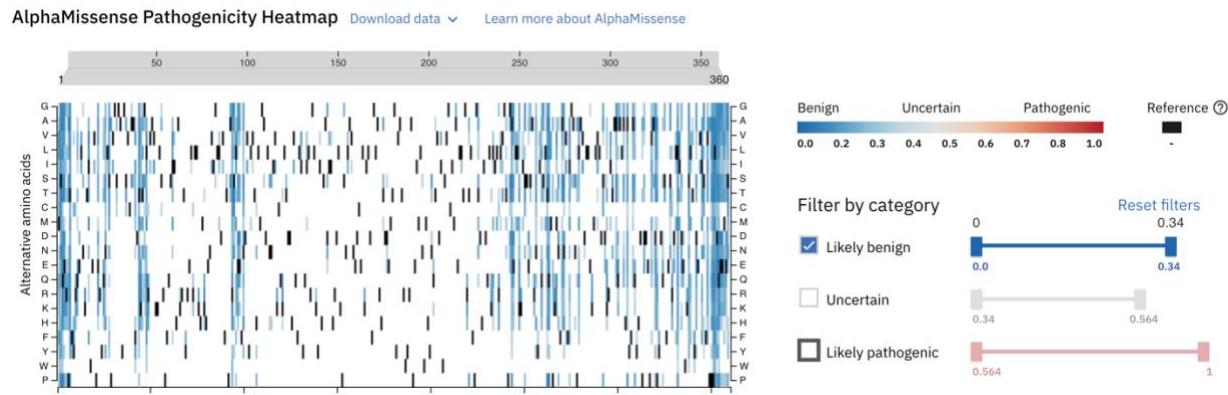


**Imagen 88.** PAE de la MAPK14

Además, se identificó posibles lugares de mutaciones patogénicas (imagen 89) y benignas (imagen 90). La ubicación de las posibles mutaciones patogénicas tiene sentido teniendo en cuenta que el centro de la proteína es un Core hidrofóbico que interactúa con ATP y otras moléculas, por lo que una mutación en este lugar desequilibra las interacciones entre residuos. De igual manera, las posibles mutaciones benignas tienen sentido, por lo que se ubican más hacia los extremos de la proteína, es decir, el N y C terminal.



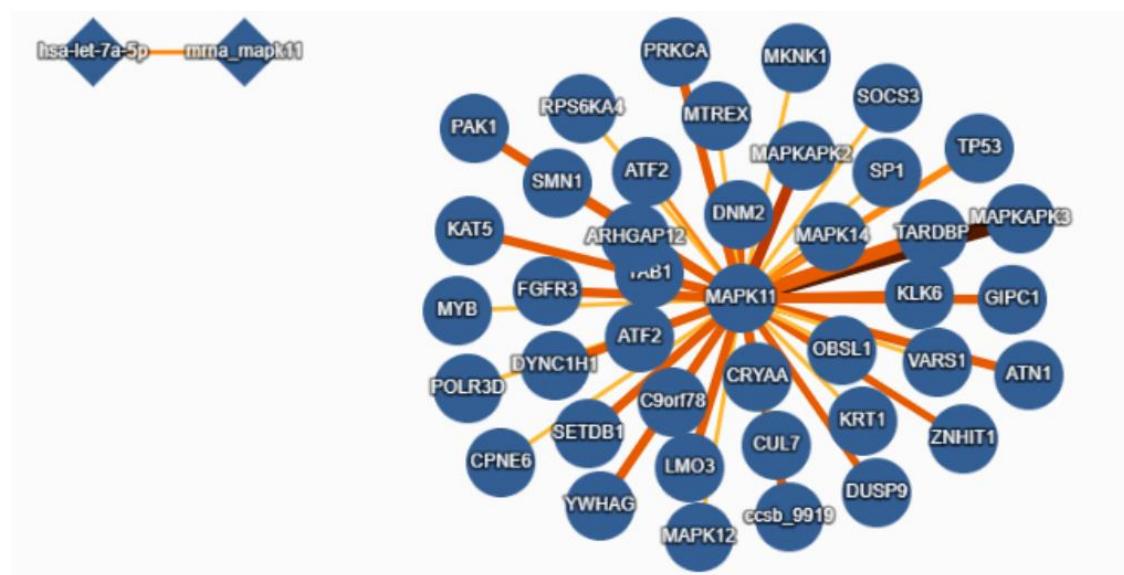
**Imagen 89.** Mutaciones patogénicas MAPK14



**Imagen 90.** Mutaciones benignas MAPK14

## Intact

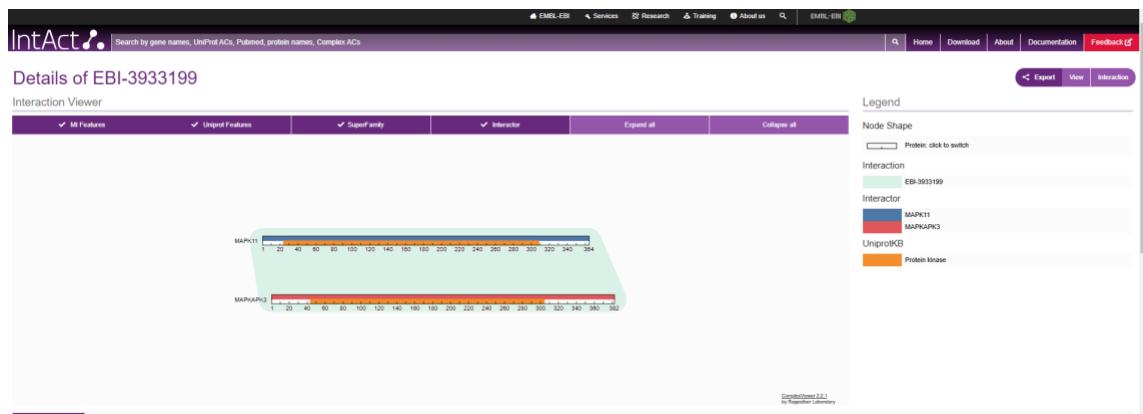
- MAPK11



**Imagen 91.** Red de interacciones MAPK11

La proteína MAPK11 tiene 89 interacciones con proteínas humanas. La interacción que más se destaca es con la proteína MAPKAPK3 ya que es la que presenta el mayor MI score (0.87). Se busco esta proteína en Uniprot (Q16644) y se obtuvo:

- MAPKAPK3: Es una quinasa de naturaleza serina/treonina, activada por estrés. Esta se encuentra implicada en la producción de citocinas, endocitosis, migración celular, remodelación de la cromatina y regulación transcripcional. Luego del estrés, esta es fosforilada y activada por la MAP quinasa p38-alfa/MAPK14, lo que lleva a la fosforilación de sustratos. En esta interacción EBI-3933199. Se puede ver que ambas proteínas tienen el mismo dominio Proteína quinasa (color naranja) y está relacionada con la actividad de fosforilación.



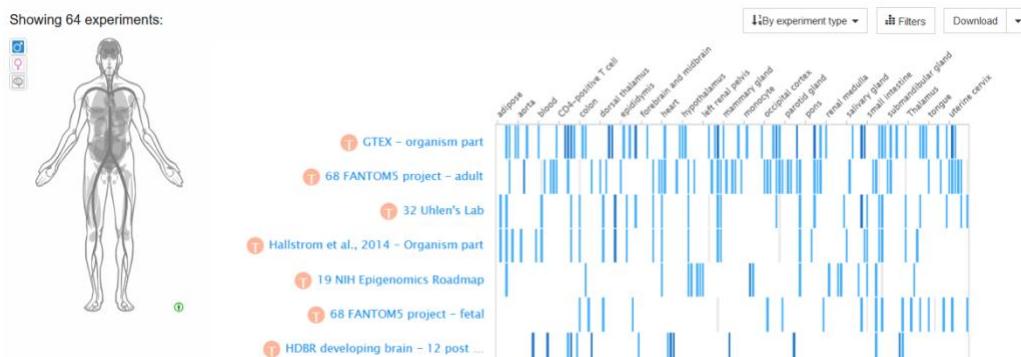
**Imagen 92.** Detalles interacción MAPK11 con MAPKAPK3 en Intact.

Una de las principales características patológicas del aHUS es el daño endotelial, caracterizado por el engrosamiento de arteriolas y capilares, hinchazón y desprendimiento del endotelio, trombosis y obstrucción de la luz de los vasos (Zhou, 2021). Este daño endotelial se podría relacionar con la activación de la MAPK11 por el estrés celular. El estrés celular activa a la MAPK11, llevando a la regulación de la respuesta inflamatoria e inmune, influyendo en los daños endotelial que presenta el aHUS.

- **MAPK12**

Overview de la proteína y de lo que hemos encontrado en relación con la enfermedad:

El artículo de Diskin et al (2004) menciona que las MAP quinasas (en sus cuatro isoformas) comparten el 60% de la secuencia, y que el otro 40% es el que varía con respecto a su función específica, siendo algunas de las MAP quinasas más específicas para cierto tipo de respuestas y momentos del desarrollo. Particularmente la actividad de la MAPK12, no se ve reducida a etapas tempranas del desarrollo y su expresión tampoco se limita a regiones específicas del cuerpo (Imagen X.)

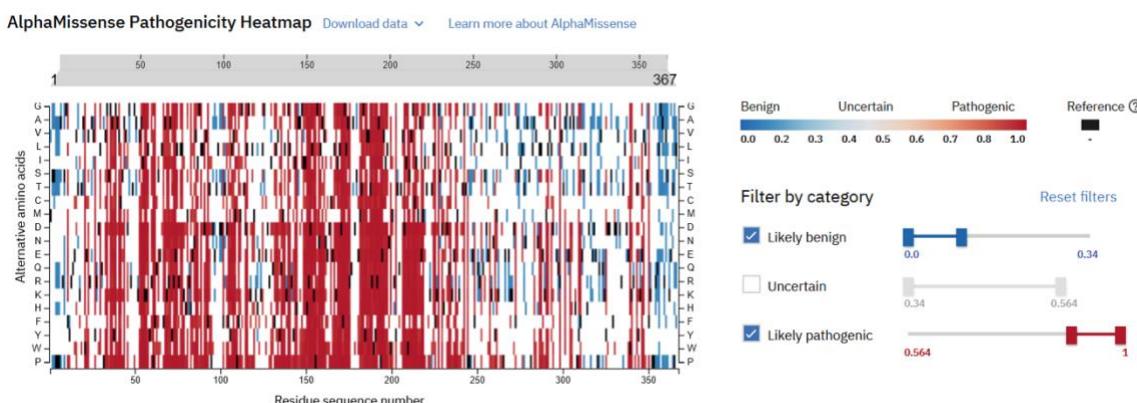


**Imagen 93.** Expresión de la MAPK12 en el cuerpo humano. (Expression atlas funcionó como 5 minutos y logré sacar esto).

Una vez conociendo su expresión, buscamos en EVA y UniProt variantes que podrían resultar en pérdida o ganancia de función. En estas páginas se reportaron 90 mutaciones/variantes (con un polyphen > 0,5), pero ninguna con reportes en OMIM o ClinVar. Dentro de este pool de variantes, nos llamó la atención la mutación rs34422484, que según Greenmac et al (2007) podría poseer un potencial aún desconocido en la respuesta inflamatoria del sistema inmune a estímulos internos y externos. No obstante, este reporte fue realizado en pacientes con cáncer, por lo que deberíamos tener cuidado debido a que se desconoce el estado actual del paciente y el tipo de cáncer al que estuvieron sometidos.

En PDBe, por otra parte, encontramos que las estructuras de ambas proteínas (MAPK12 y MAPK14) son similares (estructuralmente), sin embargo, si difieren bastante. Otra cosa importante que notar es que, si bien, podría ser interesante estudiar las mutaciones, la información es más limitada, habiendo únicamente 4 estructuras, siendo información insuficiente para realizar un análisis a fondo. Adicionalmente, ninguna de nuestras regiones de interés se encuentra mapeada en PDBe.

En AlphaFold, la estructura reportada es similar a la reportada en PDBe, sin embargo, el gráfico de alpha-missense es interesante porque nos indica que regiones de la proteína pueden ser benignas o malignas. Las regiones malignas, están en regiones cercanas al binding y al active site, mientras que las regiones benignas se encuentran más como outliers. Sería interesante ver cuáles podrían ser los efectos de las mutaciones/variantes benignas en el organismo.



**Imagen 94.** Alpha Missense Pathogenicity Heatmap filtrado con un 90% de intervalo de confianza.

Por su parte, este es el mapa de reacciones de Reactome:

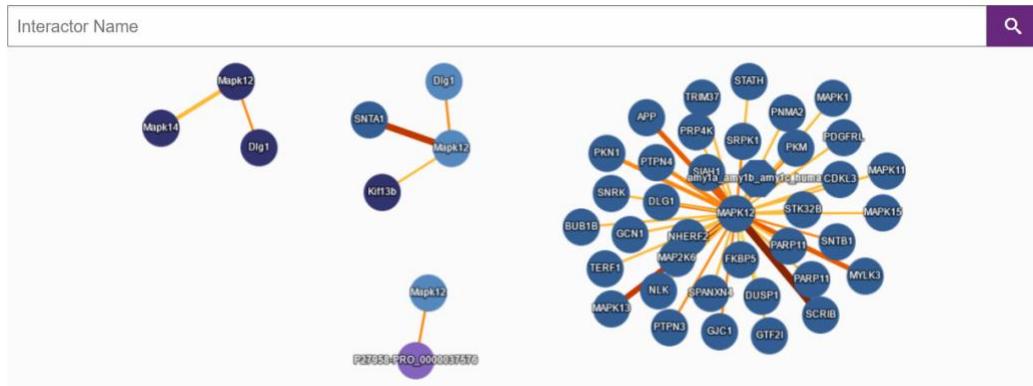


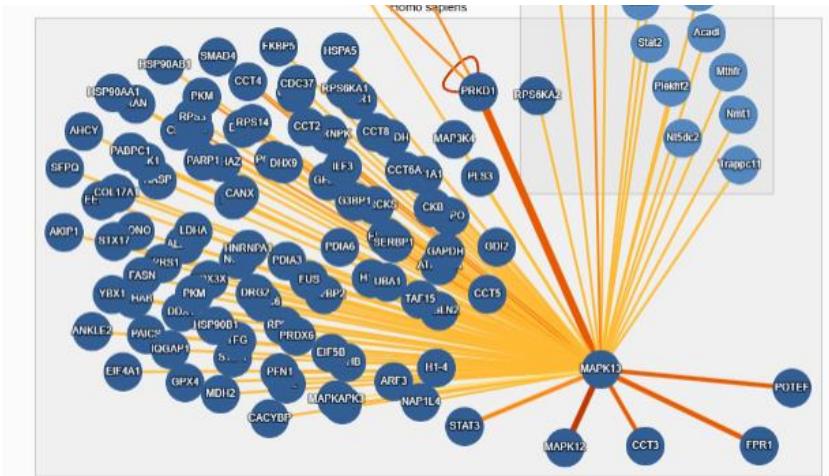
Imagen 95. Red de interacciones de la MAPK12

La MAPK12 interactúa con otras 59 proteínas humanas, de las cuales destacamos la MAPK13, SCRIB y SNTA1 debido a que tienen un mayor MIscore en comparación al resto de las interacciones.

Buscamos en uniprot y encontramos lo siguiente:

- SCRIB: MAPK12 la fosforila en la posición 121 y 152. Sin embargo, su interacción es basada únicamente en respuesta inmune a virus, específicamente se reporta el coronavirus.
  - SNTA1: SNTA1 es parte del complejo de proteínas asociado a distrofina (DAPC, por sus siglas en inglés) y desempeña un papel en la señalización celular y la organización del citoesqueleto. SNTA1 podría interactuar indirectamente con MAPK12 y MAPK13, coordinando su actividad en respuesta a señales de estrés en tejidos específicos.
  - MAPK13: Esta en mi opinión es la más interesante de las 3, esto debido a que estas proteínas forman un complejo que interactúa con MAPK12 para reorganizar el interactoma de la ruta de señalización de la P38. Esto es muy interesante, porque como verán, la MAPK13 tiene muchas relaciones con la sintomatología en general de la enfermedad. Adicionalmente, no se ha reportado nada más en relación con este complejo. Sería interesante poder encontrar algo más relacionado

- MAPK13



**Imagen 96.** Red de interacciones de MAPK13

La proteína MAPK13 tiene 133 interacciones con proteínas humanas. De estas se destacan la MAPK12, PRKD1, FPR1, POTEF y STAT3, debido a que tienen un mayor Mi score y más evidencias asociadas.

En uniprot se revisaron cada una de estas y se obtuvo lo siguiente:

- PRKD1: Es una quinasa de naturaleza serina/treonina. Está involucrada en muchos procesos de diferenciación celular, migración celular, proliferación celular, entre otros. Su relación con la MAPK13 se da en el contexto de la regulación de secreción de insulina en las células beta del páncreas. De manera que, PRKD1 es fosforilada por la MAPK13 en las posiciones 397 y 401 y este cambio postraduccional reduce la secreción de insulina, al ser PRKD1 un activador de la liberación de insulina.

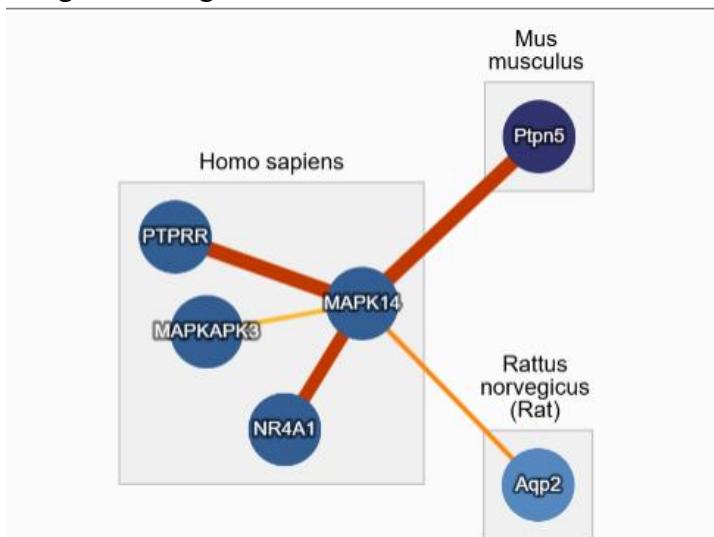
Tomando en cuenta que la falla renal es un síntoma común en aHUS, el desbalance de insulina puede dar cuadros diabéticos que desencadenan a este síntoma (Codoceo, 2010). Se puede asumir entonces que, si la MAPK13 presenta una mutación que impidiera la correcta regulación de PRKD1 y por ende la secreción de insulina, se puede relacionar con el desarrollo de este síndrome.

- FPR1: Es un receptor altamente afin con péptidos N-formil-metionil, los cuales son factores quimiotácticos de los neutrófilos, es decir, los atraen. La MAPK13 fosforila el FPR1 que bloquea al represor GRK2 y facilita la migración de los neutrófilos. Esto es importante para mantener una respuesta inmune equilibrada y que los neutrófilos sean capaces de desplazarse al sitio de infección.
- STAT3: Es un traductor de señales y un activador de la transcripción de respuestas celulares a las interleucinas. Su interacción con MAPK13 no es directa, sino que MAPK13 es fosforilada por la proteína BCA, estas fosforilaciones hacen que BCA aumente su función reguladora y también fosforila a STAT3, impidiendo su activación en la transcripción de señales a respuesta celulares como la inflamación.

Estas ilustraciones evidencian que la MAPK13 cumple un papel importante en la regulación del sistema inmune y de procesos biológicos como la secreción de insulina.

- **MAPK14**

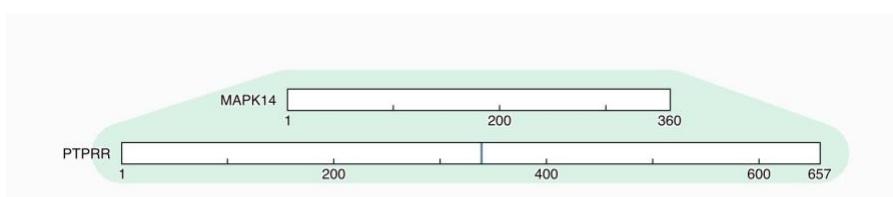
En la página de intact se buscaron la interacción de la proteína MAPK14 en humanos. Se obtuvo el siguiente diagrama:



**Imagen 97.** Red de interacciones MAPK14

Se observa que la MAPK14 interactúa con 3 proteínas humanas, una de ratón y una de rata. De las proteínas humanas, la PTPRR y la NR4A1 tienen el mayor MI score y número de evidencias. En uniprot se realizó la búsqueda de estas proteínas:

- PTPRR pertenece a la familia de las tirosinas fosfatases. Su función es secuestrar a las MAPKs en el citoplasma, impidiendo la traslocación al núcleo. Con esto busca regular su activación mediante desfosforilación interactuando con el motivo KIM de este regulador, el cual está compuesto por 16 aminoácidos.



**Imagen 98.** Interacción entre MAPK14 y PTPRR ilustrado en Blanco-Aparicio *et al.*, 1999

- NR4A1 es un receptor nuclear huérfano que está involucrado en diferentes procesos como homeostasis energética, regulación de respuestas inflamatorias por medio de los macrófagos y respuesta en lesiones vasculares.

Estas interacciones son valiosas en el marco de la enfermedad aHUS, ya que la interacción entre sus reguladores como PRPRR y su relación con otras proteínas como la NR4A1, influyen en procesos relacionados con sistema inmune, respuesta celular frente a disfunciones endoteliales y la formación de trombos debido a lesiones vasculares.

En el caso de que la proteína MAPK14 presente una mutación puede implicar que sus reguladores como el PTPRR no puedan unirse, impidiendo que se inhibe su activación.

## Reactome

Se buscó en Reactome la proteína MAPK11 con el fin de encontrar su presencia en las rutas biológicas. En este caso como se puede ver en el firework de la proteína (Imagen), esta proteína tiene una actividad en el sistema inmune y en la respuesta celular a estímulos. Esta proteína se encuentra involucrada específicamente en la ruta de activación de la MAP quinasa y en la senescencia inducida por estrés oxidativo.

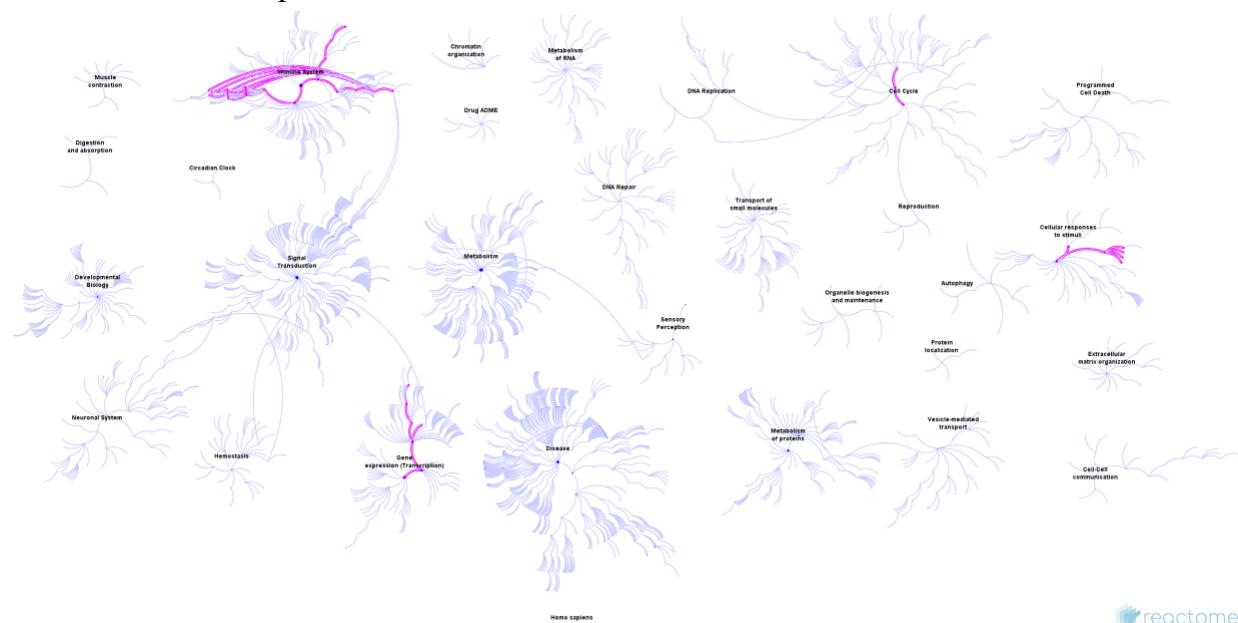


Imagen 99. Firework diagram MAPK11

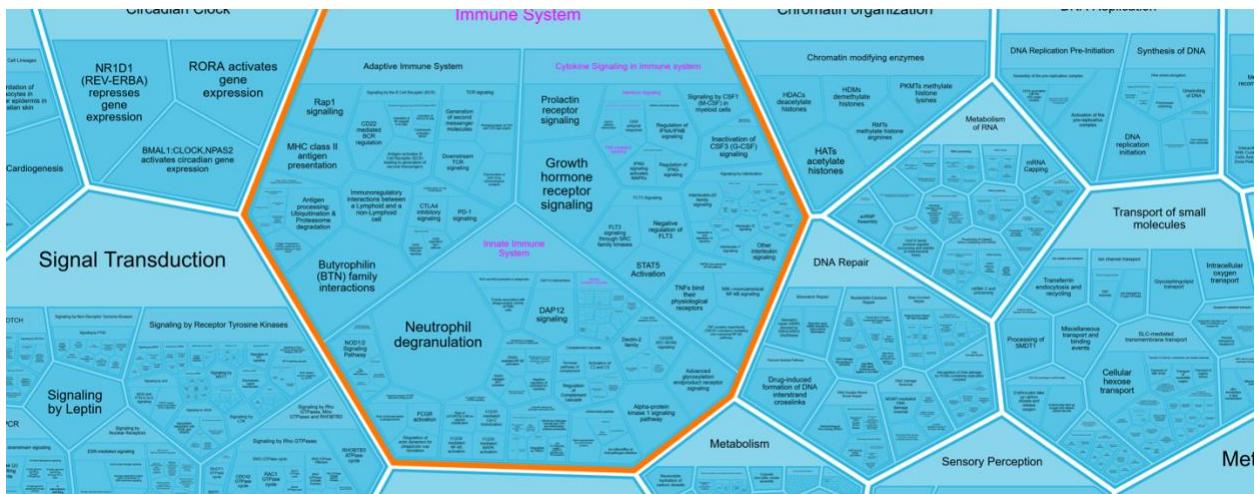


Imagen 100. Visualización Voronoi de MAPK11. Énfasis en el sistema inmune.

En la interfaz de Reactome se buscó la proteína MAPK14 para evidenciar su presencia en las rutas biológicas.

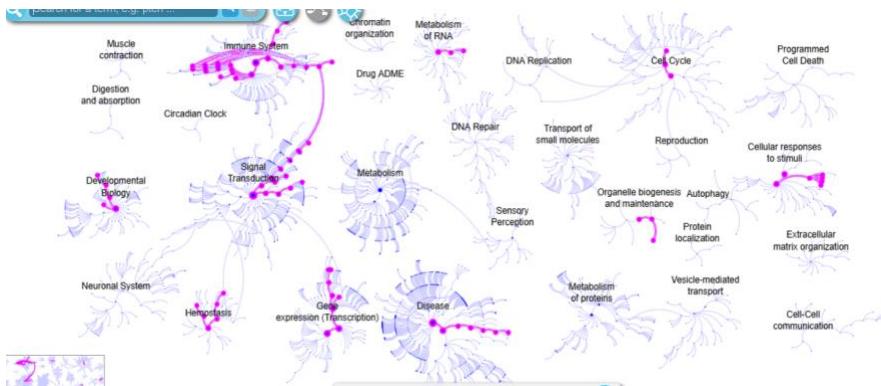


Imagen 101. Firework diagram MAPK14

Según el firework diagram obtenido para la MAPK14, es evidente que hay una alta actividad de esta proteína en el sistema inmune y señalización de transducción.

Dentro del sistema inmune se involucra principalmente en señalización de citoquinas y degranulación de los neutrófilos.

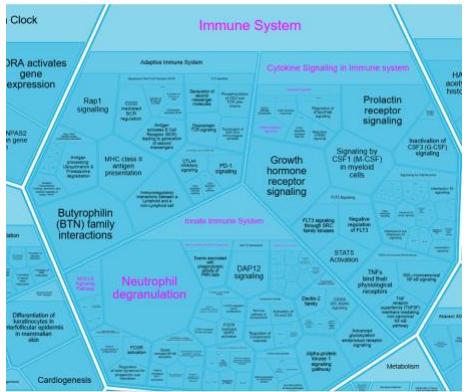


Imagen 102. Visualización Voronoi de MAPK14. Énfasis en el sistema inmune.

En cuanto a la señalización de citoquinas, se muestra que es un proceso de citoquinas activadas por fosforilación, que desencadenan en estrés oxidativo y senescencia. La MAPK14 está entonces pertenece a una red de MAPK.

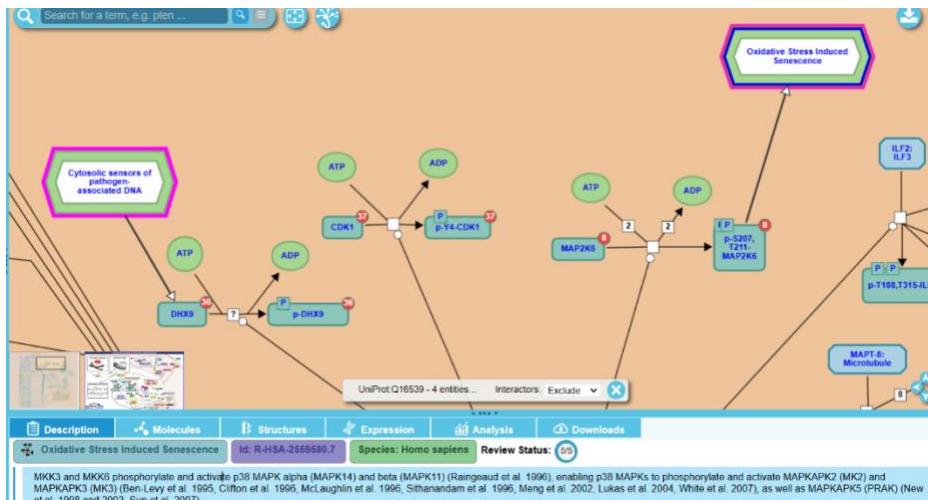


Imagen 103. Ejemplo ruta de señalización con MAPKs en Reactome

Para las proteínas MAPK13 y MAPK12, se obtuvieron resultados similares a los evidenciados en la parte de arriba: una alta relación con el sistema inmune y la ruta complemento, por lo que es muy posible una relación directa entre mutaciones de estas proteínas y un desarrollo de la enfermedad.

## 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 Mitsuhashara. (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>
- Codoceo, R. V. (2010). Diabetes mellitus en el paciente con enfermedad renal avanzada. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 21(4), 585-594.