

Artículo de investigación original

Exploración bioinformática de características estructurales y funcionales de genes asociados a enfermedades raras.

Bioinformatic exploration of structural and functional features of genes associated with rare diseases.

Paula-Andrea Concha-Trochez^{1,a}, María-Alejandra Cortes-Vergara^{1,a}, Isabella Muñoz-Palacio^{1,a}, Fabián Tobar-Tosse^{2,a}

1. Médica.
 2. Biólogo, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Fabán Tobar Tosse
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5334-4286>
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: ftobar@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 11 de diciembre de 2020.

ACEPTADO: 02 de enero de 2022.

RESUMEN

Objetivo: Las enfermedades raras se han relacionado con variantes raras con una alta penetrancia para muchos genes, sin embargo, estos genes que causan enfermedades raras no son necesariamente genes raros, debido a que están relacionados con varias vías esenciales para las células, y en muchos casos son comunes para enfermedades raras y frecuentes. En consecuencia, es posible proponer que los genes causantes de enfermedades raras podrían estar relacionados con procesos fundamentales o regiones críticas en el genoma humano. En este estudio, exploramos los genes causantes de enfermedades raras basados en una descripción de su estructura y función para la identificación de procesos funcionales críticos y un contexto regulador de genes para su asociación con enfermedades específicas que puedan ser exploradas. **Materiales y métodos:** Se exploraron los genes causantes de enfermedades raras, extraídos desde la base de datos de ORPHANET y OMIM, para identificar si existe dentro de sus características estructurales y funcionales alguna similitud. Además, se realiza una revisión sistematizada de la literatura con el fin de plasmar las enfermedades más relevantes encontradas en el análisis bioinformático. **Resultados:** Aquí informamos que los genes que causan enfermedades raras están relacionados con procesos celulares fundamentales, cuyos genes se encuentran en regiones genómicas con una alta densidad de repeticiones. Nuestros datos muestran el metabolismo, la enfermedad y los procesos celulares, como las categorías más frecuentes asociadas a genes causantes de enfermedades raras, que incluyen vías críticas para la viabilidad celular como la degradación de glicosaminoglicanos, inmunodeficiencia primaria o uniones celulares. **Conclusiones:** Nuestros resultados establecen una descripción general de las características estructurales básicas de los genes relacionados con enfermedades raras, además se establecen procesos clave que describen enfermedades raras en contextos celulares comunes a otras enfermedades, siendo estos procesos importantes para futuras exploraciones.

Palabras clave: Enfermedades raras, genoma humano, bioinformática, genes.

ABSTRACT

Objective: Rare diseases have been related to rare variants with a high penetrance for many genes, however, these genes that cause rare diseases are not necessarily rare genes, because they are related to several essential pathways for cells, and in many cases are common for rare and common diseases. Consequently, it is possible to propose that the genes causing rare diseases could be related to fundamental processes or critical regions in the human genome. In this study, we explore the genes causing rare diseases based on a description of their structure and function for the identification of critical functional processes and a gene regulatory context for their association with specific diseases that can be explored. **Materials and methods:** The genes causing rare diseases, extracted from the ORPHANET and OMIM database, were explored to identify if there is any similarity within their structural and functional characteristics. In addition, a systematic review of the literature is carried out in order to capture the most relevant diseases found in the bioinformatic analysis. **Results:** Here we report that the genes that cause rare diseases are related to fundamental cellular processes, whose genes are found in genomic regions with a high density of repeats. Our data show metabolism, disease and cellular processes, as the most frequent categories associated with genes causing rare diseases, which include critical pathways for cell viability such as glycosaminoglycan degradation, primary immunodeficiency or cell junctions. **Conclusions:** Our results establish a general description of the basic structural characteristics of genes related to rare diseases, in addition to establishing key processes that describe rare diseases in cellular contexts common to other diseases, these processes being important for future explorations.

Key words: Rare diseases, human genome, bioinformatics, genes.

Concha-Trochez PA, Cortes-Vergara MA, Muñoz-Palacio I, Tobar-Tosse F. Exploración bioinformática de características estructurales y funcionales de genes asociados a enfermedades raras. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(3):26-32.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras son un conjunto de condiciones con baja incidencia en la población, que se han categorizado como enfermedades monogénicas, debido a que muchas de ellas son a causa de alteración en única variante. El conocimiento de estas enfermedades, no solo representa un reconocimiento de estas enfermedades dentro del eje de salud pública, sino también una necesidad en la investigación en ciencias básicas para la identificación de marcadores diagnósticos o terapéuticos para las mismas.

En este sentido se puede reconocer, por ejemplo, que en Colombia constituyen un problema en salud pública debido al impacto económico que genera su detección, tratamiento y seguimiento médico. Aunque desde el 2010 se estableció la regulación 1392 para el control de este tipo de enfermedades y mejoría en el cubrimiento de medicamentos y pruebas diagnóstica de alto costo; su implementación ha sido todo un reto, ya que no se cuenta con bases de datos genómicas generalizadas que permitan caracterizar genéticamente y epidemiológicamente a estos pacientes y así generar estrategias de atención en salud. Debido a esto en el 2013 se presentó una propuesta para generar un censo de alto costo, pero solo se ha logrado un reporte anual para hemofilia y coagulopatías, dejando de lado las enfermedades raras restantes.¹

Teniendo presente lo anterior, según el Ministerio de Salud Colombiano, entre 2013-2018 hubo al menos 31.870 personas diagnosticadas con este tipo de patologías, siendo esclerosis múltiple, enfermedad de Von Willebrand, deficiencia hereditaria de factor VIII, síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, fibrosis quística, hipopituitarismo, esclerodermia y enfermedades del neuronas motoras las más comunes.² Bajo este contexto epidemiológico, se comprende la necesidad de ampliar el estudio en estas enfermedades es evidente, y desde el punto de vista genético molecular es importante hacer mejores descripciones para mejorar los métodos diagnósticos o terapéuticos.

Existen alrededor de 7000 enfermedades raras descritas en bases de datos como OMIM <http://omim.org> y ORPHANET <http://www.orpha.net/>. Este último fue creado en Francia en 1997 con el objetivo de reunir el poco conocimiento que se tenía desde ese momento sobre las enfermedades raras y así mejorar su diagnóstico, atención y tratamiento. Progresivamente se convirtió en empeño europeo en el año 2000, hasta convertirse en un Consorcio de 41 países en Europa y todo el mundo, transformándose en la fuente de información de referencia sobre enfermedades raras, la cual tiene como objetivo mejorar la visibilidad de las enfermedades raras en el área de la salud y la investigación, proporcionar información de calidad sobre estas enfermedades y sobre conocimientos especializados garantizando el acceso equitativo al conocimiento, además contribuir a la generación de conocimiento sobre estas patologías para mejorar su comprensión.³

Actualmente ~3000 genes o el ~10% de los genes codificantes humanos se han asociado a enfermedades raras, lo que significa que los genes que causan este tipo de enfermedades tienen un amplio espectro de funciones, vías y expresiones fenotípicas.

Además, gracias a los adelantos tecnológicos, la secuenciación del ADN, que logra determinar el orden de las bases nitrogenadas que lo componen permitiendo obtener información genética de cualquier segmento, ha avanzado tanto que, hoy en día existen estudios sobre variantes patogénicas mediante la secuenciación de próxima generación (NGS), haciendo posible identificar niveles de penetrancia para cada gen causante de enfermedades raras. Ahora bien, estos estudios han mostrado que la manifestación de una enfermedad rara no solo depende de un tipo específico de genes o de sus posibles variantes; hay factores adicionales necesarios a nivel genético o epigenético que describen la expresión y herencia de estas condiciones.

Sobre la epigenética, las mutaciones en “escritores” “borradores” y “lectores” de marcas epigenéticas podrían definirse como eventos letales por su papel fundamental en el desarrollo embrionario o en la diferenciación celular, por lo tanto, la frecuencia de esas mutaciones debe ser baja, y relacionada con la células más sensibles a las marcas epigenéticas como el sistema nervioso, que efectivamente cuenta con una baja frecuencia de presentación o en estrecha relación con deficiencias sistémicas. En contraste con la genética, las enfermedades raras muestran muchas alteraciones genéticas desde variantes hasta daños cromosómicos, sin embargo, hay un significado incierto de cientos de variantes identificadas por el NGS, donde muchas de ellas son variantes fallidas.

Curiosamente, debido al hecho de que los genes causantes de enfermedades raras podrían ser comunes a otro tipo de enfermedades, el estudio de estos genes podría definir la base de la exploración de factores genéticos desconocidos relacionados con susceptibilidades fenotípicas, por ejemplo, el gen PI3K que ha sido reportado en más de 90 trastornos diferentes. Por consiguiente, toda la descripción de la estructura genética podría definir significados específicos para estas regularidades. De ahí qué, existen varias características genómicas que permiten describir los genes y su posible impacto funcional además de las variantes de ADN, como por ejemplo, el número de exones, motivos reguladores, islas CpG en el promotor y factores de transcripción o lncRNA. Sin embargo, debido a que estas son características comunes a muchos de los genes humanos, es necesario el desarrollo de estudios más profundos respecto a la estructura genómica o de relaciones funcionales entre estos genes, y así encontrar patrones específicos para cada tipo de enfermedad.

Aquí se presenta la exploración general de genes asociados a enfermedades raras basada en una descripción estructural y funcional ampliada mediante métodos bioinformáticos, para reconocer

eventuales relaciones entre estos genes, y su rol en enfermedades raras y otra clase de enfermedades.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio, se exploran los genes causantes de enfermedades raras basados en una descripción funcional para la identificación de procesos funcionales comunes en relación a características estructurales o genómicas de estos genes. Adicionalmente se realizó una revisión sistemática de literatura de las enfermedades más significativas encontradas en el análisis bioinformático, con el propósito de dar explicaciones a las características descritas.

Análisis estructural y funcional mediante bioinformática

El análisis bioinformático, incluye el análisis de los genes relacionados a enfermedades raras que se encuentran disponibles en bases de datos, específicamente ORPHANET y OMIM. Los genes descargados de ORPHANET fueron cruzados con los listados de OMIM, con el propósito de mantener los mismos identificadores y ampliar las descripciones funcionales y fenotípicas de los genes. Posterior a la obtención de los genes, se realizó una búsqueda de las características genéticas básicas para cada gen, los cuales corresponden a Tamaño, Número de Exones, Locus, entre otras. Se realizaron correlaciones entre las variables y se señalaron las correlaciones positivas más significativas. Respecto al análisis funcional, se utilizaron las bases de datos KEGG y GENE ONTOLOGY, los grupos de genes de interés evaluados mediante patrones estructurales fueron categorizados y correlacionados con las categorías de las bases de datos y se tomaron como referencia las categorías con un *p-value* menor a 0,5.

Revisión de literatura de enfermedades clave

En cuanto al desarrollo de la discusión de enfermedades o procesos claves, se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de conocer el panorama de las enfermedades raras relacionadas a nivel de genes con enfermedades frecuentes (los genes evaluados se exploraron en el paso anterior). Para las búsquedas se utilizaron las bases de datos PubMed, Ovid, ClinicalKey, Science Direct, Scopus y Orphanet. Entre los términos clave de búsqueda se encuentran “*cellular processes*” and “*rare disease*”, “*Membrane transport*” and “*rare disease*”, “*Carbohydrate metabolism*” and “*rare disease*”, “*metabolism*” and “*rare disease*”, “*Immune diseases*” and “*rare diseases*” and “*metabolismo de carbohidratos*” and “*metabolismo de vitaminas*”; “*cell cycle*” and “*DNA repair*”, “*Transcription factor*” and “*orphan disease*”.

Estas palabras clave, obedecen a las más significativas en el análisis funcional. Posterior a la búsqueda, se seleccionaron los artículos que según el título y/o resumen coincidieran con los objetivos del estudio, además que también relataran vías de

señalización relacionadas con los genes de estudio. Se incluyó la literatura de 2010 a 2020, como artículos originales derivados de investigación, revisiones de tema, revisiones sistemáticas y metanálisis. La búsqueda se concentró en artículos producidos en idioma español e inglés. Se excluyeron los artículos de tipo ensayo clínico junto con los que excedieran los 10 años de publicación.

RESULTADOS

Descripción genómica de los genes relacionados con enfermedades raras

Dentro de este estudio, fueron seleccionados 2010 genes causantes de enfermedades raras (genes RD) claramente anotados en las bases de datos OMIM y ORPHANET, estos genes representan una fracción significativa del total de genes relacionados con enfermedades raras y dentro del presente estudio fueron evaluadas las características genéticas básicas como se muestra en la Figura 1. La distribución de los genes es completamente heterogénea, y sin una distribución fija aparente, tal como se muestra en la Figura 1A. Esto demuestra que no hay grandes loci cromosómicos, en el contexto de todas las enfermedades raras. Sin embargo, los cromosomas chrX y chrY muestran una diferencia significativa en las tasas de genes RD respecto al total, lo cual definen límites superiores (7,4%) e inferiores (0,6%) en la densidad de estos genes. En este sentido, para mejorar el significado de esta distribución, se correlacionaron los porcentajes de genes relacionados con enfermedades raras versus el total de genes por cromosoma (Figura 1B) y versus el tamaño de los cromosomas (Figura 1C).

Estos resultados mostraron que en general no existe correlación entre la frecuencia de genes RD con el número total de genes por cromosoma, y tampoco con el tamaño de los cromosomas. Sin embargo, los cromosomas chr13, chr16, chr21, chrX y chrY son excepciones en esta correlación negativa, por lo que se podrían definir dos posibles comportamientos por explorar: 1. Hay cromosomas cuyo tamaño define el número de genes RD; y 2. Hay cromosomas con características estructurales desconocidas que pueden ser fuente de alteraciones o susceptibilidad a la aparición de un gen RD. Adicionalmente, dentro del presente estudio se exploró asociaciones con la longitud de los genes, como muestra la Figura 1D; esto debido a que existen variantes patogénicas que dependen del tamaño de los genes, sin embargo, nuestros resultados no mostraron una correlación significativa entre la longitud del gen y la frecuencia de los genes RD.

Asociaciones funcionales entre genes relacionados con enfermedades raras

Los genes RDs se encuentran relacionados a múltiples procesos moleculares, dentro de estos están aquellos importantes para la función celular y desarrollo sistémico de un organismo. Bajo este

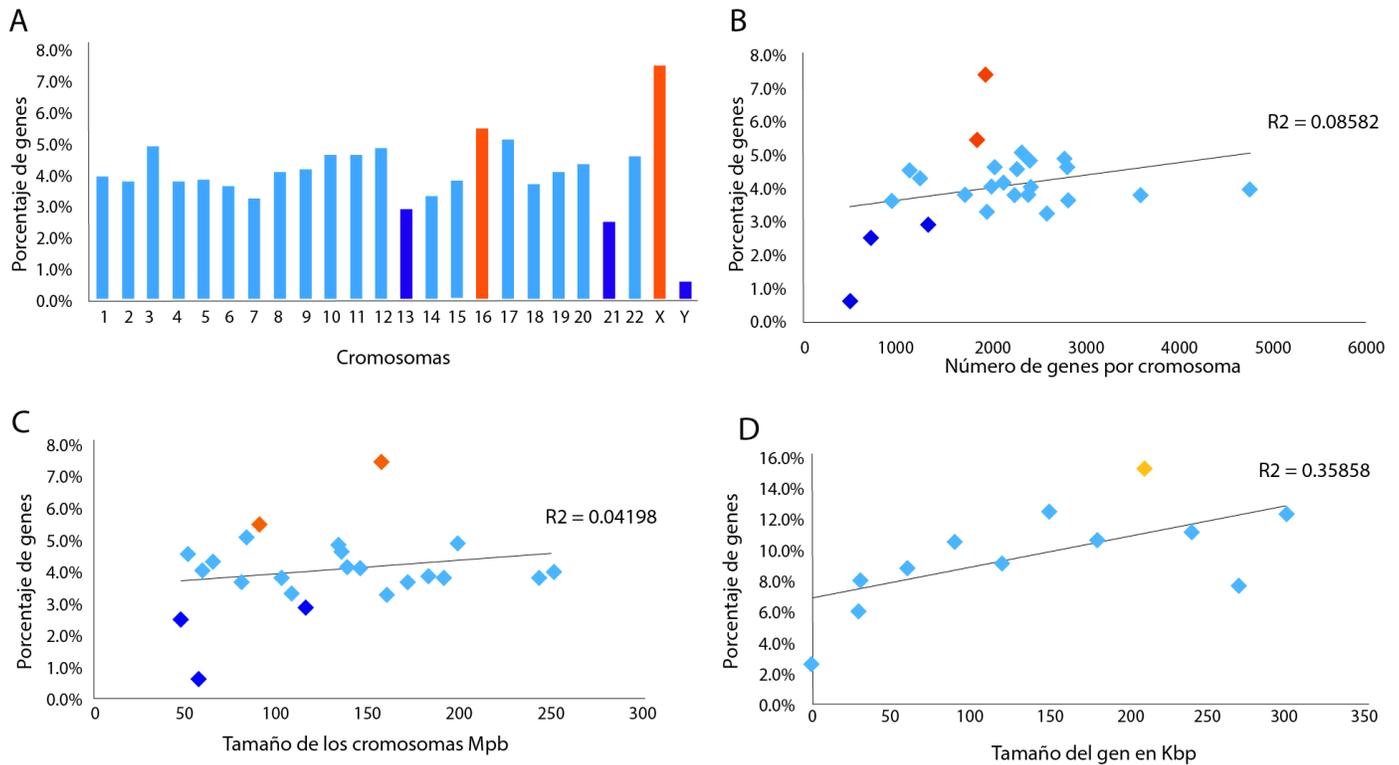


Figura 1. Contexto genómico de genes relacionados con enfermedades raras. En A. La distribución porcentual de RD-genes seleccionados en los cromosomas. En B. La correlación entre la distribución porcentual de RD-genes y el número total de genes por cromosoma. En C. La correlación entre la distribución porcentual de los RD-genes y el tamaño del cromosoma. En D. La correlación entre la distribución porcentual del RD-genes y los rangos de longitud del gen, el punto naranja muestra un porcentaje significativo para la longitud de 200 kbp. Las barras / puntos rojos indican los cromosomas con más del 5% de genes relacionados con enfermedades raras, las barras / puntos azules menos del 1,5%.

contexto, dentro del presente trabajo se exploraron los genes RDs bajo las categorías funcionales de la base de datos KEGG, como lo muestra la Figura 2. Es importante señalar, que la categoría con mayor carga génica de RDs genes en comparación con el total de genes del genoma fue “Procesos Celulares”, la cual incluye procesos principalmente estructurales para las células. En contraste, las categorías menos variables en comparación al total de genes del genoma fueron las de procesamiento de información y metabolismo.

Con el propósito de realizar descripciones más precisas respecto a los procesos moleculares afectados, se realizó un análisis considerando las subcategorías KEGG, tal como lo muestra la Figura 3. Como se evidencia, hay categorías más marcadas para los genes RDs en comparación a los demás genes del genoma, de forma específica se destacan procesos de transducción de señales, procesos metabólicos estándar, respuesta inmunológica y procesos endocrinos; lo anterior se enmarca dentro de lo esperado debido a que la etiología de muchas enfermedades raras están relacio-

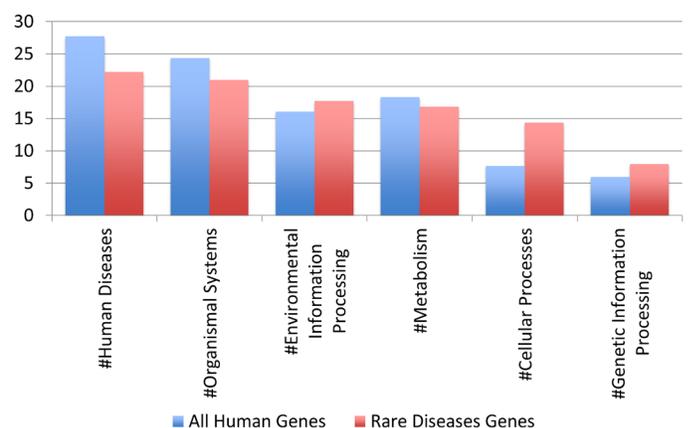


Figura 2. Porcentaje de genes relacionados con enfermedades raras y de todos los genes del genoma humano. Las barras rojas representan los genes relacionados con enfermedades raras, en donde se observa que la categoría “Procesos Celulares” es la más significativa en comparación a el total de genes humanos.

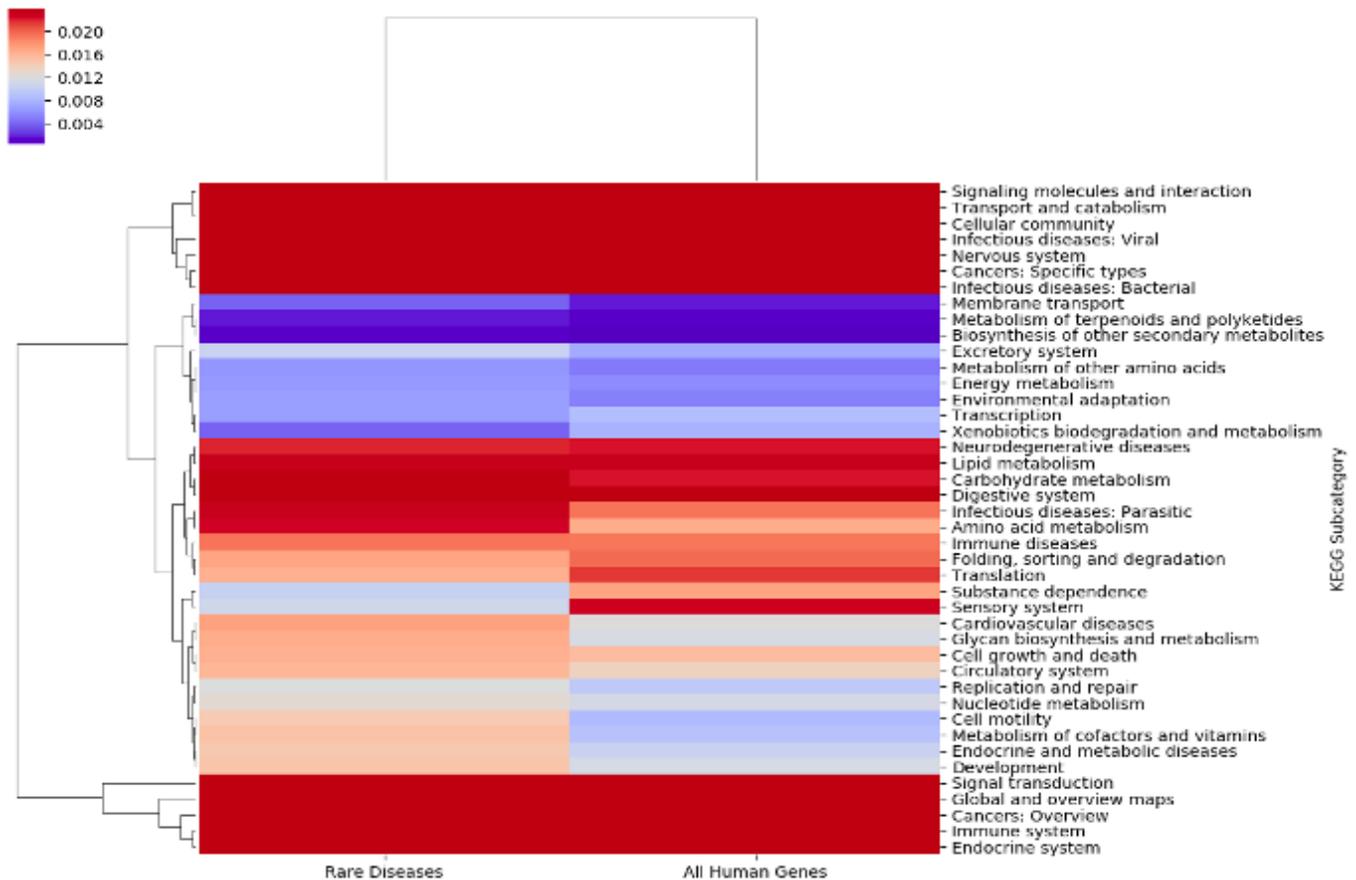


Figura 3. Densidad de Genes RD por subcategorías funcionales KEGG. Las subcategorías más afectadas son las mostradas en rojo, siendo las categorías de transducción de señales, procesos globales, cáncer, sistema inmune y procesos endocrinos, los más relacionados.

nadas con deficiencias de enzimas o metabolitos. En contraste, la distribución de los genes RD en procesos críticos como todos aquellos relacionados con membrana fueron los menos asociados.

Es importante notar, que los procesos metabólicos o endocrinos representados como los más afectados, se enmarcan dentro de lo esperado debido a que la etiología de muchas enfermedades raras están relacionadas con deficiencias de enzimas o metabolitos. Además dentro de los genes afectados, se encuentran reguladores génicos maestros esenciales en el control de múltiples procesos celulares. Por otra parte, la alta asociación de genes RD a enfermedades como el cáncer, define eventuales rutas comunes entre estos tipos de enfermedad, y que pudieran ser reveladas por la exploración de genes clave en enfermedades crónicas, para así establecer una eventual extrapolación a enfermedades raras. En este sentido, se requirió realizar una búsqueda más precisa de genes RDs puntuales para la identificación de asociaciones más significativas, como se presenta a continuación.

DISCUSIÓN

Considerando los resultados anteriores, se realizó una revisión sistemática de la literatura con base en la frecuencia de los genes RD en los procesos celulares, para identificar eventuales rasgos fenotípicos significativos en las enfermedades con etiología relacionadas a estos procesos. Dentro de la información recolectada a partir de la búsqueda en base de datos se encontró la afectación de vías de transcripción del ADN, en particular lo referente al factor de transcripción TFIID.² Este factor está compuesto por 10 subunidades, siendo 7 de ellas formadores del núcleo (XPB, XPD, p62, p52, p44, p34, p8) y las tres restantes parte de la actividad cíclica quinasa “CAK” (MAT1, CCNH, CDK7). Las funciones de este gen son varias, pero las más conocidas son la activación de región promotora, helicasa con respuesta ante daño celular (XPB y XPD), translocasa por las subunidades del núcleo y la porción CAK como activadora de la polimerasa II a través de fosforilación de la porción CTD al pasar la región promotora proximal, esto

por unión reversible a ella. También se encuentran la regulación epigenética al asociarse con H3K4 y H3K36, que controlan los patrones de metilación en las células; regulación de factores de transcripción dependientes de CDK7, protección al huésped de infecciones retrovirales por parte de XPB y XPD y su acción de reparación excisional de nucleótidos. Además, juegan un papel relevante en las fases del ciclo celular, especialmente la porción CAK, ya que fosforilan por asa de T a CDK1, CDK2, CDK4, CDK6; junto la neurogénesis y formación de memoria.^{4,5}

Dentro de otros contextos celulares están las alteraciones en la síntesis de glucanos y metabolismo, de las cuales hace parte la enfermedad de almacenamiento de glucógeno por deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, también llamada enfermedad de Von Gierke. Es una patología autosómica recesiva causada por una acumulación de glucógeno debido a una disfunción en el sistema de la glucosa-6-fosfatasa (G-6-fosfatasa). Puede ser causada por mutaciones en el gen G6PC (17q21), que causa déficit de la subunidad catalítica de la G6P-alfa, o en el gen SLC37A4 (11q23) que causa déficit del transportador G6P o G6P translocasa.⁶ La glucosa-6-fosfatasa permite hidrolizar la glucosa-6-fosfato a glucosa en el proceso de gluconeogénesis, al no funcionar adecuadamente este sustrato se acumula.⁷

Con relación a las vías oncológicas, se encontró al glioblastoma (tumor cerebral maligno más común). Este tipo de tumores se presentan por mutaciones genéticas, de las cuales, muchas suceden en oncogenes o en supresores tumorales como P53. Existe gran cantidad de genes registrados que pueden mutar y llevar a glioblastoma. Entre esos los genes IDH1, IDH2 o en P53 (65% aproximadamente) que son más comúnmente encontrados en los glioblastomas secundarios.¹¹ A diferencia de los primarios, donde los genes mutados son principalmente el homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) y amplificaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).^{11,12} Además, Riggins y Riggins mencionan otra amplia cantidad de genes impulsores de glioblastomas, entre los más frecuentes se encuentran:¹¹

1. Gen promotor TERT, con una frecuencia del 83%. Es un oncogen que normalmente genera aumento de telomerasa, pero al sufrir una mutación promueve el mantenimiento de los telómeros.
2. Genes CDKN2A y CDKN2B, con frecuencia del 50 y 47% respectivamente; 3. Gen P53, con frecuencia de 40%; y 4. El gen EGFR, mencionado previamente, tiene una frecuencia del 37% y es de tipo oncogen.

Por otro lado, se han visto genes implicados en el metabolismo de vitaminas que también contribuyen al desarrollo de enfermedades prevalentes, como es el caso del gen CYP27B1(12q14), que se ha relacionado con carcinoma renal, puesto que los sus niveles son mayores en pacientes con este tumor,¹⁴ adicionalmente es

responsable de generar raquitismo hipocalcémico dependiente de vitamina D. Este es un trastorno hereditario autosómico recesivo del metabolismo de la vitamina D, se manifiesta en el primer año de vida con hipotonía, debilidad muscular, convulsiones y retraso del crecimiento. Además, se caracteriza por presentar hipocalcemia que genera osteomalacia y deformaciones óseas raquílicas (piernas arqueadas, rosario raquílico, etc.), e hipofosfatemia moderada. Este trastorno es causado por mutaciones en el gen CYP27B1 (12q14), que codifica la 1 alfa-hidroxilasa, responsable de convertir el calcidiol en calcitriol, el cual es el metabolito activo de la vitamina D. Esta alteración de la biosíntesis de esta vitamina evita la adecuada absorción de calcio y fosfato.¹⁵

Asimismo, la alteración del gen G6PC (17q21.31) también se asocia a procesos tumorales. Se ha visto que, en personas con células cancerígenas ováricas, hay un incremento de los niveles de la subunidad catalítica de glucosa 6 fosfatasa, y al silenciar el gen que la codifica, se induce una disminución de la proliferación celular, viabilidad, capacidad de invasión tumoral y crecimiento celular independiente del anclaje.⁸ Una hipótesis que toma mucha relevancia respecto a la asociación de G6PC en el cáncer ovárico, es que esta es capaz de alterar la vía de regulación celular por medio de la cascada de FoxO1.⁸ FoxO1 hace parte de la subfamilia FoxO, y es capaz de inducir el arresto celular en la fase G1 del ciclo celular, inhibiendo la actividad de CDK4, por lo que, cuando FoxO1 está alterado, puede conducir a una proliferación celular desmesurada.⁹ También, se ha visto que existe una asociación entre este gen y el carcinoma renal de células claras, ya que, en estos pacientes, el nivel de metilación del promotor de G6PC es mayor, especialmente en personas con un estado de progresión agresiva.¹⁰

Considerando toda la información mencionada, se evidencia que uno de los factores diferenciadores entre el desarrollo de una enfermedad rara versus una más frecuente o crónica con genes en común, son la co-asociación de rutas de señalización dependientes de factores etiológicos en cada tipo de patología; lo cual amerita una mayor exploración desde el contexto genómico y epigenético.

CONCLUSIONES

Es pertinente la exploración a profundidad de vías metabólicas comunes entre enfermedades raras y frecuentes, sus alteraciones (desencadenantes y perpetuadores) y cómo éstas generan patologías, teniendo en cuenta que es la etiología más común en enfermedades frecuentes, esto puede favorecer la comprensión de las enfermedades raras.

AGRADECIMIENTOS

Este artículo se desarrolló en el marco del proyecto “Implementación y evaluación de un modelo predictivo de asociación genómica para Enfermedades Raras basado en configuraciones

de repeticiones ADN y variantes estructurales” financiado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia MINCIENCIAS, Código: 125189786088, Contrato No. 756-2021, Convocatoria 897-2021.

15. Raquitismo hipocalcémico dependiente de vitamina D. Enciclopedia de Orphanet; 2020.

REFERENCIAS

1. Pareja ML. Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia 2017. *Revista CES Derecho*. 2017; 2(8):231-241
2. Ospina M, Prieto F, Walteros D, Quijada H. Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública y protocolo de vigilancia en salud pública huérfanas-raras. Ministerio de Salud y Protección Social; 2019.
3. Orphanet. Acerca de Orphanet: Nuestra misión; 2020.
4. Rimel JK, Taatjes DJ. The essential and multifunctional TFIID complex. *Protein Sci*. 2018;27(6):1018-1037. DOI: 10.1002/pro.3424
5. Martínez-Ospina AP, Porras-Ramírez A, Rico-Mendoza A. Epidemiología de cáncer de ovario Colombia 2009-2016. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2019; 84(6):480-489.
6. Enfermedad de almacenamiento de glucógeno por deficiencia de glucosa-6-fosfatasa. Enciclopedia de Orphanet; 2020.
7. Pérez-Mendoza M, De Ita-Pérez D, Díaz-Muñoz M. Gluconeogénesis: Una visión contemporánea de una vía metabólica antigua. *REB*. 2012; 31(1):10-20.
8. Guo T, Chen T, Gu C, Li B, Xu C. Genetic and molecular analyses reveal G6PC as a key element connecting glucose metabolism and cell cycle control in ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2015; 36(10):7649-58. DOI: 10.1007/s13277-015-3463-6
9. Higuera M. Regulación de las vías MAPK y Akt-Fox01 en el mecanismo molecular de acción del Minerval contra el cáncer de pulmón y glioma. Universitat de les Illes Balears; 2011.
10. Xu WH, Xu Y, Tian X, Anwaier A, Liu WR, Wang J et al. Large-scale transcriptome profiles reveal robust 20-signatures metabolic prediction models and novel role of G6PC in clear cell renal cell carcinoma. *J Cell Mol Med*. 2020; 24(16):9012–27. DOI: 10.1111/jcmm.15536.
11. Riggins G, Riggins C. Genetic Origins of Brain Tumors. *Youmans and Winn Neurological Surgery*. 2017; 114:806-813
12. Knobbe, A, Kieslich, T, Reifenberger, G. Genetic alteration and expression of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway genes PIK3CA and PIKE in human glioblastomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology* (2005), 31, 486–490. doi: 10.1111/j.1365-2990.2005.00660.x
13. Khoury, Katia, Tan, Antoinette, et al. Prevalence of Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) Pathway Alterations and Co-alteration of Other Molecular Markers in Breast Cancer. *Frontiers in Oncology* (2020). 10, 1475. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01475>
14. Urbschat A, Paulus P, von Quernheim QF, Brück P, Badenhop K, Zeuzem S, Ramos-Lopez E. Vitamin D hydroxylases CYP2R1, CYP27B1 and CYP24A1 in renal cell carcinoma. *Eur J Clin Invest*. 2013; 43(12):1282-90. DOI: 10.1111/eci.12176