

EBI BIOINFORMATICS TOOLS – ENTREGA 6 PROYECTO

Catalina Rivera-Forero (202322989)

Yeimy Alejandra Montenegro Bacca (201520274)

Víctor Hugo Rúa López (202312626)

Arnold Stevens Gelves Romero (201516541)

En color **amarillo** se resaltan las novedades respecto a la entrega anterior.

En color **azul** se resaltan los avances respecto a la entrega actual.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington fue detallada por George Huntington en 1872. Es un trastorno neurodegenerativo hereditario que se caracteriza por la degeneración progresiva de neuronas en el cerebro, sobre todo en los ganglios basales, responsables del control del movimiento. Los síntomas de la enfermedad suelen presentarse en la adultez y puede incluir: *síntomas motores*: movimientos involuntarios, rigidez y problemas de coordinación; *síntomas cognitivos*: deterioro de la memoria, dificultades en la toma de decisiones y problemas de concentración; *síntomas conductuales/psiquiátricos*: cambios en la personalidad, depresión y ansiedad. La enfermedad tiene un curso progresivo y aunque no hay tratamientos, se están investigando terapias que buscan reducir la producción de la proteína mutante (Bates *et al.*, 2015; Du *et al.*, 2021).

La enfermedad de Huntington es un desorden monogénico hereditario autosómico dominante y es causada por una expansión de repeticiones del trinucleótido CAG (que codifica para la glutamina) en el exón 1 del gen HTT del cromosoma 4, lo que genera una forma mutante de la proteína huntingtina que afecta la función y supervivencia de las neuronas (Bates *et al.*, 2015; Du *et al.*, 2021; Young, 2003).

El gen de la huntingtina está formado por 67 exones y produce una proteína de 3144 aminoácidos, cuya expresión es predominantemente neuronal (Young, 2003). La enfermedad de Huntington (EH) se vincula a una mutación en esta proteína, donde la presencia de entre 36 y 39 repeticiones del trinucleótido CAG está asociado con un inicio de síntomas entre los 35 y 45 años. Por su parte, en individuos sanos, el número de repeticiones de CAG varía entre 10 y 35, un rango considerado normal. Aunque, los pacientes con repeticiones intermedias (27-35) también pueden presentar síntomas clínicos sutiles. Algunos autores reportan el umbral en 36 repeticiones, aunque hay casos documentados con 34 repeticiones que también presentan manifestaciones clínicas (Langbehn *et al.*, 2010; Young, 2003; Ha *et al.*, 2012; Andrich *et al.*, 2008; Rubinsztein *et al.*, 1996). Además, se ha observado una relación inversa entre la cantidad de repeticiones y la edad de aparición de la enfermedad. Los casos de inicio juvenil (antes de los 20 años) suelen tener alrededor de 55 repeticiones, son heredados del padre y suele estar asociada con una forma más agresiva y de rápida progresión de la enfermedad (Young, 2003; Langbehn *et al.*, 2010), mientras que algunos individuos ancianos con 36-39 repeticiones pueden permanecer asintomáticos (Rubinsztein *et al.*, 1996).

Una de las variaciones moleculares con las que se ha encontrado mayor relación entre EH y su inicio temprano (fenotipo juvenil) es el gen FAN1, en pacientes con EH juvenil, se ha observado que el gen FAN1 puede presentar mutaciones o variaciones que afectan su función en la reparación de roturas de doble cadena del ADN, lo que contribuye a una mayor inestabilidad de las repeticiones CAG en el gen HTT. Esta inestabilidad aumentada acelera la expansión de las repeticiones de CAG, resultando en un inicio más precoz y en una progresión más rápida de la enfermedad. Así, las alteraciones en FAN1 no solo modulan la severidad de los síntomas, sino que

también influyen en la edad de aparición de la enfermedad, estableciendo una conexión clave entre este gen y el fenotipo juvenil de la EH (Goold et al., 2021).

Variantes relacionadas con aparición temprana de EH.

La disminución de poliprolinas en la proteína huntingtina (HTT) se ha identificado como un factor que podría influir en la aparición temprana de la enfermedad de Huntington (EH). La huntingtina mutada contiene una región de expansiones de CAG (polyQ), cuya longitud está directamente relacionada con la toxicidad de la proteína y la severidad de la enfermedad. Las regiones ricas en prolina, conocidas como poliprolinas, desempeñan un papel estabilizador al reducir la tendencia de la huntingtina a formar agregados tóxicos. La evidencia sugiere que la disminución de poliprolinas puede desestabilizar la proteína y aumentar su agregación y toxicidad, lo que contribuye a un inicio más temprano de la EH, especialmente en su forma juvenil (Kim et al., 2009).

Con base en lo anterior, aunque la enfermedad de Huntington ya ha sido ampliamente estudiada y se conoce el gen asociado a su desarrollo, estudios recientes sugieren posibles asociaciones de la progresión de la enfermedad con otros factores poco estudiados como lo es la edad de aparición. En este contexto, surge la necesidad de un análisis comparativo exhaustivo que examine las variaciones moleculares que se pueden encontrar en la población con EH juvenil o de aparición temprana y que afecta la progresión de la enfermedad. Es por ello que se ha decidido plantear la siguiente pregunta de investigación:

- ***¿Qué variaciones moleculares están asociadas con la progresión de la enfermedad de Huntington de aparición temprana?***

Data Management

Con el fin de asegurar la integridad y calidad de los datos obtenidos y manipulados, así como la transparencia y reproducibilidad de los análisis realizados, se ha desarrollado el siguiente protocolo para el manejo de los datos:

Tipos de Datos a manejar:

- **Datos Primarios:** Corresponderán a las secuencias genéticas de obtenidas bases de datos públicas.
- **Datos Secundarios:** Corresponderán a los resultados de análisis y procesamiento de las secuencias obtenidas utilizando herramientas del EBI (European Bioinformatics Institute).
- **Metadatos:** Cada dato (primario o secundario) debe contener información contextual sobre las secuencias descargadas.
 - **Primarios:** fuente, fecha de descarga, parámetros de búsqueda, filtros empleados; **datos de análisis (Secundarios):** herramientas y versiones utilizadas, parámetros de análisis.
- **Documentación:** Esta corresponde a una carpeta específica en la que se describe el proyecto, incluyendo el protocolo de gestión de datos, el archivo README, y otros documentos relevantes

Almacenamiento:

Los datos manejados en este proyecto se estarán almacenando y compartiendo en el repositorio de GitHub: https://github.com/YAMontenegroBacca/EBI_Huntington-s_disease.git

A continuación, se presenta un ejemplo de la organización del repositorio según las carpetas y archivos ya creados:

- Documentation

- README.md
- Data_management_Es.md
- Data_management_En.md
- Primary_Data
 - Programmatic_acces
 - API_PMC.ipynb
- Secondary_Data

Nota: En cada carpeta se irán almacenando la información correspondiente según las herramientas empleadas. Cada dato generado contiene su respectivo archivo con los metadatos correspondientes.

Procesamiento y Análisis de Datos

Para este proyecto, se emplearán las herramientas proporcionadas por el European Molecular Biology Laboratory - European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI). Dentro de estas herramientas se encuentran

- Herramientas de acceso programático
- Bases de datos: Europe PMC, ENA, EVA y PDBe
- ENSEMBL
- Expression Atlas
- Uniprot
- AlphaFold
- Interpro
- Reactome
- IntAct

Principios FAIR

Findable (Localizable)

Los datos de gitHub se han organizado empleando nombres fáciles de comprender, cada carpeta en GitHub ha sido creada de tal forma que se pueda identificar fácilmente la información que contiene. Adicionalmente, cada archivo contiene una descripción breve sobre su finalidad y descripción de datos de entrada, salida y parámetros requeridos para su ejecución.

Los datos secundarios, generados tras el empleo de las herramientas de análisis, deberán tener un identificador único para identificarse y acceder con facilidad y sin confusiones. Finalmente, tanto datos primarios como secundarios deben contar con sus respectivos metadatos con la información descrita en la sección de *Tipos de Datos a manejar*.

Accessible (Accesible)

Toda la información del proyecto será constantemente actualizada en el repositorio de GitHub. El repositorio es de carácter público por lo que la información puede ser constantemente accedida sin ninguna restricción. Las herramientas y resultados que se generarán en el proyecto serán de acceso libre para que no haya limitaciones en su uso o revisión.

Interoperable (Interoperable)

Los datos obtenidos y generados tendrán formatos estándar que pueden ser accedidos por diferentes sistemas, plataformas y herramientas. Los formatos generalmente empleados serán FASTA, CSV o TSV, JSON o XML, en cada tipo de dato generado se describirá el formato de entrada y de salida para limitar los problemas de uso de los datos. Además, se empleará un lenguaje claro, se empleará ontologías y las descripciones generales serán generadas en español e inglés para que sea de fácil comprensión.

Reusable (Reutilizable)

Los datos serán generados ratificando que contengan la información necesaria para comprender tanto su obtención como su generación, de esta manera se asegura que tengan el potencial de ser empelados posteriormente por diferentes personas. En algunos casos a los documentos se adjuntarán pantallazos que indiquen los resultados generados, ya que las plataformas empleadas pueden cambiar y una imagen de la versión empleada puede ayudar a comprender mejor el proceso realizado.

ENSEMBL

Para buscar el gen HTT en la base de datos de ENSEMBL, inicialmente se utilizó el término "HTT", que arrojó 3.356 resultados, incluyendo una gran gama de elementos genómicos como transcritos, variantes y regiones reguladoras. Dado que el objetivo era identificar genes específicos, se aplicó un filtro para mostrar únicamente resultados clasificados como "genes", lo que redujo significativamente el número de resultados a 18. Esta estrategia permitió enfocar la búsqueda en los genes directamente asociados con el término "HTT".

Current selection

+ all Sources

Only searching Human

+ all Categories

Only searching Genes

Per page:

10201103

Layout:

StandardTable

Tip:

You can use wildcards in your searches, e.g. you would match RHC, RHG (RH) = pairs or more characters, etc. you would match RHGC, RHGC (RHG) = one character

Show 25 entries

Show full entries

HTT

ID	Name	Species	Category	Description
ENSG00000197386	HTT	Human	Gene	Huntingtin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4891] LIR3, TIG3 (LIR3 display in Ensembl gene record; description: Locus Reference Genomic record for HTT) is an external reference matched to Gene ENSG00000197386
ENSG00000201010	HTT-AS1	Human	Gene	HTT antisense RNA [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:31118] WTTAS-261 (Transcript name record; description: HTT antisense RNA.) is an external reference matched to Transcript ENST00000201010
ENSG00000200009	novel gene	Human	Gene	Novel transcript, antisense to CEP164
ENSG00000200173	novel gene	Human	Gene	Novel transcript
ENSG00000200009	novel gene	Human	Gene	Novel transcript
ENSG00000108078	SLC6A4	Human	Gene	Solute carrier family 6 member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11893] SOLUTE CARRIER FAMILY 6 (NEUROTRANSMITTER TRANSPORTER, SEROTONIN), MEMBER 4, SLC6A4 (NM) gene record; description: SOLUTE CARRIER FAMILY 6 (NEUROTRANSMITTER TRANSPORTER, SEROTONIN), MEMBER 4, SLC6A4 - SEROTONIN TRANSPORTER, SERT-5-HT(3)HYDROXYTRYPTAMINE TRANSPORTER, 5-HTT, HTT .) is an external reference matched to Gene ENSG00000108078
ENSG00000102409	OSBP1L3-AS1	Human	Gene	OSBP1L3 antisense RNA 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:40787]
ENSG00000106006	LINC00707	Human	Gene	Long intergenic non-protein coding RNA 707 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:44881]
ENSG00000102718	STPG2	Human	Gene	Sperm tail PG-rich region containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28712]
ENSG00000108129	PURA	Human	Gene	Purification element binding protein A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8701]
ENSG00000101074	novel gene	Human	Gene	Novel transcript
ENSG00000108001	TGFRAN2	Human	Gene	TGF- α 1 regulatory of axonal microtubules 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:33716]
ENSG00000111008	SCREP1	Human	Gene	Serine carboxypeptidase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:20607]
ENSG00000106644	ZZZ1	Human	Gene	Zinc finger ZZ-type containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24828]
ENSG00000117913	ANK1	Human	Gene	Karatichone scaffold 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24954]
ENSG00000000008	MEIO4	Human	Gene	Mediator complex subunit 24 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:22093]
ENSG00000108048	WPCDH1	Human	Gene	Brain monophosphate dehydrogenase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:8882]
ENSG00000102643	LINC01278	Human	Gene	Long intergenic non-protein coding RNA 1278 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28888]

Showing 1 entries

Figura 1. Lista generada al buscar HTT en Ensembl y filtrar por humanos y genes.

Entre los hallazgos más relevantes, se identificó el gen **HTT** (ENSG00000197386), conocido por codificar la proteína huntingtina, crucial en la patogénesis de la enfermedad de Huntington. Además, se encontró un gen

antisentido **HTT-AS** (ENSG00000251075), que podría jugar un papel regulador sobre la expresión del gen HTT. Otros resultados incluyeron varios "novel genes", cuya función aún no está completamente caracterizada.

Tras identificar el gen principal HTT (ENSG00000197386) en la base de datos ENSEMBL, se procedió a obtener información detallada sobre este gen. Se confirmó su ubicación en el cromosoma 4, la existencia de 23 transcritos, y su asociación con cinco fenotipos conocidos. Además, se verificó su pertenencia al conjunto de secuencias codificantes consensuadas (CCDS), lo que indica su alta conservación evolutiva. También se constató su registro en bases de datos clave como UniProt y RefSeq, lo que proporciona una visión integral del gen HTT, relevante para estudios sobre la enfermedad de Huntington y otras investigaciones genéticas que se pueden realizar posteriormente.

Al filtrar los resultados en Ensembl utilizando el término "HTT", se obtienen varios genes, incluidos algunos identificados como "genes novedosos" que, tras una revisión detallada, son descartados por no estar relacionados con la enfermedad de Huntington (HD). Estos resultados aparecen debido a la coincidencia de acrónimos, ya que otros genes comparten la misma abreviatura "HTT", lo que genera confusión y provoca su inclusión errónea en los resultados. Además, las bases de datos genómicas contienen no solo genes funcionales, sino también pseudogenes, variantes transcripcionales y otras secuencias genéticas, lo que incrementa la probabilidad de obtener entradas no relacionadas. Para minimizar estos inconvenientes, es recomendable utilizar el ID específico del gen HTT (ENSG00000197386) para obtener resultados más precisos y directamente relacionados con la huntingtina.

Show/hide columns (1 hidden)									
Transcript ID	Name	bp	Protein	Biotype	CCDS	UniProt Match	RefSeq Match	Flags	
ENST00000355072.11	HTT-201	13472	3142aa	Protein coding	CCDS43206.1	P42856.1	NM_001388492.1.1	MANE Select	Ensembl Canonical
ENST00000681528.1	HTT-223	14033	3285aa	Protein coding		A0A7P0TAC9.1		GENCODE basic	APPRIS P2
ENST00000680956.1	HTT-222	13943	3056aa	Protein coding		A0A7P0TAT8.1		GENCODE basic	APPRIS ALT2
ENST00000809018.1	HTT-205	429	112aa	Protein coding		H0YA07.1		TSL3	CDS 5' incomplete
ENST00000649131.1	HTT-215	269	87aa	Protein coding		A0A3B3I8R3.1		CDS 5' and 7' incomplete	
ENST00000800360.1	HTT-221	13984	2191aa	Nonsense mediated decay		A0A7P0Q417.1			
ENST00000800230.1	HTT-219	13834	2980aa	Nonsense mediated decay		A0A7P0TAN5.1			
ENST00000800588.1	HTT-217	503	76aa	Nonsense mediated decay		A0A3B3IU25.1		CDS 5' incomplete	
ENST00000800585.1	HTT-218	390	75aa	Nonsense mediated decay		A0A3B3IU25.1		CDS 5' incomplete	
ENST00000647962.1	HTT-213	1324	No protein	Protein coding CDS not defined					
ENST00000840900.1	HTT-216	587	No protein	Protein coding CDS not defined					
ENST00000813806.1	HTT-212	432	No protein	Protein coding CDS not defined				TSL4	
ENST00000848150.1	HTT-214	331	No protein	Protein coding CDS not defined					
ENST00000810620.5	HTT-207	14438	No protein	Retained intron				TSL1	
ENST00000800291.1	HTT-220	7184	No protein	Retained intron					
ENST00000800137.1	HTT-202	781	No protein	Retained intron				TSL3	
ENST00000800751.1	HTT-206	723	No protein	Retained intron				TSL3	
ENST00000812909.1	HTT-209	811	No protein	Retained intron				TSL3	
ENST00000812968.1	HTT-208	401	No protein	Retained intron				TSL3	
ENST00000800321.1	HTT-203	388	No protein	Retained intron				TSL3	
ENST00000800443.1	HTT-204	380	No protein	Retained intron				TSL2	
ENST00000813328.5	HTT-210	373	No protein	Retained intron				TSL2	
ENST00000813838.5	HTT-211	259	No protein	Retained intron				TSL2	

Figura 2. Lista de transcritos del gen HTT (splice variants)

Sería válido y útil dividir los transcritos en dos clases según su biotipo: codificantes y no codificantes. De los 23 transcritos listados en la tabla, solo 5 son codificantes de proteínas, y de estos, HTT-223 (ENST00000681528.1) y HTT-222 (ENST00000680956.1) presentan una mayor cantidad de pares de bases en comparación con el

transcrito principal HTT-201 (ENST00000355072.11). Dado que en la enfermedad de Huntington (EH) ocurre una expansión del trinucleótido CAG dentro de la región codificante, es especialmente relevante analizar con mayor detalle estos transcritos con una mayor cantidad de repeticiones, puesto que, podrían estar implicados en la patogénesis de la enfermedad.

El gen ENSG00000197386 que codifica para la proteína HTT se encontró que tiene 5 fenotipos entre ellos uno descrito como “Juvenile Huntington disease”

Phenotypes

Phenotypes, diseases and traits associated with this gene ENSG00000197386

Phenotype, disease and trait	Source
HUNTINGTON DISEASE	Orphanet®, MIM
Juvenile Huntington disease	Orphanet®
LOPEZ-MACIEL-RODRIGUEZ SYNDROME	MIM
Non-specific autistic intellectual disability	Orphanet®

Figura 3. Lista de fenotipos asociados con el gen HTT (ENSG00000197386)

Al visualizar información sobre este fenotipo específico se encontró el siguiente resultado.

Loci associated with Juvenile Huntington disease

Filter: Feature type: All Annotation source: All

Name(s)	Type	Genomic location (strand)	#reported gene(s)	Annotation source	Submitter	External reference	Supporting evidence
HTT ID: ENSG00000197386	CDS	4,3041383-3243957 (+)	1	Orphanet®			

Figura 4. Loci asociados con fenotipo juvenil en EH

Al explorar la información sobre la enfermedad de Huntington juvenil en la plataforma, es evidente que la información disponible es limitada, destacándose únicamente el gen HTT como el locus relacionado. Esta falta de detalles sugiere que no hay un panorama completo sobre las variantes genéticas que podrían influir en la aparición de la enfermedad en edades tempranas.

Esta situación resalta la necesidad de profundizar en la investigación para identificar las variantes genéticas específicas que puedan estar implicadas en la forma juvenil de la enfermedad de Huntington. Entender estas variantes no solo es crucial para avanzar en el conocimiento científico, sino también ofrecer un mejor manejo clínico y asesoramiento genético a los pacientes que padecen esta forma más agresiva de la enfermedad (Langbehn et al., 2010).

Al buscar “Huntington disease” en ENSEMBL se encuentran 33 resultados, teniendo en cuenta que la pregunta de la presente investigación está enfocada en el fenotipo juvenil y la aparición temprana de la enfermedad se filtra los resultados dejando solo los relacionados con “age at onset”

Loci associated with Huntington disease (MONDO:0007739)

Filter  Feature type: All  Annotation schema: All  Phenotype/Disease/Trait: Huntington's disease... (1/3)


Name(s)	Type	Genomic location (strand)	Reported gene(s)	Phenotype/Disease/Trait	Annotation source	Submitter	External reference	Supporting evidence
rs150393409	Variant	15:30910758 (+)	FAN1	Huntington's disease (age at onset)	NIH/EBI GWAS catalog 	-	PMID:26750799 	-
rs12658183	Variant	7:16456781 (+)	-	Huntington's disease (age at onset)	NIH/EBI GWAS catalog 	+	PMID:26750799 	+
rs100393409	Variant	HSCHR15_4_CTGB:31062203 (+)	FAN1	Huntington's disease (age at onset)	NIH/EBI GWAS catalog 	+	PMID:26750799 	+


Figura 5. loci asociados con la edad de aparición de EH.

De los tres resultados presentados, es notable que dos están relacionados con el gen FAN1. Este gen es conocido por su papel en la reparación del ADN, particularmente en la vía de reparación por escisión de bases, lo cual es crucial para mantener la integridad genómica (Goold et al., 2021).

Al buscar FAN1 y filtrar por variantes en Ensembl se obtienen 41 resultados de estos uno solo se encuentra relacionado con HD juvenil rs150393409.


rs150393409 SNP


 This variant maps to 2 locations

Select a location: None selected  Go

Alleles

Location

Evidence status 

Clinical significance 

Synonyms


Genotyping chips


Original source



About this variant

G/A/C


This variant maps to 2 genomic locations. Please select a location in the box above.



 ?

ClinVar [VCV000819975](#) , [VCV002177005](#) 

This variant has assays on: HumanCoreExome-12, Illumina, ExomeChip

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

This variant overlaps 1 regulatory feature, has 2504 sample genotypes, is associated with 7 phenotypes and is mentioned in 9 citations.

La variante rs150393409, ubicada en el gen FAN1, ha sido identificada como un modificador significativo de la edad de aparición de la enfermedad de Huntington (HD). Esta variante missense, que provoca un cambio de arginina a histidina, se asocia con un retraso en la edad de aparición de la enfermedad, proporcionando una protección de aproximadamente 6 años por cada alelo minoritario presente en individuos. Este hallazgo es consistente en poblaciones europeas y venezolanas, lo que subraya la importancia de esta variante en el estudio de HD a nivel global. Además, la variante rs150393409 está vinculada con la estabilidad de las repeticiones CAG, lo que refuerza su relevancia para el desarrollo de estrategias terapéuticas centradas en la modulación de estas repeticiones (Chao et al., 2018).

El SNP en *FAN1* está en desequilibrio de ligamiento con otros SNPs en diferentes genes, por lo que el SNP causante de la modulación de la inestabilidad de las repeticiones es desconocido. Los SNPs que se encuentran en la secuencia 3'UTR de *FAN1*, pueden interferir con la estabilidad del ARNm y la traducción a través de efectos sobre la poliadenilación, interacciones con proteínas reguladores o en las interacciones del transcrito con miARN. Además, las variaciones en la 3'UTR también podrían inhibir el transporte nuclear-citoplasmático de un ARN,

conduciendo a una traducción reducida, alterando la expresión génica de *FAN1* por varios posibles mecanismos (Alshammari, 2018).


Las variantes en el gen *FAN1* se han asociado con la modulación de la progresión de la enfermedad de Huntington (HD), en particular con su influencia en la expansión somática de las repeticiones CAG. La identificación de variantes específicas, como rs3512, rs34017474, rs150393409, y rs151322829, es crucial para comprender cómo estas alteraciones pueden impactar la función de *FAN1* y, por tanto, la edad de aparición y la gravedad de la enfermedad en los pacientes con HD.

Estas variantes están asociadas con diferentes funciones de reparación del ADN. Alteraciones en el gen *FAN1* pueden disminuir la capacidad de reparación del ADN, lo que puede resultar en una mayor inestabilidad de las repeticiones CAG, acelerando la progresión de la enfermedad. Específicamente, variantes como rs3512 y rs34017474 afectan la capacidad de *FAN1* para interactuar con otros componentes de las vías de reparación del ADN, exacerbando la acumulación de repeticiones en las regiones afectadas Moss et al. (2017).


El gen *MSH3* es conocido por su papel en la reparación de errores de apareamiento del ADN (MMR), un proceso clave para mantener la estabilidad genómica. En el contexto de la enfermedad de Huntington, se ha observado que el SNP rs557874766 de *MSH3* está asociado con una progresión más lenta de la enfermedad en 216 pacientes (Moss et al., 2017). Además, un análisis de vías relacionado con MMR sugirió que podrían existir mecanismos compartidos que influyen tanto en la edad de aparición como en la progresión de la enfermedad (Rajagopal et al., 2023).

Variant: rs557874766


rs557874766 SNP

Most severe consequence	missense variant See all predicted consequences
Alleles	C/G/T Ancestral: C Highest population MAF: 0.36
Change tolerance	CADD: G:7.714, T:10.13 GERP: -1.10
Location	Chromosome 5:80654926 (forward strand) VCF: 5 80654926 rs557874766 C G,T
Co-located variant	COSMIC COSV54147126
Evidence status	
HGVS names	This variant has 16 HGVS names - Show
Synonyms	ClinGen Allele Registry CA3327516 (G), CA3327517 (T)
Original source	Variant (including SNPs and indels) imported from dbSNP (release 156) View in dbSNP
About this variant	This variant overlaps 4 transcripts , 1 regulatory feature , has 2504 sample genotypes and is mentioned in 3 citations .


Explore this variant




Genomic context




Genes and regulation




Flanking sequence




Population genetics




Phenotype data




Sample genotypes




Linkage disequilibrium



Phylogenetic context



Citations



3D Protein model

Vale la pena concentrar los esfuerzos en FAN1 en lugar de MSH3 debido a que FAN1 tiene un impacto más directo y consistente en la estabilización de las repeticiones CAG, que son clave en la progresión de la enfermedad de Huntington (HD). Las variantes en FAN1, como rs150393409, han demostrado retrasar significativamente la aparición de los síntomas, mientras que MSH3, aunque relevante en la reparación de errores del ADN, a veces puede favorecer la expansión de las repeticiones, complicando su uso terapéutico. Además, los estudios han mostrado que aumentar la actividad de FAN1 tiene un potencial protector claro, lo que lo convierte en un blanco terapéutico más prometedor y específico para frenar la progresión de HD, en comparación con el papel más ambivalente de MSH3 en este proceso.

European Nucleotide Archive (ENA)

A través del European Nucleotide Archive (ENA) se hallaron diversos proyectos y estudios asociados a investigaciones enfocadas en la enfermedad de Huntington (Inicialmente se buscó por los términos: Huntington's disease mHTT). Hay registro de 19 estudios asociados a la proteína huntingtina mutante (mHTT) (Figura 6), cada uno con diferentes objetivos y realizados en diferentes modelos animales. Dentro de los estudios realizados en *Homo sapiens*, se identifican estudios a nivel del ARN, los cuales son listados a continuación:

1. Caracterización de células individuales de organoides estriatales humanos (hStrO) a través de RNA-Seq, con el objetivo de realizar un modelado de la patogénesis endógena de HTT/mHTT en fibroblastos y neuronas GABAérgicas estriatales de una familia mongola con enfermedad de Huntington (Accession: SRP337396).
2. Contribución del ARN de interferencia en la toxicidad de las repeticiones de trinucleótidos CAG relacionada con la enfermedad de Huntington, a través de smRNA-Seq (Murmann *et al.*, 2022).(Accession: SRP372507 y SRP372509).
3. Cambios transcripcionales producidos por el dominio quinasa DCLK3 en neuronas estriatales humanas en cultivo, asociado a la exacerbación de la toxicidad de un fragmento N-terminal de mHTT a través de ensayos knock-in y knock-out y RNA-Seq (Galvan *et al.*, 2018). (Accession: SRP118468).
4. Diseño de células madre pluripotentes inducidas para eliminar el tracto poli-Q de la HTT para normalizar la expresión de CHCHD2 y los defectos mitocondriales, puesto que la desregulación del dominio de la proteína CHCHD2 se destaca en la firma del desarrollo neurológico temprano de mHTT (Accession: SRP440685, SRP440703 y SRP520636).
5. Análisis de la alteración global de los microARN como resultado de una autofagia alterada en neuronas que expresan huntingtina mutante agregante (mHTT) por la acumulación de AGO2 (Pircs *et al.*, 2018). (Accession: SRP071197).
6. Uso de snRNA-Seq y TRAP para análisis transcriptómicos de cambios de expresión génica específicos del tipo de célula estriatal en la enfermedad de Huntington humana y en modelos de ratón (Lee *et al.*, 2020). (Accession: SRP266498)

Accession	Description/Title	Accession	Description/Title
SRP354267	Neuronal and astrocytic contributions to Huntington's disease disease-relieving mutant Huntingtin ...	SRP116468	The striatal kinase DCLK3 produces neuroprotection against mutant huntingtin
SRP337386	Modeling endogenous HTT/mHTT pathogenesis in fibroblasts and striatal GABAergic neurons from a Mon...	SRP058364	Defects in histone acetylation and methylation are restricted to specific loci in Huntington's disea...
SRP189737	Genome-wide CMS Screening in Mouse Models of Huntington's Disease	SRP440625	Mutant Huntingtin impairs neurodevelopment in human brain organoids through CHCHD2-mediated neurin...
SRP348115	Astrocyte-neuron contributions to Huntington's disease disease with ZFPs	SRP440703	Mutant Huntingtin impairs neurodevelopment in human brain organoids through CHCHD2-mediated neurin...
SRP372567	Evidence for toxic CAG trinucleotide repeats contributing to Huntington's disease through RNA toxic...	SRP071187	Huntingtin aggregation impairs autophagy leading to Alzheimer-2 accumulation and global microRNA dys...
SRP372569	Evidence for toxic CAG trinucleotide repeats contributing to Huntington's disease through RNA toxic...	SRP520836	Mutant Huntingtin impairs neurodevelopment in human brain organoids through CHCHD2-mediated neurin...
SRP123340	hESC-based human glial chimera mice reveal glial differentiation defects in Huntington disease	SRP366496	Cell Type-Specific Transcriptomics Reveals that Mutant Huntingtin Leads to Mitochondrial RNA Release
SRP514381	Analysis of striatal zinc-finger protein (ZFP) repression of mutant Huntingtin (mHTT) in the zQ175DN	SRP368382	Proteolysis-resistant huntingtin isoform induced by antisense oligonucleotide maintains normal hunt...
SRP514383	Analysis of striatal zinc-finger protein (ZFP) repression of mutant Huntingtin (mHTT) in the zQ175DN	SRP321575	DYSREGULATION OF THE mRNA EPITRANSCRIPTOME AS A NEW MECHANISM INVOLVED IN HIPPOCAMPAL-DEPENDENT MEMOR...
SRP238888	Genome-wide in vivo CMS Screening identifies factors that modify CMS neuronal survival and mHTT toxic...		

Figura 6. Estudios depositados en el repositorio del European Nucleotide Archive (ENA) asociados a investigaciones sobre la proteína huntingtina mutante (mHTT).

En el caso de los proyectos, se registran 13 para la búsqueda por los términos “Huntington's disease mHTT” (Figura 7), dentro de los que se encuentran los siguientes proyectos asociados a investigaciones realizadas en líneas celulares humanas:

1. Exploración de la eficacia de CRISPR/CasRx para regular a la baja la expresión de genes relacionados en la focalización del ARNm de HTT y su potencial como estrategia de tratamiento para la enfermedad de Huntington (Accession: PRJNA1045067).
2. Análisis de la secuencia de ARN para evaluar los cambios dependientes de mHTT en la expresión génica asociada a la involución de la materia blanca en células progenitoras gliales bipotenciales (GPC) generadas a partir de células madre embrionarias humanas (hESC), derivadas de embriones mutantes de huntingtina (mHTT) y de controles normales (Osipovitch *et al.*, 2019). (Accession: PRJNA414457).
3. Identificación de modificadores genéticos de la neurodegeneración en la enfermedad de Huntington, puesto que para un número determinado de repeticiones CAG en el gen HTT la edad de aparición de los síntomas puede ser variable (difiriendo hasta en décadas), en donde se sugiere que los modificadores genéticos están contribuyendo en el inicio de la enfermedad de Huntington (Accession: PRJNA311618 y PRJNA311619).

Adhesión	Descripción/Título
PRJNA529414	Detección del sistema nervioso central a nivel del genoma en modelos murinos de la enfermedad de Huntington
PRJNA645175	Datos de expresión de astrocitos estriatales y microglia en modelos murinos con enfermedad de Huntington
PRJNA1045067	El sistema CRISPR/CasRx dirigido al ARN alivia los síntomas de la enfermedad en modelos de Huntington
PRJNA763815	Modelado de la patogénesis endógena de HTT/mHTT en fibroblastos y neuronas GABAérgicas estriatales de un...
PRJNA414457	Los ratones quiméricos gliales humanos basados en hESC revelan defectos de diferenciación glial en la enfermedad de Huntington
PRJNA401846	RNAseq de neuronas espinosas medianas que expresan el receptor FACS Drd1 y Drd2 (neuronas espinosas medianas directas e indirectas)
PRJNA268674	Los déficits en la acetilación y metilación de histonas están restringidos a loci específicos en la enfermedad de Huntington...
PRJNA1124937	Análisis de la represión de la huntingtina mutante (HTT) por la proteína de dedo de zinc (ZFP) estriatal en el gen zQ175DN...
PRJNA408232	La quinasa estriatal DCLK3 produce neuroprotección contra la huntingtina mutante
PRJNA1124926	Análisis de la represión de la huntingtina mutante (HTT) por la proteína de dedo de zinc (ZFP) estriatal en el gen zQ175DN...
PRJNA314448	La agregación de huntingtina altera la autofagia, lo que lleva a la acumulación de Argonauta-2 y a una disfunción global de microARN.
PRJNA311618	Secuenciación genómica completa basada en la familia CIDR NINDS para encontrar modificadores de HD
PRJNA311619	Secuenciación genómica completa basada en la familia CIDR NINDS para encontrar modificadores de HD

Figura 7. Proyectos depositados en el repositorio del European Nucleotide Archive (ENA) asociados a investigaciones sobre a la proteína huntingtina mutante (mHTT)

Al hacer una búsqueda de proyectos y estudios asociados a la edad de inicio de la enfermedad de Huntington (momento en el que el paciente experimenta por primera vez los síntomas de la enfermedad). Se encontraron 8 estudios resultado de la búsqueda (Se busco por los términos: Huntington's disease age onset).

1. Caracterización de la desregulación transcripcional en el cerebro con enfermedad de Huntington en relación con las variables de la enfermedad (el tamaño de repetición CAG y el grado de afectación estriatal y cortical) a través de datos de secuenciación de ARN ribo-depletado (rdRNA-Seq), que permiten la evaluación de regiones genómicas no codificantes transcritas que pueden corresponder a mecanismos reguladores a gran escala, así como a genes individuales (Dias-Pinto *et al.*, 2024). (Accession: SRP288320).
2. Análisis de secuencia de miARN en la corteza prefrontal (Área 9 de Brodmann) de 26 pacientes con enfermedad de Huntington, 2 pacientes con enfermedad de Huntington asintomáticos y 36 cerebros de control, para examinar la relación de la expresión de miRNA con ciertas características clínicas (edad de inicio de la enfermedad, tamaño de la repetición CAG, grado de Vonsattel y las puntuaciones estriatales y corticales de Hadzi-Vonsattel) (Hoss *et al.*, 2015; Wake *et al.*, 2016) (Accession: SRP052236).
3. Análisis comparativo del transcriptoma de neuronas espinosas medianas (MSN) estriatales envejecidas longitudinalmente, un subtipo neuronal primario afectado en la enfermedad de Huntington para realizar reprogramación neuronal directa de fibroblastos humanos recolectados longitudinalmente y revelar vías

genéticas alteradas a diferentes edades. Determinando que RCAN1 es un objetivo genético o farmacológico potencial cuya reducción de la función aumenta la resiliencia neuronal a la neurodegeneración en la enfermedad de Huntington a través de la reconfiguración de la cromatina (Lee *et al.*, 2024). (Accession: SRP456423).

Adhesión	Descripción/Título
SRP288320	Bibliotecas de ARN-Seq con deficiencia de ribonucleótidos del cerebro con enfermedad de Huntington
SRP432883	Evidencia de excitotoxicidad del glutamato que ocurre antes del inicio de la pérdida de células estriatales y del sistema motor...
SRP434612	Un péptido corto protege contra la proteotoxicidad asociada a la edad
SRP052236	Perfil de expresión de miRNA-seq de pacientes post mortem humanos con enfermedad de Huntington y neurológicamente normales...
SRP291412	Efectos de la inhibición selectiva de la histona desacetilasa 1 y 3 en ratones con enfermedad de Huntington
SRP456423	El modelado longitudinal del envejecimiento neuronal humano revela la contribución de la vía RCAN1-TFEB a...
SRP216757	Correlatos transcripcionales del fenotipo patológico en un modelo murino de enfermedad de Huntington
SRP388392	La isoforma de huntingtina resistente a la proteólisis inducida por oligonucleótido antisentido mantiene la hunti...

Figura 8. Estudios depositados en el repositorio del European Nucleotide Archive (ENA) asociados a investigaciones sobre a la edad de inicio de la enfermedad de Huntington.

En el caso de los proyectos depositados se identifican los siguientes asociados a invetsigaciones en *Homo sapiens*:

1. Análisis de la asociación entre la expresión génica en sangre y la progresión sintomática de la enfermedad de Huntington por evaluación longitudinal de la escala unificada de calificación de la enfermedad de Huntington (UHDRS) a partir de ARN de sangre periférica durante 2 años en sujetos con enfermedad de Huntington y de control (Mitchell *et al.*, 2020). (Accession: PRJNA559372).
2. Relación de los datos de metilación de ADN con el estado de la enfermedad de Huntington (control, enfermedad premanifiesta, enfermedad motora manifiesta) de muestras de capa leucocítica humana (Lu *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2024). (Accession: PRJNA612391)
3. Investigación del papel de la metilación del ADN en la patogénesis de la enfermedad de Huntington y la expresión específica de tejido de la HTT en muestras de corteza cerebral (De Souza *et al.*, 2016). (Accession: PRJNA314847).

Accession	Description/Title
PRJNA559372	2-year Longitudinal Analyses of Peripheral Blood RNA in Huntington's Disease gene-positive and contr...
PRJNA75985	Neurobiological Predictors of Huntington's Disease Onset (Predict-HD)
PRJNA75987	Neurobiological Predictors of Huntington's Disease Onset (Predict-HD)
PRJNA612391	DNA methylation profiles of human buffy coat samples from Huntington's disease
PRJNA314847	DNA methylation profiling in human Huntington's Disease brain
PRJNA670925	Ribo-depleted RNA-Seq Libraries From Huntington's Disease Brain
PRJNA1008150	Longitudinal modeling of human neuronal aging reveals the contribution of the RCAN1-TFEB pathway to ...
PRJNA272617	miRNA-seq expression profiling of Huntington's Disease and neurologically normal human post-mortem p...
PRJNA311618	CIDR NINDS Family-based whole genome sequencing to find HD Modifiers
PRJNA311619	CIDR NINDS Family-based whole genome sequencing to find HD Modifiers

Figura 9. Proyectos depositados en el repositorio del European Nucleotide Archive (ENA) asociados a investigaciones sobre la edad de inicio de la enfermedad de Huntington.

La consulta de proyectos y estudios para la enfermedad de Huntington de inicio temprano o juvenil (Términos buscados: Juvenile huntington's disease) arroja información asociada a 9 proyectos y 8 estudios. Los estudios realizados en células humanas se listan a continuación:

1. Cambios en la expresión génica de las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) y las células similares a células endoteliales microvasculares cerebrales de iPSCs (iBMECs) derivadas de un par isogénico de iPSCs con 180 (enfermedad de Huntington 180) o 18 (enfermedad de Huntington corregida) repeticiones CAG en el gen HTT. A partir de secuenciación del ARN de la disfunción de las células endoteliales microvasculares cerebrales en un modelo isogénico juvenil iPSC de la enfermedad de Huntington (Linville *et al.*, 2016). (Accession: SRP356704).
2. Evaluación de los probables mecanismos comunes, subyacentes a la patología glial similar de entre la enfermedad de Huntington y la esquizofrenia de inicio juvenil a través de un enfoque de redes de correlación comparativa para analizar datos de secuenciación de ARN de células progenitoras gliales humanas (hGPC) producidas a partir de células madre pluripotentes derivadas de la enfermedad (Huynh *et al.*, 2024). (Accession: SRP345435).
3. ATAC-Seq para células de tipo neurona espinosa mediana derivadas de iPSC de control y de enfermedad de Huntington. Secuenciación total de ARN de células similares a neuronas espinosas medianas derivadas de iPSC de control y de enfermedad de Huntington, comparando controles, muestras de enfermedad de Huntington con longitud de repetición de CAG en el rango de inicio típico en adultos por triplicado y

muestras de enfermedad de Huntington con longitud de repetición de CAG en el rango de inicio típico en jóvenes, para corrección del desarrollo aberrante en cultivos neuronales derivados de iPSC de adultos con enfermedad de Huntington mediante la modulación de la señalización WNT (Smith-Geater *et al.*, (2020). (Accession: SRP246065, SRP245901 y SRP246178).

Accession	Description/Title
SRP356704	RNA-sequencing of brain microvascular endothelial cell dysfunction in an isogenic juvenile iPSC mode...
SRP345435	Shared patterns of glial transcriptional dysregulation link Huntington's disease and schizophrenia
SRP345441	Shared patterns of glial transcriptional dysregulation link Huntington's disease and schizophrenia
SRP394318	Transcriptional and Histone acetylation changes associated with CRE elements expose key factors gove...
SRP246065	ATAC-Seq for control and huntington's disease iPSC-derived medium spiny neuron-like cells
SRP245901	H3K4me3 ChIP-Seq profiles of control and huntington's disease iPSC-derived medium spiny neuron-like ...
SRP246178	Total RNA Sequencing of control and huntington's disease iPSC-derived medium spiny neuron-like cells
SRP295152	mRNA Sequencing of control and huntington's disease iPSC-derived medium spiny neuron-like cells and ...

Figura 10. Estudios depositados en el repositorio del European Nucleotide Archive (ENA) asociados a investigaciones sobre la enfermedad de Huntington juvenil.

Los estudios que evalúan los perfiles de expresión de ARN en modelos derivados de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y neuronas derivadas de embriones de pacientes con enfermedad de Huntington aportan información crítica sobre los cambios genéticos que ocurren en etapas tempranas de la enfermedad, sugiriendo que la identificación de firmas transcriptómicas tempranas podría ser clave para entender los mecanismos que conducen a la neurodegeneración.

Lo encontrado demuestra la importancia de centrarse en los proyectos que investigan la relación entre la expresión génica y las características clínicas de la enfermedad de Huntington, como la edad de aparición de los síntomas o la progresión de la enfermedad, puesto que los estudios depositados en el ENA, sugieren que ciertos modificadores genéticos pueden influir significativamente en la variabilidad de la enfermedad, lo que podría explicar por qué algunos pacientes desarrollan síntomas más temprano o experimentan una progresión más rápida que otros.



Búsqueda de enfermedad de Westphal asociada con un estado juvenil de la enfermedad de Huntington. No se encontraron resultados en la base de datos del ENA

Acceso Programático en EuropePMC

Con el fin de complementar la información de literatura existente sobre la enfermedad, se decidió avanzar en la búsqueda de material literario disponible en el EuropePMC, para estas búsquedas, se empleó acceso programático con el fin de estandarizar y automatizar la recolección de los datos. De esta forma se logró la recuperación efectiva de artículos relevantes, asegurando la consistencia con los principios FAIR.

A continuación, se describe el proceso llevado a cabo:

Búsqueda con acceso programático: búsquedas con los términos “HTT con age at onset” - “Huntingto’s disease mHTT” y “Juvenile huntington’s disease”.

Para la búsqueda programática se elaboró un script en Python diseñado para buscar información sobre el gen Huntingtin (HTT - mHTT) utilizando la API de Europe PMC para realizar consultas programáticas y obtener datos en formato JSON. Se importaron las librerías requests para gestionar las solicitudes HTTP y json para procesar la respuesta. El script configura la URL de la API y define los parámetros de búsqueda, que incluyen términos relacionados con HTT, el tipo de resultado deseado ('lite' para obtener un resumen) y el formato de respuesta ('json').

```

import requests
import json

# Definir La URL base de La API de Europe PMC
BASE_URL = "https://www.ebi.ac.uk/europepmc/webservices/rest/search"

# Definir La consulta de búsqueda con números de acceso a proyectos relacionados con mHTT e identificadores Logicos
query = (
    "Huntingtin AND age of onset OR "
    "\"Juvenile Huntington's disease\" OR "
    "\"Huntington's disease mHTT\" OR "
    "SRP337396 OR "
    "SRP372507 OR "
    "SRP372509 OR "
    "SRP118468 OR "
    "SRP440685 OR "
    "SRP440703 OR "
    "SRP520636 OR "
    "SRP071197 OR "
    "SRP266498"
)

result_type = "lite" # usar 'lite' para un resumen o 'full' para detalles completos
format = "json" # Formato de La respuesta

page = 1 # Página inicial

# Hacer La solicitud a La API
response = requests.get(f"{BASE_URL}?query={query}&resultType={result_type}&format={format}&pageSize={page_size}&page={page}")

# Verificar si La solicitud fue exitosa
if response.status_code == 200:
    data = response.json()
    articles = data.get("resultList", {}).get("result", [])

    # Mostrar el número de artículos encontrados
    num_articles = len(articles)
    print(f"Number of articles found: {num_articles}")

    # Iterar sobre Los resultados y mostrar información básica
    for article in articles:
        title = article.get("title")
        author = article.get("authorString")
        journal = article.get("journalTitle")
        pub_year = article.get("pubYear")
        doi = article.get("doi")
        pmid = article.get("pmid")

        print(f"Title: {title}")
        print(f"Authors: {author}")
        print(f"Journal: {journal} ({pub_year})")
        print(f"DOI: {doi}")
        print(f"PMID: {pmid}")
        print("=" * 80)
    else:
        print("Error")

```

Figura 11. Script de Python para búsqueda de literatura con términos de “HTT con age at onset” - “Huntington’s disease mHTT” y “Juvenile huntington’s disease”.

En este script se realizó una solicitud GET a la API con los parámetros especificados. En caso de éxito, el contenido JSON de la respuesta se convierte en un diccionario de Python mediante `response.json()`. El script extrae información básica de los artículos, como el título, autores, revista, año de publicación, DOI y PMID, y presenta estos datos en la consola. Si la solicitud no es exitosa, se muestra un mensaje de error con el código de estado de la respuesta. Este método permite la obtención y el análisis sistemático de datos relevantes sobre el gen HTT de manera automatizada y eficiente. El script se encuentra disponible en el repositorio de GitHub propuesto para este proyecto ([EBI Huntington-s disease](#)).

```

Title: Centrally and peripherally altered glucose transporters: is it time to revisit energy deficiency as a potential treatment strategy in Huntington's disease?
Authors: Björkqvist M.
Journal: EBioMedicine (2023)
DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104882
PMID: 37979315
=====
Title: Juvenile Huntington's Disease: A Case Report and a Review of Diagnostic Challenges.
Authors: Yu SY, Gough S, Niyibizi A, Sheikh M.
Journal: Cureus (2023)
DOI: 10.7759/cureus.40637
PMID: 37476116
=====
Title: Unraveling Huntington's Disease: A Report on Genetic Testing, Clinical Presentation, and Disease Progression.
Authors: Ahmed M, Mridha D.
Journal: Cureus (2023)
DOI: 10.7759/cureus.43377
PMID: 37700984
=====
Title: Case report: Cerebellar sparing in juvenile Huntington's disease.
Authors: Santos-Lobato BL, Rocha JSS, Rocha LC.
Journal: Front Neurol (2022)
DOI: 10.3389/fneur.2022.1089193
PMID: 36712421
=====
Title: Age- and disease-related autophagy impairment in Huntington disease: New insights from direct neuronal reprogramming.
Authors: Luo C, Yang J.
Journal: Aging Cell (2024)
DOI: 10.1111/ace.14285
PMID: 39044402
=====
Title: Plasma and CSF neurofilament light chain are stabilized in response to mutant huntingtin lowering in the brain of Huntington disease mice
Authors: Caron NS, Byrne LM, Lemarié FL, Bone JN, Aly AE, Ko S, Anderson C, Casal L, Hill AM, Hawellek DJ, McColgan P, Wild E J, Leavitt BR, Hayden MR.
Journal: None (2024)
DOI: 10.21203/rs.3.rs-4378780/v1
PMID: None
=====
Title: Base editing strategies to convert CAG to CAA diminish the disease-causing mutation in Huntington's disease.
Authors: Choi DE, Shin JW, Zeng S, Hong EP, Jang JH, Loupe JM, Wheeler VC, Stutzman HE, Kleinstiver B, Lee JM.
Journal: Elife (2024)
DOI: 10.7554/elife.89782
PMID: 38869243
=====
Title: Msh3 and Pms1 Set Neuronal CAG-repeat Migration Rate to Drive Selective Striatal and Cortical Pathogenesis in HD Mice
Authors: Wang N, Zhang S, Langfelder P, Ramanathan L, Plascencia M, Gao F, Vaca R, Gu X, Deng L, Dionisio LE, Prasad BC, Vogt T, Horvath S, Aaronson JS, Rosinski J, Yang XW.
Journal: None (2024)
DOI: 10.1101/2024.07.09.602815
PMID: None
=====

```

Figura 12. Respuesta de la búsqueda de literatura con términos de “HTT con age at onset” - “Huntingto’s disease mHTT” y “Juvenile huntington’s disease” realizada el 30 de agosto del 2024.

Entrega 3

Europe PMC

Con el fin de profundizar el aprendizaje sobre la enfermedad de Huntington juvenil, se realizó una búsqueda en la base de datos Europe PMC sobre los siguientes temas específicos:

- Modificadores Genéticos (cis y trans) asociados a la enfermedad
- Posibles relaciones de la severidad de la enfermedad con el sexo

Cada una de las búsquedas (Query) incluye los filtros empleados para restringir la búsqueda solo a los más relevantes y publicados durante los últimos años. Dependiendo de la búsqueda se aplicaron filtros en sección del artículo, tipo de documento, operadores booleanos y fechas de publicación. El objetivo era identificar investigaciones sobre los factores moleculares implicados en la enfermedad de Huntington, asociados a su severidad o aparición temprana. Aunque las búsquedas arrojaron pocos artículos, esto era esperado debido a la especificidad de los criterios. Solo se realizó una lectura completa de los artículos que, tras revisar título y

resumen, se consideraron relevantes para este tema; la columna "seleccionados" indica los artículos elegidos finalmente.

La siguiente tabla resume los resultados de las búsquedas y los filtros empleados.

Tema	Query	Cantidad artículos	Seleccionados
Modificadores genéticos	(TITLE:("Cis" OR "trans") AND "genetic modifiers" AND "huntington disease") AND (PUB_TYPE:REVIEW) AND (FIRST_PDATE:[2023 TO 2024])	3	(Rajagopal <i>et al.</i> , 2023), (Pengo & Squitieri, 2024)
	(ABSTRACT:"genetic modifiers" AND ABSTRACT:"huntington disease") AND (PUB_TYPE:"Review" OR PUB_TYPE:"review-article")	5	(Pengo & Squitieri, 2024), (Chao <i>et al.</i> , 2017)
	Huntington disease AND FAN1 AND early AND juvenile AND (FIRST_PDATE:[2023 TO 2024])	13	(Pengo & Squitieri, 2024; McLean <i>et al.</i> , 2024)
	("Huntington disease" OR "HTTm") AND MSH3 AND early AND juvenile AND SNP AND (FIRST_PDATE:[2019 TO 2024])	11	(Tabrizi <i>et al.</i> , 2022; Ferguson <i>et al.</i> , 2024)
	(TITLE:"Huntington's disease" AND "short tandem") AND (FIRST_PDATE:[2021 TO 2024])	9	(Hong <i>et al.</i> , 2024)
	(TEXT:"genetic modifiers" AND TEXT:"Huntington disease") AND (TEXT:"cis" OR TEXT:"trans") AND (PUB_TYPE:"Review" OR PUB_TYPE:"review-article") AND (FIRST_PDATE:[2021 TO 2024])	14	(Hong <i>et al.</i> , 2021), (Donaldson <i>et al.</i> , 2021)
	(Huntington disease OR mHTT) AND ("CAG repeats") AND ("age of onset" OR "onset age" OR "early onset") AND (sex OR gender OR male OR female OR "sex	4	(Stanisławska-Sachadyn <i>et al.</i> , 2024)

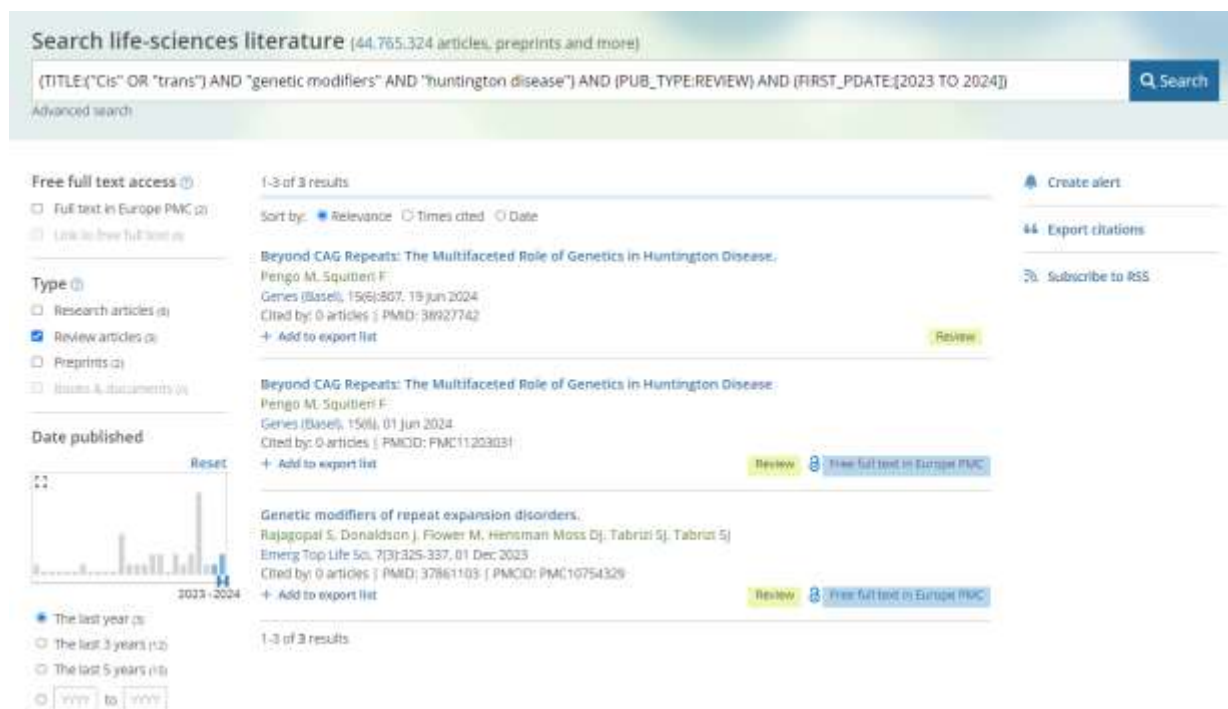
Asociaciones por sexo	differences") AND ("genetic contribution" OR "sex contribution") AND (FIRST_PDATE:[2021 TO 2024])		
	("Huntington disease" OR "genetic disorders" OR "triplet repeat expansion") AND ("maternal contraction" OR "paternal expansion") AND ("oocytes" OR "spermatogenesis" OR "gamete development") AND ("CAG repeats" OR "repeat instability" OR "genetic inheritance") AND (FIRST_PDATE:[2021 TO 2024])	4	(Khampang <i>et al.</i> , n.d.) (Cho <i>et al.</i> , 2022)
	("Huntington disease" OR "neurodegenerative disease") AND ("estrogen" OR "17 β -estradiol" OR "brain injury disorders") AND ("neuroprotection") AND ("female protection" OR "gender differences") NOT ("androgen" OR "Flavonoid-Rich" OR "congress" OR "poster" OR "annual") AND FIRST_PDATE:[2022 TO 2024] AND (PUB_TYPE:REVIEW)	12	(Koszegi & Cheong, 2022)
	(ABSTRACT:"epigenetic" OR ABSTRACT:"RNA" OR ABSTRACT:"non-coding RNA" OR ABSTRACT:"mtDNA" OR ABSTRACT:"nDNA" OR ABSTRACT:"mitochondrial DNA" OR ABSTRACT:"nuclear DNA") AND (ABSTRACT:"Huntington disease") AND (ABSTRACT:"disease progression" OR ABSTRACT:"severity") AND (PUB_TYPE:"Review" OR PUB_TYPE:"review-article") AND (FIRST_PDATE:[2021 TO 2024])	3	Barbé, L., & Finkbeiner, S. (2022).

Durante la revisión de los artículos seleccionados, se realizó una lectura parcial en algunos casos, debido a que no todos los textos se enfocaban exclusivamente en la enfermedad de Huntington (HD). Esto ocurrió

particularmente con los artículos de Rajagopal et al. (2023) y Pengo & Squitieri (2024), donde, aunque abordaban temas relevantes para la investigación, incluían contenidos que no estaban directamente relacionados con HD, por lo que no se consideró necesario leerlos completamente. En contraste, otros artículos, como los de Chao et al. (2017), McLean et al. (2024), y Tabrizi et al. (2022), fueron revisados en su totalidad debido a su alta relevancia para el tema de modificadores genéticos y la relación de FAN1 con la aparición temprana de HD, siendo esenciales para la investigación en curso. Estos artículos proporcionaron información clave que se integró completamente en el análisis.

Modificadores Genéticos

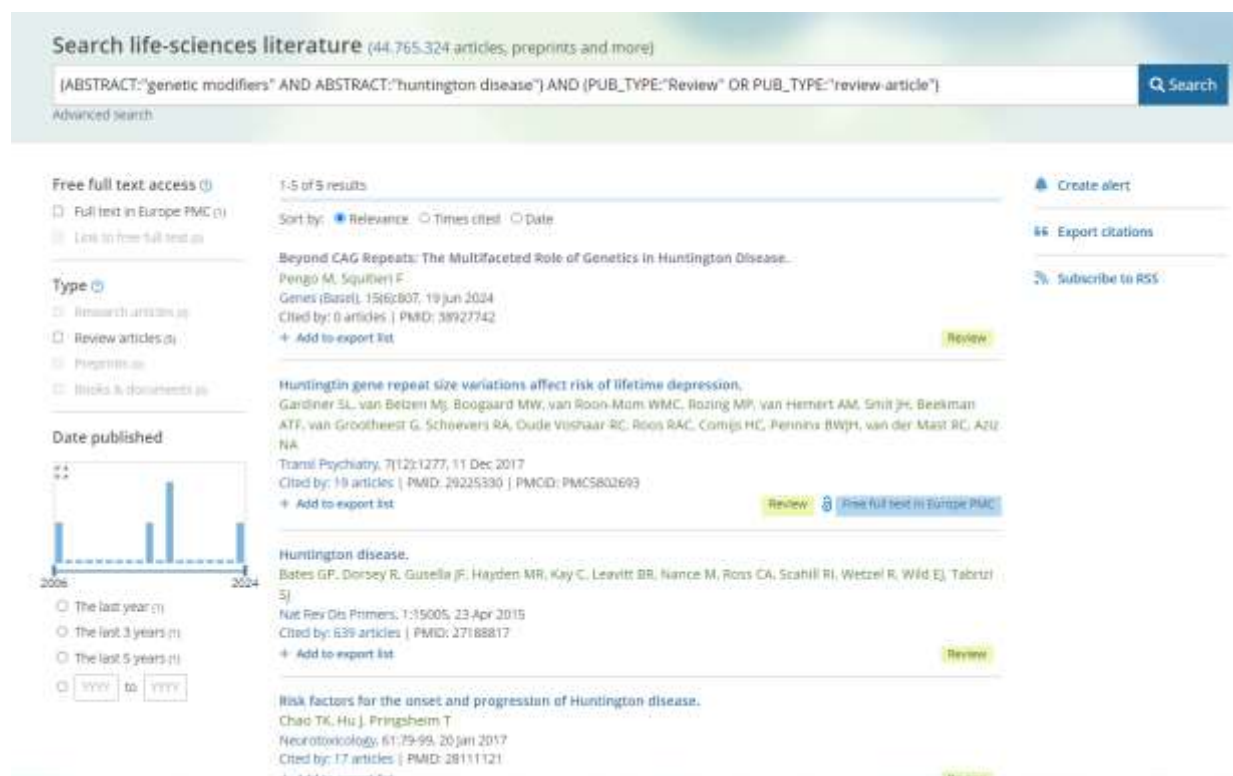
(TITLE:("Cis" OR "trans") AND "genetic modifiers" AND "huntington disease") AND (PUB_TYPE:REVIEW) AND (FIRST_PDATE:[2023 TO 2024])



Los autores Rajagopal *et al.* (2023) identifican cuatro factores clave relacionados con la expansión de repeticiones en la enfermedad de Huntington: modificadores genéticos, expansión somática, estudios de asociación genética y la longitud de las repeticiones CAG. Además, en esta enfermedad, la expansión en tejido posmitótico, como el estriado, está asociada a una aparición temprana (AAO) y parece aumentar la toxicidad de la proteína o ARN resultante. Por otra parte, la expansión en células germinales puede acelerar la aparición en generaciones sucesivas (Rajagopal *et al.*, 2023). Repeticiones iguales o superiores a 40 tienen penetrancia completa, y las superiores a 56 suelen desarrollar la forma juvenil de la enfermedad con mayor progresión. Repeticiones entre 36 y 39 tienen penetrancia incompleta, mientras que entre 27 y 35 se consideran alelos intermedios, donde los portadores no muestran síntomas, pero existe riesgo de expansión en su descendencia (Rajagopal *et al.*, 2023).

Los modificadores cis, presentes en el mismo cromosoma que el gen HTT, influyen en la expansión o estabilidad del gen. La longitud de las repeticiones CAG ininterrumpidas es un factor determinante para predecir la AAO, más que el número de glutaminas codificadas. La pérdida de interrupciones, como el casete CAACAG, acelera la aparición de la enfermedad debido a una mayor inestabilidad somática, mientras que su duplicación retrasa la aparición. Esta inestabilidad contribuye a una progresión más rápida de la enfermedad, independientemente del tamaño de la poliglutamina (Rajagopal *et al.*, 2023; Pengo & Squitieri, 2024).

(ABSTRACT:"genetic modifiers" AND ABSTRACT:"huntington disease") AND (PUB_TYPE:"Review" OR PUB_TYPE:"review-article")



Las repeticiones de CAG en la enfermedad de Huntington son inestables y tienden a expandirse, lo que acelera la aparición y progresión de la enfermedad. Esta inestabilidad varía entre generaciones y dentro de familias, y es fundamental para la evolución y persistencia de la enfermedad. En los humanos, las repeticiones CAG se han expandido desde niveles más cortos observados en primates. Esta inestabilidad también puede causar nuevas mutaciones y convertir alelos intermedios (27-35 repeticiones) en variantes asociadas con la enfermedad, contribuyendo a casos esporádicos (Chao *et al.*, 2017). Según Chao *et al.* (2017), los principales factores que afectan la edad de aparición de la enfermedad incluyen la longitud de la repetición CAG, la edad del padre al momento de la concepción (aunque su influencia no es consistente), y el sexo del progenitor afectado, cuyo impacto en la inestabilidad de la repetición CAG sigue siendo incierto.

La revisión de Pengo y Squitieri (2024) destaca el papel multifacético de la genética en la enfermedad de Huntington, señalando un nuevo factor: la patología relacionada con el ARN. Además del impacto de la proteína huntingtina mutante (mHTT), el ARN también contribuye a la toxicidad celular. El gen HTT genera transcritos alternativos de ARN, como el exón 1, asociado a la acumulación de agregados tóxicos. Asimismo, las repeticiones en el ARN pueden formar focos tóxicos en el núcleo y generar proteínas anormales mediante traducción RAN (traducción de proteínas sin codón de inicio), lo que agrava la disfunción celular. Estos descubrimientos promueven el desarrollo de terapias basadas en ARN para reducir la toxicidad

(TITLE:"Huntington's disease" AND "short tandem") AND (FIRST_PDATE:[2021 TO 2024])

Search life-sciences literature (44,777,754 articles, preprints and more)

(TITLE:"Huntington's disease" AND "short tandem") AND (FIRST_PDATE:[2021 TO 2024])

Advanced search

Free full text access ⓘ

☐ Full text in Europe PMC (9)

☐ Link to free full text (0)

Type ⓘ

☐ Research articles (7)

☐ Review articles (2)

☐ Preprints (0)

☐ Books & documents (0)

Date published

Reset

1-9 of 9 results

Sort by: ☒ Relevance ⓘ ☐ Times cited ☐ Date

Modification of Huntington's disease by short tandem repeats.

Hong EP, Ramos EM, Aziz NA, Massey TH, McAllister B, Lobanov S, Jones L, Holmans P, Kwak S, Orth M, Ciosi M, Lomeikaitė V, Monckton DG, Long JD, Lucente D, Wheeler VC, Gillis T, MacDonald ME, Sequeiros J, [...] Lee JM

Brain Commun. 6(2):cae016, 23 Jan 2024

Cited by: 1 article | PMID: 38449714 | PMCID: PMC10917446

[Add to export list](#)

[Free full text in Europe PMC](#)

Uncovering the ferroptosis related mechanism of laduviglusib in the cell-type-specific targets of the striatum in Huntington's disease.

Liu M, Zhao J, Xue C, Yang J, Ying L

BMC Genomics. 25(1):633, 25 Jun 2024

Cited by: 0 articles | PMID: 38918588 | PMCID: PMC11197352

[Add to export list](#)

[Free full text in Europe PMC](#)

Huntington's disease age at motor onset is modified by the tandem hexamer repeat in TCGR1.

Lobanov SV, McAllister B, McDade-Kumar M, Landwehrmeyer GB, Orth M, Rosser AE, REGISTRY Investigators of the

[Create alert](#)

[Export citations](#)

[Subscribe to RSS](#)

[Feedback](#)

Aunque varios autores han señalado que la edad de aparición de la enfermedad de Huntington parece estar inversamente relacionada con el tamaño de la repetición CAG, Hong et al. (2024) destacan en su estudio que la modificación de la enfermedad también puede estar asociada con repeticiones cortas en tándem en otras regiones genómicas, sin relación con genes causantes de otras enfermedades poliglutamínicas. Este hallazgo implica que, en el estudio de la enfermedad de Huntington, es necesario ampliar el enfoque más allá del análisis de los genes tradicionalmente implicados en enfermedades de repetición CAG. Identificar nuevas regiones genómicas involucradas en la progresión de la enfermedad puede revelar factores genéticos previamente desconocidos y abrir nuevas vías para el desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados.

En este primer acercamiento a la enfermedad de Huntington, hemos examinado diversos factores asociados con su aparición temprana. Aunque estudios como el de Hong et al. (2024) sugieren que repeticiones cortas en tándem en otras regiones genómicas podrían influir en la progresión de la enfermedad, tras un análisis más detallado, hemos determinado que estos factores no ofrecen un blanco terapéutico tan claro. Por ello, hemos decidido enfocarnos en FAN1, que ha demostrado tener un impacto más significativo en la expansión de las repeticiones CAG y una mayor relevancia en la explicación del fenotipo observado. Dado su potencial para influir en la

progresión de la enfermedad y en el desarrollo de terapias más eficaces, FAN1 se ha convertido en el punto central de nuestro estudio.

Huntington disease AND FAN1 AND early AND juvenile AND (FIRST_PDATE:[2023 TO 2024])



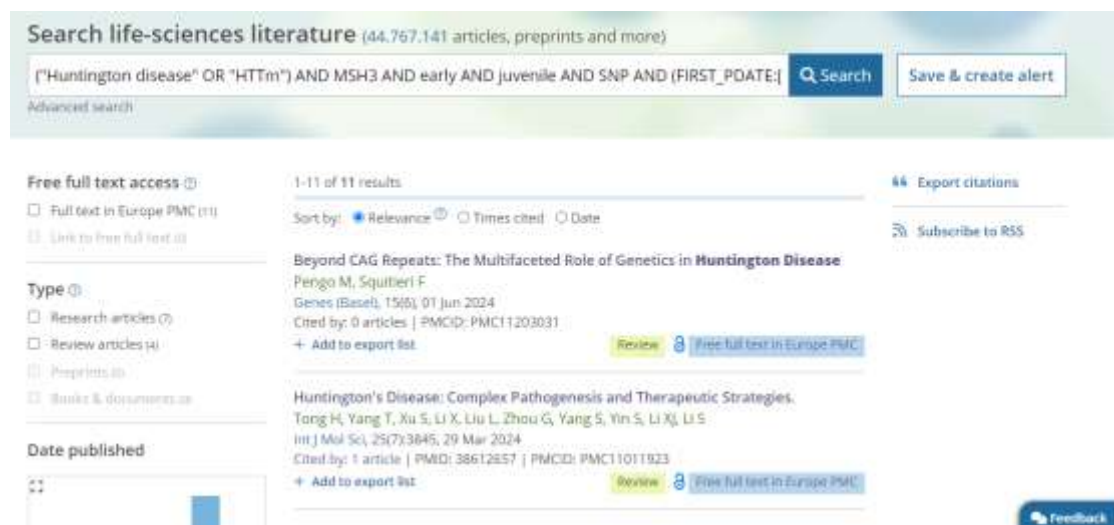
Retomando lo dicho anteriormente, se ha documentado una variante caracterizada por la pérdida de la secuencia CAA-CAG al final del locus de *HTT*, extendiendo la longitud ininterrumpida de CAG, que se ha asociado con una aparición acelerada de la enfermedad. En contraste, cuando se da una duplicación de la interrupción por la secuencia CAA-CAG, se da un retraso de la edad de aparición de la enfermedad de Huntington (Lee *et al.*, 2019; Wright *et al.*, 2019; Pengo & Squitieri, 2024). Es de gran relevancia estudiar la pérdida de interrupción en poblaciones diversas, puesto que, en pacientes de ascendencia africana, se ha evidenciado la pérdida de la prolina CCG-CCA corriente abajo de la repetición CAG, asociadas con una anticipación de la edad de aparición esperada y una mayor frecuencia de casos juveniles de la enfermedad (Squitieri *et al.*, 2020a; Squitieri *et al.*, 2020b; Dawson *et al.*, 2022). Además, se ha descrito que el desequilibrio de ligamiento entre el número de CAA y el número de variantes de CCA, se relaciona con una edad de aparición mucho más temprana (Dawson *et al.*, 2022).

Investigaciones sobre el GWAS del consorcio de modificadores genéticos de la Enfermedad de Huntington, han identificado tres señales modificadoras significativas asociados con la edad de aparición de la enfermedad, localizadas en los cromosomas 8 y 15 de 4082 pacientes (Lee *et al.*, 2015). Dos de las señales corresponden al gen que codifica la proteína *FAN1*, una exo- y endonucleasa con funciones de reparación de enlaces cruzados entre cadenas de ADN (Porro *et al.*, 2017). Se ha reportado que las variantes de *FAN1* que producen una disminución de proteínas, están asociadas a una aceleración del inicio de la enfermedad, mientras que aquellas variantes que aumentan su expresión se han asociado a un retraso en 1.4 años del inicio de la enfermedad (Porro *et al.*, 2021). Wright *et al.* (2020) realizaron una investigación que integra la expresión génica con los datos de GWAS, a partir de estudios de asociación de todo el transcriptoma (TWAS), con hallazgos que apoyan el papel

de la reparación del ADN en la aparición de la enfermedad. Con resultados que evidencian que una mayor expresión de *FANL*, *PMS1*, *PMS2* y *ASNSD1* se asocia con una edad de aparición más tardía de la enfermedad.

Otras investigaciones han caracterizado que la unión de *FANL* a *MLH1*, media la estabilidad somática en *HTT*, evitando el reclutamiento en el complejo de reparación de los ajustes, generando la estabilización de la expansión de CAG (Goold *et al.*, 2021). Asimismo, investigaciones han asociado esta estabilidad somática con la actividad nucleasa de *FANL*, activada por *PCNA* y *RFC* en el ADN que albergan extrusiones de repeticiones de triplete (Deshmukh *et al.*, 2021; McAllister *et al.*, 2022; Phadte *et al.*, 2023). También se ha demostrado que la depleción de *FANL* tanto en modelos animales, como en humanos produce una expansión acelerada de repeticiones CAG (Porro *et al.*, 2021), con investigaciones que determinaron que, la eliminación de *FANL* aumenta la ganancia promedio de repeticiones de CAG por semana de 1.34 a 2.52 (McLean *et al.*, 2024). De igual manera, estudios recientes han descrito mutaciones por SNP (polimorfismos de nucleótido único) en *FANL*, asociadas a un fenotipo más severo y a la aceleración de la edad de inicio de la enfermedad de Huntington, como consecuencia de una actividad nucleasa reducida (McAllister *et al.*, 2022).

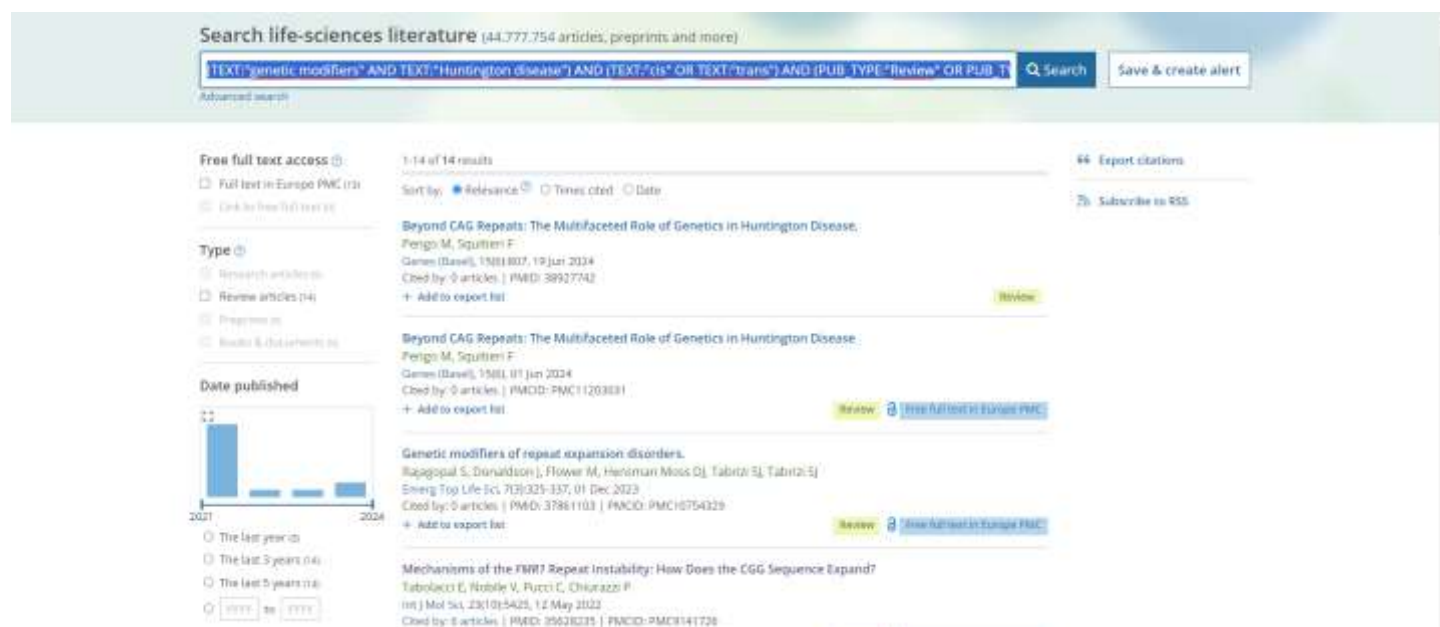
("Huntington disease" OR "HTTm") AND MSH3 AND early AND juvenile AND SNP AND (FIRST_PDATE:[2019 TO 2024])



Las investigaciones han descrito la participación de *MSH3*, *PMS1* y *MLH3* en el impulso de la expansión de repeticiones de trinucleótidos en la enfermedad de Huntington (Tabrizi *et al.*, 2022), con estudios que han determinado que la reducción de *MSH3* ralentiza la expansión de repeticiones en un mayor grado en comparación de los efectos reportados para modificadores como *PMS1* y *PMS2* (Ferguson *et al.*, 2024). Concretamente se ha caracterizado que la pérdida de *MSH3* detiene la expansión de repeticiones en la enfermedad de Huntington, con un rol de los polimorfismos funcionalmente nocivos de este modificador en el proceso de ralentización y por tanto en la progresión de la enfermedad (Flower *et al.*, 2019; Goold *et al.*, 2021).

Los polimorfismos de un solo nucleótido en el gen *MSH3* están asociados con niveles mejorados de la expansión de CAG, con una asociación más evidente para el locus *MSH3/DHFR*, donde los modificadores comunes tienen un efecto mayor en las mujeres en comparación con pacientes hombres. Además, se ha informado que el SNP 5AM1 superior, etiqueta un efecto modificador de la aceleración de inicio frecuente, y corresponden fuertemente a cis-eQTL para el aumento de la expresión de *MSH3*, mientras que los análisis condicionales relevaron dos haplotipos adicionales asociados al retraso de la edad de inicio de la enfermedad (5AM2 y 5AM3), lo que ha sugerido que factores adicionales que regulan el locus más allá del estado estable pueden ser importantes para determinar la expansión de CAG y pueden explicar la diferencia en términos del sexo en el efecto del modificador 5AM1, ya que los cis-eQTL no parecen ser específicos del sexo (Lee *et al.*, 2019).

(TEXT:"genetic modifiers" AND TEXT:"Huntington disease") AND (TEXT:"cis" OR TEXT:"trans") AND (PUB_TYPE:"Review" OR PUB_TYPE:"review-article") AND (FIRST_PDATE:[2021 TO 2024])



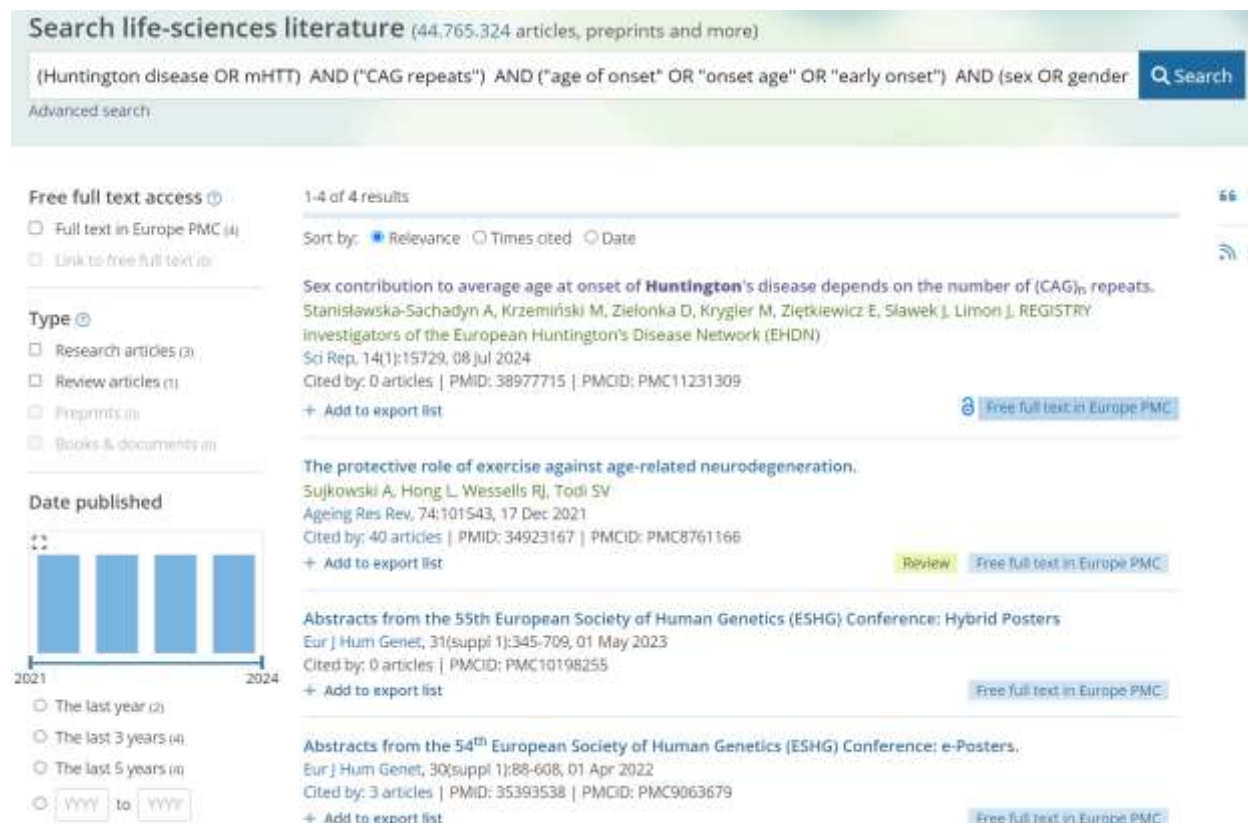
Los resultados de esta búsqueda, la más amplia hasta el momento (n=14), permite resaltar el efecto de la expansión de las repeticiones y la importancia de FAN1. El artículo (Huntington's Disease Pathogenesis: Two Sequential Components) discute ampliamente la relación entre la longitud de las repeticiones CAG en el gen HTT y la aparición de la enfermedad de Huntington. Menciona que, a medida que aumenta la longitud de las repeticiones, se produce una expansión somática que contribuye a la progresión de la enfermedad. La longitud de las repeticiones CAG no solo determina la edad de aparición de los síntomas, sino que también afecta la gravedad de estos. El artículo hace énfasis en cómo los individuos con más de 40 repeticiones tienen una alta probabilidad de desarrollar la enfermedad, y aquellos con más de 60 repeticiones suelen experimentar una forma juvenil de la enfermedad, lo que provoca la aparición temprana de síntomas en la infancia o adolescencia. Adicionalmente, se describe en detalle cómo varios modificadores genéticos, como el gen FAN1, influyen en la estabilidad de las repeticiones CAG en el gen HTT. FAN1 es considerado un modificador clave debido a su rol

en la reparación del ADN. Las variaciones en este gen pueden retrasar o acelerar la aparición de los síntomas de la enfermedad, dependiendo de su influencia sobre la inestabilidad somática. El artículo también menciona cómo otros genes relacionados con la reparación del ADN, además de FAN1, también juegan un papel importante en la modulación de la enfermedad. Estos modificadores son capaces de modificar la tasa de expansión de las repeticiones CAG, influyendo directamente en el curso de la enfermedad.

De igual forma, el artículo (FAN1, a DNA repair nuclease, as a modifier of repeat expansion disorders) subraya la importancia crucial de FAN1 como un modificador genético clave en la enfermedad de Huntington, con su papel no solo en la reparación del ADN, sino también en la regulación de la expansión de las repeticiones CAG en el gen HTT. La capacidad de FAN1 para estabilizar estas repeticiones mediante su interacción con proteínas de reparación como MLH1 es esencial para frenar la inestabilidad somática que, de otro modo, aceleraría la progresión de la enfermedad. Las investigaciones demuestran que la pérdida o disminución de la función de FAN1 está asociada con una expansión más rápida de las repeticiones CAG y una edad de aparición más temprana de la enfermedad, lo que refuerza la importancia de FAN1 como un objetivo terapéutico potencial. En este sentido, los hallazgos abren la posibilidad de desarrollar intervenciones farmacológicas que aumenten o modulen la actividad de FAN1, ofreciendo una vía prometedora para ralentizar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con Huntington.

Asociaciones por sexo

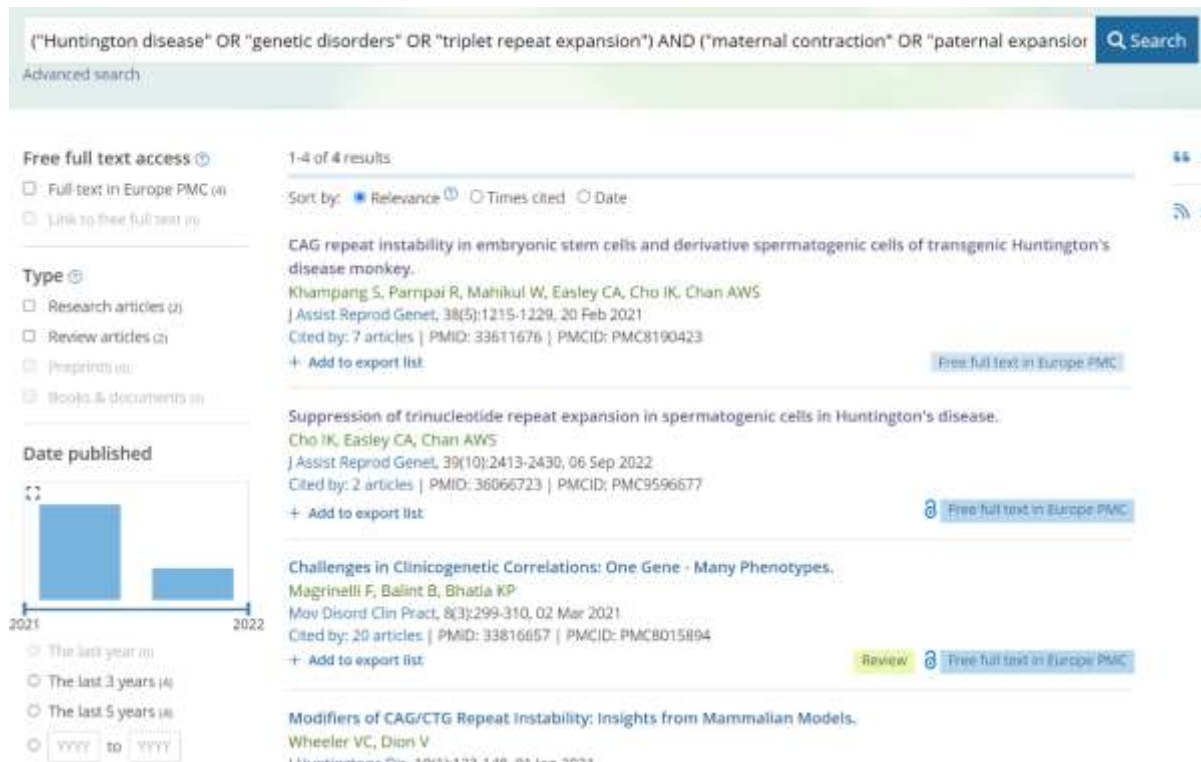
(Huntington disease OR mHTT) AND ("CAG repeats") AND ("age of onset" OR "onset age" OR "early onset") AND (sex OR gender OR male OR female OR "sex differences") AND ("genetic contribution" OR "sex contribution") AND (FIRST_PDATE:[2021 TO 2024])



El sexo del paciente ha sido identificado como un modulador de la edad de aparición (AO) en la enfermedad de Huntington (HD), junto con la longitud de las repeticiones CAG. Aunque estudios previos han mostrado resultados contradictorios (C. Roos *et al.*, 1991; Foroud *et al.*, 1999; Hentosh *et al.*, 2021), investigaciones recientes indican que el sexo influye significativamente en la progresión de la enfermedad (Stanisławska-Sachadyn *et al.*, 2024).

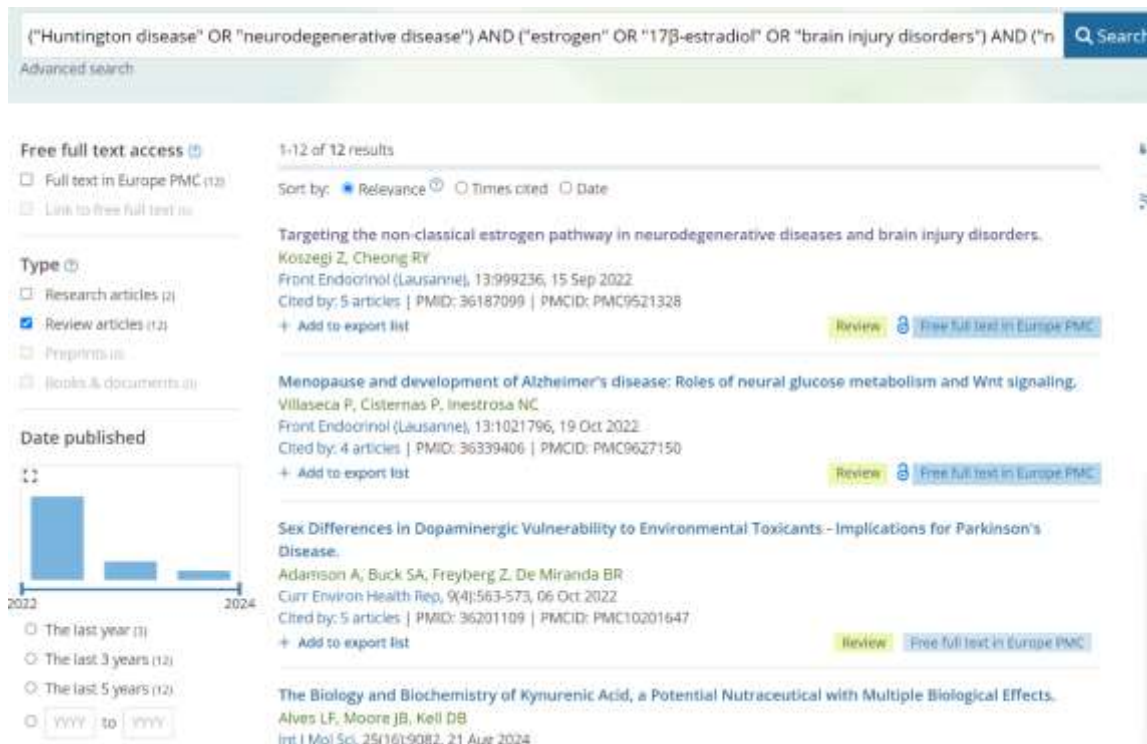
Los hombres tienden a verse más afectados por HD debido a varios mecanismos. En primer lugar, experimentan una mayor expansión somática de las repeticiones CAG en células neuronales, lo que acelera la progresión de la enfermedad, mientras que las mujeres muestran más contracciones, que actúan como un factor protector (Massey & Jones, 2018). Además, los hombres tienen una menor eficiencia en los mecanismos de reparación del ADN, como la reparación por desajuste (MMR), lo que favorece la expansión de las repeticiones, mientras que en las mujeres estos mecanismos son más efectivos, ralentizando la progresión de la enfermedad (Pinto *et al.*, 2013). Asimismo, la interacción entre el alelo mutado y el alelo normal es clave: en los hombres con un alelo mutado corto (40-45 CAG) y un alelo normal largo, la expansión somática es más pronunciada, adelantando los síntomas. En cambio, en las mujeres con la misma combinación, se retrasa la aparición de la enfermedad (Stanisławska-Sachadyn *et al.*, 2024).

("Huntington disease" OR "genetic disorders" OR "triplet repeat expansion") AND ("maternal contraction" OR "paternal expansion") AND ("oocytes" OR "spermatogenesis" OR "gamete development") AND ("CAG repeats" OR "repeat instability" OR "genetic inheritance") AND (FIRST_PDATE:[2021 TO 2024])



Las diferencias en el desarrollo de los gametos también juegan un papel clave en el fenómeno de contracción materna y expansión paterna de las repeticiones de tripletes, observado tanto en la enfermedad de Huntington (HD) como en otras patologías genéticas. Los óvulos, que permanecen en un estado de arresto hasta la ovulación, tienden a favorecer la contracción de las repeticiones, mientras que los espermatozoides, producidos de manera continua, son más propensos a expandirlas. Este proceso es fundamental en la línea genética, ya que facilita la transmisión y ampliación de las mutaciones, acumulando los errores cometidos por la polimerasa, conocidos como "slippage". Este fenómeno contribuye a la aceleración de la aparición y progresión de la HD (Cannella *et al.*, 2009; Pearson *et al.*, 2005; Hong *et al.*, 2021; Cho *et al.*, 2022; Khampang *et al.*, 2020).

("Huntington disease" OR "neurodegenerative disease") AND ("estrogen" OR "17 β -estradiol" OR "brain injury disorders") AND ("neuroprotection") AND ("female protection" OR "gender differences") NOT ("androgen" OR "Flavonoid-Rich" OR "congress" OR "poster" OR "annual") AND FIRST_PDATE:[2022 TO 2024] AND (PUB_TYPE:REVIEW)



Los estrógenos, especialmente el 17 β -estradiol (E2), desempeñan un papel clave en la neuroprotección, particularmente en la enfermedad de Huntington (HD). Reducen la neuroinflamación al inhibir la activación de microglías y citocinas proinflamatorias, protegen contra el estrés oxidativo al mejorar la función mitocondrial, y previenen la apoptosis al aumentar proteínas antiapoptóticas. Además, promueven la plasticidad sináptica y la neurogénesis, facilitando la reparación neuronal. Finalmente, los estrógenos estimulan la liberación de factores neurotróficos como BDNF e IGF-1, que favorecen la supervivencia y regeneración neuronal. Estos mecanismos ralentizan la progresión de la HD y mejoran la función neuronal (Koszegi & Cheong, 2022).



Becanovic et al. (2010) realizaron estudios para determinar cambios transcripcionales en la enfermedad de Huntington en organismos vivos, para esto emplearon el modelo transgénico YAC128, el cual expresa una forma completa del gen humano de huntingtina mutante que contiene 128 repeticiones de CAG y que además presenta diversas características fisiopatológicas propias de la enfermedad de Huntington que lo convierten en un modelo ideal para estudios de biomarcadores o estudios de progreso de la enfermedad (Li et al., 2020; Kuijper et al.,

2022). Los resultados de Becanovic et al. (2010) muestran cambios significativos en la expresión entre los ratones YAC128 y los controles. Entre ellos, se destacan genes como SLC45A3, PCDH20, ACTN2, y PPP1R9A, que están implicados en procesos críticos como la adhesión celular, la regulación del citoesqueleto, el transporte de solutos y la señalización celular, todos los cuales son relevantes para la salud neuronal y la patogénesis de la enfermedad de Huntington. Adicionalmente, se observó que algunos genes, como WT1, Pcdh20 y Actn2, mostraron cambios en los niveles de ARN a los 3 meses de edad, mientras que otros, como Gsg1l y Sfmbt2, se vieron afectados más tarde, a los 12 y 24 meses de edad. Estos genes están implicados en procesos clave como la regulación del desarrollo neuronal, la adhesión celular, la organización del citoesqueleto, la señalización celular y la regulación epigenética. Estos hallazgos moleculares se correlacionan con la progresión de síntomas conductuales y déficits neurológicos que progresan con la edad, de manera similar a lo que ocurre en los humanos. Este tipo de estudios son fundamentales para comprender la patogénesis de la enfermedad de Huntington, ya que pueden ayudar a identificar nuevas vías involucradas en su desarrollo, así como facilitar la detección temprana y el diseño de estrategias terapéuticas innovadoras.

Westphal Disease

The screenshot shows a search results page from Europe PMC. The search query is "Westphal disease". The page displays 3 results. The first result is "How to Classify, Teach, and Learn Ophthalmic Eponyms" by Yale S, Tekiner H, Yale ES, published in Cureus in 2021. The second result is "Theoretical design for covering Engeletin with functionalized nanostructure-lipid carriers as neuroprotective agents against Huntington's disease via the nasal-brain route" by Smriti, Singla M, Gupta S, Porwal O, Nasser Binjawhar D, Sayed AA, Mittal P, El-Demerdash FM, Algahtani M, Singh SK, Dua K, Gupta G, Bawa P, Altayar AE, Abdel-Daim MM, published in Front Pharmacol in 2023. The third result is "Clinical study of two cases of familial periodic paralysis of Westphal disease" by ROGER H, SCHACHTER M. The page includes filters for full-text access, article type, and date published.

Dado que con OLS se encontró a Westphal disease como una variante asociada al estado juvenil de la enfermedad de Huntington, se realizó una búsqueda en el EuropePMC para conocer un poco más sobre la variante. Sin embargo, solo se encontraron 3 resultados. El primero no se asocia con la enfermedad en sí es solo una descripción de epónimos oftalmológicos (enfermedades con nombres de personas o lugares). El segundo es una descripción sobre una forma de tratar los síntomas de la enfermedad de Huntington y el último es un caso de estudio que no está disponible en la web.

HAP40

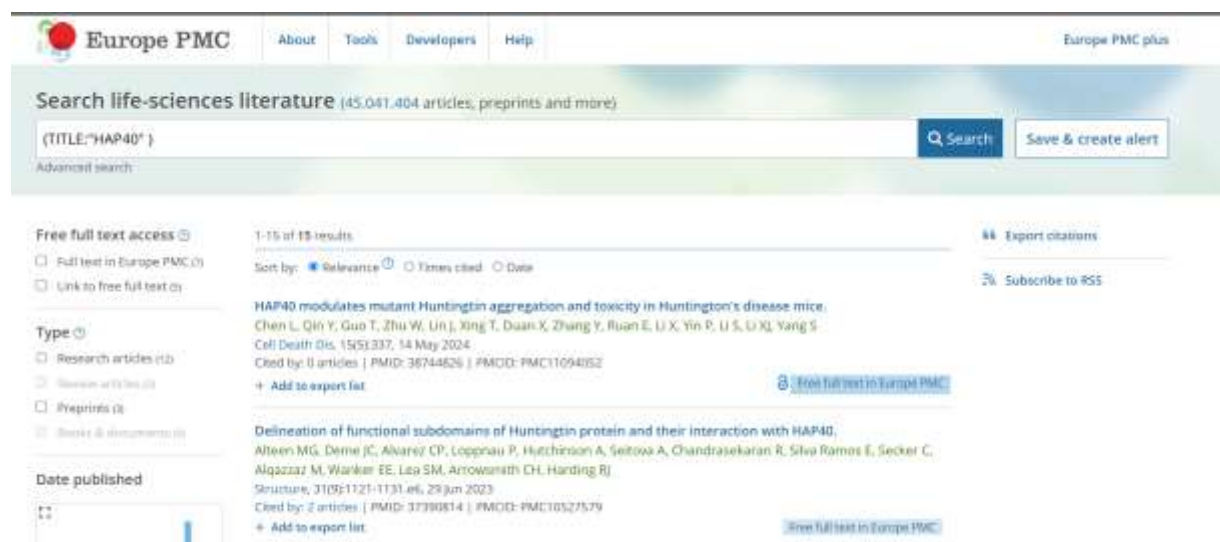
En los resultados de PDBe se encontró que HAP40 aparece asociado en múltiples modelos estructurales de HTT por lo que se decidió hacer una búsqueda en la base de datos de EuropePMC para saber qué se conoce sobre esta proteína y qué estudios se han hecho. La búsqueda de PAP40 y Huntington disease solo arrojó el artículo de Babbi et al. (2021).



The screenshot shows the Europe PMC search interface. The search bar contains the query "(INTRO:"HAP40" AND INTRO:"Huntington disease")". The results show 1-1 of 1 results. The article is titled "Huntingtin: A Protein with a Peculiar Solvent Accessible Surface" by Babbi G, Savojardo C, Mantelli PL, Casadio R, published in Int J Mol Sci, 22(6):2678, 12 Mar 2021. The article is available for free full text access in Europe PMC.

El artículo de Babbi et al. (2021) explora la estructura, las interacciones y las propiedades de la proteína huntingtina, especialmente en su relación con la proteína HAP40. El estudio se enfoca en la superficie accesible al solvente de la huntingtina para entender mejor sus interacciones con otras proteínas y especialmente con las membranas. Utilizando herramientas de predicción, identifican sitios en la huntingtina que son propensos a interacciones proteína-proteína y sitios de unión de iones de calcio, sugiriendo que estas interacciones reguladas podrían influir en la interacción con las membranas. Por su parte, HAP40 cumple una función estabilizadora en la estructura de la huntingtina. La interacción con HAP40 permite que la huntingtina adopte una conformación específica, facilitando el estudio de las propiedades biofísicas de la proteína y las posibles regiones de interacción con proteínas y membranas.

Para ampliar los resultados se realizó otra búsqueda de HAP40 pero con solo los artículos que tengan esta proteína en el título. De esta forma se obtuvieron 15 resultados



The screenshot shows the Europe PMC search interface. The search bar contains the query "(TITLE:"HAP40")". The results show 1-15 of 15 results. The first article is titled "HAP40 modulates mutant Huntingtin aggregation and toxicity in Huntington's disease mice" by Chen L, Qin Y, Guo T, Zhu W, Lin J, Xing T, Duan X, Zhang Y, Ruan E, Li X, Yin P, Li S, Li X, Yang S, published in Cell Death Dis, 15(5):337, 14 May 2024. The second article is titled "Delineation of functional subdomains of Huntingtin protein and their interaction with HAP40" by Alteen MG, Deme JC, Alvarez CP, Loppin P, Hutchinson A, Seitova A, Chandrasekaran R, Silva Ramos E, Secker C, Alqazzaz M, Wankler EE, Lea SM, Arrowsmith DH, Harding RJ, published in Structure, 31(5):1121-1131.e6, 29 Jun 2023.

El artículo de Chen et al. (2024) muestra que la proteína HAP40, que se une fuertemente a HTT, podría regular la homeostasis de HTT en el cerebro. Al reducir o aumentar HAP40 en ratones con EH, se observó que su sobreexpresión disminuye los agregados de HTT mutante y mejora la función neuronal y conductual, mientras que su reducción tiene el efecto opuesto. Estos hallazgos sugieren que HAP40 podría ser un objetivo terapéutico potencial para tratar la EH. El estudio de Xu et al (2022) llega a una conclusión muy similar a lo anterior pero su estudio se basó en moscas y células humanas. En resumen, los artículos de esta búsqueda hablan sobre como HAP40 parece influir en la toxicidad de HTT mutante, modulando parcialmente su efecto neurodegenerativo en la EH. Además, también muestran como en presencia de expansiones patológicas de poliglutamina (PolyQ) no se afecta significativamente la interacción entre HTT y HAP40 (Huang et al. 2021, Harding et al., 2021). También sugieren que HAP40 desempeña funciones críticas en la regulación del tráfico de endosomas junto con HTT bajo condiciones tanto normales como patológicas. Finalmente, el complejo Huntingtin-HAP40 actúa como un efector de Rab5, regulando la motilidad de los endosomas tempranos y desempeñando un papel importante en la dinámica endosomal, la cual se ve afectada en la EH (Pal et al., 2006).

LOMARS

Buscar literatura sobre ciencias de la vida (45,041,405 artículos, preprints y más)

lomars variants

Búsqueda avanzada

Acceso gratuito al texto completo

☐ Texto completo en Europa PMC (0)

☐ Enlace al texto completo gratuito en

Tipo

☐ Artículos de investigación (0)

☐ Artículos de revisión (0)

☐ Preimpresiones (0)

1-5 de 5 resultados

¿Quisiste decir: lomars variantes (839 resultados)?

Ordenar por: ☒ Pertinencia ☐ Veces citadas ☐ Fecha

Exportar citas

Suscríbete a RSS

Descripción del primer caso registrado de síndrome de Lopes-Maciei-Rodan en Rusia.

Koshevaya YS , Kusakin AV , Buchinskaja NV , Pechnikova VV , Serebryakova EA , Koroteev AI , Glotov AS , Glotov OS

Int J Mol Sci . 23(20):12437, 18 de octubre de 2022

variantes de secuenciación paralela [15,16]]. 3. Discusión El síndrome de Lopes-Maciei-Rodan (LOMARS) es un... considerado como un criterio diagnóstico para LOMARS [9,12]. Otras manifestaciones de LOMARS pueden incluir refractividad

Citado por: 1 artículo | PMID: 36293294 | PMCID: PMC9604141

+ Añadir a la lista de exportación

Revisar

Texto completo gratuito en Europa PMC

Los 5 artículos generados como resultado al ampliar la búsqueda sobre LOMARS, es un trastorno del desarrollo neurológico caracterizado por mutaciones en el gen HTT (huntingtina), que también está relacionado con la enfermedad de Huntington (EH). Las mutaciones que causan LOMARS son consideradas hipomorfos de la proteína huntingtina. Esto significa que son mutaciones que disminuyen la función de la proteína HTT, pero no la eliminan completamente. En el contexto de LOMARS, estas variantes causan pérdida de función, lo que resulta en síntomas neurológicos graves y un fenotipo de desarrollo alterado (Jung et al., 2021). La diferencia en los tipos de mutación entre LOMARS y EH refleja cómo el mismo gen puede estar implicado en distintos trastornos neurológicos a través de mecanismos opuestos de disfunción proteica (Van Raamsdonk et al., 2023). En resumen, aunque ambos trastornos (LOMARS y EH), están vinculados al gen HTT, se diferencian significativamente en sus mecanismos y manifestaciones clínicas. LOMARS es causado por variantes de pérdida de función en HTT y

se asocia con un fenotipo de desarrollo neurológico alterado, mientras que la EH es causada por una ganancia de función tóxica.

European Variation Archive (EVA)

En esta sección, se incluyeron únicamente búsquedas relacionadas con repeticiones cortas en tándem (short tandem) y modificadores trans, debido a que la mayoría de los artículos revisados no proporcionan detallada sobre la data de los estudios empleados, esto debido a que la mayoría son reviews o nos redirigía al NCBI. Además, según nuestro análisis, los modificadores trans, en especial FAN1, han demostrado ejercer una mayor influencia en la edad de aparición de la enfermedad de Huntington. Consideramos también de interés contrastar estos hallazgos con las variaciones de repeticiones cortas en tándem en otras regiones del genoma, lo que nos permitió determinar si estas variaciones nos permitirían explorar de manera más profunda su impacto en la progresión de la enfermedad.

Short tandem

Para esta búsqueda en la referencia de Hong *et al.* (2024) se puede acceder a la información de la ubicación en el cromosoma, estas modificaciones se ubican en el cromosoma 38 (12:111452214-111599673), al buscarlo en el EVA se encontraron 4724 resultados. Las variaciones asociadas a este locus corresponden principalmente a Variante de Nucleótido Único (SNV) y algunas Deleciones (DEL) o inserciones (INS). Varias de estas variantes también se encuentran en la región 3' UTR del gen, esta región se encuentra ubicada después de la secuencia codificante, la 3' UTR no codifica para proteínas, pero si cumple un papel primordial en la regulación de la expresión génica influyendo en procesos como: estabilidad del ARNm, eficiencia de la traducción y alterar sitios de unión para microARNs (Szostak & Gebauer, 2013). Por otra parte, algunos de estos SNPs corresponden a missense_variant que corresponden a una modificación que genera un cambio en un codón que genera un aminoácido diferente en la proteína; synonymus_variant implica una modificación que no altera el aminoácido codificado, Splice_donor_variant, altera el proceso de splicing afectando potencialmente la estructura de la proteína; intrón_variant, modificación dentro de un intrón; Non_coding_transcript_exon_variant, ocurre en un exón de un transcrito no codificante (Brown, 2002). En el contexto de la enfermedad de Huntington, las variantes como missense, splice donor, o aquellas que afectan el procesamiento del ARN podrían agravar la enfermedad de Huntington si impactan el gen HTT, especialmente en la región que contiene las repeticiones CAG.

[Home](#)
[Submit Data](#)
[Study Browser](#)
[Variant Browser](#)
[GA4GH](#)
[API](#)
[RS Release](#)
[Help](#)
[Feedback](#)

EVA / VARIANT BROWSER

Variant Browser

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

Filter

[Reset](#) [Search](#)

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh38

Position

Filter By:

Chromosomal Location

12:111452214-111599673

Annotation

Select Version:

VEP version 86 - Cacc

Consequence Type

Minor Allele Freq...

Protein Substitut...

Studies Mapped ...

search

☒ Name ↑

☒ A germline variant in the BET1L 3'-UTR confers colorectal cancer susceptibility by reducing miRNA binding and m6A modification (PROJEB61209)

Variants found

Page 1 of 24

Variants 1 - 200 of 4724

Chr	Posit...	Variant ...	Alleles	Cl...	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score	View
						PolyPhen2 Sift	
12	11145...	-	T/-	DEL	3_prime_UTR_variant ...	-	
12	11145...	-	T/A	SNV	3_prime_UTR_variant ...	-	
12	11145...	-	C/G	SNV	3_prime_UTR_variant ...	-	
12	11145...	-	T/C	SNV	3_prime_UTR_variant ...	-	
12	11145...	-	G/A	SNV	3_prime_UTR_variant ...	-	
12	11145...	-	TGTC...	DEL	3_prime_UTR_variant ...	-	
12	11145...	-	T/-	DEL	3_prime_UTR_variant ...	-	
12	11145...	-	-/T	INS	3_prime_UTR_variant ...	-	
12	11145...	-	TT/-	DEL	3_prime_UTR_variant ...	-	
12	11145...	-	TTT/-	DEL	3_prime_UTR_variant ...	-	

Results per Page: 200 [Export as CSV](#) [Export as VCF](#)

Variant Data

[Annotation](#) [Files](#) [Genotypes](#) [Population Statistics](#)

Annotations

Variant Effect Predictor (VEP) v86 annotation against the full GENCODE Ensembl v86 geneset.

Page 1 of 1

Ensembl Gene ID	Ensembl Gene Symbol	Ensembl Transcript ID	Ensembl Transcript Biotype
ENSG00000204842	ATXN2	ENST00000608853	protein_coding
ENSG00000204842	ATXN2	ENST00000484991	retained_intron
ENSG00000204842	ATXN2	ENST00000535949	protein_coding

Human / GRCh38

Position

Filter By:

Chromosomal Location

12:111452214-111599673

Annotation

Select Version:

12	111453...	-	C/A	SNV	missense_variant	0	0	
12	111453...	-	T/C	SNV	missense_variant	0.91	0	
12	111453...	-	G/A	SNV	synonymous_variant	-	-	
12	111453...	-	G/A	SNV	synonymous_variant	-	-	
12	111453...	-	G/A	SNV	missense_variant	0.999	0	
12	111453...	-	G/A	SNV	missense_variant	0.998	0	
12	111453...	-	C/G	SNV	missense_variant	1	0	
12	111453...	-	G/A	SNV	3_prime_UTR_variant	-	-	
12	111453...	-	A/G	SNV	3_prime_UTR_variant	-	-	
12	111453...	-	A/G	SNV	3_prime_UTR_variant	-	-	

Por otra parte, la información de los genotipos sugiere que estas variantes son muy raras o incluso ausentes en la población muestreada, ya que el 99.6% de las muestras analizadas presenta el genotipo de referencia (0|0). Dado este hallazgo, hemos decidido no continuar investigando esta opción, ya que la baja frecuencia de estas variantes limita su relevancia para el estudio de la enfermedad de Huntington en la población juvenil.

Variant Data

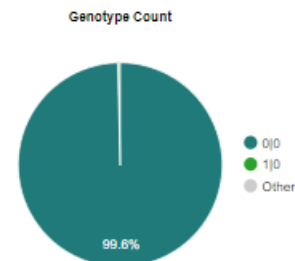
Annotation Files Genotypes Population Statistics

Genotypes

Genotype data for the selected variant, split by study. N.B. "*" in the genotype denotes 'not reference but exact ALT unknown'. This is a temporary solution whilst work with the VCF specification team to better describe these complex cases

Variant calling on GRCh38 with the 1000 genomes samples 2 (PRJEB31735)

Sample ↑	Genotype
HG00096	0 0
HG00097	0 0
HG00099	0 0
HG00100	0 0
HG00101	0 0
HG00102	0 0
HG00103	0 0
HG00104	0 0
HG00105	0 0
HG00106	0 0



FANI

Inicialmente se realizó una búsqueda a partir de las Genomic coordinates para el gen *FANI*. GRCh38 (15:30903852-30943108)

Variant Browser

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

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

Filter

Reset Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh38

Position

Filter By:

Chromosomal Location

15:30903852-30943108

Annotation

Select Version:

VEP version 86 - Cache versl

Variants found

Page 1 of 152

Variants 1 - 10 of 1514

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score	View
15	30903850	-	G/A	SNV	5_prime_UTR_variant	-	View
15	30903992	-	G/A	SNV	5_prime_UTR_variant	-	View
15	30904000	-	G/T	SNV	5_prime_UTR_variant	-	View
15	30904009	-	G/C	SNV	intron_variant	-	View
15	30904167	-	C/T	SNV	intron_variant	-	View
15	30904181	-	C/A	SNV	intron_variant	-	View
15	30904226	-	G/A	SNV	intron_variant	-	View
15	30904233	-	-/AA	INS	intron_variant	-	View
15	30904248	-	G/T	SNV	intron_variant	-	View
15	30904309	-	C/T	SNV	intron_variant	-	View

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

Además, a partir de algunos artículos consultados, incluyendo el de Lee *et al.* (2019), en la sección Data del Europe PMC se identificaron los ID iniciados con “rs” para realizar las búsquedas de las variantes para *FANI*.

Abstract

Figures (14)

Free full text ▶

Citations & impact

Data

Similar Articles

Funding

SNPs (Showing 24 of 24)

dbSNP - rs183415333	(8 citations)
dbSNP - rs701383	(7 citations)
dbSNP - rs150393409	(7 citations)
dbSNP - rs764154313	(6 citations)
dbSNP - rs274883	(5 citations)
dbSNP - rs35811129	(5 citations)
dbSNP - rs113361582	(3 citations)
dbSNP - rs145821638	(3 citations)
dbSNP - rs3730945	(3 citations)
dbSNP - rs151322829	(2 citations)
dbSNP - rs1650742	(2 citations)
dbSNP - rs79727797	(2 citations)

Variante rs3512

rs3512		Current Build 156 Released September 21, 2022	
Organism	<i>Homo sapiens</i>	Clinical Significance	Not Reported in ClinVar
Position	chr15:30942802 (GRCh38.p14)	Gene : Consequence	MTMR10 : Intron Variant FAN1 : 3 Prime UTR Variant
Alleles	G>A / G>C	Publications	2 citations LitVar²¹
Variation Type	SNV Single Nucleotide Variation	Genomic View	See rs on genome
Frequency	C=0.250591 (66329/264690, TOPMED) C=0.02226 (629/28258, 14KJPN) C=0.02226 (373/16760, 8.3KJPN) (+ 17 more)		

Release Version: 20230706150541

Search:

Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele
Total	Global	14912	G=0.80861	A=0.00000, C=0.19139
European	Sub	11610	G=0.77140	A=0.00000, C=0.22860
African	Sub	2114	G=0.9390	A=0.0000, C=0.0610
African Others	Sub	84	G=0.90	A=0.00, C=0.10
African American	Sub	2030	G=0.9404	A=0.0000, C=0.0596
Asian	Sub	110	G=1.000	A=0.000, C=0.000
East Asian	Sub	84	G=1.00	A=0.00, C=0.00
Other Asian	Sub	26	G=1.00	A=0.00, C=0.00
Latin American 1	Sub	84	G=1.00	A=0.00, C=0.00
Latin American 2	Sub	416	G=1.000	A=0.000, C=0.000
South Asian	Sub	60	G=0.98	A=0.00, C=0.02

Para realizar las búsquedas a través del EVA a partir del Variant ID, fue necesario realizar las búsquedas desde la versión anterior del Assembly para *Homo sapiens*, puesto que, el assembly GRCh38 no contiene la información de estas variantes en las bases de datos del EBI, a pesar de que en la base de datos del NCBI se especifica en la posición que están mapeadas también en GRCh38.p14.

Variant Browser

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

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

Filter

Reset

Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh37

Position

Filter By:

Variant ID

rs3512

Variants found

<<<

<

Page 1 of 1

>

>>>

↺

Variants 1 - 1 of 1

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score	View
						PolyPhen2	SIFT
15	31235005	rs3512	G/C	SNV	3_prime_UTR_variant	-	-

Variante rs34017474

rs34017474

Current Build 156
Released September 21, 2022

Organism

Position

Alleles

Variation Type

Homo sapiens

chr15:30938408 (GRCh38.p14)

T>C

SNV Single Nucleotide Variation

Clinical Significance

Gene : Consequence

Publications

Genomic View

Not Reported in ClinVar

FAN1 : Intron Variant
MTMR10 : Intron Variant

0 citations

See rs on genome

Release Version: 20230706150541

Search:

Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele
Total	Global	19294	T=0.64212	C=0.35788
European	Sub	14370	T=0.62561	C=0.37439
African	Sub	2974	T=0.7014	C=0.2986
African Others	Sub	114	T=0.667	C=0.333
African American	Sub	2860	T=0.7028	C=0.2972
Asian	Sub	118	T=0.932	C=0.068
East Asian	Sub	90	T=0.91	C=0.09
Other Asian	Sub	28	T=1.00	C=0.00
Latin American 1	Sub	154	T=0.604	C=0.396
Latin American 2	Sub	616	T=0.659	C=0.341
South Asian	Sub	100	T=0.66	C=0.34

Variante rs150393409

rs150393409

Current Build 156
Released September 21, 2022

Organism	<i>Homo sapiens</i>	Clinical Significance	Reported in ClinVar
Position	chr15:30910758 (GRCh38.p14) ⓘ	Gene : Consequence	FAN1 : Missense Variant
Alleles	G>A / G>C	Publications	0 citations
Variation Type	SNV Single Nucleotide Variation	Genomic View	See rs on genome

Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele
Total	Global	181734	G=0.992247	A=0.007748, C=0.000006
European	Sub	157442	G=0.991533	A=0.008460, C=0.000006
African	Sub	4504	G=0.9991	A=0.0009, C=0.0000
African Others	Sub	176	G=1.000	A=0.000, C=0.000
African American	Sub	4328	G=0.9991	A=0.0009, C=0.0000
Asian	Sub	6314	G=1.0000	A=0.0000, C=0.0000
East Asian	Sub	4466	G=1.0000	A=0.0000, C=0.0000
Other Asian	Sub	1848	G=1.0000	A=0.0000, C=0.0000
Latin American 1	Sub	442	G=0.995	A=0.005, C=0.000
Latin American 2	Sub	942	G=0.997	A=0.003, C=0.000
South Asian	Sub	272	G=1.000	A=0.000, C=0.000

Variante rs151322829

rs151322829

Current Build 156
Released September 21, 2022

Organism	<i>Homo sapiens</i>	Clinical Significance	Reported in ClinVar
Position	chr15:30905792 (GRCh38.p14) ⓘ	Gene : Consequence	FAN1 : Missense Variant
Alleles	C>G / C>T	Publications	0 citations
Variation Type	SNV Single Nucleotide Variation	Genomic View	See rs on genome
Frequency	T=0.004248 (1068/251396, GnomAD_exome) T=0.004184 (508/121408, ExAC) T=0.00533 (421/78994, ALFA) (+ 12 more)		

Release Version: 20230706150541

Search:

Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele
Total	Global	95356	C=0.99468	G=0.00000, T=0.00532
European	Sub	72942	C=0.99416	G=0.00000, T=0.00584
African	Sub	8826	C=0.9992	G=0.0000, T=0.0008
African Others	Sub	306	C=1.000	G=0.000, T=0.000
African American	Sub	8520	C=0.9992	G=0.0000, T=0.0008
Asian	Sub	202	C=1.000	G=0.000, T=0.000
East Asian	Sub	146	C=1.000	G=0.000, T=0.000
Other Asian	Sub	56	C=1.00	G=0.00, T=0.00
Latin American 1	Sub	500	C=0.998	G=0.000, T=0.002
Latin American 2	Sub	624	C=1.000	G=0.000, T=0.000
South Asian	Sub	104	C=0.990	G=0.000, T=0.010

MSH3

De igual manera se realizó una búsqueda a partir de las Genomic coordinates para el gen *MSH3*. (GRCh38):
5:80654652-80876815

Variant Browser

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

Filter

Reset

Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:
Human / GRCh38

Position

Filter By:
Chromosomal Location

5:80654652-80876815

Annotation

Select Version:
VEP version 86 - Cache: vers1

Variants found

Page 1 of 794

Variants 1 - 10 of 7937

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score PolyPhen2	Sift	View
5	80654662	-	G/A	SNV	5_prime_UTR_variant	-	-	cf ibrowse
5	80654670	-	G/A	SNV	5_prime_UTR_variant	-	-	cf ibrowse
5	80654671	-	C/T	SNV	5_prime_UTR_variant	-	-	cf ibrowse
5	80654678	-	C/T	SNV	5_prime_UTR_variant	-	-	cf ibrowse
5	80654686	-	C/T	SNV	5_prime_UTR_variant	-	-	cf ibrowse
5	80654689	-	C/T	SNV	5_prime_UTR_variant	-	-	cf ibrowse
5	80654693	-	A/G	SNV	5_prime_UTR_variant	-	-	cf ibrowse
5	80654742	-	G/A	SNV	synonymous_variant	-	-	cf ibrowse
5	80654748	-	G/A	SNV	synonymous_variant	-	-	cf ibrowse
5	80654760	-	C/T	SNV	synonymous_variant	-	-	cf ibrowse

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF

Variante rs557874766

rs557874766

Current Build 156
Released September 21, 2022

Organism
Homo sapiens

Position
chr5:80654926 (GRCh38.p14)

Alleles
C>G / C>T

Variation Type
SNV Single Nucleotide Variation

Frequency
G=0.00004 (1/28256, 14KJPN)
G=0.00000 (0/11862, ALFA)
T=0.00000 (0/11862, ALFA) (+ 5 more)

Clinical Significance
Not Reported in ClinVar

Gene : Consequence
MSH3 : Missense Variant
DHFR : Non Coding Transcript Variant

Publications
0 citations

Genomic View
[See rs on genome](#)

Release Version: 20230706150541

Search:

Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele
Total	Global	11862	C=1.00000	G=0.00000, T=0.00000
European	Sub	7618	C=1.0000	G=0.0000, T=0.0000
African	Sub	2816	C=1.0000	G=0.0000, T=0.0000
African Others	Sub	108	C=1.000	G=0.000, T=0.000
African American	Sub	2708	C=1.0000	G=0.0000, T=0.0000
Asian	Sub	108	C=1.000	G=0.000, T=0.000
East Asian	Sub	84	C=1.00	G=0.00, T=0.00
Other Asian	Sub	24	C=1.00	G=0.00, T=0.00
Latin American 1	Sub	146	C=1.000	G=0.000, T=0.000
Latin American 2	Sub	610	C=1.000	G=0.000, T=0.000
South Asian	Sub	94	C=1.00	G=0.00, T=0.00

Variant Browser

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

Filter

Reset

Search

Genome Assembly

Organism / Assembly:

Human / GRCh37

Position

Filter By:

Variant ID

rs557874766

Variants found

Page 1 of 1

Variants 1 - 2 of 2

Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	Most Severe Protein Substitution Score	View
						PolyPhen2SIFT	
5	79950745	rs557874766	C/G	SNV	missense_variant	0.0240.47	dbSNP
5	79950745	rs557874766	C/T	SNV	missense_variant	0.0020.28	dbSNP

Variante rs1650742

rs1650742

Current Build 156
Released September 21, 2022

Organism

Position

Alleles

Variation Type

Frequency

Homo sapiens

chr5:80695064 (GRCh38.p14)

T>C / T>G

SNV Single Nucleotide Variation

G=0.291484 (77153/264690, TOPMED)
G=0.01514 (368/24314, 14KJPN)
G=0.01719 (288/16758, 8.3KJPN) (+ 13 more)

Clinical Significance

Gene : Consequence

Publications

Genomic View

Not Reported in ClinVar

MSH3 : Intron Variant

0 citations

[See rs on genome](#)

Release Version: 20230706150541

Search:

Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele
Total	Global	12884	T=0.83429	C=0.00000, G=0.16571
European	Sub	10034	T=0.80965	C=0.00000, G=0.19035
African	Sub	1562	T=0.9731	C=0.0000, G=0.0269
African Others	Sub	66	T=0.98	C=0.00, G=0.02
African American	Sub	1496	T=0.9726	C=0.0000, G=0.0274
Asian	Sub	100	T=1.00	C=0.00, G=0.00
East Asian	Sub	78	T=1.00	C=0.00, G=0.00
Other Asian	Sub	22	T=1.00	C=0.00, G=0.00
Latin American 1	Sub	70	T=0.96	C=0.00, G=0.04
Latin American 2	Sub	394	T=1.000	C=0.000, G=0.000
South Asian	Sub	44	T=0.98	C=0.00, G=0.02

Variante rs113361582

rs113361582

Current Build 156
Released September 21, 2022

Organism	<i>Homo sapiens</i>	Clinical Significance	Not Reported in ClinVar
Position	chr5:80790685 (GRCh38.p14)	Gene : Consequence	MSH3 : Intron Variant
Alleles	A>G	Publications	0 citations
Variation Type	SNV Single Nucleotide Variation	Genomic View	See rs on genome
Frequency	G=0.002373 (628/264690, TOPMED) G=0.003187 (447/140254, GnomAD) G=0.00408 (77/18890, ALFA) (+ 8 more)		

Release Version: 20230706150541

Search:

Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele
Total	Global	18890	A=0.99592	G=0.00408
European	Sub	14286	A=0.99503	G=0.00497
African	Sub	2946	A=0.9993	G=0.0007
African Others	Sub	114	A=1.000	G=0.000
African American	Sub	2832	A=0.9993	G=0.0007
Asian	Sub	112	A=1.000	G=0.000
East Asian	Sub	86	A=1.00	G=0.00
Other Asian	Sub	26	A=1.00	G=0.00
Latin American 1	Sub	146	A=1.000	G=0.000
Latin American 2	Sub	610	A=0.997	G=0.003
South Asian	Sub	98	A=1.00	G=0.00

Tomando en cuenta los resultados obtenidos hasta esta entrega, el análisis a través de la base de datos de Europe PMC nos permitió profundizar en los diversos mecanismos moleculares asociados con la enfermedad de Huntington. Este recurso no solo amplió nuestro conocimiento sobre dichos mecanismos, sino que también reveló la naturaleza multifacética de la enfermedad y las múltiples rutas que pueden influir en su progresión, especialmente en la etapa juvenil. A pesar de esta complejidad, hemos decidido enfocar nuestro análisis en las modificaciones trans (FAN1), ya que estas muestran un impacto más significativo sobre la expansión de las repeticiones y explican de manera más clara y concluyente sobre el fenotipo observado en la enfermedad. Dependiendo de los próximos resultados sobre el enfoque seleccionado, es posible que encontremos nuevos hallazgos de relevancia o que por el contrario debamos regresar a esta sección para enfocar nuestra investigación hacia otros factores como otras proteínas implicadas, un enfoque más hacia la población africana, un enfoque hacia otras zonas en el genoma o asociaciones con el sexo.

Comprender los diversos factores que influyen en la progresión y la edad de aparición de HD es esencial para mejorar su tratamiento y manejo. Aunque el número de repeticiones CAG en el gen HTT es el principal factor que determina la severidad de la enfermedad y cuándo se manifiestan los síntomas, existen otros elementos igualmente importantes. Muchos de estos factores están vinculados a la expansión somática de las repeticiones CAG, que es uno de los principales motores de la progresión clínica. Este proceso se acelera especialmente en

tejidos posmitóticos como el cuerpo estriado y los ganglios basales, donde la proteína huntingtina mutada (mHTT) se acumula, intensificando el daño neuronal y acelerando la degeneración neurológica. Esto crea un ciclo que agrava los síntomas y acelera el deterioro.

Si bien los factores relacionados con el ARN han sido objeto de investigación en la patogénesis de HD, su impacto parece limitado en comparación con otros mecanismos más directos, como la modulación de las repeticiones CAG. Aunque estos factores pueden contribuir a la toxicidad celular, su papel no es tan determinante como el de FAN1, un gen clave involucrado en la reparación del ADN. FAN1 actúa regulando la estabilidad de las repeticiones CAG, lo que lo convierte en un factor crucial para ralentizar la progresión de HD. A diferencia de los factores relacionados con el ARN, FAN1 ofrece una vía más clara para influir en el curso de la enfermedad, ya que su acción directa sobre la reparación del ADN impacta en la expansión somática, un aspecto fundamental en la progresión de HD.

Por otro lado, factores como el sexo del paciente y la edad del progenitor ayudan a entender cómo se hereda el gen HTT y su relación con la expansión de las repeticiones. Por ejemplo, la herencia paterna está vinculada a una mayor propensión a la expansión de CAG, lo que puede conducir a formas más severas de la enfermedad y a una aparición más temprana. Sin embargo, estos factores son biológicamente inmodificables, lo que limita su utilidad como blancos terapéuticos. Aunque son relevantes para describir los patrones de herencia y riesgo, no ofrecen una solución directa para modificar la progresión de la enfermedad. Esto los diferencia de FAN1, que representa una opción terapéutica directa.

FAN1 es especialmente importante porque, a diferencia de otros factores no modificables, ofrece una vía de intervención directa para frenar la progresión de la enfermedad. Su capacidad para intervenir en la reparación del ADN y modular la estabilidad de las repeticiones CAG lo convierte en un blanco terapéutico prometedor. Sin embargo, es importante reconocer sus limitaciones: FAN1 no puede revertir las expansiones CAG ya existentes, pero su valor reside en su capacidad para prevenir futuras expansiones, lo que es crucial para controlar la progresión en pacientes que ya presentan síntomas. A pesar de estas limitaciones, FAN1 sigue siendo un objetivo clave para ralentizar el deterioro y mejorar el manejo de la enfermedad de Huntington.

FAN1 se ha investigado ampliamente como un objetivo terapéutico potencial en diversas enfermedades, aunque aún no se utiliza como tratamiento estándar en ninguna de ellas. En el contexto de la enfermedad de Huntington (HD), FAN1 desempeña un papel crucial en la modulación de la expansión somática de las repeticiones CAG, lo que sugiere que podría ser un objetivo prometedor para desarrollar tratamientos que ralentizan la progresión de la enfermedad. Este enfoque ha sido explorado en estudios preclínicos, aunque todavía no ha llegado a la aplicación clínica generalizada (Figueiredo, 2021) (Lin et al., 2022).

Además, FAN1 también se ha relacionado con otras enfermedades que implican expansión de repeticiones, como el síndrome del X frágil y la distrofia miotónica, así como con el cáncer, debido a su papel en la reparación del ADN. A pesar de su potencial en estos otros contextos, el uso de FAN1 en estas áreas aún está en fases experimentales (Burke, 2022). El hecho de que FAN1 esté implicado en varios trastornos basados en la inestabilidad genómica sugiere que podría tener aplicaciones terapéuticas más amplias en el futuro (Deshmukh et al., 2021)

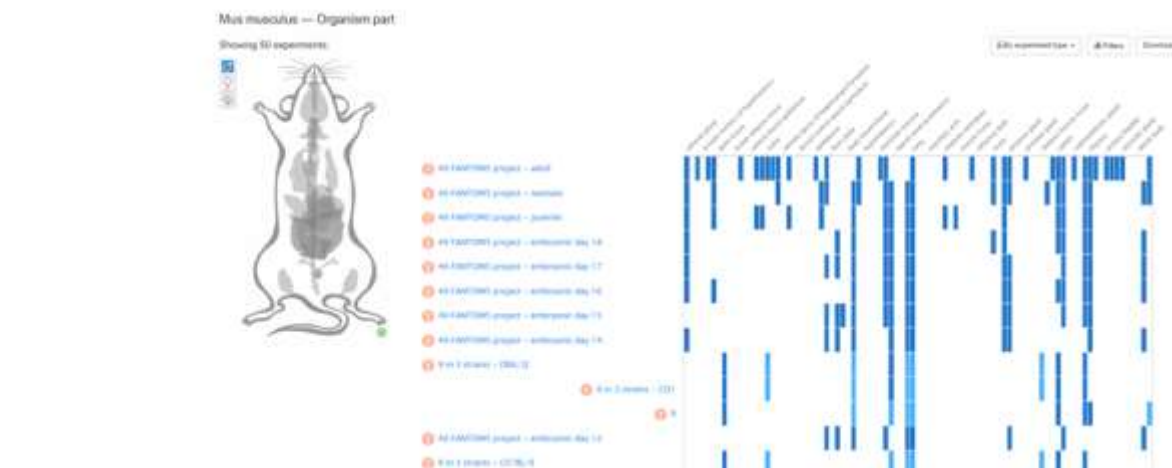
Entrega 4

Expression Atlas

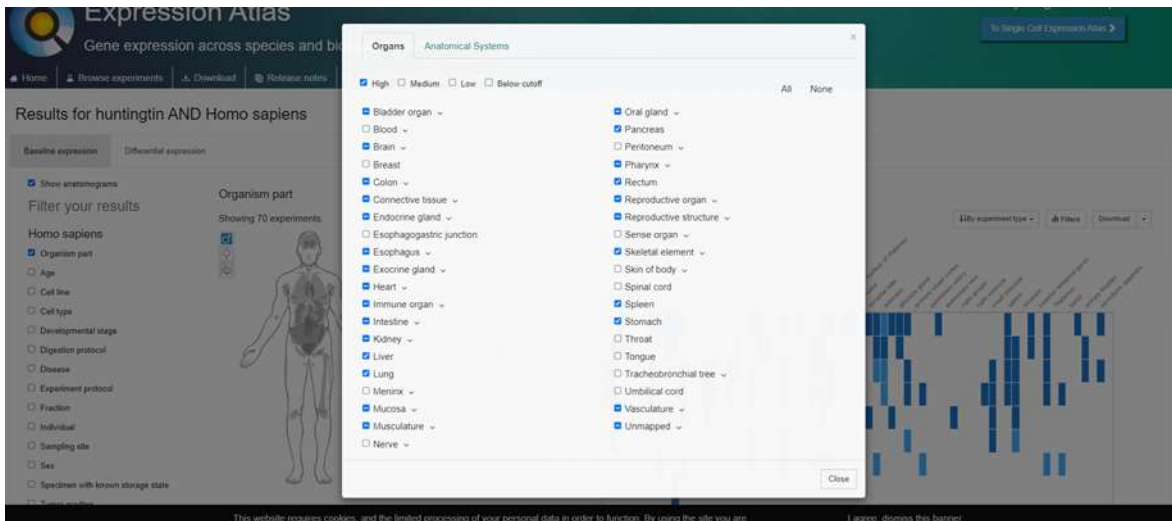
Búsqueda general de HTT

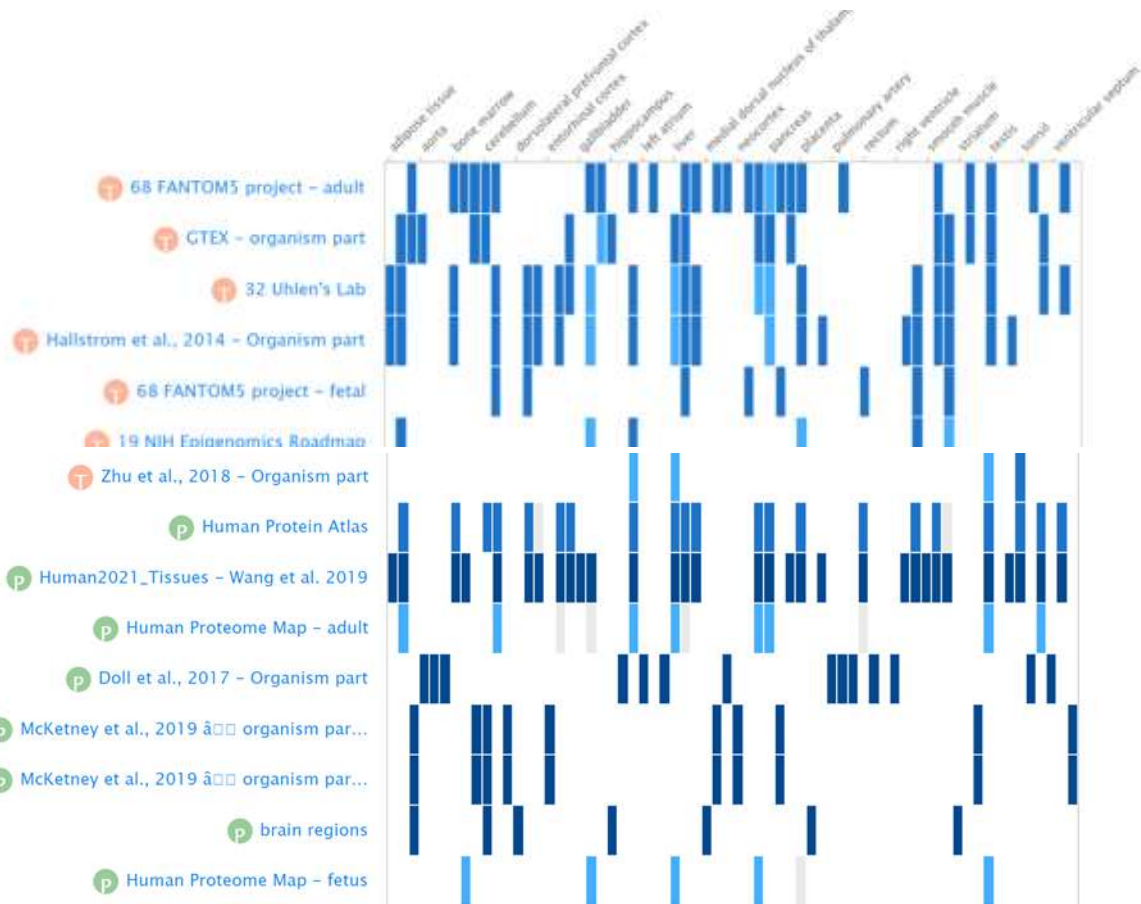
Lo primero que se hizo fue una búsqueda general de “HTT” o “Huntingtin” tanto para todas las especies como solo para *Homo sapiens*.



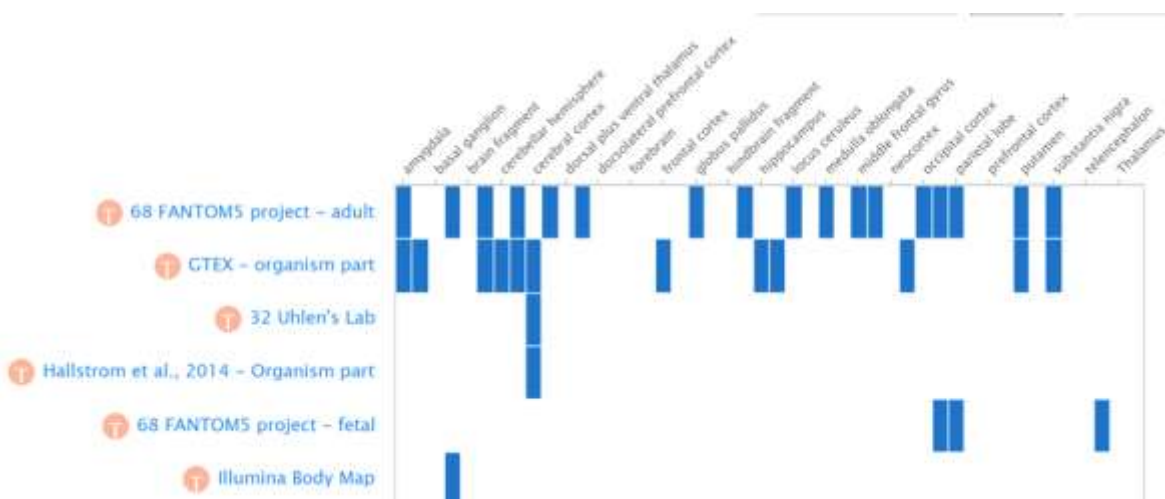


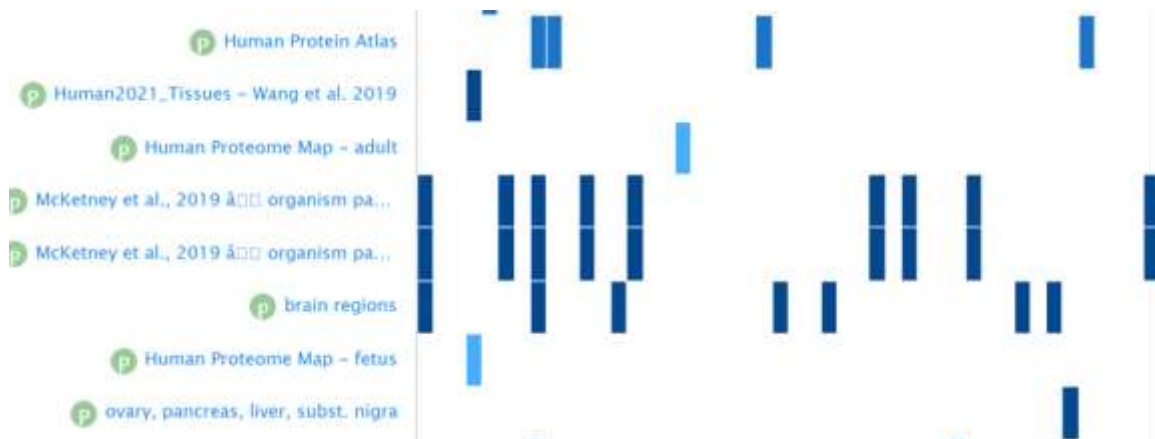
Los resultados de las búsquedas iniciales muestran que huntingtina se ha encontrado expresada en diferentes especies como el camaleón norteamericano (*Anolis carolinensis*), en primates como *Chlorocebus sabaues*, en pez cebra (*Danio rerio*), en roedores como el *Mus musculus* (el más estudiado despues de humanos), *Rattus norvegicus*, entre otros. Por otra parte, esta proteína se expresa en diferentes tejidos alrededor del cuerpo, solo en humanos (número de experimentos = 70), se expresa en altos niveles en órganos como: vejiga, cerebro, colón, hígado, pulmón, órganos reproductivos, etc.



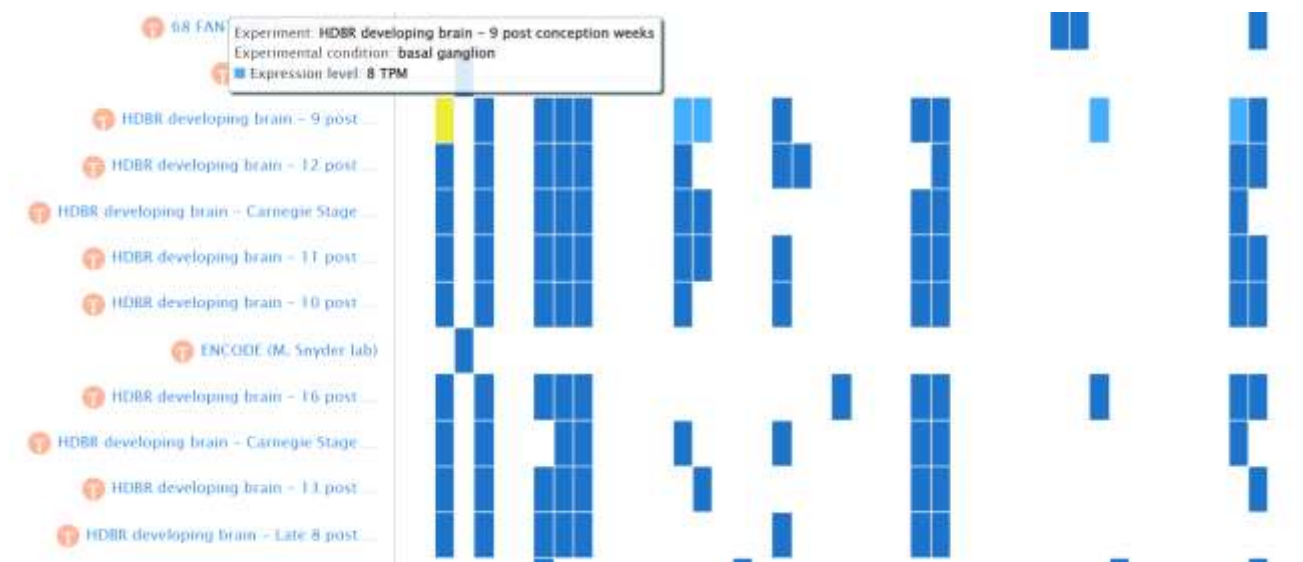


En nuestro caso nos interesa ver como se da la expresión de huntingtina en el cerebro, realizando el filtro se encontró que HTT se expresa en altos niveles en la amígdala, los ganglios basales, el cerebelo, la corteza vicual, el tálamo, la corteza cerebral, entre otros. Estos resultados incluyen resultados tanto de transcriptómica como de proteómica.





En nuestras investigaciones previas se había encontrado que la enfermedad de Huntington afecta principalmente los ganglios basales (Bates *et al.*, 2015; Du *et al.*, 2021), por lo que se decidió revisar los experimentos que tenían asociados altos niveles de expresión en este órgano.

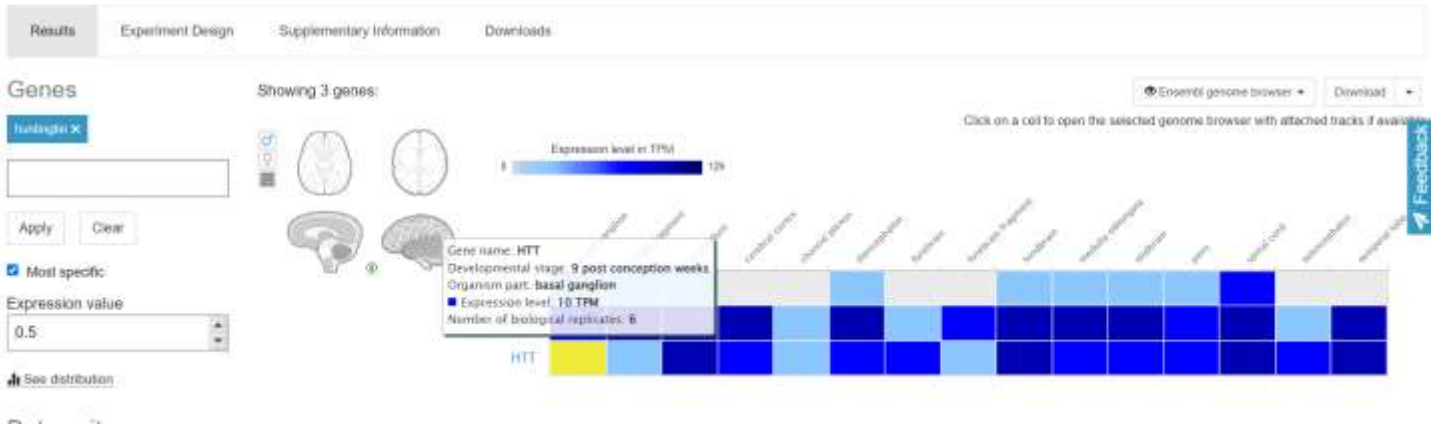


Los experimentos de transcriptómica reportados en ganglios basales son muy similares y se enfocan en ver expresión del desarrollo cerebral humano prenatal (HDBR), su principal diferencia radica en las semanas de concepción, por esto, se decidió revisar los experimentos con menor y mayor semanas después de la concepción, 9 y 17 semanas respectivamente.

RNA-seq of coding RNA: Human Developmental Biology Resource (HDBR) expression resource of prenatal human brain development

RNA-Seq mRNA baseline

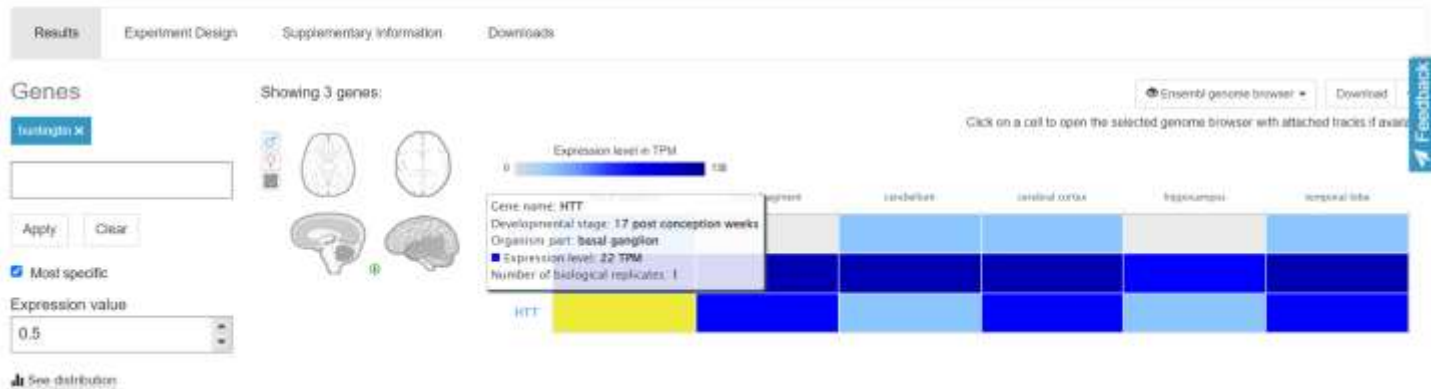
Organism: *Homo sapiens*



RNA-seq of coding RNA: Human Developmental Biology Resource (HDBR) expression resource of prenatal human brain development

RNA-Seq mRNA baseline

Organism: *Homo sapiens*



Los resultados indican que la expresión de HTT aumenta con el tiempo de concepción, en los ganglios basales luego de 9 semanas de concepción el nivel de expresión es de 10 TPM (transcritos de un gen por millón de transcritos totales en la muestra) y luego de 17 semanas aumenta a 22 TPM. Esto indica que hay una mayor activación del gen HTT en esta región conforme avanza el desarrollo embrionario. Por el contrario, en otras regiones como el cerebelo el nivel de expresión pasa de 21 TPM a 17 TPM. Esta disminución sugiere que el gen tiene una menor actividad en el cerebelo conforme avanza el desarrollo, lo cual podría indicar que HTT es más relevante en etapas iniciales del desarrollo del cerebelo, o que su función es menos crucial en esta área en las etapas posteriores. En conjunto, estos datos sugieren que la expresión de HTT está regulada temporal y espacialmente durante el desarrollo del cerebro, lo cual es consistente con el hecho de que el HTT desempeña un papel clave en el desarrollo neuronal y en la diferenciación de áreas cerebrales específicas (Reiner et al., 2003).

A deep proteome and transcriptome abundance atlas of 29 healthy human tissues

Proteomics baseline

Organism: *Homo sapiens*

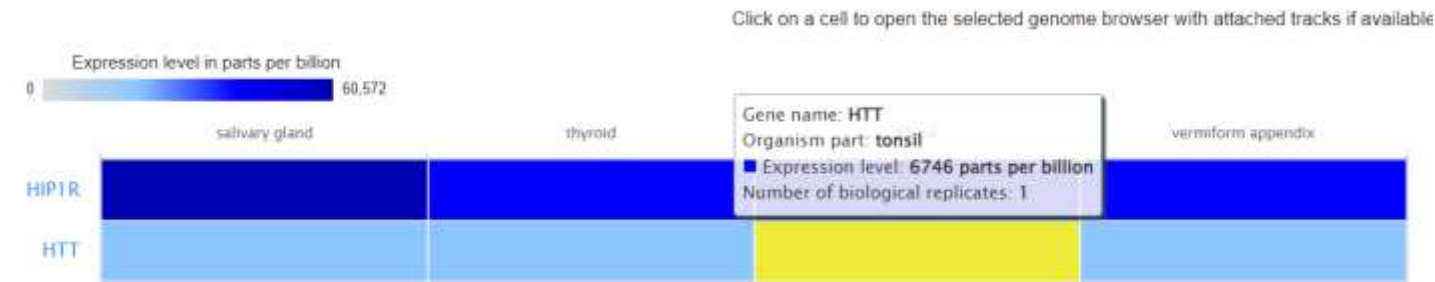
Publication:

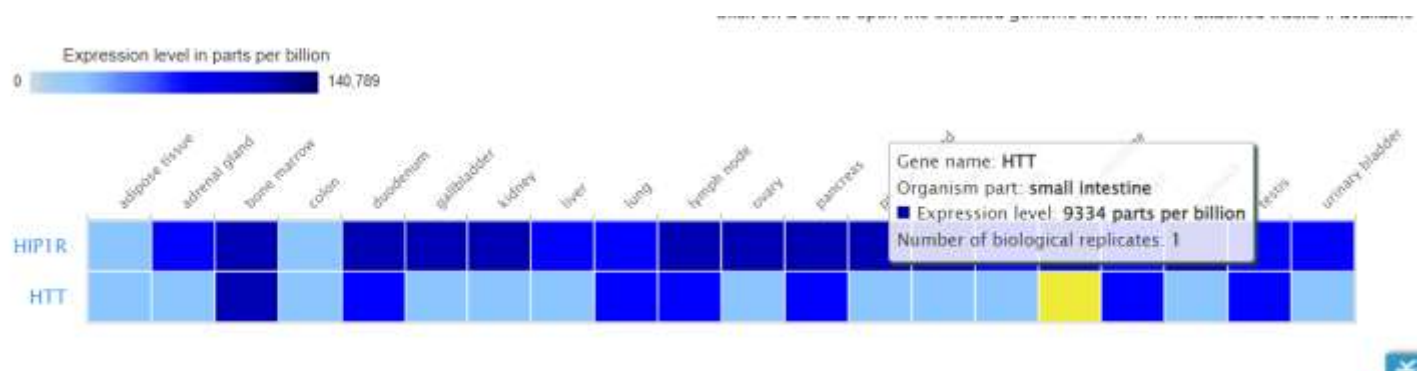
- Wang D, Eraslan B, Wiefand T, Hallström B, Hopf T et al. (2019) A deep proteome and transcriptome abundance atlas of 29 healthy human tissues.

See also: [Related RNA-Seq mRNA baseline experiment](#)

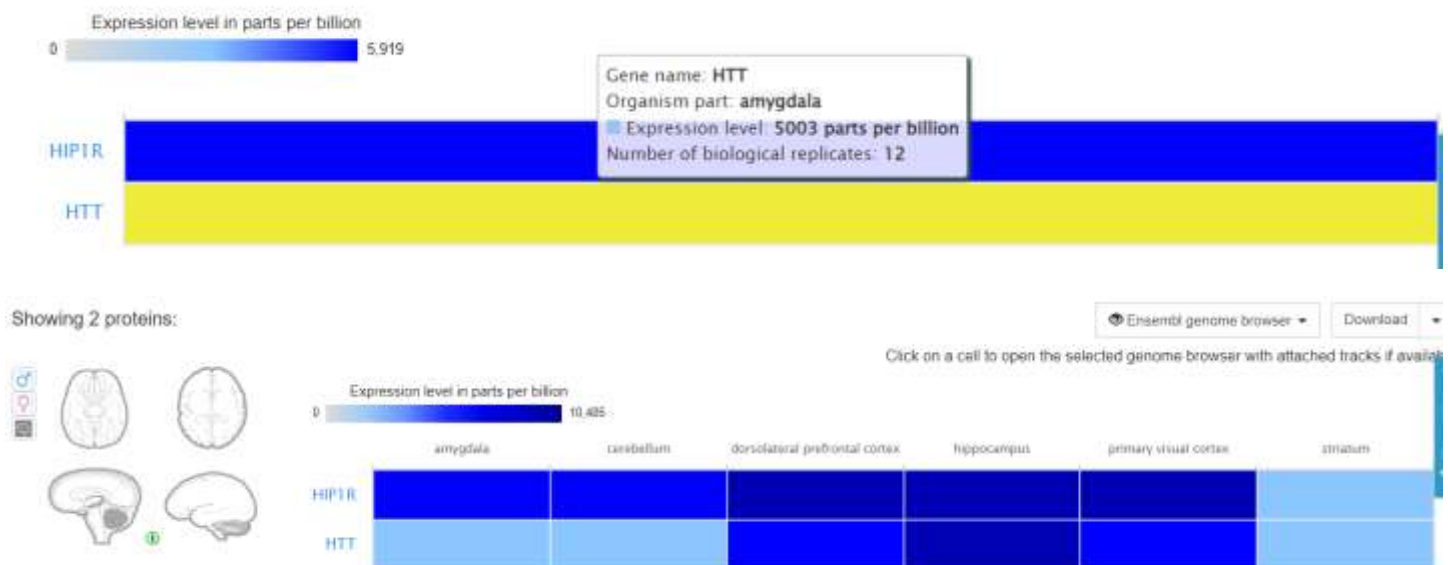


Respecto a los datos de proteómica, el experimento “A deep proteome and transcriptome abundance atlas of 29 healthy human tissues” (imagen superior), muestra cómo, para diferentes edades, el cerebro es la región en la que hay un mayor nivel de expresión de HTT con 9754 PTB en comparación con otras regiones del cuerpo. Al comparar los niveles de expresión según 3 diferentes rangos de edad (imagen inferior), se encontró que para personas entre los 20 y 30 años, la mayor expresión de HTT se registra en las amígdalas, mientras que para personas entre los 30 y los 50 años los mayores niveles de expresión se dan en el cerebro y para las personas mayores de 50 el mayor nivel de expresión se presenta en el intestino delgado.





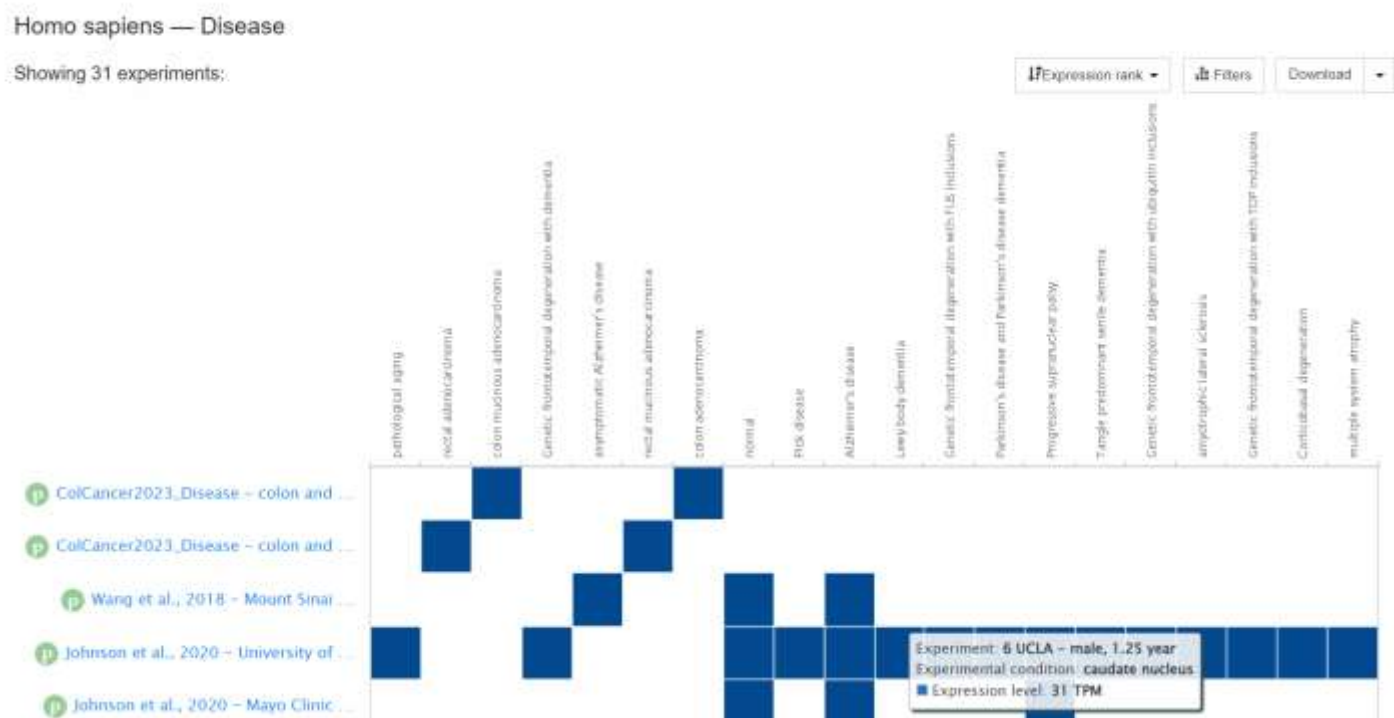
Al revisar otro experimento “A Multiregional Proteomic Survey of the Postnatal Human Brain”, se encontraron resultados similares (imagen inferior). En este experimento se observó que una edad infantil la expresión se reporta únicamente en la amígdala, mientras que para edades adultas los niveles de expresión se detectan en diferentes áreas del cerebro. Lo que apoya la conclusión de que la expresión de HTT está regulada temporal y espacialmente durante las diferentes etapas de desarrollo humano.



Algo interesante observado en las búsquedas de HTT es que la expresión de huntingtina suele presentarse con la expresión de HIP1R (Huntingtin Interacting Protein 1 Related), esta es una proteína más pequeña que HTT y está relacionada con HTT mediante HIP1 que si interactúa directamente con HTT. HIP1R está asociada con procesos en el tráfico de proteínas mediante la asociación entre actina y clatrina que son proteínas de membrana ayudando al transporte vesicular y la regulación de la dinámica del citoesqueleto (Brett et al., 2006). Esta proteína se estudia en mayor detalle en la sección de Uniprot.

Enfermedades asociadas con la expresión de HTT wild type

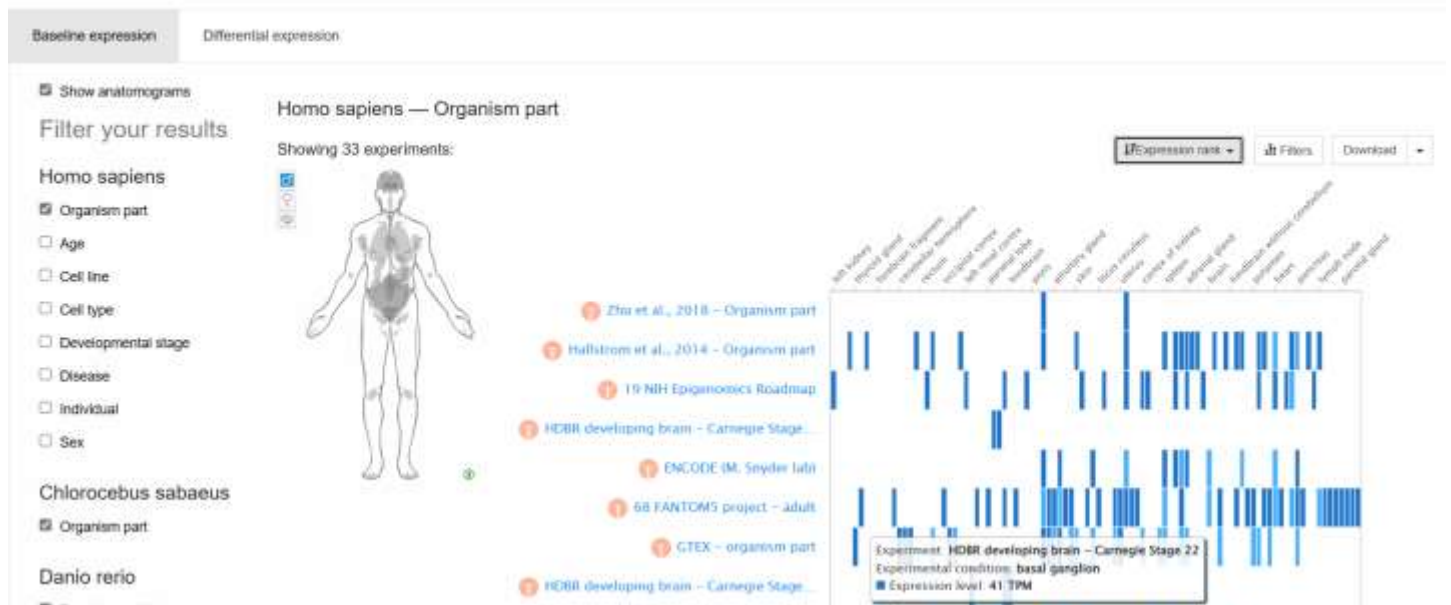
Al agregar el filtro de “disease” se encontraron 31 experimentos de transcriptómica y proteómica que muestran diferentes enfermedades en las que se ha detectado la expresión de HTT, los experimentos con mayor nivel de expresión de HTT son los de proteómica y se han encontrado en enfermedades como: cáncer de colon y recto, Alzheimer, Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy, entre otras (imagen inferior). Cabe destacar que en la imagen no se muestra la enfermedad de Huntington, lo cual es comprensible ya que solo la versión mutada de la proteína, y no la versión silvestre, está asociada con esta patología.



Expresión FAN1

Por otra parte, previamente se describió el papel fundamental que tiene FAN1 en la progresión de la enfermedad de Huntington y su relación con la presentación de esta a una etapa temprana, por lo tanto, es de relevancia conocer también cómo funciona la expresión de FAN1 según los datos de Expression Atlas. Para este caso se buscó “fan1” y se encontraron 33 experimentos para humanos y varios experimentos para otras especies siendo el roedor *Mus musculus* uno de los más estudiados.

Results for fan1

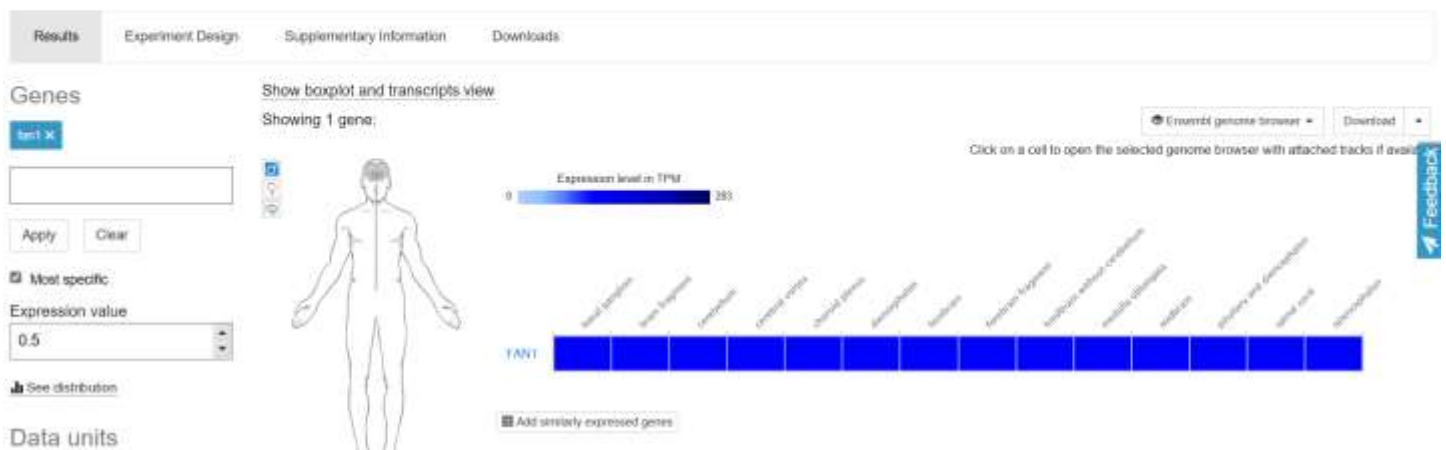


Los experimentos encontrados corresponden únicamente a experimentos de transcriptómica. Los tejidos con mayor expresión corresponden a zonas específicas del cerebro como el lóbulo temporal, la corteza prefrontal, los ganglios basales, el cerebelo, entre otros. Esta proteína además del cerebro se expresa en otros órganos como la piel, el útero, el corazón, el páncreas, etc.

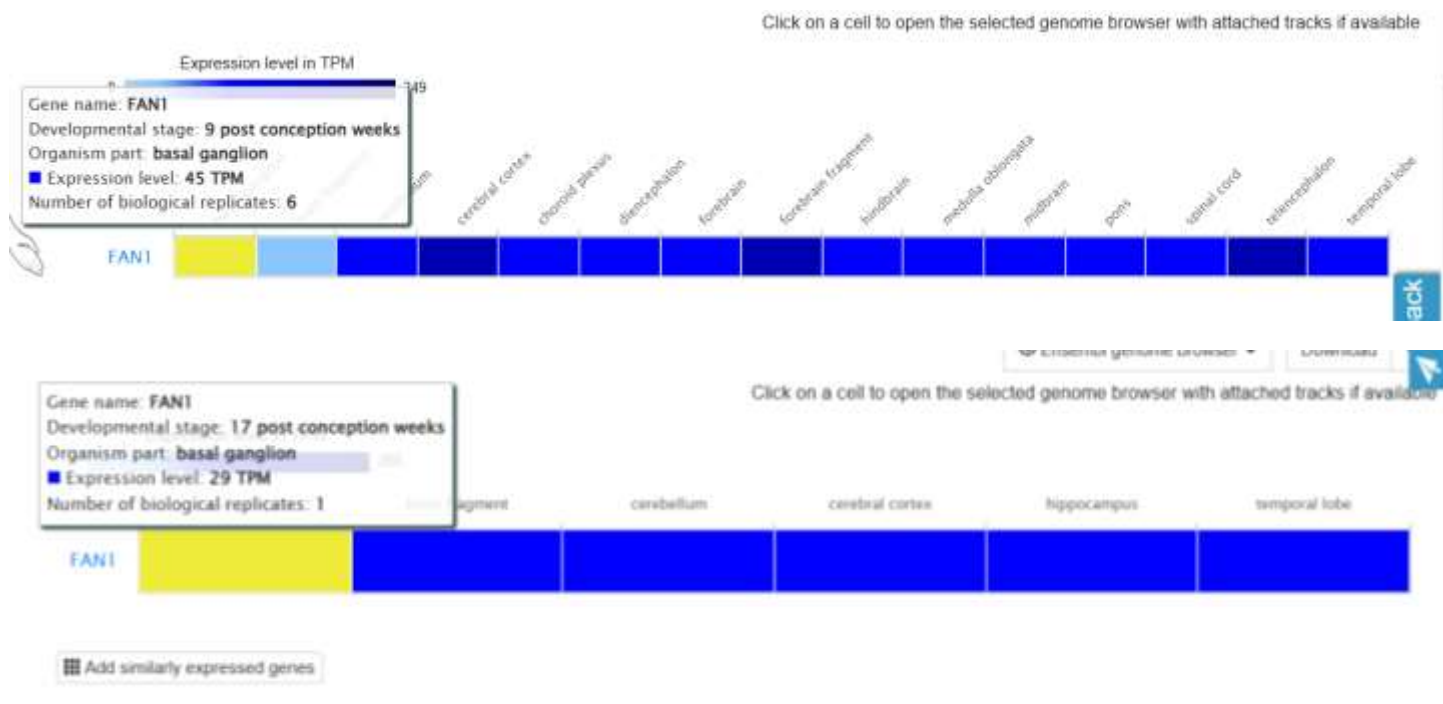
RNA-seq of coding RNA: Human Developmental Biology Resource (HDBR) expression resource of prenatal human brain development

RNA-Seq mRNA baseline

Organism: Homo sapiens



Al igual que con HTT se buscaron experimentos que indicaran expresión en los ganglios basales (imagen superior). En este caso se observa como los niveles de expresión de FAN1 son muy similares entre las diferentes regiones del cerebro con un aproximado de 45 TPM. Para el mismo experimento también se evaluó como cambia la expresión para los casos de 9 y 17 semanas después de la concepción, los niveles de expresión muestran que a las 9 semanas hay un mayor nivel de expresión de FAN1 y en más zonas del cuerpo en comparación con 17 semanas. Esto indica que la expresión de FAN1 también puede variar de forma temporal y espacial, similar a HTT.

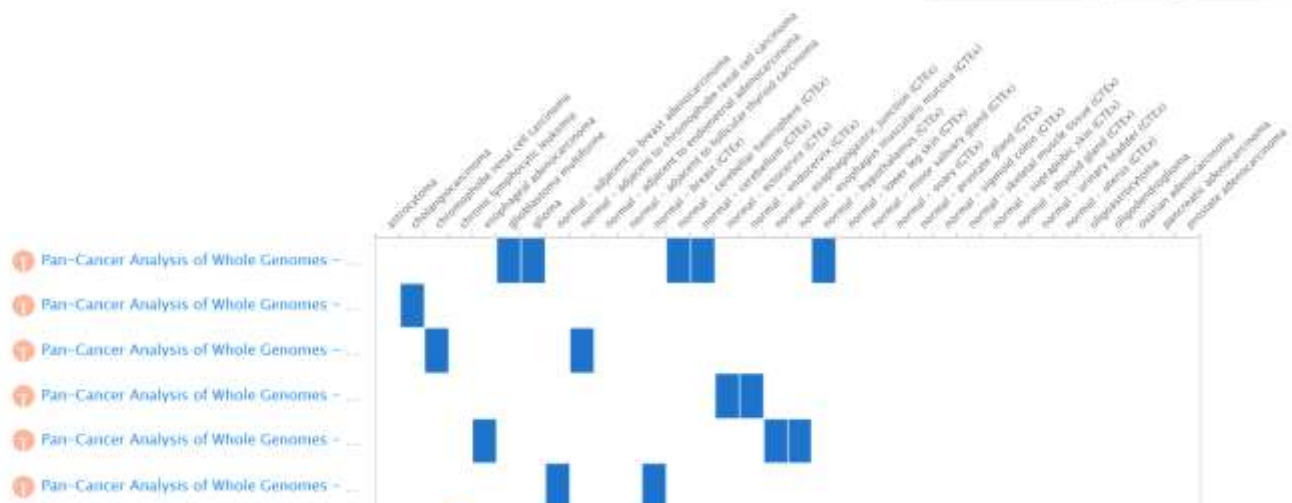


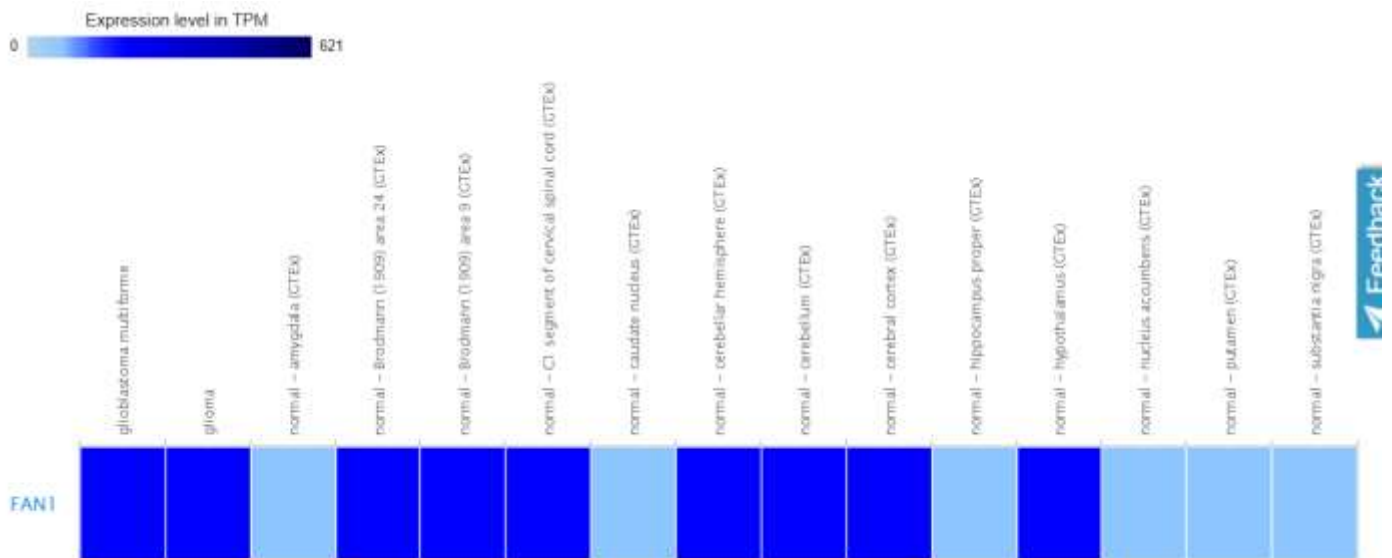
Por su parte, respecto a las enfermedades que se encuentran reportadas con expresión de FAN1, se encontraron 21 experimentos de los cuales FAN1 se expresa para casos normales de enfermedad.

Homo sapiens — Disease

Showing 21 experiments:

By experiment type Filters Download





Expresión diferencial

Al intentar buscar expresión diferencial de huntingtina en Expression Atlas no se encontraron resultados, como se evidencia en la siguiente imagen. Sin embargo, revisando la opción de Experiments>> Differential Experiments se encontraron los resultados mostrados en la siguiente sección.

Expression Atlas

Gene expression across species and biological conditions

Query single cell expression

To Single Cell Expression Atlas

Home Browse experiments Download Release notes FAQ Help License About Support

Results for huntingtin AND Homo sapiens

Baseline expression Differential expression

Experiments

- Baseline experiments
- Differential experiments

Atlas

- Release notes
- Download
- Help
- FAQ
- About Atlas

Follow us

- Twitter
- Support

Experimentos de Expresión diferencial

Por otra parte, se revisaron los experimentos de Expresión diferencial para Huntington y se encontraron 3 resultados, como se muestra en la siguiente imagen.

Kingdom:

Animals

Experiment Type:



Differential

Entries per page:

All

Search all columns:

huntington

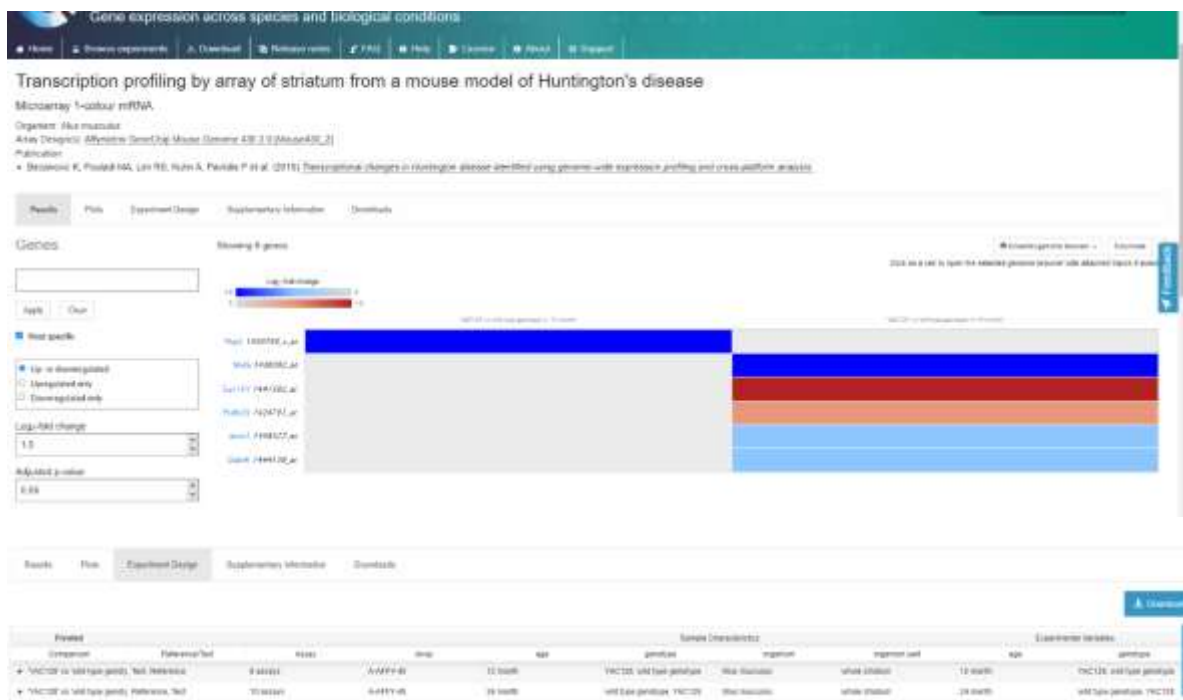
Type	Load date	Species	Title	Assays	Experimental fact	Technology	Download
	14-05-2019	Mus musculus	Transcriptome profiling in knock-in mouse models of Huntington's disease [AllelicSeries, Sexonly, Tissuearray, refRNA]	173	<ul style="list-style-type: none"> genotype organism part 	<ul style="list-style-type: none"> RNA-Seq refRNA 	
	19-10-2014	Mus musculus	Transcription profiling by array of striatum from a mouse model of Huntington's disease	18	<ul style="list-style-type: none"> age genotype 	<ul style="list-style-type: none"> Microarray 3-colour refRNA Affymetrix GeneChip Mouse Genome 430 2.0 [Mouse430_2] 	
	27-10-2014	Mus musculus	Depletion of p53 reduces nuclear inclusions and paradoxically ameliorates disease phenotypes in Huntington's model mice	12	<ul style="list-style-type: none"> genotype 	<ul style="list-style-type: none"> Microarray 3-colour refRNA Affymetrix GeneChip Mouse Gene 1.0 ST Array 	

Showing 3 results out of 3 from a total of 4451 experiments.

Previous

Next

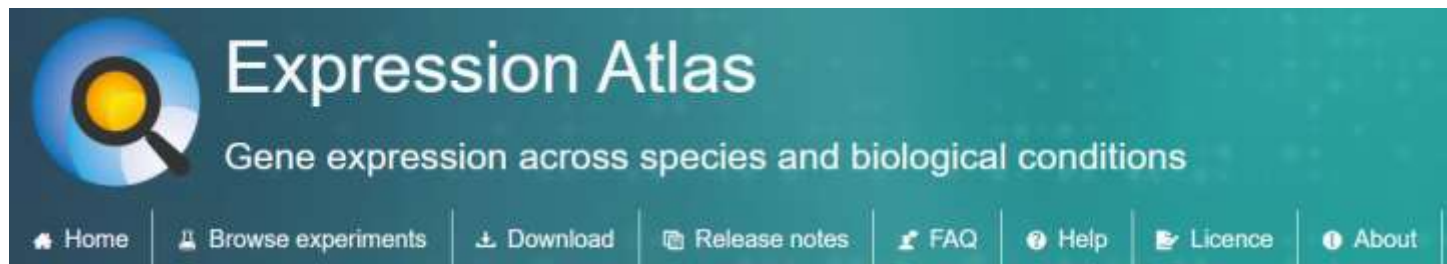
De los 3 resultados, el experimento más interesante en nuestro caso correspondió a “Transcription profiling by array of striatum from a mouse model of Huntington's disease”, los resultados se muestran en la siguiente imagen.



En la imagen se muestra un perfil de transcripción que compara los niveles de expresión génica en el cuerpo estriado de un modelo de ratón para la enfermedad de Huntington. Según el diseño experimental compara las diferencias entre el YAC128 (mutado) frente al tipo silvestre (wild type) en dos periodos de tiempo, a los 12 meses y 24 meses. El mapa de calor indica como los genes Pkp2 y Mafa presentan una alta disminución (azul oscuro) en su expresión en el grupo mutado (YAC128) en comparación al wild type, de estos dos genes el Pkp2 disminuye a los 12 meses mientras que el Mafa lo hace a los 24 meses. Por su parte, el gen Gpr101 presentan un aumento en su expresión a los 24 meses (rojo intenso). Estos resultados apoyan una posible disfunción en los procesos moleculares asociados con estos genes, lo cual es consistente con el deterioro neuronal que ocurre en la enfermedad de Huntington. Además, la variabilidad en la expresión entre 12 meses y 24 meses indicaría como la expresión de ciertos genes puede cambiar con la progresión de la enfermedad de Huntington en el tiempo.

Los anteriores resultados son parte de la publicación de Becanovic et al. (2010), sus resultados se describen en mejor detalle en la sección de EuropePMC.

Por otra parte, con el fin de asociar la expresión de genes con la presencia de la enfermedad, se realizaron búsquedas por condición biológica como “Huntington disease” o “juvenile Huntington disease”, pero estas no arrojaron resultados.



Results for huntington disease

Baseline expression

Differential expression

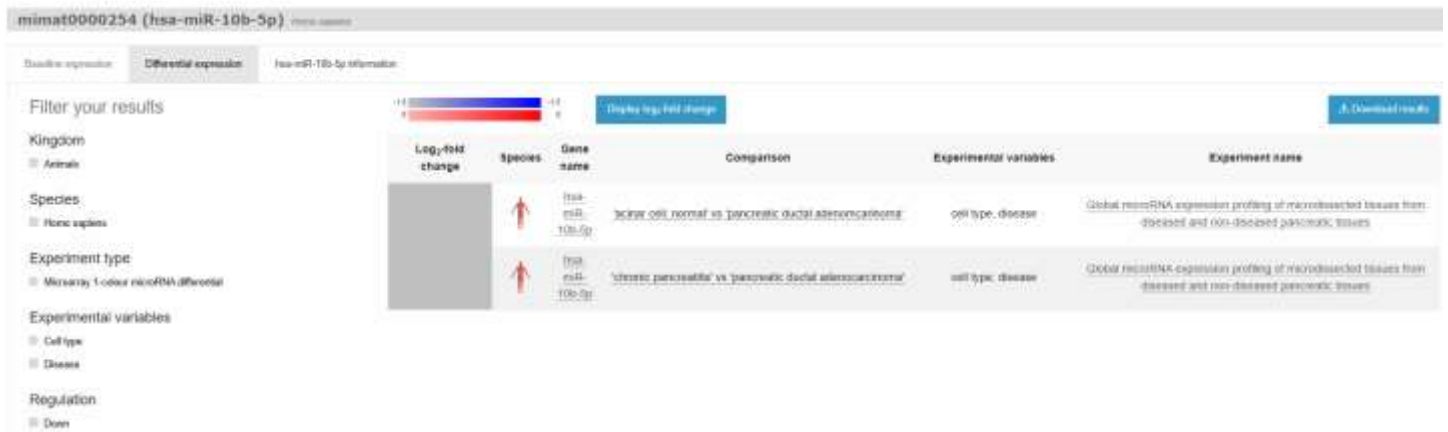


Sorry, we could not find results matching your search
criteria:
juvenile huntington disease



Como se nos ha sugerido, revisamos los marcadores reportados en la base de datos del ENA y que están asociados a casos de la enfermedad de Huntington en estado juvenil, a continuación, se describe el resultado de los experimentos más relevantes:

El proyecto con número de Accesion SRP052236 reportan cinco miRNA (miR-10b-5p, miR-196a-5p, miR-196b-5p, miR-10b-3p y miR-106a-5p) que tienen una relación significativa con la edad de aparición de la enfermedad de Huntington, siendo miR-10b-5p el que se mostró mayormente expresado en los casos con enfermedad de Huntington. Por lo anterior, se hizo una búsqueda de este microRNA en expresión Atlas. El resultado se muestra en la siguiente imagen, el experimento compara muestras de adenocarcinoma ductal pancreático con tejidos normales. Esto implica que el estudio evalúa cómo varía la expresión de miR-10b-5p entre células cancerosas y células sanas en el páncreas. Lo que indica que este microRNA se ha encontrado sobre expresado no solo en casos con la enfermedad de Huntington sino también con otras patologías como el cáncer de páncreas.



Global microRNA expression profiling of microdissected tissues from diseased and non-diseased pancreatic tissues

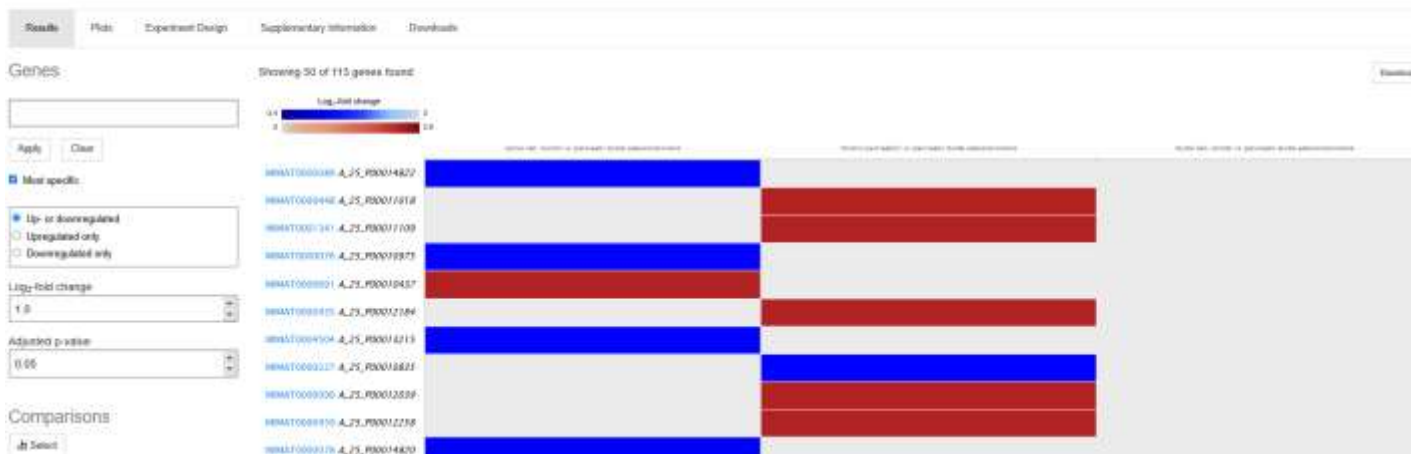
Microarray 1-colour miRNA

Organism: Homo sapiens

Array Design: Agilent Human miRNA (344758) (019151)

Publication:

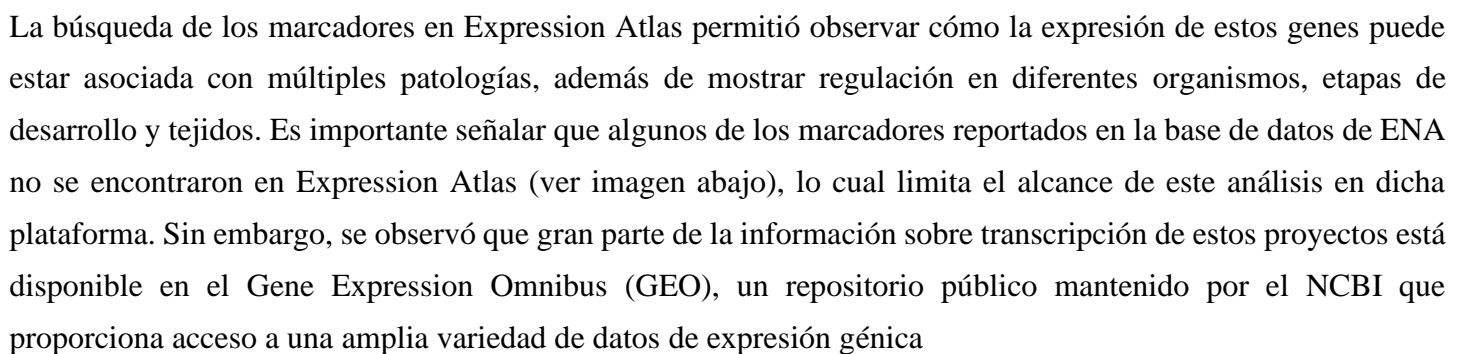
• Munding JB, Aste AT, Magness AJ, Urtasun A, Zolner H et al. (2012) Global microRNA expression profiling of microdissected tissues identifies miR-10b as a novel biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma.



Por otra parte, el proyecto con número de Accesion SRP440685 investigó cómo la expansión del tracto de glutamina (poly-Q) en la proteína Huntingtina (HTT) contribuye al desarrollo temprano de la enfermedad de Huntington (HD) mediante la alteración del desarrollo cerebral. Para ello, se utilizaron células madre pluripotentes inducidas modificadas genéticamente con una expansión de 70Q en HTT, lo que resultó en un desarrollo anormal de organoides cerebrales. Se identificó que el marcador CHCHD2, una proteína implicada en la respuesta integrada al estrés mitocondrial, estaba desregulado debido a la presencia de HTT mutante. Este marcador es important, ya que su expresión alterada podría estar asociada a la disfunción mitocondrial y al gasto energético elevado observados en las etapas tempranas de HD, y podría servir como un objetivo temprano de intervención en la enfermedad.

Al buscar CHCHD2 en expresión atlas solo se encontraron experimentos en modelos animales, de estos el mas estudiado es *Mus musculus*. Los resultados indican que la su expresión durante diferentes etapas de desarrollo y en diferentes tejidos dentro de los que se encuentran el cerebro, el hígado, los riñones, etc

Showing 49 experiments.




Expression Atlas
 Gene expression across species and biological conditions

[Home](#) |
 [Browse experiments](#) |
 [Download](#) |
 [Release notes](#) |
 [FAQ](#) |
 [Help](#) |
 [Licence](#) |
 [About](#) |
 [Support](#)

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

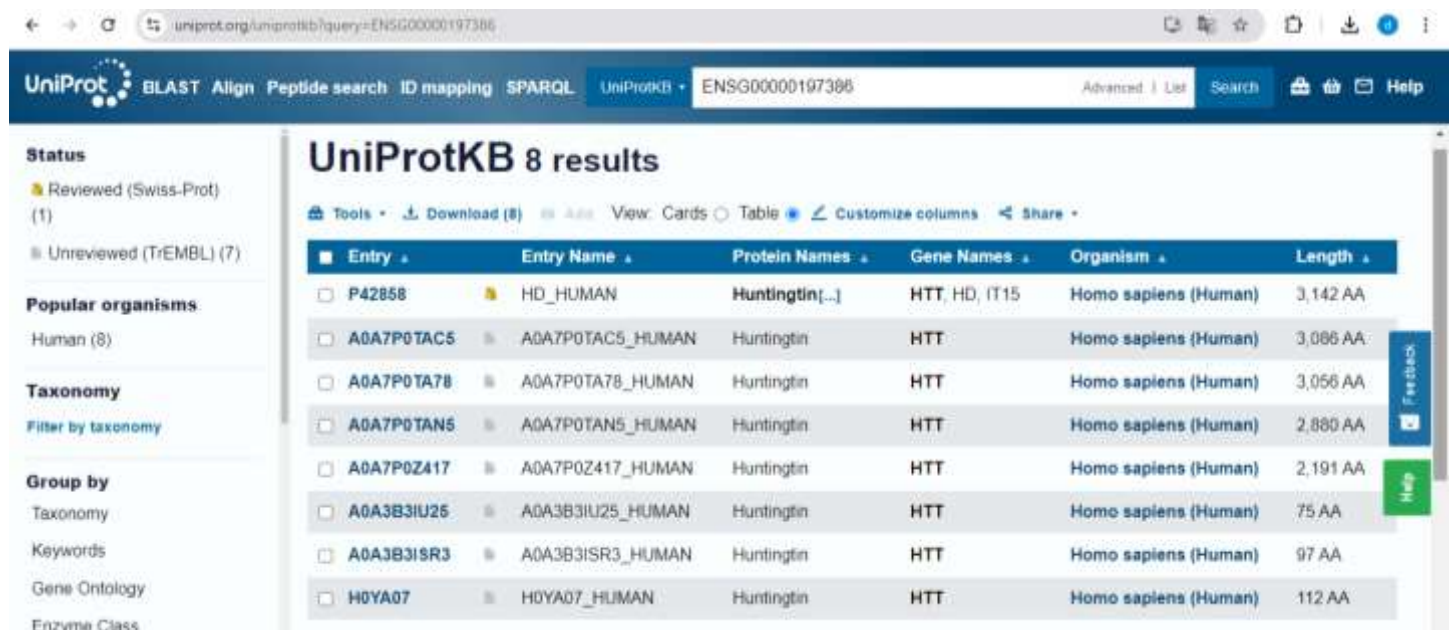
GEO - Gene Expression Omnibus (4)

GEO - GSE209928 🔗	(1 citation)
GEO - GSE64810 🔗	(1 citation)
GEO - GSE171397 🔗	(1 citation)
GEO - GSE78928 🔗	(1 citation)

Uniprot

La búsqueda en UniProt de la proteína huntingtina (HTT) se realizó para obtener una comprensión detallada de su estructura, función y variantes asociadas. Dada su implicación en la enfermedad de Huntington, un trastorno neurodegenerativo grave, es fundamental analizar en profundidad sus características moleculares y las interacciones que mantiene en el organismo. UniProt ofrece una base de datos exhaustiva y validada que permite explorar información clave sobre esta proteína, sus variantes y su posible relevancia clínica y terapéutica.

Se obtuvieron ocho resultados relacionados con la proteína Huntingtina (HTT) usando el código ENSG00000197386 en UniProt. Los resultados incluyen diferentes versiones o isoformas de la proteína Huntingtina, con variaciones en la longitud de aminoácidos.



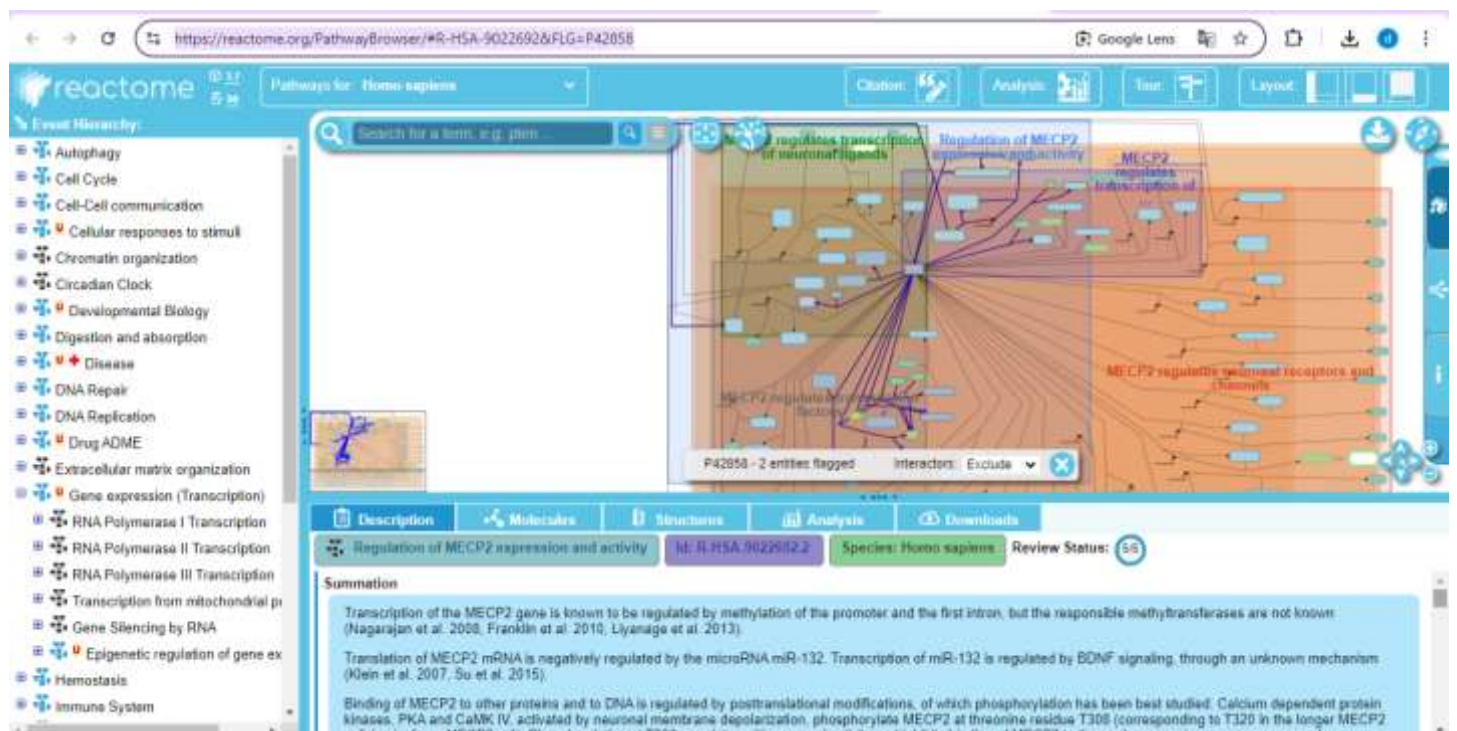
UniProtKB 8 results

Entry	Entry Name	Protein Names	Gene Names	Organism	Length
P42858	HD_HUMAN	Huntingtin[...]	HTT, HD, IT15	Homo sapiens (Human)	3,142 AA
A0A7P0TAC5	A0A7P0TAC5_HUMAN	Huntingtin	HTT	Homo sapiens (Human)	3,086 AA
A0A7P0TA78	A0A7P0TA78_HUMAN	Huntingtin	HTT	Homo sapiens (Human)	3,056 AA
A0A7P0TAN5	A0A7P0TAN5_HUMAN	Huntingtin	HTT	Homo sapiens (Human)	2,880 AA
A0A7P0Z417	A0A7P0Z417_HUMAN	Huntingtin	HTT	Homo sapiens (Human)	2,191 AA
A0A3B3IU25	A0A3B3IU25_HUMAN	Huntingtin	HTT	Homo sapiens (Human)	75 AA
A0A3B3ISR3	A0A3B3ISR3_HUMAN	Huntingtin	HTT	Homo sapiens (Human)	97 AA
H0YA07	H0YA07_HUMAN	Huntingtin	HTT	Homo sapiens (Human)	112 AA

El primer resultado con la entrada P42858 (HD_HUMAN) es la proteína revisada en Swiss-Prot, lo que significa que ha sido manualmente curada por expertos. Por lo que este es el resultado más confiable.

En la enfermedad de Huntington, una característica clave es la mutación en el gen que codifica la proteína huntingtina (HTT), lo que provoca una expansión anómala del trinucleótido CAG. Esta mutación no solo afecta las funciones celulares generales de la proteína, sino que también altera interacciones críticas en diversas rutas metabólicas. Entre estas, la vía de regulación de la expresión y actividad de MECP2, descrita en el Reactoma bajo la referencia R-HSA-9022692, es de particular interés.

<https://reactome.org/PathwayBrowser/#R-HSA-9022692&FLG=P42858>



La proteína MECP2 es un regulador transcripcional esencial en las neuronas y está involucrada en la represión de genes específicos mediante su unión al ADN metilado. Cualquier alteración en su función puede provocar trastornos del desarrollo neuronal, como el síndrome de Rett, y también puede desempeñar un papel en los mecanismos moleculares detrás de la enfermedad de Huntington. La interacción entre la huntingtina y MECP2 es relevante, ya que la mutación de HTT afecta la modulación de MECP2, lo que resulta en una desregulación de la expresión génica en las neuronas afectadas. Esta desregulación es un factor importante que contribuye a la neurodegeneración progresiva en pacientes con la enfermedad de Huntington.

En la vía R-HSA-9022692, se explica cómo MECP2 regula diversos genes relacionados con el desarrollo y la funcionalidad neuronal. Las interacciones entre HTT y MECP2 sugieren que la alteración de los niveles de MECP2 en las neuronas debido a la mutación de HTT podría interferir en la capacidad de la célula para mantener el control adecuado de la expresión génica. Esta pérdida de regulación transcripcional puede llevar a la degeneración neuronal, que es una característica predominante de la enfermedad de Huntington.

Además, la desregulación de MECP2 tiene implicaciones más amplias en una variedad de desórdenes neurológicos, lo que hace que su interacción con la huntingtina sea un foco importante en la investigación de enfermedades neurodegenerativas. La alteración en la vía de regulación de MECP2 puede ser uno de los mecanismos fundamentales por los que la mutación en HTT provoca el deterioro cognitivo y motor característico de la enfermedad. Esta interacción sugiere que la huntingtina no solo es una proteína estructural, sino que también tiene un papel regulador en rutas clave para la supervivencia neuronal, lo que ofrece posibles puntos de intervención terapéutica.

Incorporar estos hallazgos sobre la interacción entre HTT y MECP2 en la enfermedad de Huntington es esencial para comprender cómo las mutaciones genéticas afectan las redes celulares más amplias. Esto resalta la importancia de estudiar rutas como la R-HSA-9022692 para identificar posibles intervenciones que puedan corregir o mitigar los efectos de la mutación de HTT y preservar la función neuronal en pacientes con Huntington.

Este análisis sugiere que futuros estudios que profundicen en cómo la huntingtina mutada altera la vía de MECP2 podrían ser clave para desarrollar tratamientos más efectivos dirigidos a los mecanismos transcripcionales afectados por la mutación de HTT.

MECP2 y su regulación molecular

La transcripción del gen MECP2 está regulada por la metilación del promotor y el primer intrón, aunque las metiltransferasas responsables aún no se han identificado completamente (Nagarajan et al. 2008; Franklin et al. 2010; Liyanage et al. 2013). Un aspecto importante de su regulación postranscripcional es la inhibición de la traducción del ARNm de MECP2 por el microARN miR-132, cuya transcripción es regulada por la señalización de BDNF, aunque el mecanismo exacto de esta regulación sigue siendo desconocido (Klein et al. 2007; Su et al. 2015).

Modificaciones postraduccionales de MECP2

La unión de MECP2 a otras proteínas y al ADN está controlada por modificaciones postraduccionales, siendo la fosforilación la más estudiada. Las quinasas dependientes de calcio, como PKA y CaMK IV, fosforilan a MECP2 en la treonina T308 (o T320 en la isoforma más larga, MECP2_e1). Esta fosforilación está correlacionada con la actividad neuronal y reduce la capacidad de MECP2 para unirse al complejo de correpresión nuclear NCoR/SMRT (Ebert et al. 2013). En las neuronas en reposo, MECP2 está fosforilado en la serina S80, lo que disminuye su afinidad por la cromatina. Durante la despolarización de la membrana neuronal, S80 se desfosforila, mientras que S423 se fosforila, lo que aumenta la afinidad de MECP2 por la cromatina (Zhou et al. 2006; Tao et al. 2009; Qiu et al. 2012).

Interacciones proteicas y complejos de correpresión

Además de su interacción con el complejo NCoR/SMRT, MECP2 se une al complejo de correpresión SIN3A, lo que involucra su dominio represor transcripcional y la porción amino terminal del dominio de interacción con HDAC (Nan et al. 1998). En este contexto, HDAC1 y HDAC2 son partes del complejo SIN3A que co-inmunoprecipitan con MECP2. Mientras que la unión de MECP2 con SIN3A en los genes objetivo está asociada con la represión transcripcional, su interacción con CREB1 en otros genes objetivo promueve la activación transcripcional (Chahrour et al. 2008; Chen et al. 2013).

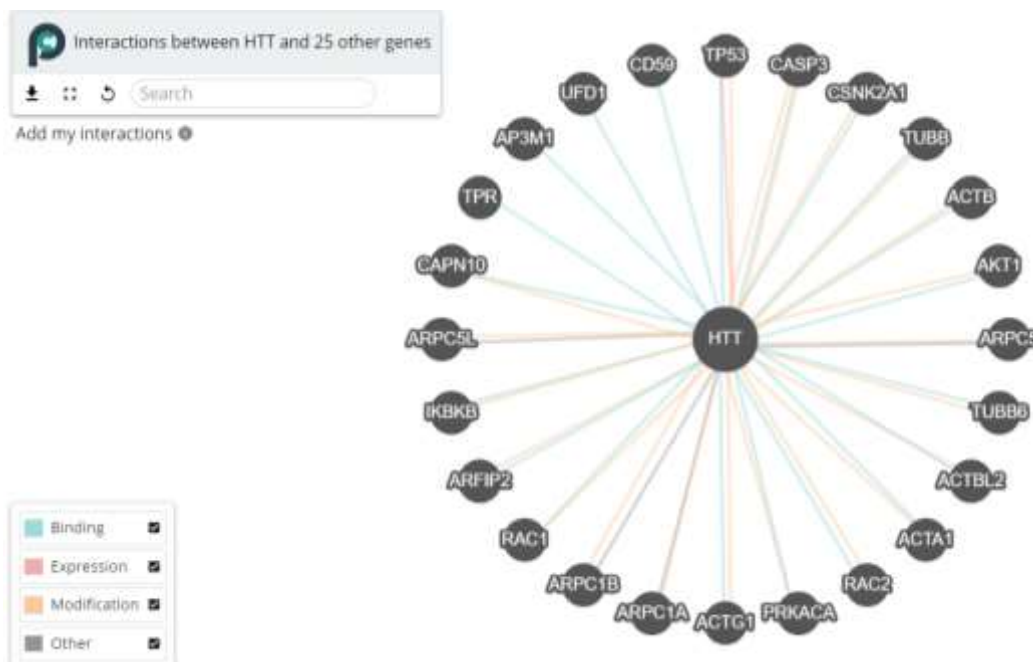
Interacción con HTT (Huntingtina)

Un punto de interés clave es la interacción de MECP2 con huntingtina (HTT), la proteína mutada en la enfermedad de Huntington (McFarland et al. 2013). La mutación en HTT puede alterar la función de MECP2, afectando su capacidad de regular genes neuronales críticos, lo que podría ser uno de los mecanismos por los cuales la mutación en HTT provoca la disfunción neuronal observada en esta enfermedad. Además, MECP2 también interactúa con FOXP1, otro gen mutado en el síndrome de Rett, lo que resalta su relevancia en diversas enfermedades neurodegenerativas y del desarrollo (Dastidar et al. 2012).

En conclusión, las modificaciones postraduccionales y las interacciones de MECP2 con proteínas clave, incluidas HTT, son cruciales para su función en la regulación de la expresión génica en las neuronas. Estas interacciones y modificaciones podrían desempeñar un papel central en la patogénesis de la enfermedad de Huntington, lo que sugiere que MECP2 es un objetivo interesante para futuras investigaciones terapéuticas.



1. **Interacciones de HTT:** La **huntingtina (HTT)** es una proteína multifuncional que participa en varios procesos celulares críticos, como la regulación del citoesqueleto, la transducción de señales, la regulación de la apoptosis y el transporte intracelular. En el diagrama de interacción de HTT, se observa que HTT se asocia con proteínas clave como **TP53**, **CASP3**, y **CSNK2A1**, involucradas en la regulación del ciclo celular y la apoptosis. Esta implicación en la muerte celular programada es crucial en el contexto de huntington, ya que las mutaciones en HTT podrían alterar estas interacciones, exacerbando la muerte neuronal.



El diagrama anterior muestra interacciones proteicas entre HTT y 25 otras proteínas clave, las cuales desempeñan funciones importantes en diversos procesos celulares. La huntingtina es conocida por ser una proteína

multifuncional, y sus interacciones con estas proteínas reflejan su papel en la organización del citoesqueleto, la transducción de señales, la regulación de la apoptosis y el tráfico intracelular. En el contexto de la enfermedad de Huntington, las mutaciones en HTT pueden alterar muchas de estas interacciones, lo que provoca disfunciones celulares que contribuyen a la neurodegeneración.

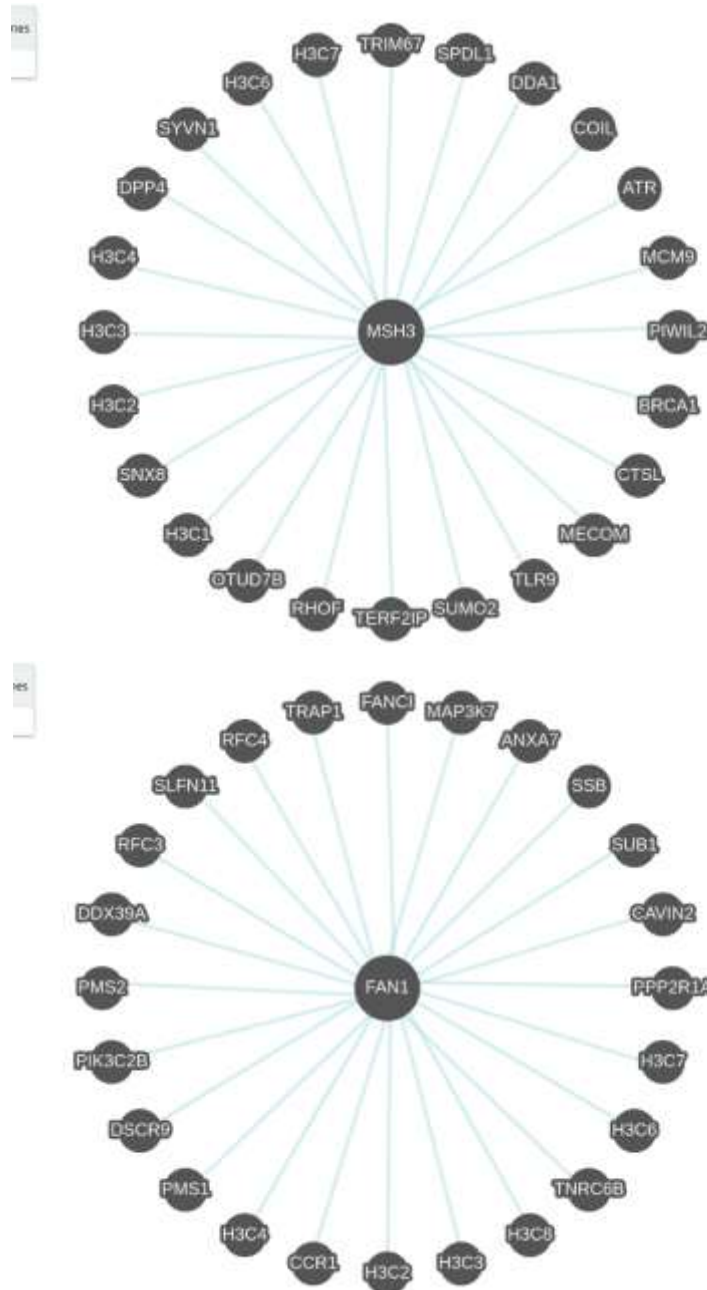
Para profundizar en el análisis de las interacciones de HTT y su papel en la enfermedad de Huntington, un próximo paso importante será explorar la posible relación con otras proteínas y genes que no se encontraron en la base de datos de UniProt, como FAN1. FAN1 es una proteína conocida por su participación en la reparación del ADN y ha sido recientemente asociada con procesos de mantenimiento de estabilidad genómica en células neuronales. Dado que las mutaciones en HTT afectan diversas rutas celulares y pueden contribuir a la acumulación de daños en el ADN, es relevante investigar si existe una interacción directa o indirecta entre HTT y FAN1. La identificación de esta posible conexión podría ayudar a esclarecer los mecanismos moleculares subyacentes de la neurodegeneración y abrir nuevas perspectivas para estrategias terapéuticas en la enfermedad de Huntington.

Esta búsqueda futura permitirá integrar la información recopilada hasta el momento con otros hallazgos en bases de datos complementarias, buscando construir una visión más completa del impacto de HTT y sus interacciones en el contexto de la enfermedad.

Continuando con los resultados obtenidos en uniprot, es preciso mencionar que uno de los grupos más relevantes de proteínas que interactúan con HTT incluye aquellas relacionadas con la apoptosis y la regulación del ciclo celular, como TP53 y CASP3. TP53 (p53) es crucial en la respuesta al daño celular y puede promover la muerte celular programada (apoptosis), un proceso exacerbado en la enfermedad de Huntington. CASP3, una caspasa que juega un papel en la ejecución de la apoptosis, también interactúa con HTT, lo que sugiere que las alteraciones en HTT pueden activar rutas apoptóticas que contribuyen a la muerte neuronal progresiva.

Además, HTT interactúa con múltiples proteínas del citoesqueleto, como ACTB (actina beta), TUBB (tubulina beta) y ARPC5 (complejo de actina relacionado). Estas interacciones son fundamentales para el mantenimiento de la estructura celular y el transporte intracelular. En las neuronas, estos procesos son esenciales para el correcto funcionamiento de las sinapsis y el transporte axonal. La disfunción en la interacción entre HTT y estas proteínas podría provocar desorganización del citoesqueleto, afectando la movilidad y la estabilidad neuronal, lo que agrava la degeneración observada en la enfermedad de Huntington.

MSH3 Y FAN1 EN UNIPROT:

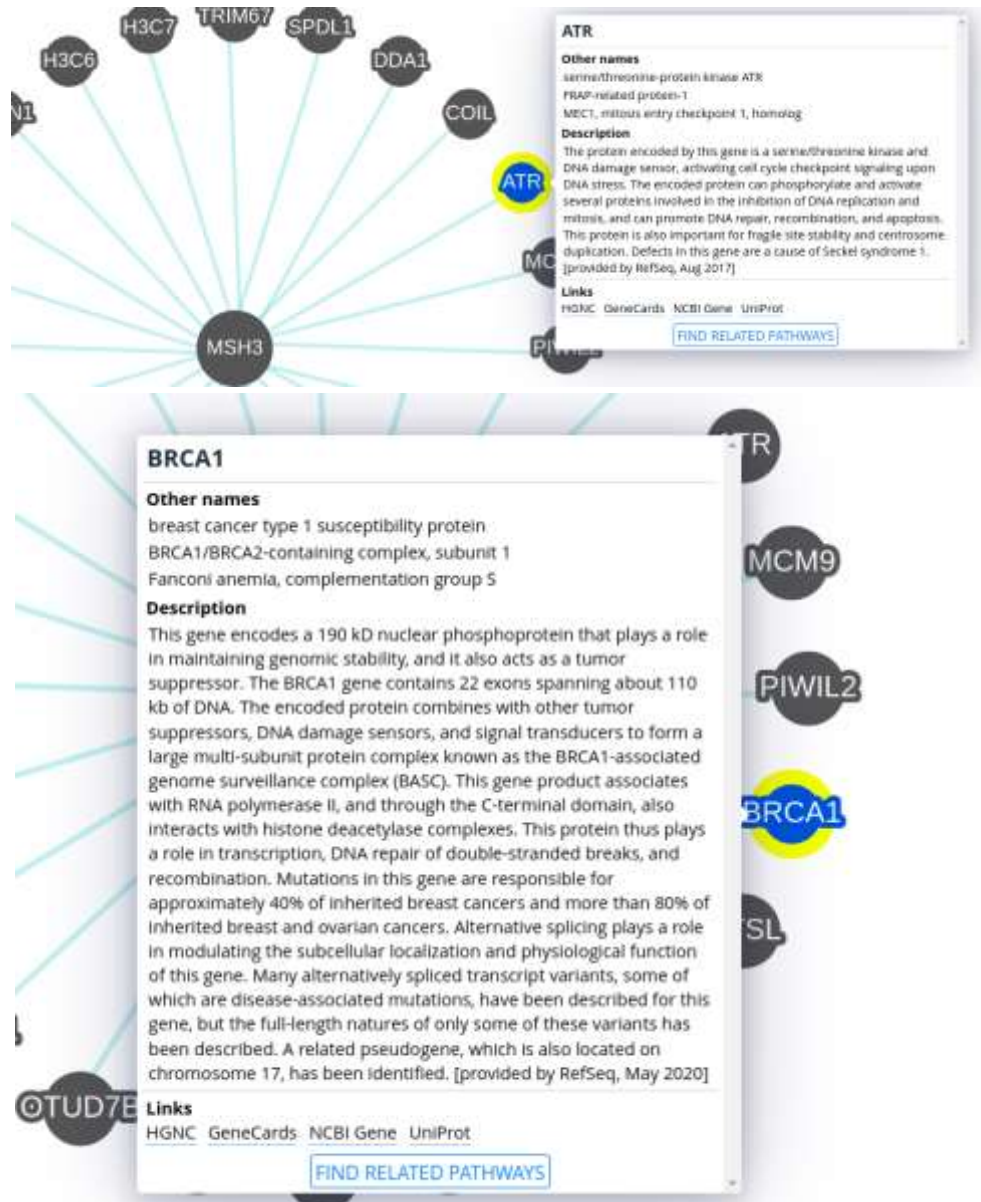


2. Interacción de MSH3 y su relación con HTT:

- **MSH3** es una proteína que participa en la reparación del ADN mediante la ruta de emparejamiento incorrecto. En los diagramas de interacción, MSH3 se vincula con otras proteínas involucradas en la respuesta a daños en el ADN, como **ATR** y **BRCA1**. En el contexto de la enfermedad de Huntington, estudios recientes han sugerido que MSH3 desempeña un papel fundamental en la expansión de las repeticiones CAG en el gen HTT, lo que contribuye al empeoramiento de los síntomas de la enfermedad. La conexión entre HTT y MSH3 es relevante porque la alteración de los mecanismos de reparación del ADN podría amplificar las mutaciones patogénicas en HTT (Tabrizi et al., 2022, Flower et al., 2019; Goold et al., 2021).
- MSH3 interactúa específicamente con el complejo MSH2-MSH3, formando un heterodímero conocido como MutSβ, que está involucrado en la reparación de emparejamientos incorrectos de bases y pequeños bucles de ADN de la enfermedad de Huntington, el complejo MutSβ es clave para

la expansión de repeticiones CAG en el gen HTT, un proceso que contribuye al avance de la enfermedad.

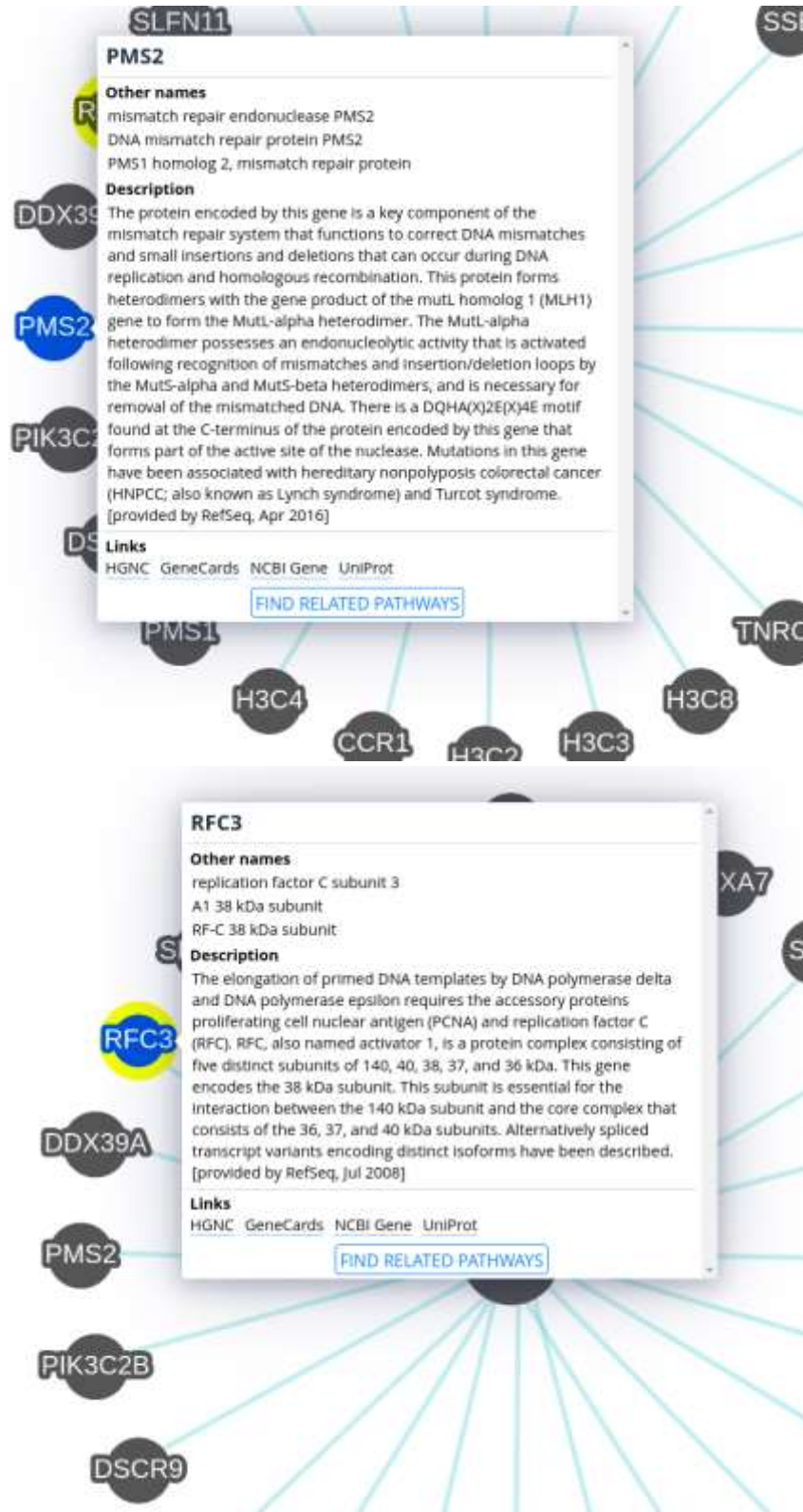
- A3 puede interactuar indirectamente con otras proteínas de respuesta al daño del ADN como **ATR** y **BRCA1**, aunque su rol principal en la enfermedad de Huntington parece ser en el proceso de reparación de bases erróneas más que en la reparación de rupturas de doble cadena, que es el ámbito principal de FAN1.



- En estudios sido vinculado a la modulación de la expansión de repeticiones CAG mediante su interacción con proteínas que estabilizan y procesan estas repeticiones, sugiriendo que la alteración de su función puede contribuir a la patología de la enfermedad de Huntington.

3. Interacciones de FAN1:

- FAN1 participa en la reparación de daños más complejos en el ADN, tales como enlaces cruzados entre hebras. A diferencia de MSH3, FAN1 interactúa principalmente con proteínas implicadas en la reparación de rupturas de doble cadena, como **PMS2** y **RFC3**. Su función está más relacionada con la estabilidad de secuencias de ADN repetitivas, evitando que las repeticiones de CAG en el gen HTT se expandan.



- FAN1 interactúa también con proteínas del sistema en la reparación de enlaces interhebra, y, en el contexto de la **enfermedad de Huntington**, se sugiere que su mal funcionamiento podría llevar a una mayor inestabilidad de las repeticiones CAG.
- La diferencia en las interacciones de FAN1 y MSH3 se debe a la reparación del ADN distintas: mientras MSH3 está en la vía de reparación de errores de apareamiento, FAN1 se asocia a la reparación de rupturas complejas en el ADN, alineándose más con proteínas que previenen la inestabilidad genómica a nivel de rupturas de doble cadena y entre hebras.
- Además, FAN1 interactúa con proteínas del sistema de reparación de enlaces interhebra. En el contexto de la enfermedad de Huntington, se sugiere que el mal funcionamiento de FAN1 podría contribuir a una mayor inestabilidad en las repeticiones de CAG, exacerbando la progresión de la enfermedad. La diferencia en las interacciones de FAN1 y MSH3 se debe a las distintas rutas de reparación de ADN en las que participan: mientras que MSH3 está involucrado en la vía de reparación de errores de apareamiento, FAN1 se asocia con la reparación de rupturas complejas en el ADN, interactuando con proteínas que previenen la inestabilidad genómica, particularmente en el contexto de rupturas de doble cadena y enlaces interhebra.

Por último, la interacción de HTT con AKT1 y IKBKB destaca su influencia en las rutas de transducción de señales. AKT1 regula la supervivencia celular, mientras que IKBKB participa en la activación de NF- κ B, que está implicado en la respuesta inflamatoria. La disrupción de estas interacciones podría contribuir a la neuroinflamación y la reducción de la capacidad de las neuronas para resistir el estrés celular, lo que acelera el daño neuronal característico de la enfermedad de Huntington.

Subcellular Location
Disease & Variants
PTM/Processing
Expression
Interaction
Structure
Family & Domains
Sequence
Similar Proteins

Disease & Variants

Involvement in disease

Huntington disease (HD)

1 Publication

Note The disease is caused by variants affecting the gene represented in this entry

Description A neurodegenerative disorder characterized by involuntary movements (chorea), general motor impairment, psychiatric disorders and dementia. Onset of the disease occurs usually in the third or fourth decade of life. Onset and clinical course depend on the degree of poly-Gln repeat expansion, longer expansions resulting in earlier onset and more severe clinical manifestations. Neuropathology of Huntington disease displays a distinctive pattern with loss of neurons, especially in the caudate and putamen.

See also MIM:143100

Function
Names & Taxonomy
Subcellular Location
Disease & Variants
PTM/Processing
Expression
Interaction
Structure
Family & Domains
Sequence
Similar Proteins

Entry Variant viewer **0.093** Feature viewer Genomic coordinates Publications External links History

Lopes-Maciel-Rodan syndrome (LOMARS)

2 Publications

Note The disease is caused by variants affecting the gene represented in this entry

Description An autosomal recessive neurodevelopmental disorder characterized by developmental regression in infancy, delayed psychomotor development, severe intellectual disability, and cerebral and cerebellar atrophy. Additional features include swallowing problems, dystonia, bradykinesia, and continuous manual stereotypies without chorea. Some patients manifest seizures.

See also MIM:617435

Natural variants in LOMARS

VARIANT ID	POSITION(S)	CHANGE	DESCRIPTION
VAR_079026	703	P>L	In LOMARS; dbSNP:rs768047421 1 Publication
VAR_079027	2717	F>L	In LOMARS; dbSNP:rs1085307052 1 Publication

En cuanto a las variantes se reportan 2 variantes relacionadas con HTT.

El síndrome de Lopes-Maciel-Rodan (LOMARS) es un trastorno neurodesarrollo autosómico recesivo causado por mutaciones compuestas heterocigotas en el gen HTT (huntingtina). LOMARS se presenta en etapas muy tempranas de la vida, con síntomas que incluyen regresión del desarrollo psicomotor a partir de los 6 meses de edad, convulsiones, dificultades para deglutir, distonía y discapacidad intelectual severa. Los pacientes afectados muestran atrofia cerebral, particularmente del estriado, y tienen problemas motores y neurológicos, como bradicinesia y movimientos estereotípicos sin corea, características que recuerdan al síndrome de Rett, aunque con características clínicas distintas. Las mutaciones P703L y F2717L en HTT han sido reportadas como las responsables en varios casos diagnosticados mediante secuenciación del exoma.

En cuanto a la relación con la edad, los pacientes con LOMARS muestran signos desde la infancia, con regresión psicomotora observada alrededor de los 6 a 8 meses de edad. Este inicio temprano distingue a LOMARS de otras afecciones asociadas a HTT, como la enfermedad de Huntington, que típicamente aparece en la adultez. La progresión de la enfermedad en LOMARS incluye un empeoramiento gradual de las funciones motoras y cognitivas, lo que indica que la edad de inicio juega un papel crucial en la severidad y tipo de síntomas observados, con consecuencias graves para el desarrollo neurológico en los primeros años de vida.



BMRB
Biological Magnetic Resonance Data Bank

Searches all entries

BMRB Entries for protein with UniProt ID: P42858

Entry ID	Link Type	Entity ID	Title
17642	Sequence mapping	1	Solution structure of the N-terminal domain of huntingtin (htt17) in 50 % TFE
17644	Sequence mapping	1	Solution structure of the N-terminal domain of huntingtin (htt17) in presence of DPC micelles

Los estudios estructurales del dominio N-terminal de la proteína HTT, como se observa en las entradas BMRB 17642 y 17644, son cruciales para entender cómo esta región clave de la proteína se comporta en distintos entornos. En el caso del estudio en presencia de TFE (Trifluoroethanol), la huntingtina adopta una conformación más ordenada, lo que permite explorar su estructura secundaria, que es fundamental para su función celular normal. Por otro lado, el estudio con micelas de DPC (Dodecilsulfocolina) imita un entorno de membrana, lo que ofrece información sobre cómo la huntingtina interactúa con las membranas celulares, un proceso relevante en la fisiopatología de la enfermedad de Huntington, donde se forman agregados tóxicos que alteran la función neuronal.

Proteína HIP1R

UniProt BLAST Align Peptide search ID mapping SWARQL UniProtKB

Advanced 1.1.0 Search

O75146 · HIP1R_HUMAN

Protein: Huntingtin-interacting protein 1-related protein
 Gene: HIP1R
 Status: UniProtKB reviewed (Swiss-Prot)
 Organism: Homo sapiens (Human)

Amino acids: 1068 (go to sequence)
 Protein existence: Evidence at protein level
 Annotation score: 100

Entry Variant viewer **Low** Feature viewer Genomic coordinates Publications External links History

Tools Download Add Add a publication Entry feedback

Function

Component of clathrin-coated pits and vesicles, that may link the endocytic machinery to the actin cytoskeleton. Binds 3-phosphoinositides (via ENTH domain). May act through the ENTH domain to promote cell survival by stabilizing receptor tyrosine kinases following ligand-induced endocytosis. [\[PubMed \]](#)

GO annotations

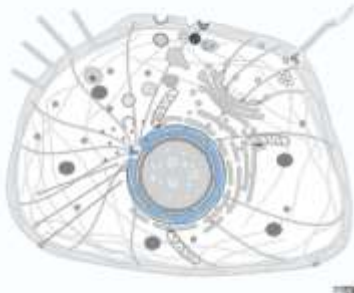
Access the complete set of GO annotations on QuickGO

Showing set:
 generic

Adicionalmente, se realizó la búsqueda de la proteína HIP1R en UniProt para explorar su rol en interacciones relevantes con la proteína huntingtina (HTT). HIP1R, o proteína relacionada con la proteína 1 de interacción con huntingtina, está anotada en UniProt con el código O75146 y se caracteriza por su rol en los procesos de endocitosis y en la estabilización de los receptores tirosina quinasa, principalmente a través de su dominio ENTH. Este dominio permite la unión a fosfoinosítidos 3-fosfatados, fundamentales para la regulación de la dinámica de membranas y, en particular, en el reciclaje y transporte de vesículas revestidas de clatrina. Este mecanismo es relevante en células neuronales, ya que afecta la transmisión y la supervivencia celular, aspectos esenciales en el contexto de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington.

Subcellular Location

UniProt Annotation GO Annotation



- Cytoplasm, perinuclear region
- Endomembrane system
- Cytoplasmic vesicle, clathrin-coated vesicle membrane

Note: Membrane-associated protein, mainly localized at the endocytic compartments and in the perinuclear region.

Keywords

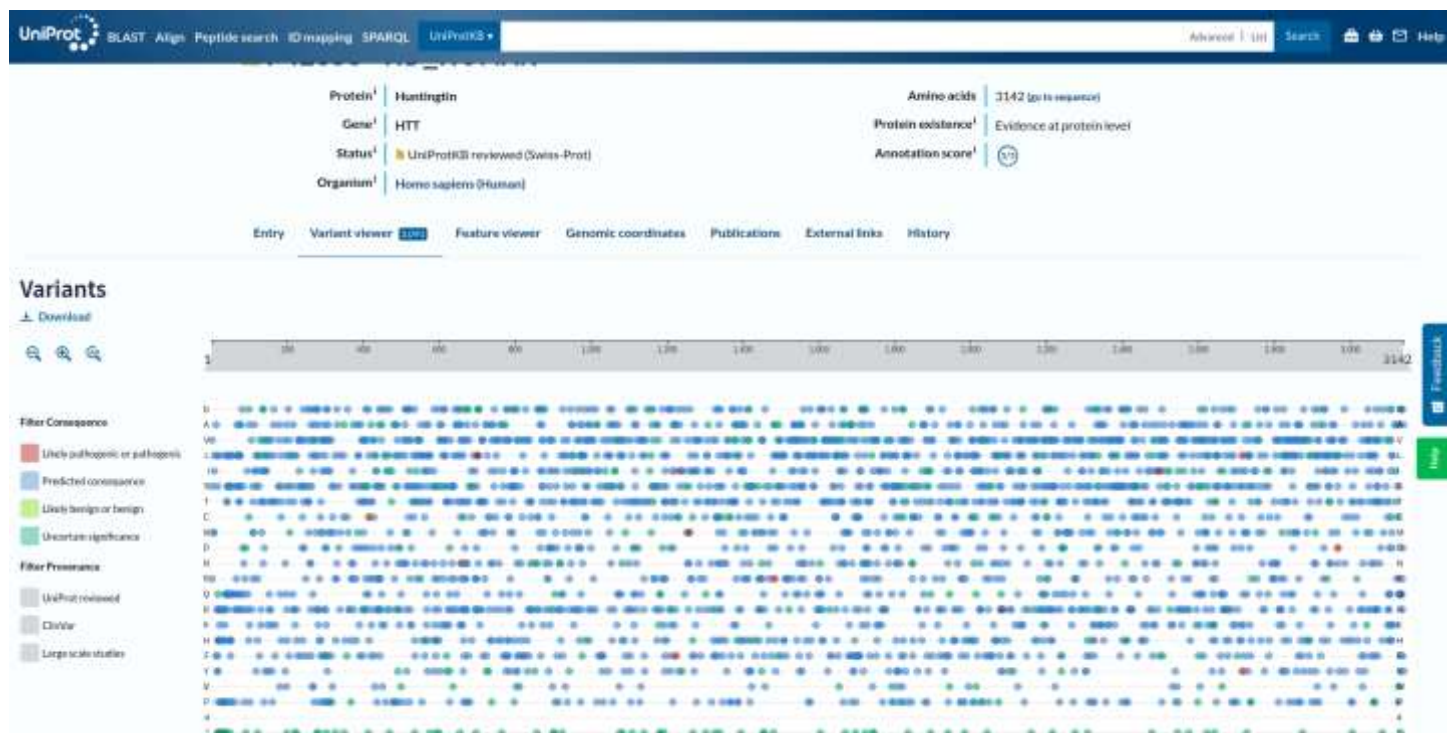
Cellular component
 #Cytoplasm
 #Cytoplasmic vesicle
 #Membrane

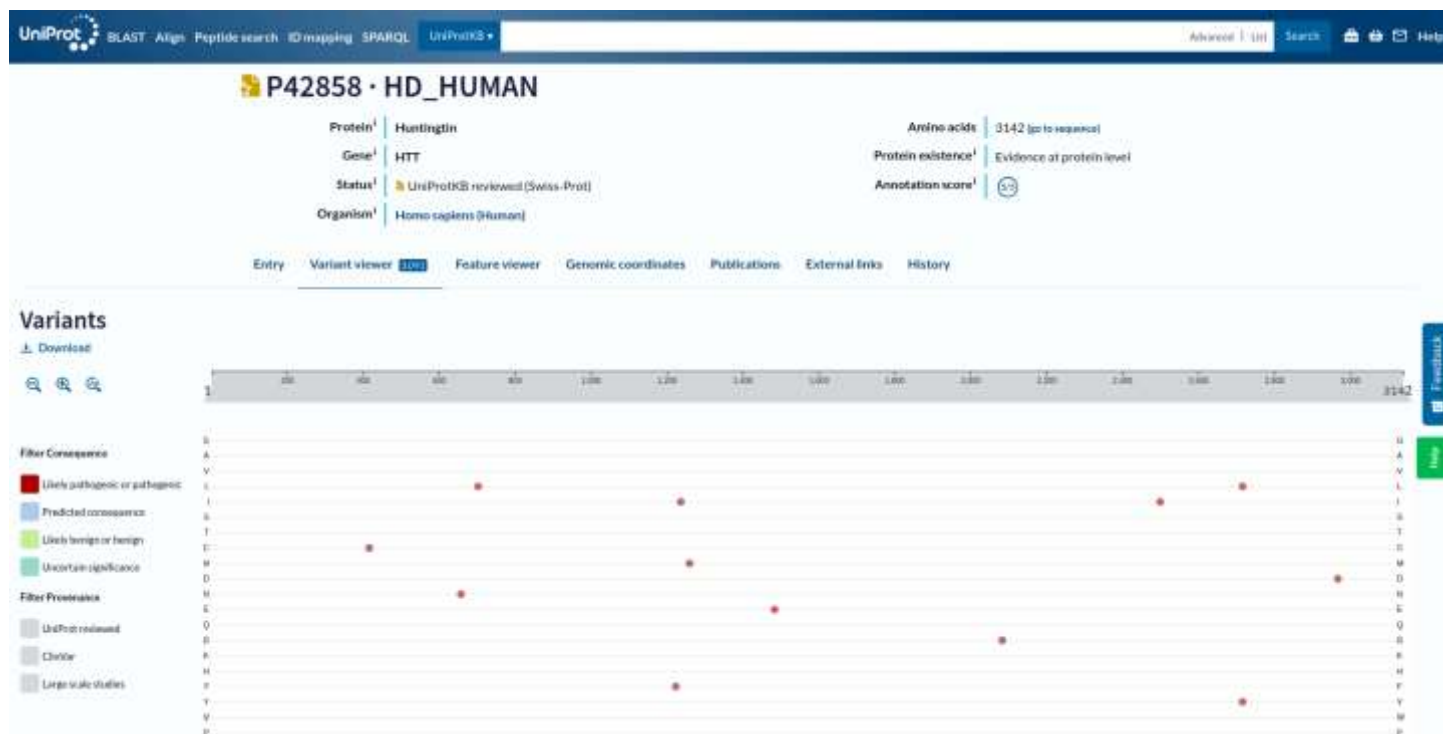
La localización subcelular de HIP1R abarca el citoplasma, especialmente en la región perinuclear, así como la membrana de vesículas revestidas de clatrina, destacando su papel en compartimentos endocíticos. En términos de especificidad tisular, UniProt informa que HIP1R se expresa predominantemente en tejidos como el cerebro, corazón, riñón y páncreas, y está ausente en tejidos como el pulmón y la placenta. Esto apunta a un papel selectivo en sistemas donde la regulación del tráfico de membranas es crítica, como en el sistema nervioso central.

Estos estudios ayudan a comprender mejor las características conformacionales de la huntingtina bajo diferentes condiciones, proporcionando una base para investigar cómo las mutaciones en esta proteína, como las relacionadas con la enfermedad de Huntington, alteran su estructura y función, contribuyendo a la patología de la enfermedad.

En [uniprot](#) se encuentra un apartado crucial llamado **Clinical Significance: Pathogenic and Likely Pathogenic Variants**. Este apartado permite identificar variantes específicas del gen HTT que han sido catalogadas por su relevancia clínica, y se considera que tienen un papel en el desarrollo o progresión de la enfermedad de Huntington. Las variantes listadas incluyen mutaciones patogénicas y probablemente patogénicas, que suelen estar relacionadas con la expansión inestable de las repeticiones CAG en el gen HTT, una característica distintiva de esta enfermedad neurodegenerativa.

Esta sección proporciona un acceso detallado a las variantes genéticas, permitiendo identificar mutaciones específicas que están asociadas con una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad de Huntington. Además, el acceso a información sobre las variantes patogénicas contribuye a una comprensión más detallada de cómo estas alteraciones en HTT afectan la estructura y función de la proteína huntingtina, lo cual podría ser interesante para el desarrollo de enfoques terapéuticos dirigidos.





En la imagen anterior se logra observar un informe detallado de las variantes patogénicas y de interés clínico encontradas en el gen HTT, relevantes en el contexto de la enfermedad de Huntington y otras condiciones genéticas asociadas. Cada variante se ha clasificado de acuerdo con su ubicación, tipo de consecuencia en la secuencia de aminoácidos, y su relevancia clínica, basada en datos de la plataforma UniProt y otras bases de datos de referencia.

Variantes de HTT en el Contexto de HD y LOMARS

1. RCV002251189 / rs71180116 (Duplicación de Gln entre posiciones 18 y 38)

- Esta duplicación de glutamina resulta en una expansión de la repetición de CAG, que es una característica distintiva de la enfermedad de Huntington. Las repeticiones expandidas de CAG en HTT están directamente relacionadas con el desarrollo y la severidad de la enfermedad de huntington, con un umbral crítico de 36 repeticiones que incrementa el riesgo de aparición temprana de síntomas.
- Esta variante representa un claro riesgo patogénico debido a su impacto en la longitud de la secuencia de poliglutamina en la proteína HTT. A nivel molecular, la expansión de glutaminas provoca cambios conformacionales que facilitan la agregación de HTT, un proceso que ha sido vinculado a la disfunción neuronal en la enfermedad de huntington. La acumulación de proteínas HTT mutadas es neurotóxica y afecta la función de las neuronas en los ganglios basales, lo cual es crítico en el desarrollo de los síntomas motores y cognitivos característicos de la enfermedad de huntington.

2. RCV001733586 / rs71180116 (Duplicación de Gln entre posiciones 36 y 38)

- Aunque clasificada como de significancia incierta, esta variante sigue el mismo patrón de duplicación de Gln, aumentando la longitud de la secuencia de poliglutamina.
- Si bien no se ha definido como patogénica, su ubicación sugiere un potencial efecto similar al de variantes patogénicas conocidas. La acumulación de repeticiones de Gln en esta posición podría contribuir a inestabilidad genómica en HTT, predisponiendo a los portadores a desarrollos futuros de

la enfermedad de Huntington, especialmente bajo contextos de estrés celular o envejecimiento, factores conocidos en la exacerbación de los síntomas de la enfermedad de Huntington.

3. RCV001330881 / rs1715752151 (Asp658Asn)

- Esta variante está relacionada con LOMARS y es clasificada como de significado incierto. Los estudios de predicción la consideran benigna (PolyPhen) pero SIFT la califica como deletérea, aunque con baja confianza.
- Si bien su impacto directo en la enfermedad de Huntington no es evidente, la alteración de un residuo de aspartato a asparagina puede afectar la interacción de HTT con otras proteínas en rutas de señalización. En la enfermedad de Huntington, HTT alterado tiene el potencial de interrumpir múltiples rutas celulares. Esta variante podría contribuir indirectamente a una susceptibilidad a la enfermedad de Huntington si coexiste con mutaciones en HTT que afecten la estabilidad proteica o la respuesta celular al estrés oxidativo.

4. VAR_079026 / rs768047421 (Pro703Leu)

- Esta variante afecta la estructura de la proteína al sustituir prolina por leucina, lo cual podría comprometer la conformación estructural de HTT. Es clasificada como patogénica en LOMARS y muestra un impacto probable en la función de HTT.
- La presencia de prolina en proteínas es conocida por inducir giros y estructuras secundarias específicas. Su sustitución por leucina podría cambiar la estructura de HTT, favoreciendo el desbalance estructural y promoviendo agregados similares a los observados en la enfermedad de Huntington. Esto resalta el rol de variantes de cambio de sentido en desestabilizar la conformación de HTT, aunque la conexión directa a la enfermedad de Huntington no es concluyente.

5. RCV001335907 / rs188342053 (Leu1237Ile)

- La sustitución de leucina por isoleucina, ambos aminoácidos hidrofóbicos, puede no tener un gran impacto debido a sus similitudes, aunque PolyPhen lo clasifica como probablemente dañino. La baja frecuencia poblacional sugiere que es una variante rara.
- En el contexto de la enfermedad de Huntington, los cambios en la secuencia de HTT, incluso en posiciones donde el cambio estructural parece mínimo, pueden tener consecuencias a largo plazo debido a los mecanismos de replicación y reparación del ADN en células neuronales. Este tipo de variantes podría favorecer la susceptibilidad a la expansión de CAG en condiciones específicas, pero requieren estudios adicionales para confirmar su rol en la enfermedad de Huntington.

6. RCV001262222 / rs1721646894 (Gly2968Asp)

- Clasificada como posiblemente dañina y relacionada con LOMARS y la enfermedad de Huntington. Este cambio de glicina a ácido aspártico altera las propiedades físicas del residuo, de no polar a cargado negativamente.
- La sustitución de glicina, un aminoácido flexible, por uno más voluminoso y cargado puede afectar la estructura tridimensional de HTT, particularmente en regiones involucradas en interacciones proteína-proteína o en el plegamiento general. Dicha alteración puede promover la formación de agregados o inestabilidad proteica, contribuyendo potencialmente al desarrollo de la enfermedad de Huntington en combinación con otras variantes patogénicas.

Este análisis sugiere que las variantes en HTT pueden contribuir de múltiples formas a la patogénesis de la enfermedad de Huntington y otros trastornos neurológicos. Las variantes de duplicación de glutamina (como

rs71180116) tienen implicaciones directas en la expansión de las repeticiones de CAG, un proceso clave en HD. Además, variantes de cambio de sentido, aunque menos evidentes en su impacto, pueden afectar la estabilidad estructural de HTT y facilitar condiciones celulares que favorecen el desarrollo de la enfermedad de Huntington.

Entrega 5

PDBe

La estructura de la proteína huntingtina (HTT) es crucial para entender mejor la enfermedad de Huntington (EH) y avanzar en el desarrollo de terapias dirigidas. En este contexto, la herramienta PDBe del European Bioinformatics Institute (EBI) ofrece una plataforma poderosa para explorar las estructuras tridimensionales de las proteínas, lo que resulta esencial para identificar cómo las mutaciones en la HTT, como las expansiones del trinucleótido CAG, afectan su conformación y función. Al investigar las estructuras con mayor calidad y resolución, se pueden realizar análisis detallados que sirvan de base para diseñar ensayos experimentales más precisos, lo cual es indispensable para identificar posibles blancos terapéuticos que prevengan la toxicidad derivada de la agregación de la huntingtina mutante. Esta búsqueda estructural permitirá avanzar en estrategias que mitiguen la progresión de la enfermedad y mejoren los resultados clínicos a largo plazo.

Una vez se ha realizado la identificación del número de acceso Uniprot de la proteína de interés en este caso Huntingtina con número de acceso P42858, usando este número de acceso encontramos la siguiente información.

Huntingtin

Gene: HTT [Disease](#) 

Organism: *Homo sapiens (Human)*

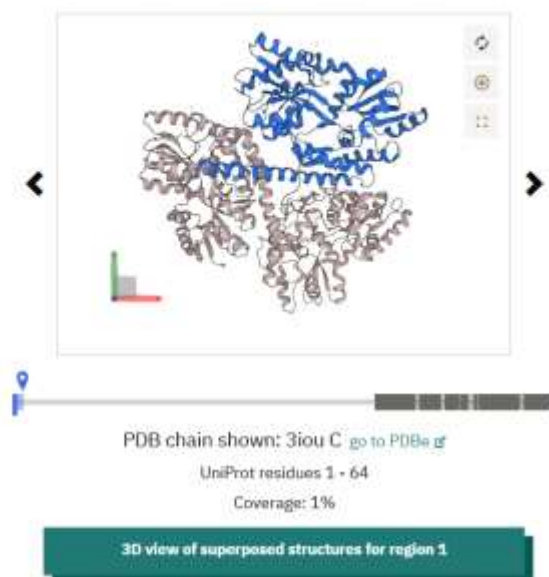
Synonyms: HD, IT15

Uniprot: P42858 [go to UniProt](#) 







Biological function: Promotes the formation of autophagic vesicles [go to UniProt](#) 

Representative structures for UniProt P42858

PDB chains with highest data quality, coverage and best resolution 



Click on the icons below to view the relevant page:

 26 Structures	 6 Ligands	 6 Interactions	 Annotations	 70 Similarity	 152 Publications
Download	Download	Download			
3D view of superposed structures	3D view of superposed ligands				

Resumen de la página web de PDBe para el número de acceso P42852.

De las 26 estructuras asociadas al número de acceso P42852 para la proteína huntingtina (HTT), la más relevante es 8VLX. Los criterios de selección incluyeron resolución cristalográfica, fecha de publicación y relevancia para estudios terapéuticos recientes. Esta estructura fue publicada en 2024, con una resolución de 2.6 Å, utilizando un sistema de expresión en *Homo sapiens*.

Estructura tridimensional de la huntingtina (8VLX, 2.6 Å), con un N-terminal que contiene repeticiones normales de glutamina (Q), también se ve HAP40 en color gris.

En la búsqueda de la estructura de huntingtina (HTT), se ha identificado que HAP40 (Huntingtin-Associated Protein 40) desempeña un rol fundamental en la estabilización estructural de HTT. Este hallazgo es particularmente relevante, dado que HAP40 aparece asociado en múltiples modelos estructurales de HTT debido a su capacidad para mantener la conformación global de la proteína. Estudios detallados han revelado que la presencia de HAP40 reduce la flexibilidad estructural de HTT, incluso cuando la proteína presenta expansiones de repetición polyQ. Esta estabilización es crítica, ya que previene la agregación de HTT mutada. De este modo,

HTT_m

Estructura tridimensional de la huntingtina (HTT) en complejo con HAP40 (modelo 7DXK). En la imagen se observa la extensión del tracto polyQ (residuos de glutamina) característico de la huntingtina mutada y su

FAN1

Usando el número de acceso Q9Y2M0 encontrado en UniProt para FAN1 en humanos, se realizó una búsqueda en PDBe, identificando un total de 10 estructuras relacionadas. Entre ellas, se destaca la estructura 4REC, que se presenta como una de las más completas y relevantes, con una resolución de 2.4 Å, lo que la convierte en una referencia importante para estudios estructurales y funcionales de esta proteína.



PDB Chain shown: 4lec A [go to PDB](#) <#>

Help: Click on any PDB and Other Structures segment (i.e. coloured box) on the ProtVista sequence feature viewer below to display a different structure. The visualisation is using UniProt numbering for residues, not PDB numbering.



MSH3

DNA mismatch repair protein Msh3

Gene: MSH3 [Disease](#) <#>

Organism: *Homo sapiens (Human)*

Synonyms: DUC1, DUG

Uniprot: P20585 [go to UniProt](#) <#>

Biological function: Component of the post-replicative DNA mismatch repair system (MMR). Heterodimerizes with MSH2 to form MutS beta which binds to DNA mismatches thereby initiating DNA repair. When bound, the MutS beta heterodimer bends the DNA helix and shields approximately 20 base pairs. MutS beta recognizes large insertion-deletion loops (IDL) up to 13 nucleotides long. After mismatch binding, forms a ternary complex ... [+ \[show more\]](#) [go to UniProt](#) <#>

Representative structure for UniProt P20585

PDB chain with highest data quality, coverage and best resolution <#>



PDB chain shown: 8oma D [go to PDB](#) <#>

UniProt residues 1 - 1137

Coverage: 51%

3D view of superposed structures for region 1

Click on the icons below to view the relevant page:

<p>10 Structures</p>	<p>4 Ligands</p>	<p>3 Interactions</p>	<p>Annotations</p>	<p>10 Similarity</p>	<p>45 Publications</p>
Download	Download	Download			
3D view of superposed structures	3D view of superposed ligands				

MSH3 contribuye a la expansión somática de las repeticiones CAG en el gen HTT, lo que agrava la progresión de la enfermedad de Huntington. Aunque normalmente participa en la reparación de errores de apareamiento de ADN (MMR), en este contexto puede aumentar las repeticiones CAG, exacerbando los síntomas neurodegenerativos. La inhibición de MSH3 mediante oligonucleótidos antisentido (ASO) ha demostrado reducir esta expansión, convirtiendo a MSH3 en un blanco terapéutico prometedor para retrasar el avance de la enfermedad (Antonijevic et al., 2022).



PDB Chain shown: 3thx B [go to PDB](#)

Help: Click on any PDB and Other Structures segment (i.e. coloured box) on the ProtVista sequence feature viewer below to display a different structure. The visualisation is using UniProt numbering for residues, not PDB numbering.



De las 10 estructuras encontradas se seleccionó 3thx como la estructura de mejor calidad.

DNA mismatch repair protein Msh3

Chain: B

Length: 918 amino acids

Theoretical weight: 104,29 KDa

Source organism: *Homo sapiens*

Expression system: *Spodoptera frugiperda*

UniProt:

- Canonical: P20585 (Residues: 219-1134; Coverage: 81%)

Gene names: DUC1, DUG, MSH3

Sequence domains:

- MutS domain I
- MutS domain II
- MutS domain III
- MutS domain V

Structure domains:

- DNA repair protein MutS, domain 1
- MutS, connector domain
- MutS, DNA mismatch repair protein; Chain A, domain 3
- P-loop containing nucleotide triphosphate hydrolases

Descripción de 3thx, estructura de la proteína MSH3 (DNA mismatch repair protein) de *Homo sapiens*, con un peso teórico de 104.29 kDa y compuesta por 918 aminoácidos. El sistema de expresión utilizado es *Spodoptera frugiperda*, y se relaciona con el número de acceso UniProt P20585. Los dominios clave incluyen los dominios de reparación de ADN MutS y el dominio P-loop involucrado en la hidrólisis de nucleótidos de trifosfato.

Interacción de FAN1 y MSH3

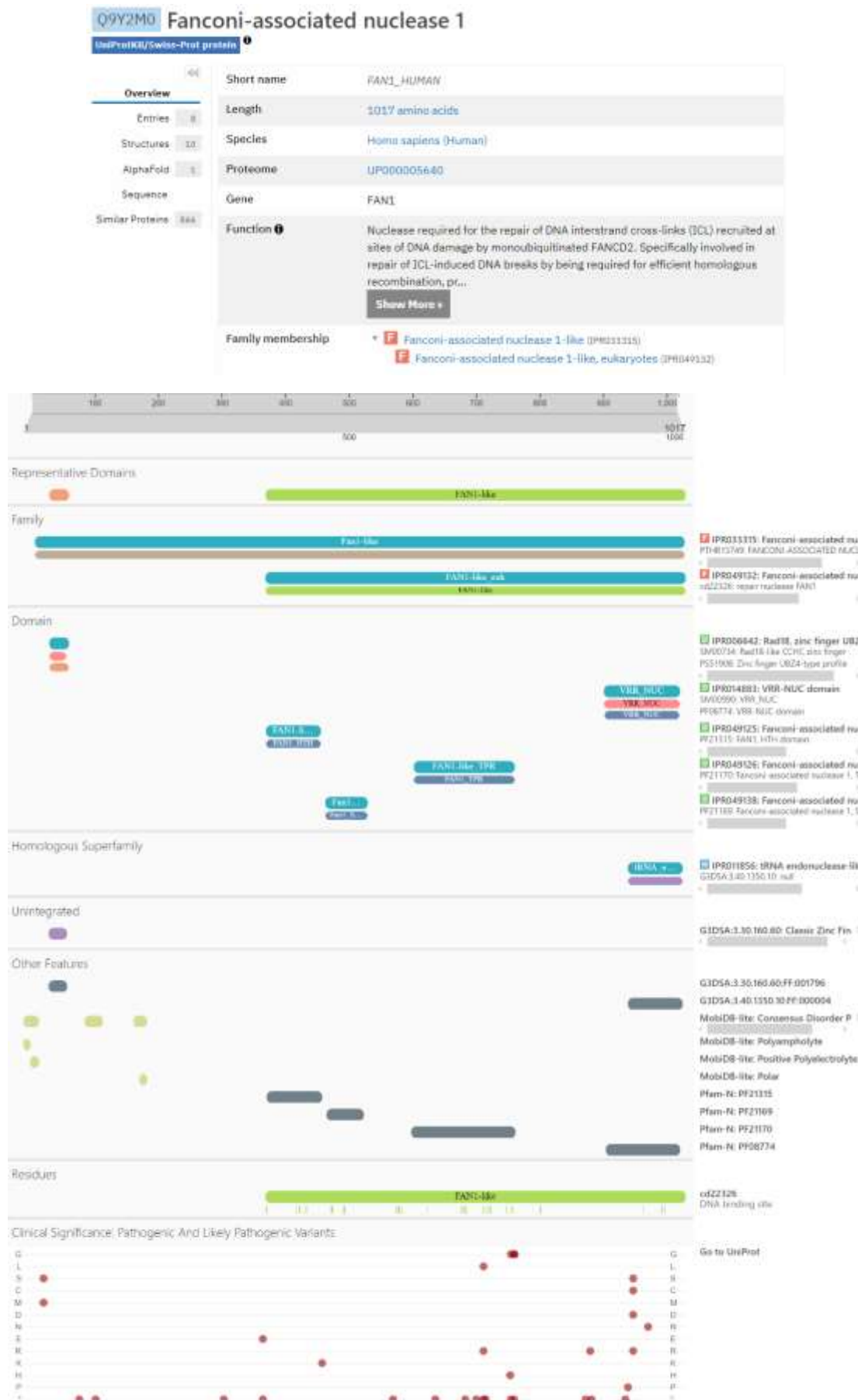
Actualmente no hay evidencia directa en PDBe de estructuras cristalográficas que unan específicamente a FAN1 y MSH3 en un complejo. Sin embargo, ambos están implicados en procesos de reparación del ADN que pueden tener puntos de convergencia en la estabilidad del genoma, especialmente en relación con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington. FAN1 está asociado con la reparación de entrecruzamientos en el ADN, mientras que MSH3 forma parte del sistema de reparación de errores de apareamiento (MMR). Estos mecanismos pueden interactuar indirectamente, dado que ambos contribuyen a la estabilidad genómica y modulan la inestabilidad somática de las repeticiones CAG en la enfermedad de Huntington.

InterPro

Dado que nuestro objetivo es buscar posibles dianas terapéuticas para la enfermedad de Huntington, se realizó una búsqueda en InterPro sobre FAN1 y MSH3 ya que se sabe que ambas proteínas están involucradas en la reparación del ADN, un proceso crítico en la patogénesis de la enfermedad de Huntington. FAN1 (FANCD2/FANCI-Associated Nuclease 1) y MSH3 (MutS Homolog 3) son proteínas que participan en la reparación de errores de emparejamiento y en la respuesta a daños en el ADN, respectivamente. Como se ha mencionado anteriormente, estudios previos sugieren que alteraciones en estas proteínas pueden influir en la expansión de repeticiones CAG, característica de la enfermedad de Huntington (Tabrizi et al., 2022, Goold et al., 2021). Por ello, identificar dominios específicos o interacciones de FAN1 y MSH3 a través de la búsqueda en InterPro podría revelar nuevas dianas terapéuticas al identificar puntos críticos de interacción, el desarrollo de inhibidores específicos, optimizar procesos de edición genética, etc.

FAN1

Con la información de InterPro se conoce lo siguiente sobre FAN1. Esta es una proteína de 1017 aminoácidos, que mantiene la estabilidad genómica, evita el deterioro de los tejidos en varios órganos y pertenece a la familia Fanconi-associated nuclease 1-like (IPR033315). Esta nucleasa es esencial en la reparación de enlaces cruzados entre hebras de ADN, siendo reclutada en los sitios de daño por la monoubiquitinación de FANCD2. Actúa como una exonucleasa 5'-3', que excisa el ADN en los sitios de daño mediante incisiones en las hebras dañadas, ayudando a resolver los enlaces cruzados. También presenta actividad de endonucleasa hacia flaps 5', lo que le permite reconocer y reparar hebras dañadas de manera más eficiente (PubMed:20603015, PubMed:20603016, PubMed:24981866).



Tomado de: <https://www.ebi.ac.uk/interpro/protein/UniProt/Q9Y2M0/>

Dominios Funcionales de FAN1

FAN1 contiene varios dominios funcionales que son cruciales para su actividad en la reparación del ADN:

- Dominio VRR-NUC (IPR014883): Contribuye a la actividad nucleasa que permite la escisión y reparación del ADN.
 - FAN1 es la única proteína eucariota que contiene el dominio VRR-NUC, una característica distintiva que le confiere actividad de endonucleasa 5' flap, específica para la reparación de ADN con enlaces cruzados entre hebras
 - Este dominio pertenece a la superfamilia de nucleasas PD-(D/E)XK, lo que lo asocia con otras enzimas importantes para la reparación del ADN y los sistemas de restricción-modificación.
 - El dominio VRR_NUC permite a FAN1 reconocer estructuras de ADN dañado y realizar incisiones precisas, eliminando hebras dañadas para facilitar la reparación del ADN. Este proceso es esencial en la reparación de los enlaces cruzados entre hebras, un tipo de daño que, si no se repara correctamente, puede causar inestabilidad genómica, característica de enfermedades como la enfermedad de Huntington (Kinch *et al.* 2005; Pennell *et al.*, 2014; Jin *et al.*, 2018; Hespanhol *et al.*, 2022).
- Dominio TPR (IPR049126), Dominio WH (IPR049125) y Dominio SAP (IPR040603): Involucrados en la interacción proteína-ADN, estos dominios facilitan la unión de FAN1 al ADN dañado.
 - El dominio TPR de FAN1 facilita las interacciones interdominio y juega un papel crucial en la dimerización de la proteína, lo que potencia su capacidad para procesar eficazmente el ADN dañado.
 - El dominio TPR es responsable de la estabilidad estructural y la función de FAN1 en la reparación de ADN, contribuyendo a la estabilidad genómica y evitando la degeneración de tejidos en múltiples órganos, como se ha observado en modelos relacionados con la enfermedad de Huntington (Gwon *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2014; Zhao *et al.*, 2014).
 - El dominio winged-helix (WH) de FAN1 está involucrado en la unión al ADN. Su estructura en hélice-hélice-ala (HTH) facilita el reconocimiento y la unión a las estructuras de ADN dañadas.
 - El dominio WH, junto con el dominio SAP asociado, permite que FAN1 se una a regiones de ADN dañado, lo que es esencial para su actividad en la reparación de enlaces cruzados entre hebras (ICLs). Este tipo de reparación es fundamental en la prevención de la inestabilidad genómica. (Wang *et al.*, 2014; Jin *et al.*, 2018)
 - El dominio SAP se encuentra en el extremo N-terminal de FAN1 y es parte del mecanismo de unión al ADN. Su función es crítica para reconocer y unirse a las regiones dañadas del ADN durante la reparación de los enlaces cruzados entre hebras (ICLs).
 - Este dominio está presente principalmente en cordados y juega un papel importante en la capacidad de FAN1 para mantener la estabilidad genómica, actuando junto con otros dominios de FAN1 para reparar el ADN dañado (Zhao *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2014; Yan *et al.*, 2015)

- Zinc finger tipo UBZ4 (IPR006642): Permite a FAN1 interactuar con regiones de ADN monoubiquitinadas, una característica esencial para su reclutamiento en los sitios de daño.
 - Este dominio participa en la unión a ubiquitina, una modificación postraducciona clave en la señalización de la reparación del ADN. Permite a FAN1 ser reclutado a los sitios de daño del ADN que han sido señalizados por la ubiquitinación (Nakajima *et al.*, 2006; Hofmann *et al.*, 2009; Rizzo *et al.*, 2014; Wojtaszek *et al.*, 2014)

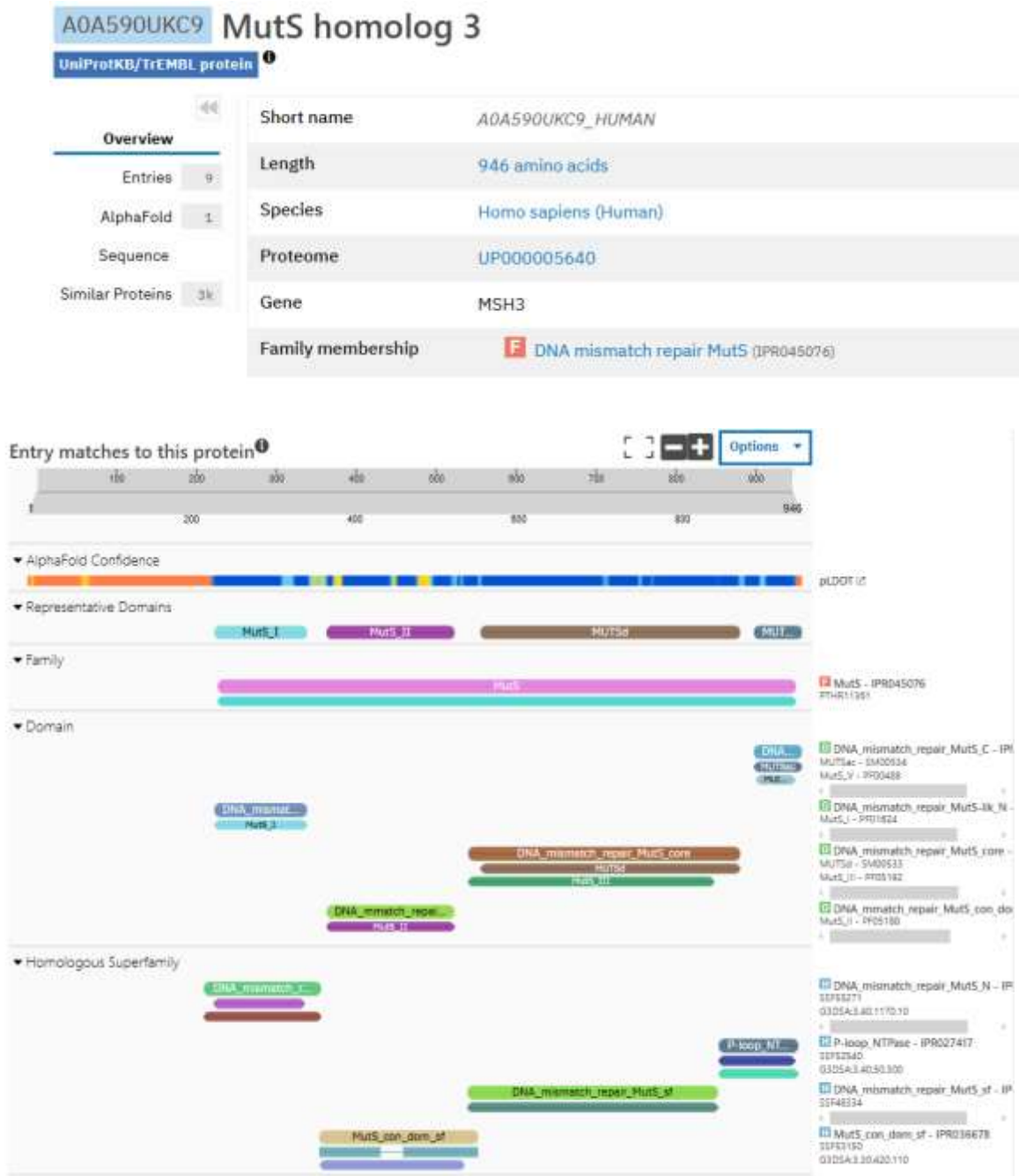
La actividad nucleasa de FAN1, caracterizada por sus dominios (VRR_NUC, TPR, UBZ4, WH y SAP), es crucial para su función en la reparación del ADN dañado, especialmente en estructuras complejas como los flaps 5' y los enlaces cruzados interhebra (ICLs), manteniendo la estabilidad genómica en general. En el contexto de la EH, esta actividad permite a FAN1 corregir errores en las secuencias expandidas de CAG, ayudando a reducir la inestabilidad genómica y la acumulación de repeticiones adicionales.

Lo encontrado con referencia a los dominios de la proteína FAN1 refuerzan su potencial como blanco terapéutico en la enfermedad de Huntington. Los pacientes que muestran expansiones inestables de repeticiones CAG en el gen HTT, podrían beneficiarse del desarrollo de terapias dirigidas a los dominios específicos de FAN1 que reduzcan la tasa de expansión de estas repeticiones, retrasando la edad de aparición y ralentizando la progresión de la enfermedad.

Por otra parte, la gráfica de Pathogenic And Likely Pathogenic Variants muestra puntos que representan variantes patogénicas y posiblemente patogénicas mapeadas a posiciones específicas dentro del dominio o proteína. Estos puntos indican que ciertas posiciones en el dominio tienen variantes conocidas que afectan la función de la proteína, lo cual podría tener un impacto clínico o funcional relevante. Además, la presencia de múltiples variantes en una misma región sugiere que dicha región podría ser funcionalmente importante y sensible a cambios, lo que podría estar relacionado con una mayor severidad en los efectos de las variantes. En la gráfica también se señalan 3 tipos de mutaciones: frameshift (desplazamiento del marco de lectura), suele ser muy grave, ya que este tipo de mutación casi siempre produce una proteína truncada y no funcional; stop gained (se introduce un codón de parada), esta mutación es muy grave especialmente cuando se da en posiciones iniciales o intermedias porque trunca la proteína y la vuelve no funcional; missense (cambio de aminoácido) es menos grave que los anteriores pero el impacto depende del aminoácido específico que se cambia y de su función en la estructura y actividad de la proteína. En resumen, Estas variantes patogénicas en FAN1, si se asocian con pérdida de función, podrían clasificarse como de alta severidad debido a sus efectos en la integridad del genoma. Las células con mutaciones en FAN1 pueden ser más propensas a acumular mutaciones, lo que puede afectar la severidad de enfermedades como la de Huntington dada la función de FAN1 en reparar el ADN.

MSH3

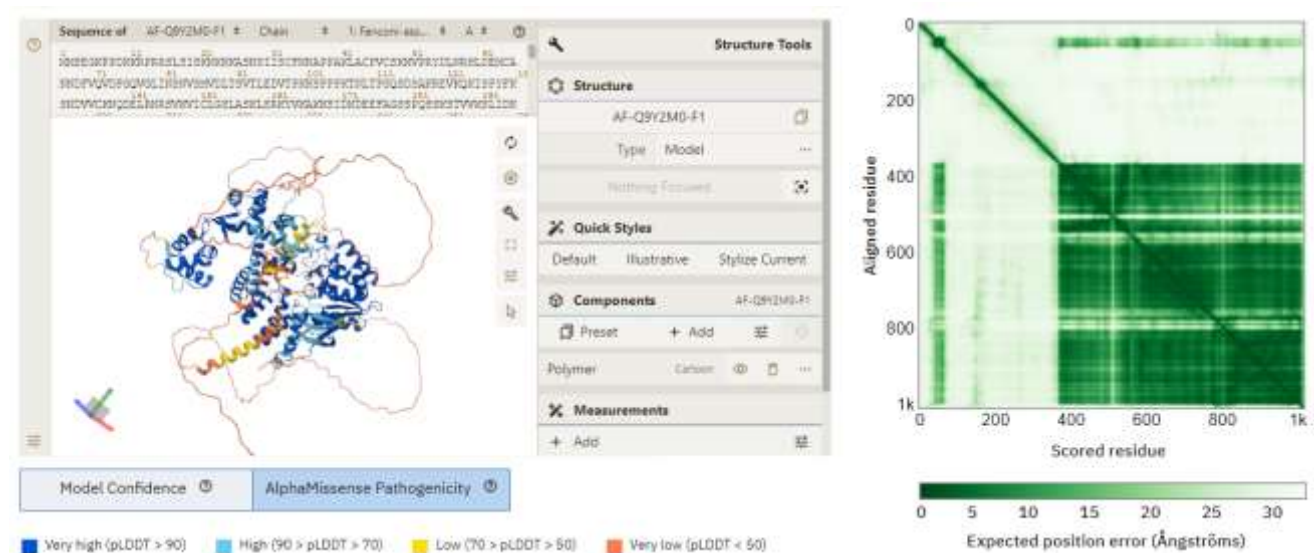
Por otra parte, también se realizó una búsqueda de MSH3 en InterPro, los resultados se muestran a continuación: MSH3 (MutS Homolog 3) presenta un tamaño de 946 aminoácidos, hace parte de la familia de DNA mismatch repair Muts (IPR045076), esta familia está encargada de combatir daños al genoma en reparación de desajustes post-replicaicón del ADN previniendo mutaciones al corregir las bases mal apareadas.



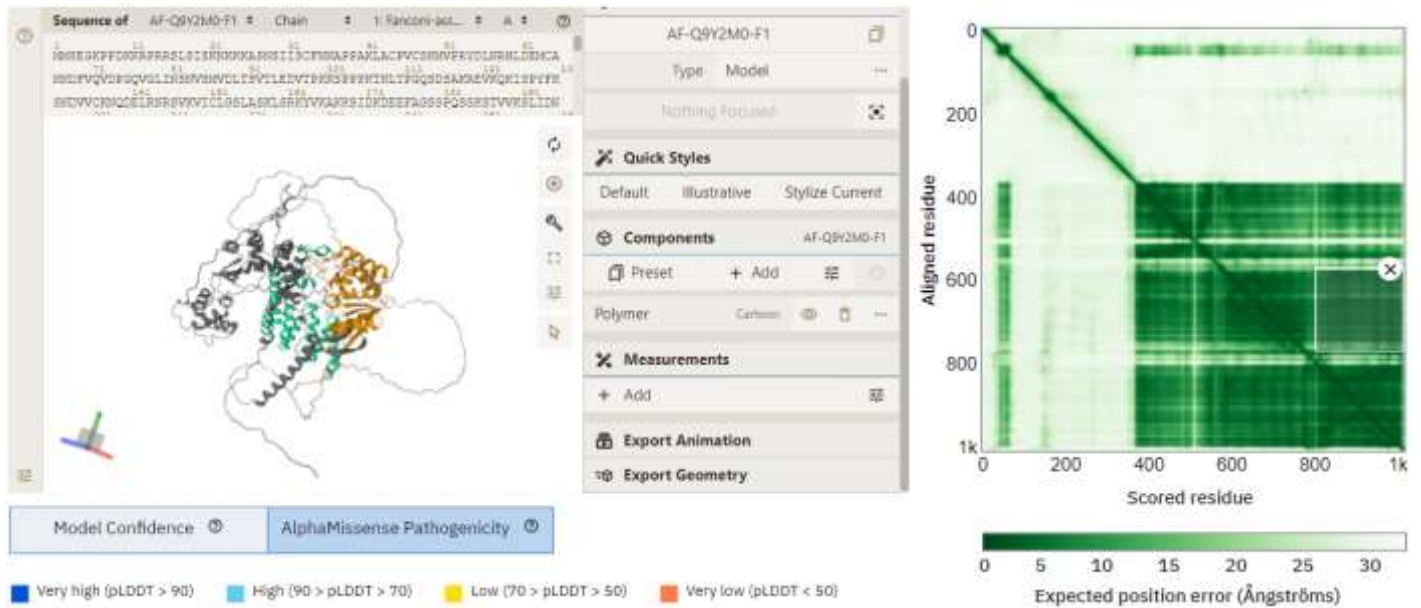
permiten desarrollar terapias innovadoras, como pequeñas moléculas y péptidos, que modifiquen de manera selectiva la función de estos dominios, contribuyendo a un enfoque más efectivo para abordar la enfermedad de Huntington.

AlphaFold

FAN1

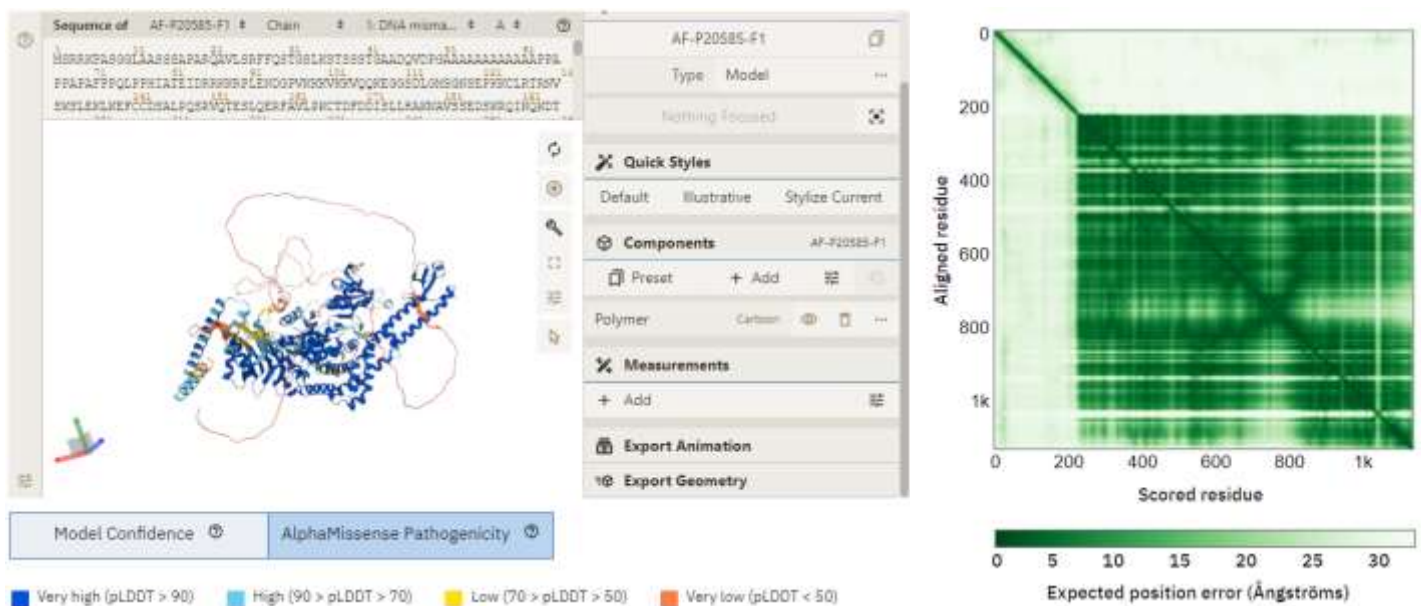


La estructura predicha de FAN1 revela regiones con hélices alfa bien definidas, lo que indica una conformación estructural estable en estas áreas. Las regiones centrales de la proteína muestran alta confianza en la predicción (zonas de color azul oscuro) . Sin embargo, también se identificaron regiones con menor confianza estructural, representadas en amarillo y naranja, que podrían ser más dinámicas o flexibles. Estas áreas podrían estar involucradas en interacciones con otras moléculas, sugiriendo la necesidad de experimentos adicionales para determinar su conformación y funcionalidad exactas. La identificación de estas zonas dinámicas es crucial, ya que pueden desempeñar un papel en el establecimiento de complejos proteicos que afectan la reparación del ADN.



El análisis del heatmap de error de posición anticipado (PAE) refuerza las observaciones anteriores. Las áreas con un valor bajo de error de posición previsto (Å), se corresponden con aquellas regiones que AlphaFold predice con una alta confianza (pLDDT > 90), subrayando la relevancia de estas áreas bien definidas para las interacciones estructurales y funcionales de la proteína.

MSH3

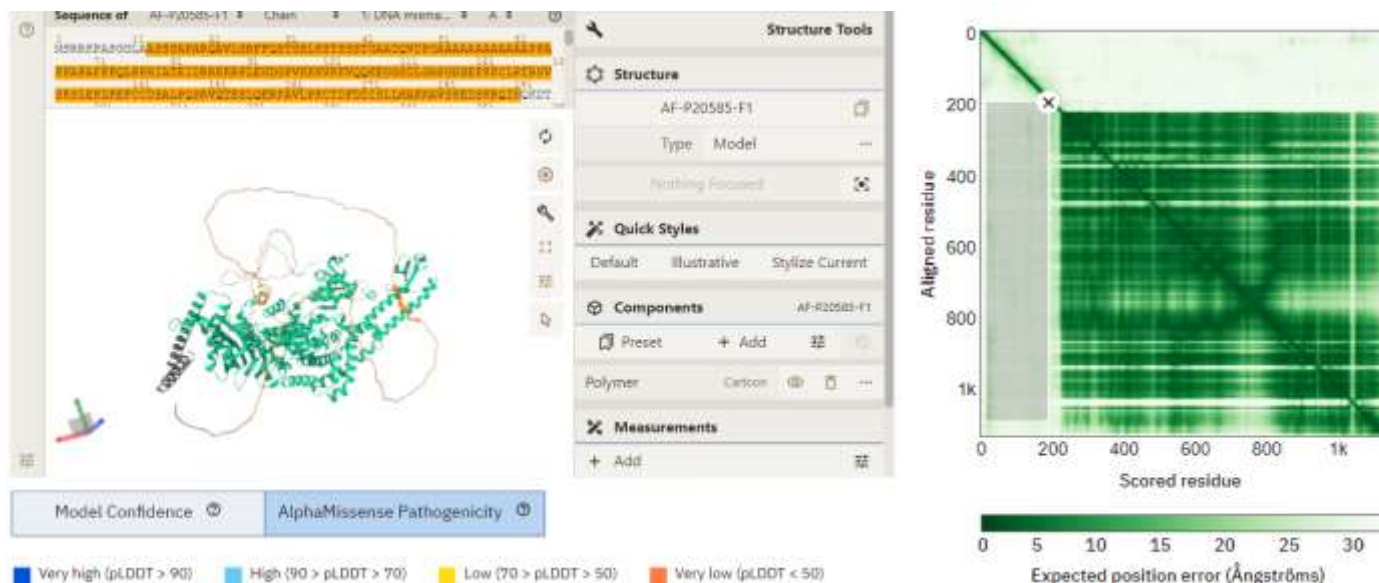


La proteína MSH3, por su parte, presenta láminas beta y hélices alfa con buena resolución en la predicción, indicando que las áreas centrales, especialmente las hélices alfa, están predichas con alta confianza. Al igual que en FAN1, se han identificado regiones con baja confianza en la predicción, lo que sugiere que estas partes de MSH3 podrían estar involucradas en las interacciones que presenta la proteína o que se trata de regiones más difíciles de caracterizar experimentalmente por lo que no hay datos disponibles que la red neuronal pueda tomar para hacer una predicción con una mayor confianza. La determinación de estas regiones que probablemente están asociadas a las dinámicas de la proteína es fundamental para evaluar su rol en la regulación de la actividad del complejo MMR y en la prevención de la expansión de repeticiones, que puede estar implicada en la progresión

de

la

EH.



Al seleccionar la región que se definió en la que el algoritmo tiene dificultades en la predicción de la estructura (primeros ~220 residuos) en el PAE heatmap, por su alto valor de error de posición previsto (Å), se evidencia que coincide con aquellas regiones que presentaron baja confianza (pLDDT < 50) (resaltadas en la estructura y en la secuencia con color naranja claro), lo que sugiere que son áreas donde AlphaFold enfrenta dificultades debido a la falta de datos o por características estructurales complejas de predecir.

La predicción de la estructura de estas proteínas mediante AlphaFold permite identificar posibles sitios de interacción con otras moléculas. Las regiones con alta confianza estructural (como las hélices alfa predichas en azul) son zonas prometedoras para diseñar compuestos que modulen la función de FAN1 y MSH3. En el caso de FAN1, su actividad nucleasa y su interacción con MLH1, que inhibe la expansión de CAG, podrían ser dirigidas específicamente si conocemos los dominios estructurales responsables de estas funciones. Asimismo, las regiones con menor confianza en la predicción (regiones en amarillo y naranja) en ambas proteínas también son relevantes, puesto que es probable que estén involucradas en procesos dinámicos, como interacciones proteína-proteína o con otros componentes del complejo de reparación del ADN. En el caso de MSH3, estas zonas podrían estar implicadas en la formación del complejo MMR, que promueve la expansión de las repeticiones CAG.

En el caso de FAN1, se podrían diseñar compuestos que aumenten su actividad nucleasa para prevenir la expansión de repeticiones CAG, mientras que por el contrario, se pueden desarrollar moléculas que inhiban MSH3 para limitar la formación del complejo de reparación de desajustes (MMR).

Entrega 6

Reactome

HTT:

reactome

About - Content - Docs - Tools - Community - Download

e.g. OHSB1, HTN1, signaling by EGFR, glucose, GO:0043203

Go!

● HTT [nucleoplasm]

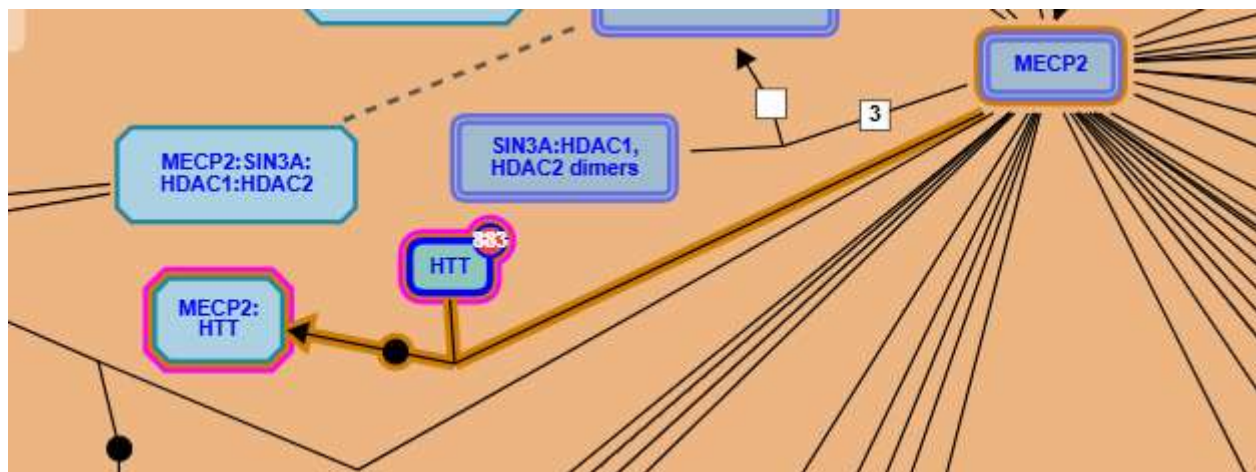
Stable Identifier	R-HSA-0023590
Type	Protein [EntityWithAccessionedSequence]
Species	Homo sapiens
Compartment	nucleoplasm
Synonyms	Huntingtin

Locations in the PathwayBrowser

Gene expression (Transcription) (Homo sapiens) Expand All

External Reference Information

External Reference	UniProt:P42858 HTT			
Gene Names	HTT, HD, IT15			
Chain	chain:1-3142, chain:551-584			
Reference Genes	BiGPS Gene:3064 HTT ENSEMBL:ENSG00000197386 ... Monarch:3064 HTT	COSMIC (genes):HTT HTT ENSEMBL_homo_sapiens_GEN... NCBI Gene:3064 HTT	CTD Gene:3064 HTT HGNC:4851 HTT OMIM:613064 HTT	dbSNP Gene:3064 HTT KEGG Gene (Homo sapiens):30... UCSC:P42858 HTT
Reference Transcript	RefSeq:NM_002111.8 HTT			
Other Identifiers	11719967_at 202389_s_at 2715822 2715828 2715833 2715843	11719968_at 202390_PM_s_at 2715823 2715829 2715838 2715846	16964316 202390_s_at 2715824 2715830 2715839 2715849	202389_PM_s_at 2715821 2715827 2715832 2715841 2715850



La proteína HTT, también conocida como huntingtina, es un producto del gen HTT, y se localiza principalmente en el nucleoplasma. Esta proteína juega un papel fundamental en diversos procesos celulares, especialmente en el sistema nervioso. La huntingtina es crucial en la regulación de funciones neuronales, y su mutación está asociada con la enfermedad de Huntington, un trastorno neurodegenerativo grave. La huntingtina normal contribuye al desarrollo y mantenimiento del sistema nervioso, pero su versión mutada presenta una expansión en la repetición de la secuencia de tripletes CAG, lo que provoca una ganancia de función tóxica que conduce a la neurodegeneración.

HTT forma parte de varias rutas metabólicas y de señalización, y participa en complejos específicos que regulan funciones esenciales. Un ejemplo destacado es su asociación con la proteína MECP2 en el nucleoplasma, donde puede influir en la transcripción de genes específicos en el sistema nervioso. Entre otras interacciones significativas, se encuentra OPTN (optineurina), una proteína clave en el tráfico de vesículas y la respuesta a estrés celular. La interacción entre HTT y OPTN tiene una alta confianza (0.824), lo que sugiere una colaboración funcional relevante. Otras proteínas como HIP1 y SQSTM1 (p62) también interactúan con HTT, participando en procesos como la autofagia y el mantenimiento del citoesqueleto.

La estructura de HTT ha sido estudiada a nivel atómico y está disponible en el banco de datos de proteínas (PDB) bajo identificadores como 8W15, 7DXJ, 4FE8, y 6RMH. Estos modelos proporcionan una visión detallada de su configuración tridimensional, lo cual es esencial para entender sus interacciones con otras moléculas y el efecto de las mutaciones en su estructura y función. Estas estructuras ayudan a los investigadores a visualizar cómo cambios específicos en la secuencia pueden llevar a conformaciones aberrantes y a la pérdida de funcionalidad en las neuronas afectadas.

La huntingtina desempeña funciones importantes en el transporte vesicular, la regulación de la apoptosis y el mantenimiento estructural del citoesqueleto. Sin embargo, su mutación, particularmente la expansión de tripletes CAG, es la causa primaria de la enfermedad de Huntington. Esta mutación resulta en una proteína que se acumula en el núcleo de las neuronas, llevando a la disfunción neuronal progresiva. Los pacientes con esta enfermedad experimentan síntomas motores y cognitivos debilitantes, que empeoran con el tiempo.

Identificadores y Recursos de HTT:

- **UniProt:** P42858
- **Ensembl:** ENSG00000197386
- **RefSeq:** NP_002102.4
- **PDB:** Entre sus estructuras disponibles en el Banco de Datos de Proteínas (PDB), destacan los modelos 2LD0, 3LRH, 4FE8, 6RMH y 8W15, que proporcionan una visión de su conformación tridimensional y facilitan estudios de interacción molecular

En Reactome, la conexión entre HTT y MECP2 en el nucleoplasma sugiere que estas dos proteínas pueden colaborar o estar implicadas en rutas comunes de regulación génica o en la respuesta a estímulos neuronales. Esta interacción podría deberse a que ambas proteínas participan en la modulación de la expresión génica en el sistema nervioso, aunque su mecanismo exacto aún no está completamente definido.

Dado que MECP2 es un regulador de la cromatina y HTT está involucrada en la regulación de la expresión génica, su interacción podría ser relevante en la modulación de genes necesarios para el mantenimiento y la plasticidad neuronal.

HTT y MECP2 tienen roles significativos en el desarrollo neuronal, y una interacción entre ambas podría ser esencial para mantener la estabilidad de funciones neuronales a través de la regulación de la expresión de genes neuronales específicos.

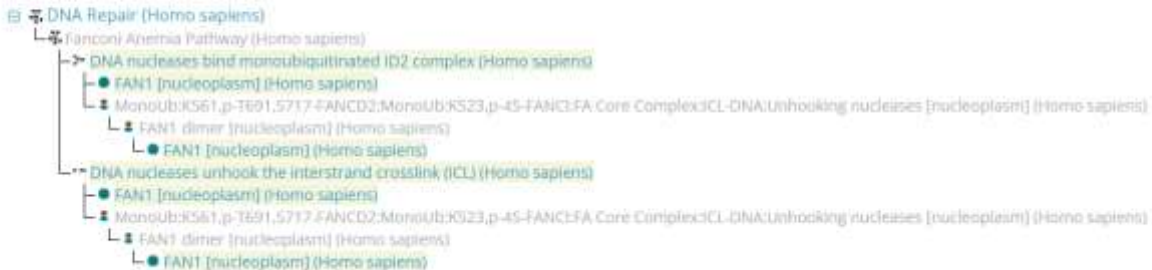
Existen estudios estructurales que sugieren que HTT podría influir en la funcionalidad de otras proteínas al servir de andamio o punto de unión para complejos multiproteicos en el núcleo. Por su parte, MECP2 tiene sitios de unión específicos en el ADN metilado y en ciertas proteínas, lo cual le permite modular la accesibilidad de factores de transcripción. La interacción entre ambas proteínas en el nucleoplasma podría ser indirecta, mediada por otros factores de transcripción o elementos de la cromatina.

Interacción entre HTT y MECP2

FAN1 [nucleoplasm]

Stable Identifier	R-HSA-6785736
Type	Protein [EntityWithAccessionedSequence]
Species	Homo sapiens
Compartment	nucleoplasm
Synonyms	Fanconi-associated nuclease 1, KIAA1018, MTMR15, FANCD2/FANCI-associated nuclease 1

Locations in the PathwayBrowser

[Expand All](#)


La proteína **FAN1 (Fanconi-associated nuclease 1)**, es una endonucleasa asociada con la vía de reparación del ADN del sistema Fanconi. Reactome proporciona una serie de detalles sobre esta proteína, sus identificadores externos, su localización celular, y su relación con otros organismos a través de ortólogos inferidos computacionalmente.

FAN1 es identificada en Reactome bajo varios sinónimos, que incluyen:

Fanconi-associated nuclease 1
KIAA1018 y MTMR15
FANCD2/FANCI-associated nuclease 1

La existencia de varios nombres subraya la relevancia de FAN1 en estudios de reparación de ADN y facilita su identificación en distintos proyectos de investigación que pueden utilizar nomenclaturas diversas.

Identificadores externos en Reactome:

Reactome incluye varios identificadores externos para FAN1, lo que permite el acceso a información adicional en otras plataformas sin salir de Reactome. Estos identificadores incluyen:

- **UniProt (Q9Y2M0):** Permite acceder a detalles sobre la secuencia y características funcionales de FAN1.
- **Ensembl:** Se listan múltiples identificadores de Ensembl (e.g., ENSG00000198690, ENSG00000276787) que representan diferentes transcritos de FAN1. Esto indica que FAN1 podría tener varias isoformas proteicas derivadas de diferentes variantes de procesamiento alternativo.
- **GeneCards (Q9Y2M0):** Acceso a un perfil genético detallado de FAN1.
- **HPA (ENSG00000198690-FAN1):** Enlace a la base de datos Human Protein Atlas, que detalla la expresión y localización de FAN1 en diferentes tejidos.
- **PDB (4REA, 4REB, etc.):** Identificadores de la base de datos Protein Data Bank que permiten la visualización de estructuras tridimensionales de FAN1. Esto es relevante para estudiar su configuración espacial y sus interacciones moleculares en la reparación de ADN.

- **RefSeq:** Se listan secuencias de referencia de FAN1 (e.g., NP_001139566.1, NP_055782.3), representando isoformas documentadas de la proteína.

Localización Celular

Según Reactome, **FAN1 está localizada en el nucleoplasma**, la región líquida dentro del núcleo celular. Esta ubicación es coherente con su función en la reparación de ADN, ya que el nucleoplasma es el sitio donde se encuentran y se procesan las hebras de ADN durante la replicación y reparación.

La ubicación en el nucleoplasma indica que FAN1 tiene un rol directo en el mantenimiento de la integridad del genoma, especialmente en procesos que requieren acceso a la doble hélice de ADN, como la corrección de roturas de doble cadena y otros daños en el ADN. Esta localización es crítica para su función en la estabilización genómica y la prevención de anomalías genéticas.

<https://reactome.org/content/detail/R-HSA-6785736>

MSH3

MSH3 forma un heterodímero con MSH2, conocido como complejo MutSbeta, que se encarga de reconocer bucles de inserción/eliminación de dos o más nucleótidos en el ADN. Este proceso es crítico para mantener la fidelidad genómica al corregir errores de emparejamiento generados durante la replicación y recombinación del ADN.

La relevancia clínica de la reparación de ADN es especialmente notable en el campo de la oncología. Deficiencias en MSH3, causadas por mutaciones o alteraciones genéticas, se asocian con una susceptibilidad aumentada al cáncer, particularmente al cáncer de endometrio. La acumulación de errores de replicación sin corregir debido a un sistema MMR defectuoso permite que las células cancerosas prosperen y se multipliquen sin control. Además, la proteína MSH3 contiene una secuencia de repetición en tándem en el primer exón, un polimorfismo que podría influir en su actividad funcional y su capacidad para llevar a cabo la reparación de errores de emparejamiento.

Reactome muestra como MutSbeta tiene una relación que se puede observar como una especie de bucles de inserción o eliminación en el ADN, una señal común de errores que pueden provocar mutaciones si no se corrigen. Cuando MutSbeta detecta uno de estos bucles, activa una serie de interacciones bioquímicas que permiten el reemplazo de los segmentos defectuosos del ADN. Esta activación incluye el intercambio de ADP por ATP, lo que permite que el complejo se mueva a lo largo de la cadena de ADN y coordine con otras proteínas del sistema de reparación, como PCNA, MLH1 y EXO1, para completar la excisión de la hebra defectuosa. A continuación, la polimerasa delta sintetiza una nueva hebra de ADN en el sitio dañado, asegurando que la información genética se restaure a su estado correcto. Este proceso es esencial para evitar la acumulación de mutaciones, que podrían resultar en cáncer y otras enfermedades genéticas.

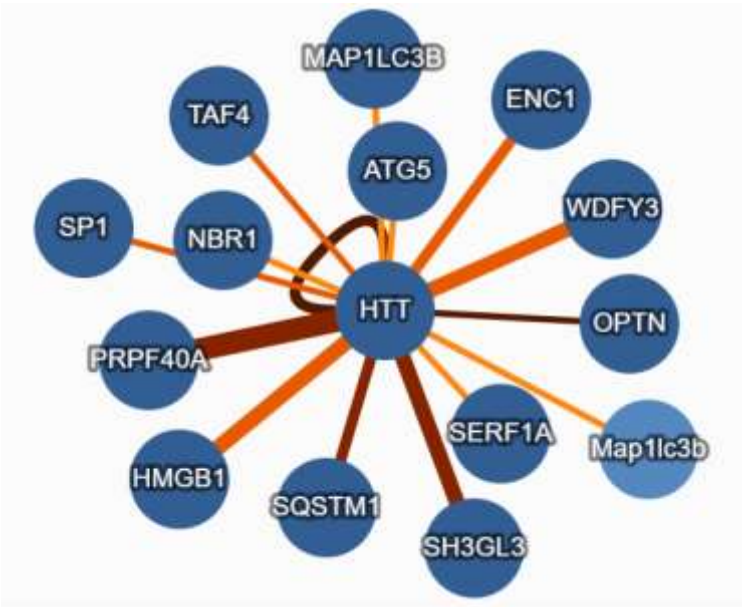
IntAct

En esta sección se explorarán las interacciones de HTT con proteínas como FAN1, MSH3 y HAP40, relacionadas con la estabilidad genética y la reparación del ADN. A través de IntAct, se identificarán interacciones relevantes para la expansión de repeticiones CAG y la agregación proteica, con el fin de identificar posibles intervenciones terapéuticas y profundizar en los mecanismos patológicos de la enfermedad.

Utilizando el número de acceso P42858 “huntingtin” se obtiene más de 6991 resultados, se aplicaron los filtros descritos en la siguiente tabla.

Categoría	Filtros Seleccionados	Descripción
Especies Interactoras	Homo sapiens (9606)	Foco en interacciones en humanos, esenciales para relevancia clínica en enfermedad de Huntington.
Tipo de Interactor	Proteína	Solo interacciones proteína-proteína para profundizar en mecanismos moleculares.
Tipo de Interacción	Colocalización, Interacción directa, Asociación física	Para identificar interacciones clave en el contexto de agregación y toxicidad de HTT.
Método de Detección de Interacción	Microscopía confocal, RMN, 2 híbridos, Agregación	Técnicas diversas para confirmar interacciones y observar agregaciones específicas de HTT.
Organismo Huésped	In vitro, Célula HeLa, Célula SH-SY5Y, En vivo	Modelos celulares y en vivo que reflejan la fisiopatología humana de la enfermedad de Huntington.

Tabla de filtros aplicados para buscar interacciones de la proteína HTT en estudios sobre la enfermedad de Huntington. Los filtros incluyen especie, tipo de interacción, métodos de detección y modelos experimentales.



Red de interacciones de la proteína HTT, donde se destacan sus conexiones con proteínas como OPTN, SQSTM1 y TAF4, relacionadas con procesos de autofagia y degradación proteica. Los enlaces varían en grosor y color según el nivel de evidencia, subrayando la centralidad de HTT en rutas críticas para la enfermedad de Huntington.

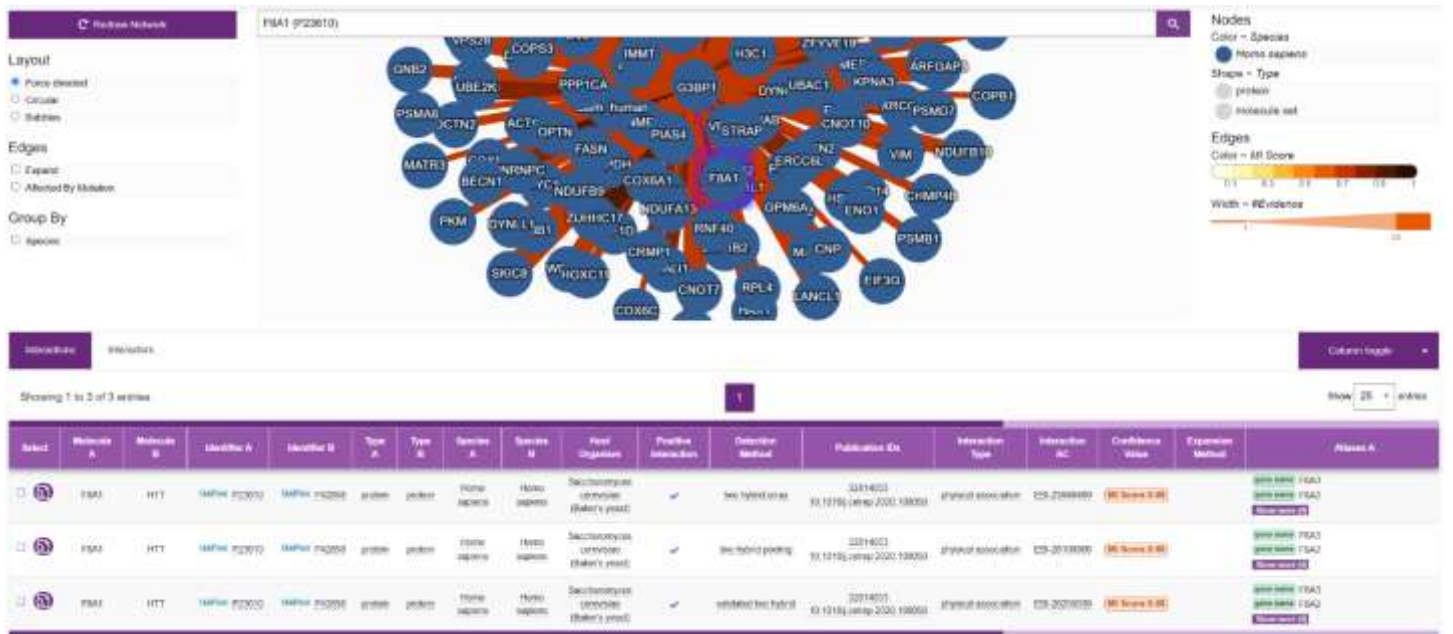
OPTN (Optineurina): Esta proteína, involucrada en el tráfico vesicular y la autofagia, desempeña un papel crucial en la regulación de la autofagia selectiva, proceso mediante el cual se eliminan proteínas mal plegadas y agregados proteicos tóxicos. La interacción entre OPTN y mHTT facilita la eliminación de estos agregados, ayudando a mantener la homeostasis celular y a reducir la acumulación de proteínas tóxicas en las neuronas, lo que es vital para mitigar los efectos degenerativos de la enfermedad de Huntington (Kaltenbach et al., 2007).

SQSTM1 (p62/sequestosoma-1): Actúa como un receptor de autofagia selectiva, mediando la degradación de proteínas ubiquitinadas y agregados proteicos. En la enfermedad de Huntington, SQSTM1 se une a mHTT, promoviendo su degradación a través de la autofagia y ayudando a formar cuerpos de inclusión que encapsulan proteínas mal plegadas. Este proceso contribuye a reducir la toxicidad celular y proteger las neuronas afectadas, mostrando el papel esencial de SQSTM1 en la patogénesis de la enfermedad (Kaltenbach et al., 2007).

TAF4 (Factor Asociado a TBP 4): Como componente del complejo TFIID, TAF4 participa en la regulación de la expresión génica. En modelos de enfermedad de Huntington, mHTT interfiere con el complejo CREB/TAF4, afectando negativamente la transcripción de PGC-1 α , un coactivador esencial en el metabolismo energético y la biogénesis mitocondrial. Esta disrupción exacerba la disfunción mitocondrial observada en la enfermedad, sugiriendo que TAF4 podría ser un objetivo relevante para la intervención terapéutica (Chaturvedi et al., 2012).

Relación de HTT con FAN1, MSH3 y HAP40 en IntAct

Para esta búsqueda en IntAct, se aplicó un filtro de puntaje MI superior a 6.7 para identificar interacciones de la proteína huntingtina (HTT) con FAN1, MSH3 y HAP40. Los resultados revelaron una interacción directa entre HTT y HAP40, con un puntaje MI de 7.0, lo cual era de esperar, ya que HAP40 estabiliza la conformación de HTT e influye en su función, siendo esta interacción relevante en la patogénesis de la enfermedad de Huntington. En cuanto a FAN1 y MSH3, no se encontraron interacciones directas con un puntaje MI superior a 6.7.

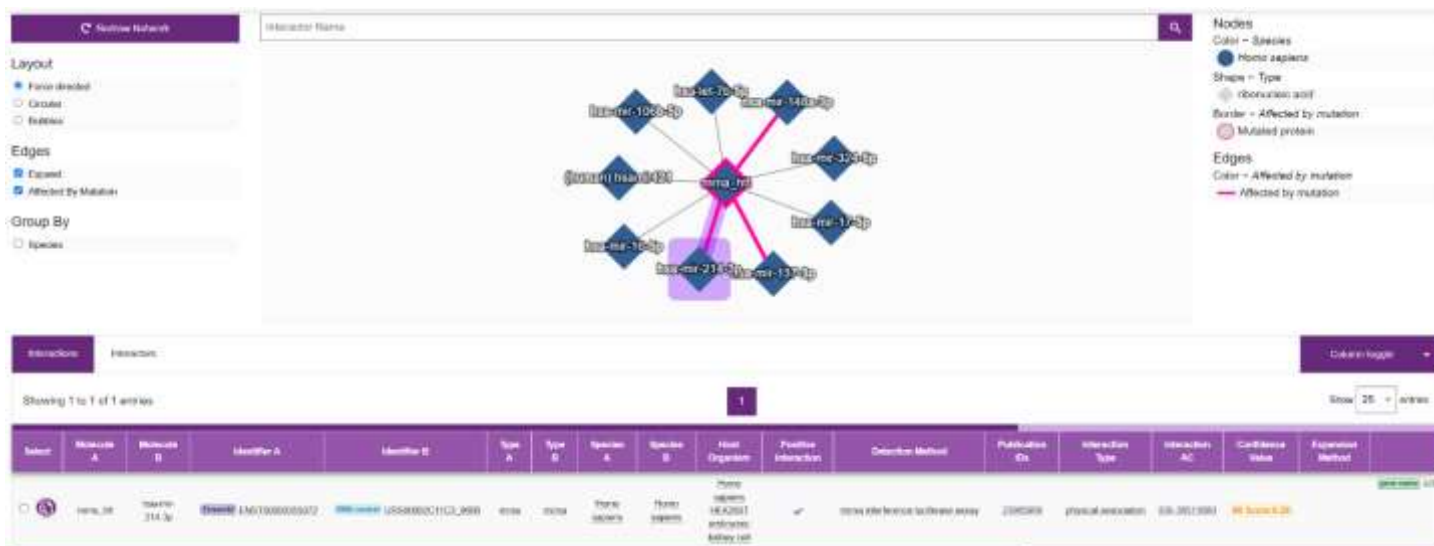


Red de interacciones de la proteína F8A1 (HAP40) con HTT (huntingtina), mostrando conexiones significativas en la base de datos IntAct. La visualización indica que F8A1 interactúa con HTT mediante métodos de detección como "two hybrid array" y "two hybrid pooling" en *Saccharomyces cerevisiae*, con un puntaje MI de 0.68.

El mRNA de huntingtina (ENST00000355072)

Quick Search Batch Search Advanced Search					
P42858					
Interactors (2 found)					
EBI-466029	HTT (P42858)	"Huntingtin"	Homo sapiens	protein	6991 interactions
EBI-36513521	mrna_htt (ENST00000355072)	"huntingtin mRNA"	Homo sapiens	mrna	9 interactions

Resultado de búsqueda en IntAct para el identificador P42858 (huntingtina, HTT) en Homo sapiens, mostrando dos interactores: la proteína huntingtina (con 6,991 interacciones registradas) y el mRNA de huntingtina (ENST00000355072) con 9 interacciones. La información clasifica a HTT como "proteína" y a su mRNA como "mrna".



Red de interacciones del mRNA de huntingtina (mRNA_htt) con varios microRNAs (miRNAs) en Homo sapiens, incluyendo hsa-mir-137, hsa-mir-214 y hsa-mir-148a-3p. Estas interacciones, indicadas en rosa para aquellas afectadas por mutación, muestran la regulación post-transcripcional del mRNA de HTT. Según el estudio, estos miRNAs pueden reducir los niveles de mRNA y proteína de HTT (Kozłowska, Krzyżosiak, & Koscianska, 2013).

Ontologies



Search results for: "huntington's disease"

Showing 10 from a total of 380

Type: ☐ Class (380)

Ontology:

☐ ADD (1) ☐ ARG (1) ☐ BAD (1) ☐ BTO (2) ☐ CHEBI (1)

Search results for: "huntington's disease"

Previous 1 2 ... 18 Next

Juvenile onset Huntington's disease (disorder) **SNOMED:230299004**

<http://snomed.info/id/230299004>

Ontology: **SNOMED**

Late onset Huntington's disease (disorder) **SNOMED:230300007**

<http://snomed.info/id/230300007>

Ontology: **SNOMED**

Akinetic-rigid form of Huntington's disease (disorder) **SNOMED:230301006**

<http://snomed.info/id/230301006>

Ontology: **SNOMED**

☒ Exact match
 ☐ Include obsolete terms
 ☐ Include imported terms

Showing 3 from a total of 3

Type

☐ Class (3)

Ontology

☐ DOID (1)
 ☐ MONDO (1)
 ☐ NCIT (1)

Search results for: Huntington's disease

Show

10

Previous

1

 Next

Huntington's disease
DOID:12958

http://purl.obolibrary.org/obo/DOID_12958

A neurodegenerative disease that has_material_basis_in autosomal dominant inheritance and is characterized by unwanted choreatic movements, behavioral and psychiatric disturbances and dementia and has_material_basis_in expansion of CAG triplet repeats (glutamine) resulting in neuron degeneration affecting muscle coordination, cognitive abilities.

Ontology: DOID

Also appears in: ADO SAO

Huntington disease
MONDO:0007738

http://purl.obolibrary.org/obo/MONDO_0007738

Huntington disease (HD) is a rare neurodegenerative disorder of the central nervous system characterized by unwanted choreatic movements, behavioral

Al hacer una búsqueda exacta sobre Hintington’s disease, se obtuvieron 3 resultados, una ontología DOID, una MONDO y una NCIT. Estas son herramientas que clasifican y organizan enfermedades, cada una con su propio enfoque, contenido, y propósitos. A continuación, se muestra la información presentada por cada una:

DOID

Ontologies - DOID - Classes - DOID:12958 Copy

GB

en

Huntington's disease

http://purl.obolibrary.org/obo/DOID_12958
 Copy

A neurodegenerative disease that has_material_basis_in autosomal dominant inheritance and is characterized by unwanted choreatic movements, behavioral and psychiatric disturbances and dementia and has_material_basis_in expansion of CAG triplet repeats (glutamine) resulting in neuron degeneration affecting muscle coordination, cognitive abilities.

Also appears in: ADO SAO

Synonym: HD Huntington disease Huntington's chorea

☐ Exact match
 ☐ Include obsolete terms
 ☒ Include imported terms

Tree

Graph

disease (11683)

disease of anatomical entity (3020)

nervous system disease (3038)

central nervous system disease (1308)

neurodegenerative disease (317)

Huntington's disease

Preferred roots

All classes

Show counts

Show obsolete terms

Show all siblings

Class Information

has_dbxref

GARD:6677

ICD10CM:G30

ICD9CM:333.4

KEGG:05016

MESH:D006816

MeSH:D006816

NCT:002342

SNOMEDCT_US_2023_03_01:58756001

UMLS_CUI:C0020179

has_obo_namespace

disease_ontology

in_subset

DO_FlyBase_dlm

NCItHesaurus

DO_rare_dlm

Class Relations

Subclass of

neurodegenerative disease

Para DOID la clasificación se basa en condiciones según características clínicas y genéticas. En el árbol de clasificación vemos como su jerarquía incluye desde enfermedades en general (disease con 11683 resultados) y va enfocando más las búsquedas hasta llegar a Huntington disease con la subclase neurodegenerative disease (317). Los resultados también aparecen en ADO y BAO y las palabras sinónimas son: HD, Huntington disease y Huntington's chorea.

MONDO

Ontologies

MONDO

Classes

MONDO:0007739

Copy

GA 60 V

DOI

Huntington disease

<http://url.bioontology.org/obo/mondo:0007739>

Copy

Huntington disease (HD) is a rare neurodegenerative disorder of the central nervous system characterized by unwanted choreatic movements, behavioral and psychiatric disturbances and dementia.

Also appears in

PRIDE

CPONT

EFO

ORA

Synonym

HD

Huntington chorea

Huntington disease

Huntington's chorea

Huntington's Disease

Huntington's disease

Search MONDO...

Search

Exact match

Include obsolete terms

Include imported terms

Tree

Graph

disease (25,299)

human disease (22,646)

hereditary disease (11,301)

hereditary neurological disease (3328)

inherited neurodegenerative disorder (710)

Huntington disease and related disorders (26)

Huntington disease (2)

nervous system disorder (6824)

central nervous system disorder (2854)

neurodegenerative disease (799)

inherited neurodegenerative disorder (710)

Huntington disease and related disorders (26)

Huntington disease (2)

hereditary neurological disease (3328)

inherited neurodegenerative disorder (710)

Huntington disease and related disorders (26)

Huntington disease (2)

movement disorder (401)

Huntington disease (2)

Preferred roots

All classes

Show counts

Show obsolete terms

Show all siblings

Class Information

curated content resource

<https://research.clinicalgenome.org/kb/conditions/MONDO:000773>

has close match

<http://identifiers.org/meddra/10070668>

has exact match

<http://identifiers.org/medgen/5654>
<http://identifiers.org/mesh/D006816>
<http://identifiers.org/sncweck/58756001>
<http://linkedlifedata.com/resource/umls/id/C0020179>
<http://pubt.abolibrary.org/obaq/moceds/sources/icd11foundation/2.132180242>
[Huntington's Disease **ICD11**](#)
[Huntington's disease **DOID**](#)
[Huntington disease **ORDO**](#)
<https://omim.org/entry/143100>

has_dbxref

[Huntington's disease **DOID**](#)
[GARD:6677](#)
[icd11.foundation:2132180242](#)
[ICD9:333.4](#)
[MedDRA:10070668](#)
[MEDGEN:5654](#)
[MESH:D006816](#)

[NORD:1256](#)
[OMIM:143100](#)
[Orphanet:399](#)
[SCTID:58756001](#)
[UMLS:C0020179](#)

in_subset

[rare](#)
[nord_rare](#)
[ordo_disorder](#)
[orphanet_rare](#)
[cldgen](#)
[otie](#)
[genit_rare](#)

Class Relations

Subclass of

[Huntington disease and related disorders](#)
[movement disorder](#)
[has material basis in germline mutation in **BD** **some** HTT](#)
[disease has feature **BD** **some** Oculomotor apraxia **HP**](#)
[disease has feature **BD** **some** dementia](#)
[disease has feature **BD** **some** Oculomotor apraxia **HP**](#)
[disease has feature **BD** **some** dementia](#)
[has material basis in germline mutation in **BD** **some** HTT](#)

Related from

[disease shares features of](#)
[Westphal disease](#)

Para MONDO es una ontología unificada que integra varias fuentes y varios sistemas de clasificación de enfermedades generando referencias estandarizadas. En este caso vemos que Huntington disease lo clasifica en diferentes subclases: hereditary disease, nervous system disorder, hereditary neurological disease y movement disorder. MONDO también nos muestra los sinónimos HD, Huntington chorea, Huntington disease, Huntington's chorea, Huntington's Disease y Huntington's disease. Los resultados también se encuentran en PRIDE, CPONT, EFO y OBA. Adicionalmente, MONDO nos indica que la enfermedad de Huntington comparte algunas características clínicas o sintomatológicas con otra condición, que en este caso es la "Westphal disease". La enfermedad de Westphal es una variante de la enfermedad de Huntington que se caracteriza por un síndrome hipocinético rígido y que se asocia con un inicio juvenil de la enfermedad (Töpper et al., 1998). Sobre esta variante se hizo búsquedas en el EuroPMC y ENA sin obtener resultados importantes. Solo se encuentra en OLS.

Westphal disease

http://purl.obolibrary.org/obo/MONDO_0042900 Copy

Synonym HD- Westphal variant Westphal disease Westphal variant of Huntington's disease

Search MONDO...

Search

☐ Exact match ☐ Include obsolete terms ☒ Include imported terms

Class Information

excluded subClassOf

familial periodic paralysis ⓘ

has exact match

- <http://identifiers.org/medgen/224821>
- <http://identifiers.org/mesh/C536694>
- <http://identifiers.org/snomedct/182747006>
- <http://linkedlifedata.com/resource/umls/id/C1279186>

has dbxref

- GARD:5557 ⓘ
- GTR:AN0099345 ⓘ
- GTR:AN0099344 ⓘ
- GTR:AN0099343 ⓘ
- MEDGEN:224821 ⓘ
- MESH:C536694 ⓘ
- SCID:182747006 ⓘ
- UMLS:C1279186 ⓘ

in_subset

- gardi_rare* ⓘ
- rare*

term tracker item


<https://github.com/monarch-initiative/mondo/issues/6006>

Class Relations

Subclass of

- Huntington disease ⓘ
- disease shares features of *some* Huntington disease

Con reporte de un par de estudios clínicos presentes en el NCBI


National Library of Medicine
 National Center for Biotechnology Information

[Log in](#)

MedGen:

[Limits](#) [Advanced](#) [Help](#)

Full Report ▾

Westphal disease
 MedGen UID: 224821 • Concept ID: C1279186 • Disease or Syndrome
Synonyms: HD- Westphal variant, Westphal variant of Huntington's disease
Monarch Initiative: MONDO:0042960

Term Hierarchy

GTR MeSH

Clinical test, Research test, OMIM, GeneReviews, ClinVar

Huntington disease
 Juvenile Huntington disease
 Westphal disease

Recent clinical studies

Diagnosis
[Perinatal care in a patient with diagnosed Westphal's disease.](#)
 Szyszkowski M, Pruski D, Banach P, Przybylski M
 Ginekol Pol 2019;90(3):177. doi: 10.5603/GP.2019.0031. PMID: 30950009
 See all (1)

Therapy
[Perinatal care in a patient with diagnosed Westphal's disease.](#)
 Szyszkowski M, Pruski D, Banach P, Przybylski M

Send to ▾

Table of contents
 Term Hierarchy
 Recent clinical studies
 Genetic Testing Registry
 Sequence analysis of select exons (1)
 See all (1)
 Clinical resources
 ClinicalTrials.gov
 Practice guidelines
 Bookshelf
 Consumer resources
 Genetic Alliance
 MedlinePlus
 NCATS Office of Rare Diseases Research (GARD)

Go to:

NCIT

Ontologies • **NCIT** • Classes • **NCIT:C02342** 





GO ON ▾



Huntington's Disease

 http://purl.obolibrary.org/obo/NCIT_C02342 

A progressive hereditary neurodegenerative disorder inherited in an autosomal dominant fashion. Symptoms may appear at any age and include uncontrolled movements, clumsiness, balance problems, difficulty walking, talking, or swallowing. The disease has a progressive course with a decline in mental abilities, and the development of psychiatric problems. ⓘ

Synonym     

Search NCIT...

Search

☐ Exact match ☐ Include obsolete terms ☒ Include imported terms

Tree

Graph

Disease, Disorder or Finding (45,739)
Disease or Disorder (20,521)
Disorder by Site (17,078)
Nervous System Disorder (2146)
Central Nervous System Disorder (1549)
Non-Neoplastic Central Nervous System Disorder (363)
Central Nervous System Degenerative Disorder (101)
Huntington's Disease (1)
Non-Neoplastic Nervous System Disorder (586)
Non-Neoplastic Central Nervous System Disorder (363)
Central Nervous System Degenerative Disorder (101)
Huntington's Disease (1)
Genetic Disorder (343)
Repeat Expansion Disease (20)
Huntington's Disease (1)
Non-Neoplastic Disorder (5122)
Non-Neoplastic Disorder by Site (3526)
Non-Neoplastic Nervous System Disorder (586)
Non-Neoplastic Central Nervous System Disorder (363)
Central Nervous System Degenerative Disorder (101)
Huntington's Disease (1)
Non-Neoplastic Disorder by Special Category (2663)
Degenerative Disorder (113)
Central Nervous System Degenerative Disorder (101)
Huntington's Disease (1)

☒ Show counts
☐ Show obsolete terms
☐ Show all siblings

Class Information

code
C82342

Contributing_Source

- Cellosaurus
- mCode

in_subset

- Cellosaurus Disease Terminology
- mCode Terminology
- mCode Eloxhauser Neurological Movement Disorder Value Set
- Cellosaurus Terminology

Legacy Concept Name
Huntington's Disease

Preferred_Name
Huntington's Disease

Semantic_Type
Disease or Syndrome

UMLS_CUI
C0020179

Class Relations

Class Relations

Subclass of

- Repeat Expansion Disease
- Central Nervous System Degenerative Disorder
- Disease_Mapped_To_Gene some HTT Gene

Related from

- Gene_Involved_In_Pathogenesis_Of_Disease
- HTT Gene

Por su parte, el NCIT tiene un enfoque más clínico especialmente hacia enfermedades oncológicas. Este incluye información de enfermedades, genes, medicamentos y tratamientos en general. En las imágenes superiores se puede observar los sinónimos que son similares a los descrito en las anteriores ontologías. Este tipo de ontología también tiene varias clasificaciones jerárquicas y nos indica que está asociada al gen de HTT.

Por otra parte, con el fin de enfocar un poco más la búsqueda hacia el estado juvenil de la enfermedad, se realizaron las siguientes búsquedas:

OLS

Home

Ontologies

Help

About

Downloads

juvenile Huntington's disease

Search

☐ Exact match
☐ Include obsolete terms
☒ Include imported terms

Showing 10 from a total of 71430

Type

☐ Annotationproperty (37)
☐ Class (70527)
☐ Dataproperty (12)
☐ Individual (203)
☐ Objectproperty (628)
☐ Ontology (20)
☐ Property (681)

Ontology

Search results for: juvenile Huntington's disease

Previous

1

2

7143

Next

Juvenile onset Huntington's disease (disorder)

SNOMED:230299004

http://snomed.info/id/230299004

Ontology: SNOMED

Late onset Huntington's disease (disorder)

SNOMED:230300007

http://snomed.info/id/230300007


Ontology: SNOMED

Akinetic-rigid form of Huntington's disease (disorder)

SNOMED:230301006

http://snomed.info/id/230301006

Seleccionando la primera opción

Ontologies • **SNOMED** • Classes • **SNOMED:331299004**  Copy

Juvenile onset Huntington's disease (disorder)

 <http://snomed.info/s3/331299004>  Copy

Search SNOMED...

☐ Exact match ☐ Include obsolete terms ☒ Include imported terms 

Tree
Graph

- SNOMED CT Concept (SNOMED RT+CTV3) (352,448)
 - Clinical finding (finding) (114,396)
 - Disease (disorder) (76,746)
 - Chronic disease (disorder) (2246)
 - Chronic nervous system disorder (disorder) (163)
 - Chronic brain syndrome (disorder) (68)
 - Huntington's chorea (disorder) (3)
 - Juvenile onset Huntington's disease (disorder)

- Disorder by body site (disorder) (60,136)
- Disorder of body system (disorder) (53,666)
 - Disorder of nervous system (disorder) (7048)
 - Chronic nervous system disorder (disorder) (163)

Class Information

alternative label

Juvenile onset Huntington disease

has_dbxref

- CTV3:X003p
- JCD10CM:G10

preferred label

Juvenile onset Huntington's disease

Class Relations

[illegible]

Por otra parte, para juvenile Huntington disease se encontraron los sinónimos de Huntington disease, juvenile onset, JHD, juvenile Huntington chorea y juvenile onset HD y tienen como subclase Huntington disease.



juvenile Huntington disease

http://purl.obolibrary.org/obo/MONDO_0015621 Copy

Juvenile Huntington disease (JHD) is a form of Huntington disease (HD), characterized by onset of signs and symptoms before 20 years of age.

Also appears in [PMID](#) [EFO](#)

Synonym [Huntington disease, juvenile onset](#) [HD](#) [juvenile Huntington chorea](#) [juvenile onset HD](#)

Search MONDO...

Search

☐ Exact match ☐ Include obsolete terms ☒ Include imported terms



- disease (25,283)
 - human disease (22,845)
 - hereditary disease (11,301)
 - hereditary neurological disease (3,328)
 - inherited neurodegenerative disorder (710)
 - Huntington disease and related disorders (26)
 - Huntington disease (2)
 - juvenile Huntington disease**
 - nervous system disorder (5,524)
 - central nervous system disorder (2,854)
 - neurodegenerative disease (790)
 - inherited neurodegenerative disorder (710)
 - Huntington disease and related disorders (26)
 - Huntington disease (2)
 - juvenile Huntington disease**
 - hereditary neurological disease (3,328)
 - inherited neurodegenerative disorder (710)
 - Huntington disease and related disorders (26)
 - Huntington disease (2)
 - juvenile Huntington disease**
 - movement disorder (401)
 - Huntington disease (2)
 - juvenile Huntington disease**

- ☒ Preferred roots
- ☐ All classes
- ☒ Show counts
- ☐ Show obsolete terms
- ☐ Show all siblings

Class Information

has exact match

- <http://identifiers.org/medgen/155518>
- <http://identifiers.org/snomedct/230299004>
- <http://linkedlifedata.com/resource/umls/id/C0751208>
- [Juvenile Huntington Disease](#) [NCIT](#)
- [Juvenile Huntington disease](#) [ORDO](#)

has_dbxref

- [GARD:10510](#)
- [MEDGEN:155518](#)
- [Juvenile Huntington Disease](#) [NCIT](#)
- [Orphanet:248111](#)
- [SCDD:230799004](#)
- [UMLS:C0751208](#)

in_subset

- [gard_rare](#)
- [otar](#)
- [nord_rare](#)
- [orlo_disorder](#)
- [orphanet_rare](#)
- [rare](#)

seeAlso

<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10510/juvenile-huntington-disease>

Class Relations

Subclass of

[Huntington disease](#)

REFERENCIAS

Andrich, J., Arning, L., Wieczorek, S., Kraus, P. H., Gold, R., & Saft, C. (2008). Huntington's disease as caused by 34 CAG repeats. *Movement Disorders*, 23(6), 879-881.

Antoničević, I., Bermingham, N., & Miedzybrodzka, Z. (2022). Targeting MSH3 to slow the progression of Huntington's disease and other repeat expansion disorders. *Inside Precision Medicine*.

Alshammari, A. M. (2018). Massively parallel next generation sequencing to investigate the cis-and trans-acting genetic modifiers of somatic instability in Huntington's disease (Doctoral dissertation, University of Glasgow).

Ausió, J. (2018). Role of MeCP2 in neurological disorders: current status and future perspectives. *Epigenomics*, 10(1), 5-8.

Ayyildiz, D., Bergonzoni, G., Monziani, A., Tripathi, T., Döring, J., Kerschbamer, E., ... & Biagioli, M. (2023). CAG repeat expansion in the Huntington's disease gene shapes linear and circular RNAs biogenesis. *PLoS Genetics*, 19(10), e1010988.

Babbi, G., Savojardo, C., Martelli, P. L., & Casadio, R. (2021). Huntingtin: A Protein with a Peculiar Solvent Accessible Surface. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 2878.

Bates, G. P., Dorsey, R., Gusella, J. F., Hayden, M. R., Kay, C., Leavitt, B. R., ... Tabrizi, S. J. (2015). Huntington disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 15005. doi:10.1038/nrdp.2015.5

Becanovic, K., Pouladi, M. A., Lim, R. S., Kuhn, A., Pavlidis, P., Luthi-Carter, R., ... & Leavitt, B. R. (2010). Transcriptional changes in Huntington disease identified using genome-wide expression profiling and cross-platform analysis. *Human molecular genetics*, 19(8), 1438-1452.

Brett, T. J., Legendre-Guillemain, V., McPherson, P. S., & Fremont, D. H. (2006). Structural definition of the F-actin-binding THATCH domain from HIP1R. *Nature structural & molecular biology*, 13(2), 121-130.

Brown TA. Genomes. 2nd edition. Oxford: Wiley-Liss; 2002. Chapter 14, Mutation, Repair and Recombination. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21114/>

Burke, C. W. (2022). DNA Nuclease Fans the Flames of Huntington's Disease. *Alzforum*.

Cannella, M., Frati, L., & Ciarmiello, A. (2009). Maternal contraction and paternal expansion of triplet repeats in Huntington's disease: Implications for inheritance patterns. *Journal of Genetic Counseling*, 18(2), 212-219.

Chahrour, M., *et al.* (2008). MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science*, 320(5880), 1224-1229. <https://doi.org/10.1126/science.1153252>

Chen, L., Qin, Y., Guo, T., Zhu, W., Lin, J., Xing, T., ... & Yang, S. (2024). HAP40 modulates mutant Huntingtin aggregation and toxicity in Huntington's disease mice. *Cell Death & Disease*, 15(5), 337.

Chao, T. K., Hu, J., & Pringsheim, T. (2017). Risk factors for the onset and progression of Huntington disease. *Neurotoxicology*, 61, 79-99.

Chen, L., *et al.* (2013). MeCP2 binds to non-CG methylated DNA as neurons mature, influencing transcription and the timing of onset for Rett syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(47), 18490-18495. <https://doi.org/10.1073/pnas.1311541110>

Dastidar, S. G., *et al.* (2012). REST, CoREST and MeCP2 are involved in regulation of multiple genes abnormal in Down syndrome brains. *PloS One*, 7(10), e50104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050104>

Dawson, J., Baine-Savanhu, F. K., Ciosi, M., Maxwell, A., Monckton, D. G., & Krause, A. (2022). A probable cis-acting genetic modifier of Huntington disease frequent in individuals with African ancestry. *Human Genetics and Genomics Advances*, 3(4).

Deshmukh, A. L., Porro, A., Mohiuddin, M., Lanni, S., Panigrahi, G. B., Caron, M. C., Masson, J. Y., Sartori, A. A., & Pearson, C. E. (2021). FAN1, a DNA Repair Nuclease, as a Modifier of Repeat Expansion Disorders. *Journal of Huntington's disease*.

De Marinis, E., Marino, M., & Ascenzi, P. (2011). Neuroglobin, estrogens, and neuroprotection. *IUBMB Life*, 63(3), 140–145. [https://doi.org/10.1002/iub.426​;contentReference\[oaicite:1\]{index=1}](https://doi.org/10.1002/iub.426​;contentReference[oaicite:1]{index=1})

Deshmukh, A. L., Caron, M. C., Mohiuddin, M., Lanni, S., Panigrahi, G. B., Khan, M., & Pearson, C. E. (2021). FAN1 exo-not endo-nuclease pausing on disease-associated slipped-DNA repeats: A mechanism of repeat instability. *Cell Reports*, 37(10).

Dias Pinto, J. R., Faustinoni Neto, B., Sanches Fernandes, J. M., Kerkis, I., & Araldi, R. P. (2024). How does the age of control individuals hinder the identification of target genes for Huntington's disease?. *Frontiers in Genetics*, 15, 1377237.

De Souza, R. A., Islam, S. A., McEwen, L. M., Mathelier, A., Hill, A., Mah, S. M. & Leavitt, B. R. (2016). DNA methylation profiling in human Huntington's disease brain. *Human molecular genetics*, 25(10), 2013-2030.

Du, G., Dong, W., Yang, Q., Yu, X., Ma, J., Gu, W., & Huang, Y. (2021). Altered gut microbiota related to inflammatory responses in patients with Huntington's disease. *Frontiers in Immunology*, 11, 603594.

Deshmukh, A. L., Porro, A., Mohiuddin, M., Lanni, S., Panigrahi, G. B., Caron, M. C., ... & Pearson, C. E. (2021). FAN1, a DNA repair nuclease, as a modifier of repeat expansion disorders. *Journal of Huntington's disease*, 10(1), 95-122., ISO 690,

Ebert, D. H., *et al.* (2013). Activity-dependent phosphorylation of MeCP2 threonine 308 regulates interaction with NCoR. *Nature*, 499(7458), 341-345. <https://doi.org/10.1038/nature12348>

Franklin, A., *et al.* (2010). DNA methylation of the MECP2 gene in Rett syndrome brain: correlation of MeCP2 expression with clinical severity. *Journal of Child Neurology*, 25(11), 1315-1320. <https://doi.org/10.1177/0883073810370563>

Ferguson, R., Goold, R., Coupland, L., Flower, M., & Tabrizi, S. J. (2024). Therapeutic validation of MMR-associated genetic modifiers in a human ex vivo model of Huntington disease. *The American Journal of Human Genetics*, 111(6), 1165-1183.

Figueiredo, M. (2021, September 14). **Abnormal DNA Repair Mechanism May Be Therapeutic Target.** *Huntington's Disease News*. <https://huntingtonsdiseasenews.com/news/abnormal-dna-repair-mechanism-therapeutic-target>

Flower, M., Lomeikaite, V., Ciosi, M., Cumming, S., Morales, F., Lo, K., & Tabrizi, S. J. (2019). MSH3 modifies somatic instability and disease severity in Huntington's and myotonic dystrophy type 1. *Brain*, 142(7), 1876-1886.

Foroud, T., Gray, J., Ivashina, J., & Conneally, P. M. (1999). Differences in the age of onset in siblings with Huntington disease. *American Journal of Human Genetics*, 64(1), 259-261.

Gatchel, J. R., & Zoghbi, H. Y. (2005). Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. *Nature Reviews Genetics*, 6(10), 743-755.

Galvan, L., Francelle, L., Gaillard, M. C., de Longprez, L., Carrillo-de Sauvage, M. A., Liot, G. & Brouillet, E. (2018). The striatal kinase DCLK3 produces neuroprotection against mutant huntingtin. *Brain*, 141(5), 1434-1454.

Goold, R., Hamilton, J., Menneteau, T., Flower, M., Bunting, E. L., Aldous, S. G., Porro, A., Vicente, J. R., Allen, N. D., Wilkinson, H., Bates, G. P., Sartori, A. A., Thalassinou, K., Balmus, G., & Tabrizi, S. J. (2021). FAN1 controls mismatch repair complex assembly via MLH1 retention to stabilize CAG repeat expansion in Huntington's disease. *Cell Reports*, 36(9).

Guarda, A., *et al.* (2009). Lamin B receptor couples epigenetic silencing of developmental genes to heterochromatin formation. *Cell*, 135(4), 608-620. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.09.031>

Gwon, G. H., Kim, Y., Liu, Y., Watson, A. T., Jo, A., Etheridge, T. J., ... & Cho, Y. (2014). Crystal structure of a Fanconi anemia-associated nuclease homolog bound to 5' flap DNA: basis of interstrand cross-link repair by FAN1. *Genes & development*, 28(20), 2276-2290.

Ha, A. D., Beck, C. A., & Jankovic, J. (2012). Intermediate CAG repeats in Huntington's disease: analysis of COHORT. *Tremor and other hyperkinetic movements*, 2.

Harding, R. J., Deme, J. C., Hevler, J. F., Tamara, S., Lemak, A., Cantle, J. P., ... & Arrowsmith, C. H. (2021). Huntingtin structure is orchestrated by HAP40 and shows a polyglutamine expansion-specific interaction with exon 1. *Communications Biology*, 4(1), 1374.

Hentosh, P., Tabrizi, S. J., & Gill, J. C. (2021). Sex-specific influences on the progression of Huntington's disease. *Journal of Huntington's Disease*, 10(1), 45-53.

Hespanhol, J. T., Sanchez-Limache, D. E., Nicastro, G. G., Mead, L., Llontop, E. E., Chagas-Santos, G., ... & Bayer-Santos, E. (2022). Antibacterial T6SS effectors with a VRR-Nuc domain are structure-specific nucleases. *Elife*, 11, e82437.

Hofmann, K. (2009). Ubiquitin-binding domains and their role in the DNA damage response. *DNA repair*, 8(4), 544-556.

Hong, E. P., Joo, S. H., & Kim, Y. (2021). Paternal expansion of triplet repeats: Sex-specific mechanisms in Huntington disease and related disorders. *Human Molecular Genetics*, 30(4), 1005-1012. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.003>

Hong, E. P., MacDonald, M. E., Wheeler, V. C., Jones, L., Holmans, P., Orth, M., ... & Lee, J. M. (2021). Huntington's disease pathogenesis: Two sequential components. *Journal of Huntington's disease*, 10(1), 35-51.

Hong, E. P., Ramos, E. M., Aziz, N. A., Massey, T. H., McAllister, B., Lobanov, S., ... & Lee, J. M. (2024). Modification of Huntington's disease by short tandem repeats. *Brain communications*, 6(2), fcae016.

Hoss, A. G., Labadorf, A., Latourelle, J. C., Kartha, V. K., Hadzi, T. C., Gusella, J. F. & Myers, R. H. (2015). miR-10b-5p expression in Huntington's disease brain relates to age of onset and the extent of striatal involvement. *BMC medical genomics*, 8, 1-14.

Huang, B., Guo, Q., Niedermeier, M. L., Cheng, J., Engler, T., Maurer, M., Pautsch, A., Baumeister, W., Stengel, F., Kochanek, S., & Fernández-Busnadiego, R. (2021). Pathological polyQ expansion does not alter the conformation of the Huntingtin-HAP40 complex. *Structure*, 29(8), 804-809. <https://doi.org/10.1016/j.str.2021.04.003>

Huynh, N. P., Osipovitch, M., Foti, R., Bates, J., Mansky, B., Cano, J. C. & Goldman, S. A. (2024). Shared patterns of glial transcriptional dysregulation link Huntington's disease and schizophrenia. *Brain*, awae166.

Jin, H., Roy, U., Lee, G., Schärer, O. D., & Cho, Y. (2018). Structural mechanism of DNA interstrand cross-link unhooking by the bacterial FAN1 nuclease. *Journal of Biological Chemistry*, 293(17), 6482-6496.

Jin, P., Wei, P., Zhang, Y., Lin, J., Sha, R., Hu, Y., Zhang, J., Zhou, W., Yao, H., Ren, L., Yang, J. Y., Liu, Y., & Wen, L. (2016). Autophagy-mediated clearance of ubiquitinated mutant huntingtin by graphene oxide. *Nanoscale*

Jung, R., Lee, Y., Barker, D., Correia, K., Shin, B., Loupe, J., ... & Seong, I. S. (2021). Mutations causing Lopes-Maciel-Rodan syndrome are huntingtin hypomorphs. *Human Molecular Genetics*, 30(3-4), 135-148.

Kaltenbach, L. S., Romero, E., Becklin, R. R., Chettier, R., Bell, R., Phansalkar, A., Strand, A., Torcassi, C., Savage, J., Hurlburt, A., Cha, G. H., Ukani, L., Chepanoske, C. L., Zhen, Y., Sahasrabudhe, S., Olson, J., Kurschner, C., Ellerby, L. M., Peltier, J. M., ... Hughes, R. E. (2007). Huntingtin interacting proteins are genetic modifiers of neurodegeneration. *PLoS Genetics*, 3(5), e82.

Kinch, L. N., Ginalski, K., Rychlewski, L., & Grishin, N. V. (2005). Identification of novel restriction endonuclease-like fold families among hypothetical proteins. *Nucleic acids research*, 33(11), 3598-3605.

Kim, M. W., Chelliah, Y., Kim, S. W., Otwinowski, Z., & Bezprozvanny, I. (2009). Secondary Structure of Huntingtin Amino-Terminal Region. *Structure*, 17(9), 1205–1212.

Koszegi, B., & Loewenstein, G. (2022). Fragile self-esteem: Students' response to academic setback and the role of growth mindset as a buffer against demotivation. *The Review of Economic Studies*, 89(4), 2026-2060. <https://doi.org/10.1093/restud/rdab060>

Khampang, S., Parnpai, R., Mahikul, W., Easley, C.A., Cho, I.K., & Chan, A.W.S. (2021). CAG repeat instability in embryonic stem cells and derivative spermatogenic cells of transgenic Huntington's disease monkey. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(6), 1215-1229.

Klein, M. E., *et al.* (2007). BDNF regulates activity-dependent phosphorylation of MeCP2 and transcription of miR-132 in developing cortical neurons. *Science Signaling*, 4(5), ra39. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2000850>

Kozłowska, E., Krzyżosiak, W. J., & Koscianska, E. (2013). Regulation of huntingtin gene expression by miRNA-137, -214, -148a, and their respective isomiRs. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(8), 16999-17016. <https://doi.org/10.3390/ijms140816999>

Krause, A., Mitchell, C., Essop, F., Tager, S., Temlett, J., Stevanin, G., ... & Margolis, R. (2015). Juncophilin 3 (JPH3) expansion mutations causing Huntington disease like 2 (HDL2) are common in South African patients with African ancestry and a Huntington disease phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 168(7), 573-585.

Kuijper, E. C., Toonen, L. J., Overzier, M., Tsonaka, R., Hettne, K., Roos, M., ... & Mina, E. (2022). Huntington disease gene expression signatures in blood compared to brain of YAC128 mice as candidates for monitoring of pathology. *Molecular Neurobiology*, 59(4), 2532-2551.

Kwakowsky, A. (2022). Targeting the non-classical estrogen pathway in neurodegenerative diseases and brain injury disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 999236.

Langbehn, D. R., Hayden, M. R., Paulsen, J. S., Johnson, H., Aylward, E., Biglan, K., Kiebertz, K., Oakes, D., Shoulson, I., Guttman, M., Landwehrmeyer, B. G., Nance, M., Ross, C., & Stout, J. (2010). CAG-repeat length and the age of onset in Huntington Disease (HD): A review and validation study of statistical approaches. In *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics* (Vol. 153, Issue 2, pp. 397–408)

Lee, H., Fenster, R. J., Pineda, S. S., Gibbs, W. S., Mohammadi, S., Davila-Velderrain, J. & Heiman, M. (2020). Cell type-specific transcriptomics reveals that mutant huntingtin leads to mitochondrial RNA release and neuronal innate immune activation. *Neuron*, 107(5), 891-908.

Lee, J. M., Wheeler, V. C., Chao, M. J., Vonsattel, J. P. G., Pinto, R. M., Lucente, D., & Myers, R. H. (2015). Identification of genetic factors that modify clinical onset of Huntington's disease. *Cell*, 162(3), 516-526.

Lee, J. M., Correia, K., Loupe, J., Kim, K. H., Barker, D., Hong, E. P., & Myers, R. H. (2019). CAG repeat not polyglutamine length determines timing of Huntington's disease onset. *Cell*, 178(4), 887-900.

Lee, S. W., Oh, Y. M., Victor, M. B., Yang, Y., Chen, S., Strunilin, I. & Yoo, A. S. (2024). Longitudinal modeling of human neuronal aging reveals the contribution of the RCAN1–TFEB pathway to Huntington's disease neurodegeneration. *Nature Aging*, 4(1), 95-109.

Li, C. Z., Haghani, A., Yan, Q., Lu, A. T., Zhang, J., Fei, Z. & Horvath, S. (2024). Epigenetic predictors of species maximum life span and other life-history traits in mammals. *Science Advances*, 10(23), eadm7273.

Li, E., Park, H. R., Hong, C. P., Kim, Y., Choi, J., Lee, S., ... & Song, J. (2020). Neural stem cells derived from the developing forebrain of YAC128 mice exhibit pathological features of Huntington's disease. *Cell Proliferation*, 53(10), e12893.

Lin, G. Y., et al. (2022). Increased FAN1 expression by mRNA-LNP attenuates CAG repeat expansion in Huntington patients' iPSC-derived astrocytes. *bioRxiv*.

Linville, R. M., Nerenberg, R. F., Grifno, G., Arevalo, D., Guo, Z., & Searson, P. C. (2022). Brain microvascular endothelial cell dysfunction in an isogenic juvenile iPSC model of Huntington's disease. *Fluids and barriers of the CNS*, 19(1), 54.

Liyanage, V. R., et al. (2013). DNA methylation in the regulation of MeCP2 and its role in Rett syndrome. *Epigenomics*, 5(2), 185-194. <https://doi.org/10.2217/epi.13.13>

Lyst, M. J., et al. (2013). Rett syndrome: chromatin remodelling and neuronal function. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(8), 450-457. <https://doi.org/10.1038/nrn3530>

Lopes, F., Barbosa, M., Ameer, A., et al. (2016). Identification of novel genetic causes of Rett syndrome-like phenotypes. *Journal of Medical Genetics*, 53(3), 190-199.

Lu, A. T., Fei, Z., Haghani, A., Robeck, T. R., Zoller, J. A., Li, C. Z. & Singh, K. (2021). Universal DNA methylation age across mammalian tissues. *BioRxiv*, 2021-01.

McFarland, K. N., et al. (2013). Mutant huntingtin modulates the subcellular localization of MeCP2 and its association with chromatin. *Human Molecular Genetics*, 22(7), 1393-1404. <https://doi.org/10.1093/hmg/dd545>

Massey, T. H., & Jones, L. (2018). The expanding role of somatic instability in Huntington disease. *Disease Models & Mechanisms*, 11(10), dmm031930. <https://doi.org/10.1242/dmm.031930>

Mitchell, C. T., Krier, I., Arjomand, J., Borowsky, B., Tabrizi, S. J., Leavitt, B. R., & Luthi-Carter, R. (2020). Longitudinal expression changes are weak correlates of disease progression in Huntington's disease. *Brain Communications*, 2(2), fcaa172.

McAllister, B., Donaldson, J., Binda, C. S., Powell, S., Chughtai, U., Edwards, G., ... & Massey, T. H. (2022). Exome sequencing of individuals with Huntington's disease implicates FAN1 nuclease activity in slowing CAG expansion and disease onset. *Nature neuroscience*, 25(4), 446-457.

McLean, Z. L., Gao, D., Correia, K., Roy, J. C., Shibata, S., Farnum, I. N., ... & Gusella, J. F. (2024). Splice modulators target PMS1 to reduce somatic expansion of the Huntington's disease-associated CAG repeat. *Nature Communications*, 15(1), 3182.

McFarland, K. N., Huizenga, M. N., Darnell, S. B., Sangrey, G. R., Berezovska, O., Cha, J. H. J., ... & Sadri-Vakili, G. (2014). MeCP2: a novel Huntingtin interactor. *Human Molecular Genetics*, 23(4), 1036-1044.

Moss, D. J. H., Pardiñas, A. F., Langbehn, D., Lo, K., Leavitt, B. R., Roos, R., & Hecht, K. (2017). Identification of genetic variants associated with Huntington's disease progression: a genome-wide association study. *The Lancet Neurology*, 16(9), 701-711.

Murmann, A. E., Patel, M., Jeong, S. Y., Bartom, E. T., Jennifer Morton, A., & Peter, M. E. (2022). The length of uninterrupted CAG repeats in stem regions of repeat disease associated hairpins determines the amount of short CAG oligonucleotides that are toxic to cells through RNA interference. *Cell Death & Disease*, 13(12), 1078.

Nagarajan, R. P., *et al.* (2008). MECP2 promoter methylation and X-chromosome inactivation in Rett syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 82(5), 991-1000. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.01.022>

Nakajima, S., Lan, L., Kanno, S. I., Usami, N., Kobayashi, K., Mori, M., ... & Yasui, A. (2006). Replication-dependent and-independent responses of RAD18 to DNA damage in human cells. *Journal of Biological Chemistry*, 281(45), 34687-34695.

Nan, X., *et al.* (1998). Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature*, 393(6683), 386-389. <https://doi.org/10.1038/30764>

Osipovitch, M., Martinez, A. A., Mariani, J. N., Cornwell, A., Dhaliwal, S., Zou, L. & Goldman, S. A. (2019). Human ESC-derived chimeric mouse models of Huntington's disease reveal cell-intrinsic defects in glial progenitor cell differentiation. *Cell stem cell*, 24(1), 107-122.

Orr, H. T., & Zoghbi, H. Y. (2007). Trinucleotide repeat disorders. *Annu. Rev. Neurosci.*, 30(1), 575-621.

Pal, A., Severin, F., Lommer, B., Shevchenko, A., & Zerial, M. (2006). Huntingtin-HAP40 complex is a novel Rab5 effector that regulates early endosome motility and is up-regulated in Huntington's disease. *The Journal of cell biology*, 172(4), 605-618.

Pearson, C. E., Edamura, K. N., & Cleary, J. D. (2005). Repeat instability: Mechanisms of dynamic mutations. *Nature Reviews Genetics*, 6(10), 729-742.

Pengo, M., & Squitieri, F. (2024). Beyond CAG Repeats: The Multifaceted Role of Genetics in Huntington Disease. *Genes*, 15(6), 807. DOI: 10.3390/genes15060807. PMID: 38927742.

Pennell, S., Déclais, A. C., Li, J., Haire, L. F., Berg, W., Saldanha, J. W., ... & Smerdon, S. J. (2014). FAN1 activity on asymmetric repair intermediates is mediated by an atypical monomeric virus-type replication-repair nuclease domain. *Cell reports*, 8(1), 84-93.

Phadte, A. S., Bhatia, M., Ebert, H., Abdullah, H., Elrazaq, E. A., Komolov, K. E., & Pluciennik, A. (2023). FAN1 removes triplet repeat extrusions via a PCNA-and RFC-dependent mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 120(33), e2302103120.

Pengo, M., & Squitieri, F. (2024). Beyond CAG Repeats: The Multifaceted Role of Genetics in Huntington Disease. *Genes*, 15(6), 807.

Pinto, R. M., Dragileva, E., Gafni, J., Tabrizi, S. J., & Wheeler, V. C. (2013). MSH3 modifies somatic instability and the progression of Huntington's disease. *PLOS Genetics*, 9(10), e1003930. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003930>

Pircs, K., Petri, R., Madsen, S., Brattås, P. L., Vuono, R., Ottosson, D. R. & Jakobsson, J. (2018). Huntingtin aggregation impairs autophagy, leading to argonaute-2 accumulation and global MicroRNA dysregulation. *Cell reports*, 24(6), 1397-1406.

Porro, A., Berti, M., Pizzolato, J., Bologna, S., Kaden, S., Saxer, A., & Jiricny, J. (2017). FAN1 interaction with ubiquitylated PCNA alleviates replication stress and preserves genomic integrity independently of BRCA2. *Nature communications*, 8(1), 1073.

Porro, A., Mohiuddin, M., Zurfluh, C., Spegg, V., Dai, J., Iehl, F., & Sartori, A. A. (2021). FAN1-MLH1 interaction affects repair of DNA interstrand cross-links and slipped-CAG/CTG repeats. *Science advances*, 7(31), eabf7906.

Qiu, Z., *et al.* (2012). Activity-dependent phosphorylation of MeCP2 at serine 421 in the brain regulates interaction with chromatin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(16), 6153-6158. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115868109>

Rajagopal, S., Donaldson, J., Flower, M., Hensman Moss, D. J., & Tabrizi, S. J. (2023). Genetic modifiers of repeat expansion disorders. *Emerging topics in life sciences*, 7(3), 325-337. DOI: 10.1042/etls20230015. PMID: 37861103; PMCID: PMC10754329.

Reiner, A., Dragatsis, I., Zeitlin, S., & Goldowitz, D. (2003). Wild-type huntingtin plays a role in brain development and neuronal survival. *Molecular neurobiology*, 28, 259-275.

Rizzo, A. A., Salerno, P. E., Bezsonova, I., & Korzhnev, D. M. (2014). NMR structure of the human Rad18 zinc finger in complex with ubiquitin defines a class of UBZ domains in proteins linked to the DNA damage response. *Biochemistry*, 53(37), 5895-5906.

Rodan, L. H., Cohen, J., Fatemi, A., *et al.* (2016). A novel neurodevelopmental disorder associated with compound heterozygous variants in the huntingtin gene. *European Journal of Human Genetics*, 24, 1826-1827.

Roos, C., Paulsen, J. S., Wheelock, V. L., & Nance, M. A. (1991). Early-onset Huntington's disease: A neural basis for motor abnormalities in children. *Journal of Neurodegenerative Diseases*.

Rubinsztein, D. C., Leggo, J., Coles, R., Almqvist, E., Biancalana, V., Cassiman, J. J., ... & Hayden, M. R. (1996). Phenotypic characterization of individuals with 30–40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36–39 repeats. *American journal of human genetics*, 59(1), 16.

Smith-Geater, C., Hernandez, S. J., Lim, R. G., Adam, M., Wu, J., Stocksdales, J. T., ... & Thompson, L. M. (2020). Aberrant development corrected in adult-onset Huntington's disease iPSC-derived neuronal cultures via WNT signaling modulation. *Stem cell reports*, 14(3), 406-419.

Stanisławska-Sachadyn, A., Fryc, D., & Kuźmińska, E. (2024). Impact of sex differences on age at onset in Huntington's disease: A comprehensive study of genetic modulators. *Journal of Medical Genetics* (in press).

Squitieri, F., Mazza, T., Maffi, S., De Luca, A., AlSalmi, Q., AlHarasi, S., ... & Hayden, M. R. (2020b). Tracing the mutated HTT and haplotype of the African ancestor who spread Huntington disease into the Middle East. *Genetics in Medicine*, 22(11), 1903-1908.

Su, Z., et al. (2015). MicroRNA-132 downregulates MeCP2 in neuronal cells in response to ischemia. *The Journal of Biological Chemistry*, 290(3), 1796-1805. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.605576>

Szostak, E., & Gebauer, F. (2013). Translational control by 3'-UTR-binding proteins. *Briefings in functional genomics*, 12(1), 58-65.

Tabrizi, S. J., Estevez-Fraga, C., van Roon-Mom, W. M., Flower, M. D., Scahill, R. I., Wild, E. J., & Leavitt, B. R. (2022). Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: lessons learned and future opportunities. *The Lancet Neurology*, 21(7), 645-658.

Tao, J., et al. (2009). Phosphorylation of MeCP2 at Ser421 regulates its function in neurons. *The Journal of Neuroscience*, 29(20), 6329-6337. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5077-08.2009>

Töpper, R., Schwarz, M., Lange, H. W., Heftner, H., & Noth, J. (1998). Neurophysiological abnormalities in the Westphal variant of Huntington's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 13(6), 920-928.

Van Raamsdonk, J. M., Al-Shekaili, H. H., Wagner, L., Bredy, T. W., Chan, L., Pearson, J., ... & Leavitt, B. R. (2023). Huntingtin Decreases Susceptibility to a Spontaneous Seizure Disorder in FVN/B Mice. *Aging and Disease*, 14(6), 2249.

Wake, C., Labadorf, A., Dumitriu, A., Hoss, A. G., Bregu, J., Albrecht, K. H. & Myers, R. H. (2016). Novel microRNA discovery using small RNA sequencing in post-mortem human brain. *BMC genomics*, 17, 1-9.

- Wang, R., Persky, N. S., Yoo, B., Ouerfelli, O., Smogorzewska, A., Elledge, S. J., & Pavletich, N. P. (2014). Mechanism of DNA interstrand cross-link processing by repair nuclease FAN1. *Science*, 346(6213), 1127-1130.
- Wojtaszek, J. L., Wang, S., Kim, H., Wu, Q., D'Andrea, A. D., & Zhou, P. (2014). Ubiquitin recognition by FAAP20 expands the complex interface beyond the canonical UBZ domain. *Nucleic acids research*, 42(22), 13997-14005.
- Wright, G. E., Collins, J. A., Kay, C., McDonald, C., Dolzhenko, E., Xia, Q., & Hayden, M. R. (2019). Length of uninterrupted CAG, independent of polyglutamine size, results in increased somatic instability, hastening onset of Huntington disease. *The American Journal of Human Genetics*, 104(6), 1116-1126.
- Wright, G. E., Caron, N. S., Ng, B., Casal, L., Casazza, W., Xu, X., & Hayden, M. R. (2020). Gene expression profiles complement the analysis of genomic modifiers of the clinical onset of Huntington disease. *Human molecular genetics*, 29(16), 2788-2802.
- Xu, S., Li, G., Ye, X., Chen, D., Chen, Z., Xu, Z., et al. (2022). HAP40 is a conserved central regulator of Huntingtin and a potential modulator of Huntington's disease pathogenesis. *PLoS Genetics*, 18(7), e1010302. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010302>
- Yan, P. X., Huo, Y. G., & Jiang, T. (2015). Crystal structure of human Fanconi-associated nuclease 1. *Protein & Cell*, 6(3), 225-228.
- Young, A. B. (2003). Huntingtin in health and disease. *The Journal of clinical investigation*, 111(3), 299-302.
- Zhao, Q., Xue, X., Longerich, S., Sung, P., & Xiong, Y. (2014). Structural insights into 5' flap DNA unwinding and incision by the human FAN1 dimer. *Nature communications*, 5(1), 5726.
- Zhou, Z., et al. (2006). Brain-specific phosphorylation of MeCP2 regulates activity-dependent Bdnf transcription. *Neuron*, 52(2), 255-269. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.037>