

RESEARCH

Estudio del fenotipo: Discalculia

Pascual Mellado Alejandro^{*}
and Ramírez Arco David

^{*}Correspondence:

ale.pas.mel@uma.es

ETSI Informática, Universidad de
Málaga, Málaga, España

Full list of author information is
available at the end of the article

Abstract

La discalculia es una condición que dificulta el desarrollo de ciertas habilidades matemáticas, así como la realización de algunas tareas en las que intervienen operaciones aritméticas. Es similar a la [dislexia](#), fenotipo mas conocido, pero a diferencia de esta, refleja dificultad en eventos lógico-matemáticos, sin que con ello se refleje un déficit en las capacidades cognitivas, ni tampoco se presente dificultades con el tiempo, la medición y el razonamiento espacial.

En el presente proyecto de investigación procederemos a recolectar información, obteniendo asociaciones de genes y patologías en las que estas mismas proteínas están asociadas.

Keywords: Discalculia; Discapacidad matemática; Genes; Interacciones

1 Introducción

La Discalculia es una discapacidad de aprendizaje específica que afecta la adquisición de habilidades aritméticas. Aunque la falta de enseñanza, recursos y la baja inteligencia se han relacionado con la etiología de la discalculia, se sabe actualmente que esta discapacidad del aprendizaje es un trastorno cerebral con una predisposición genética familiar [1].

Las investigaciones se limitaron originalmente a participantes adultos, pero ahora también hay un número creciente de estudios en niños. La investigación en niños con un desarrollo típico indica que la red fronto-parietal está constantemente activa durante el procesamiento de números y la aritmética [2]. Ambos muestran similitudes y diferencias con lo que se está observando en adultos. Los niños con discalculia muestran anomalías tanto funcionales como estructurales en esta red.

Por otra parte, hay estudios [1, 3] que muestran que una forma de este fenotipo está asociado genéticamente con anomalías tanto funcionales como estructurales del surco intraparietal derecho, llevando esta región un papel fundamental en el desarrollo de las habilidades aritméticas.

Enfermedades como Alzheimer u otras similares tienen que ver con demencias fronto-temporales [4] que están también fuertemente relacionadas con un número significativo de fenotipos relacionados con los genes implicados en nuestro fenotipo a estudiar

El diagnóstico de discalculia generalmente [5] se realiza después de una evaluación exhaustiva, que incluye una revisión del historial del individuo, el desempeño en pruebas estandarizadas y un examen clínico. La evaluación adicional puede incluir una evaluación psico-social para identificar cualquier condición u otros factores que puedan estar contribuyendo a las dificultades matemáticas del individuo.

La investigaciones muestran que el tratamiento puede ser eficaz para mejorar el rendimiento matemático en personas con discalculia, con un efecto medio de 0,52 [5] en todos los ensayos de intervención. Es importante que las personas con discalculia reciban el apoyo y las adaptaciones adecuadas para ayudarlos a tener éxito en sus actividades académicas y profesionales.

El tratamiento para la discalculia debe adaptarse a las áreas problemáticas específicas del individuo y puede incluir intervenciones especializadas, tecnología de asistencia y adaptaciones en entornos educativos. Es importante que el tratamiento se inicie temprano [6], preferiblemente en los años de la escuela primaria, y que lo lleven a cabo especialistas capacitados en un entorno individual. Las condiciones comórbidas, como la dislexia, el trastorno por déficit de atención/hiperactividad y otros trastornos mentales, también deben abordarse en el tratamiento.

1.1 Información sobre los genes a estudiar

A continuación se dará una breve información sobre los genes de mayor grado de interconexión que hemos encontrado al realizar una búsqueda en una herramienta de análisis fenotípico conocida como HPO [7] (mas tarde en materiales se explicara en profundidad y se darán detalles de como se ha usado), un recurso que mas tarde usaremos para los experimentos pero que ahora hemos utilizado a modo informativo para encontrar recursos bibliográficos sobre los genes implicados en nuestro fenotipo

SQSTM1[8]: Sequestosoma-1; Receptor de autofagia que interactúa directamente tanto con la carga a degradar como con un modificador de autofagia de la familia MAP1 LC3. Puede regular la activación de NFkB1 por TNF-alfa, factor de crecimiento nervioso (NGF) e interleucina-1. Puede desempeñar un papel en la señalización posterior de titina/TTN en las células musculares.

FUS[9]:Proteína de unión a ARN FUS; Se une tanto al ADN monocatenario como al bicatenario y promueve la hibridación independiente de ATP de los ADN monocatenarios complementarios y la formación del bucle D en el ADN superhelicoidal de doble cadena. Puede desempeñar un papel en el mantenimiento de la integridad genómica; Pertenece a la familia RRM TET.

VCP[10]: ATPasa del retículo endoplásmico de transición; Necesario para la fragmentación de las pilas de Golgi durante la mitosis y para su reensamblaje después de la mitosis. Participa en la formación del retículo endoplásmico de transición (tER). La transferencia de membranas desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi se produce a través de vesículas de transición de 50-70 nm que se derivan

de elementos de transición parcialmente rugosos y parcialmente lisos del retículo endoplásmico (tER). La formación de vesículas en el tER es un proceso dependiente de ATP. El complejo ternario que contiene UFD1, VCP y NPLOC4 se une a proteínas ubiquitinadas.

CHMP2B[11]: Proteína corporal multivesicular cargada 2b; Probable componente central de la clasificación endosomal requerida para el complejo de transporte III (ESCRT-III) que está involucrado en la formación de cuerpos multivesiculares (MVB) y la clasificación de proteínas de carga endosomal en MVB. Los MVB contienen vesículas intraluminales (ILV) que se generan por invaginación y escisión de la membrana limitante del endosoma y, en su mayoría, se envían a los lisosomas, lo que permite la degradación de las proteínas de la membrana, como los receptores del factor de crecimiento estimulado, las enzimas lisosomales y los lípidos.

HNRNPA2B1[12]: Ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas A2/B1; Ribonucleoproteína nuclear heterogénea (hnRNP) que se asocia con pre-ARNm nacientes y los empaqueta en partículas de hnRNP. La disposición de las partículas de hnRNP en el hnRNA naciente no es aleatoria y depende de la secuencia, y sirve para condensar y estabilizar las transcripciones y minimizar los enredos y los nudos. El empaque juega un papel en varios procesos, como la transcripción, el procesamiento de pre-ARNm, la exportación nuclear de ARN, la ubicación subcelular, la traducción de ARNm y la estabilidad de los ARNm maduros. Forma partículas hnRNP con al menos otras 20 hnRNP diferentes.

1.2 Introducción al experimento

A continuación se proceden a detallar los pasos seguidos, las herramientas utilizadas y los resultados obtenidos en nuestro análisis personal de este fenotipo.

Nuestra principal función investigadora consistirá en encontrar información relevante sobre las relaciones de los genes anteriormente citados añadidos a un conjunto mas grande, y comprobar mediante la documentación científica si dichos resultados guardan alguna característica destacable que pueda aportar información relevante sobre la discalculia.

2 Materiales y métodos

Se proceden a explicar los distintos recursos que se van a usar para obtener resultados a base de experimentos y procedimientos:

2.1 Métodos

En esta parte exponemos los distintos métodos con los que hemos llevado a cabo los experimentos.

2.1.1 *Análisis por comunidades*

En los análisis de comunidades [13] se busca la detección y el análisis de grupos. Esto es de enorme aplicabilidad en diferentes dominios: La detección de comunidades es un problema que no tiene un objetivos o una solución global esperada, ya que la naturaleza de las comunidades no se conoce de antemano. El problema se vuelve aún más complicado debido al hecho de que las comunidades emergen en la red en varias formas, como disjuntas, superpuestas y jerárquicas [14].

A lo largo de la historia se han propuesto varias heurísticas [15] para abordar estos desafíos, dependiendo de la aplicación en cuestión. Todas estas heurísticas se han materializado en forma de nuevas métricas, que en la mayoría de los casos se utilizan como funciones de optimización para detectar la estructura de la comunidad, o proporcionan una indicación de la bondad de las comunidades detectadas durante la evaluación.

2.1.2 *Enriquecimiento funcional*

Se han desarrollado muchos métodos para inferir y razonar acerca de las redes de interacción molecular. Uno de ellos es el análisis funcional de genes [16]; en éste se anota y se analiza estadísticamente una de listas de genes utilizando métodos estadísticos para identificar anotaciones funcionales sobre los genes analizados para ver si están significativamente relacionados.

Muchas enfermedades humanas están relacionadas [17] entre sí por causas comunes o incluso por patologías parecidas. El conocimiento de estas relaciones se ha explotado durante mucho tiempo para tratar enfermedades similares con los mismos tratamientos. Sin embargo, la mayoría de los enfoques tradicionales para descubrir estas relaciones han dependido de medidas subjetivas, como la similitud en los síntomas, sin obtener el conocimiento completo disponible a través del enriquecimiento.

2.2 Materiales

En esta sección serán explicados los recursos web y las librerías de R utilizadas para los experimentos

2.2.1 *Human Phenotype Ontology*

HPO (Human Phenotype Ontology)[7] es un vocabulario estandarizado de anomalías fenotípicas en enfermedades humanas que utiliza un fenotipado detallado/preciso para poder ser usado a nivel computacional.

2.2.2 *String*

STRING [18] es una base de datos de interacciones proteína-proteína conocidas y previstas. Las interacciones incluyen asociaciones directas (físicas) e indirectas (funcionales); se derivan de la predicción computacional, de la transferencia de conocimiento entre organismos y de interacciones agregadas de otras bases de datos (primarias).

2.2.3 *igraph*

Los objetivos de *igraph* son proporcionar un conjunto de tipos de datos y funciones para la implementación sencilla de algoritmos gráficos, el manejo rápido de gráficos grandes y permitir la creación rápida de prototipos a través de alta lenguajes de nivel como R

2.2.4 *Linkcomm*

Las comunidades de enlaces revelan la estructura anidada y superpuesta en las redes y descubren los nodos clave que forman conexiones con múltiples comunidades. *linkcomm* [19] proporciona herramientas para generar, visualizar y analizar comunidades de enlaces en redes de tamaño y tipo arbitrario.

2.2.5 *ClusterProfiler*

clusterProfiler [20] implementa métodos para analizar y visualizar perfiles funcionales de coordenadas genómicas, genes y grupos de genes.

2.2.6 *org.Hs.eg.db*

Anotación de todo el genoma para humanos, basada principalmente en el mapeo utilizando identificadores de genes Entrez

2.2.7 *Biomart*

La librería de R *Biomart* es un paquete de R que proporciona una interfaz para varias colecciones de bases de datos, tanto bases de datos genéticas como moleculares [21]. En concreto hemos utilizado varias funciones para el correcto mapeo de id de genes

2.2.8 *Gene Ontology (GO)*

La base de conocimientos Gene Ontology (GO) [22] es la fuente de información más grande del mundo sobre las funciones de los genes. Este conocimiento es tanto legible por humanos como por máquinas, y es la base para el análisis funcional de experimentos genéticos y de biología molecular a gran escala en la investigación biomédica.

3 Resultados

Se explicaran ahora los resultados que hemos obtenido usando todos los recursos explicados anteriormente:

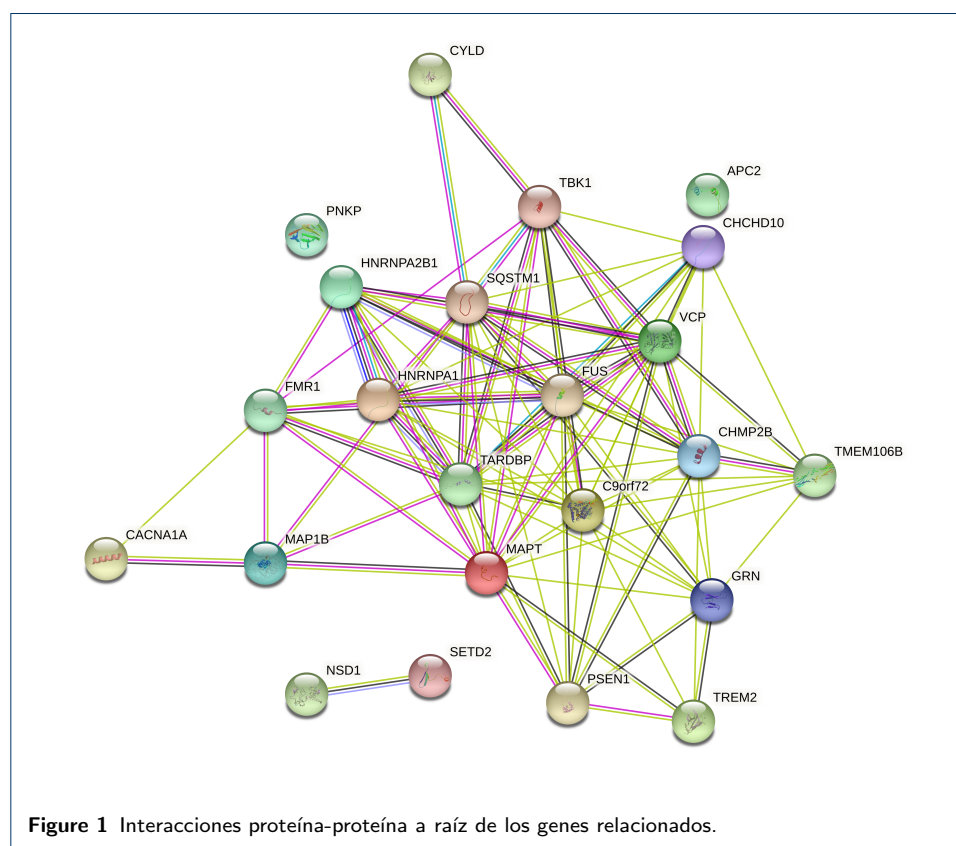
3.1 Human Phenotype Ontology

Tras realizar una búsqueda del fenotipo a investigar, *Dyscalculia*, vemos que se encuentra clasificado como [HP:0002442](#) con un total de 13 fenotipos de otras enfermedades asociadas y un total de 24 genes asociados a esta en HPO.

Descargamos un .csv para cargar el listado de genes con sus links en String

3.2 String

Gracias a las anotaciones en HPO obtenidas del .csv mencionado anteriormente, podemos obtener los genes asociados del fenotipo, y con ello procedemos a la búsqueda de más información acerca de estos utilizando [STRING](#), una base de datos biológica y un recurso web de interacciones entre proteínas. El resultado lo podemos ver en la figura 1



Una vez cargados los genes y sus relaciones en string, procedemos a descargar los ficheros "string-node-degree.tsv" e "string-interactions.tsv".

Se creara también un objeto network de la librería de R stringdb, con las siguientes características:

Versión=11 Specie=9606 Score threshold=400

Se usara esta network de genes humanos, para buscar genes vecinos de los 24 que teníamos en un principio y realizar una propagación de red con el fin de aumentar el total de genes a estudiar que guarden directa o indirectamente una relación con nuestro fenotipo a estudiar.

Gracias a este método el total de genes de estudio ha ascendido a 214, con esto podemos pasar al estudio de sus relaciones y funciones con una carga de trabajo mas adecuada.

Finalmente se usara String para la documentación que estudiaremos antes de sacar conclusiones, puesta herramienta nos sugiere papers científicos de gran relación con la red de genes que se le de como entrada

3.3 igraph

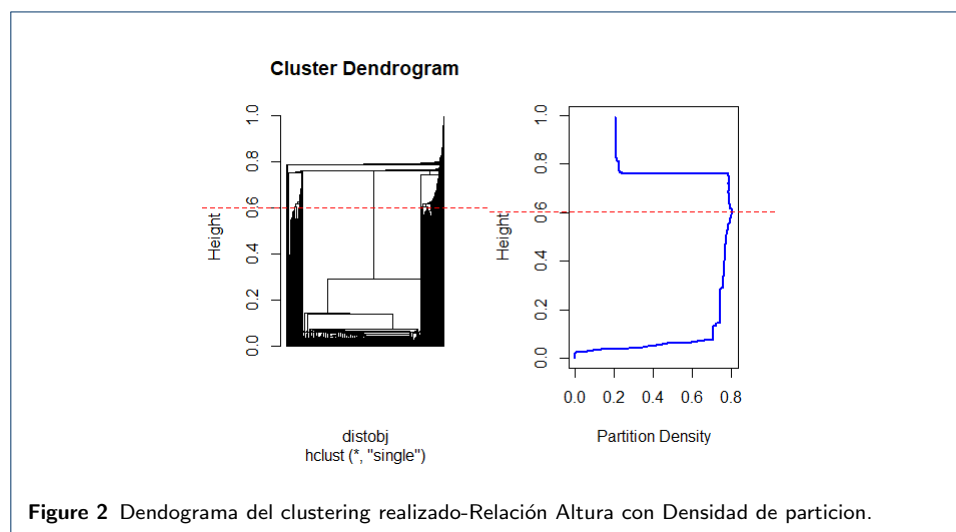
Usaremos igraph para convertir nuestro objeto network (genes originalmente relacionados con el fenotipo mas los genes vecinos de la red general anteriormente citada) en un dataframe que sea procesable por las funciones de clustering para la división en comunidades

3.4 Análisis por comunidades

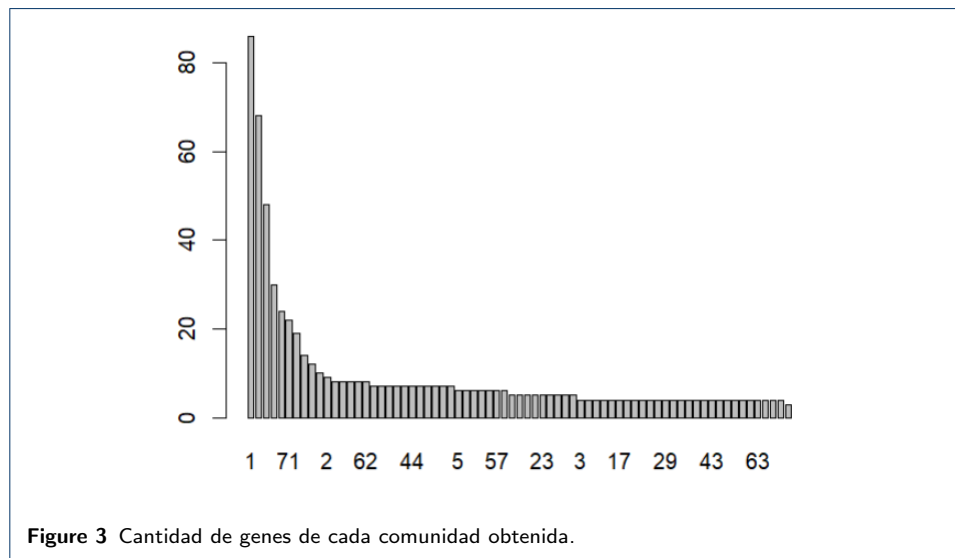
Se realizan a continuación los correspondientes pasos para clusterizar nuestro conjunto en distintas comunidades y realizar el correspondiente análisis de enriquecimiento funcional a las adecuadas:

3.4.1 LinkComm

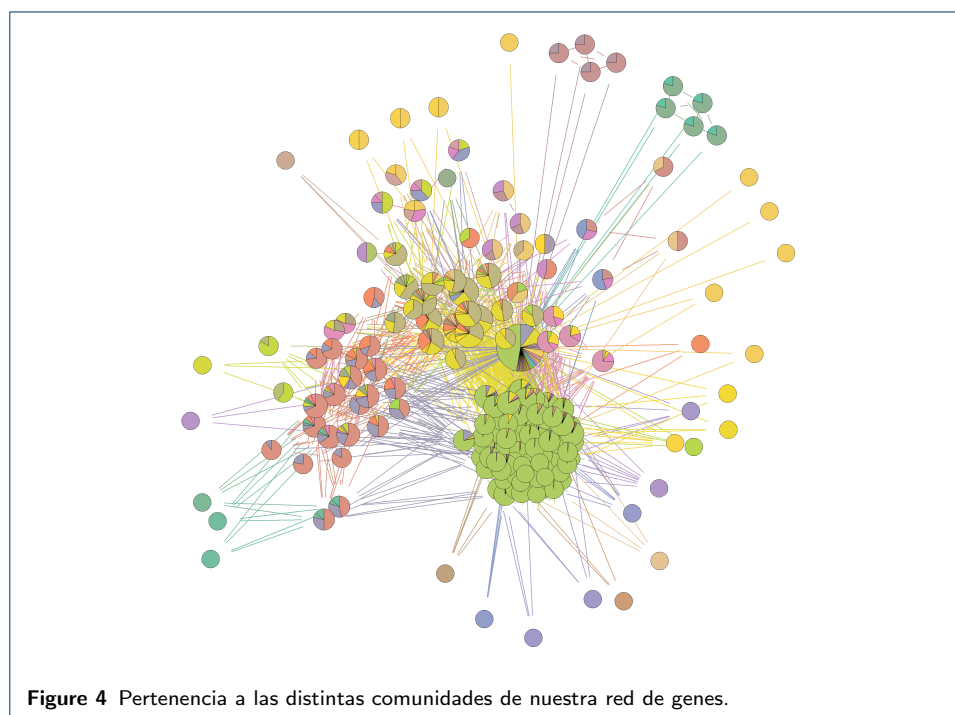
Tras una serie de pruebas con distintas funciones de igraph para hacer comunidades, se ha decidido usar la anteriormente citada LinkComm (con hcmethod="single", ya que cambiando este parametro a otros modos como "ward, obteniamos comunidades mucho menos relevantes), que nos deja la figura 2 como muestra de su trabajo sobre nuestra red de genes, este dendograma y esta gráfica que relaciona la altura con la densidad de partición :



Se han obtenido un total de 71 comunidades, cada una con una cantidad de los 214 nodos originales diferente. Observamos un gráfico en la figura 3 en la que aparece un gráfico de barras con la cantidad de nodos que tienen esas comunidades:



Además podemos observar la figura 4 en la que, por colores, se nos muestra la pertenencia de cada nodo de la red a la una comunidad u otra:



3.5 ClusterProfiler

A continuación se realizara un enriquecimiento funcional con GO (Gene Ontology) para observar las funciones implicadas en la formación de las distintas componentes celulares de las principales comunidades que hemos obtenido con LinkComm.

Enriquecimiento genes originales

Cabecera de la tabla de enriquecimiento de GO en ontología de componentes celulares de los genes originales

	ID	Description	GeneRatio
1	GO:0036464	cytoplasmic ribonucleoprotein granule	6/22
2	GO:0035770	ribonucleoprotein granule	6/22
3	GO:0030426	growth cone	5/22
4	GO:0030427	site of polarized growth	5/22
5	GO:0010494	cytoplasmic stress granule	4/22
6	GO:0150034	distal axon	5/22

	ID	BgRatio	pvalue	p.adjust	geneID	Count
1	GO:0036464	248/19869	0.00	0.00	TARDBP/MAPT/VCP/FMR1/SQSTM1/C9orf72	6
2	GO:0035770	265/19869	0.00	0.00	TARDBP/MAPT/VCP/FMR1/SQSTM1/C9orf72	6
3	GO:0030426	167/19869	0.00	0.00	MAP1B/PSEN1/MAPT/FMR1/C9orf72	5
4	GO:0030427	173/19869	0.00	0.00	MAP1B/PSEN1/MAPT/FMR1/C9orf72	5
5	GO:0010494	84/19869	0.00	0.00	TARDBP/VCP/FMR1/C9orf72	4
6	GO:0150034	278/19869	0.00	0.00	MAP1B/PSEN1/MAPT/FMR1/C9orf72	5

Enrich Comm 70

Cabecera de la tabla de enriquecimiento de GO en ontología de componentes celulares de la comunidad 70 con 48 genes

	ID	Description	GeneRatio
1	GO:0035578	azurophil granule lumen	26/48
2	GO:0005766	primary lysosome	27/48
3	GO:0042582	azurophil granule	27/48
4	GO:0005775	vacuolar lumen	26/48
5	GO:0034774	secretory granule lumen	26/48
6	GO:0060205	cytoplasmic vesicle lumen	26/48

	ID	BgRatio	pvalue	p.adjust	Count
1	GO:0035578	91/19869	0.00	0.00	26
2	GO:0005766	155/19869	0.00	0.00	27
3	GO:0042582	155/19869	0.00	0.00	27
4	GO:0005775	176/19869	0.00	0.00	26
5	GO:0034774	322/19869	0.00	0.00	26
6	GO:0060205	325/19869	0.00	0.00	26

	ID	geneID
1	GO:0035578	TUBB/TUBB4B/PRDX6/ANXA2/DYNC1H1/ARG1/VCP/CAP1/PRKCD/RNASET2/IST1/ELANE
2	GO:0005766	PSEN1/TUBB/TUBB4B/PRDX6/ANXA2/DYNC1H1/ARG1/VCP/CAP1/PRKCD/RNASET2/IST1/ELANE
3	GO:0042582	PSEN1/TUBB/TUBB4B/PRDX6/ANXA2/DYNC1H1/ARG1/VCP/CAP1/PRKCD/RNASET2/IST1/ELANE
4	GO:0005775	TUBB/TUBB4B/PRDX6/ANXA2/DYNC1H1/ARG1/VCP/CAP1/PRKCD/RNASET2/IST1/ELANE
5	GO:0034774	TUBB/TUBB4B/PRDX6/ANXA2/DYNC1H1/ARG1/VCP/CAP1/PRKCD/RNASET2/IST1/ELANE
6	GO:0060205	TUBB/TUBB4B/PRDX6/ANXA2/DYNC1H1/ARG1/VCP/CAP1/PRKCD/RNASET2/IST1/ELANE

Comunidad 33

Cabecera de la tabla de enriquecimiento de GO en ontología de componentes celulares de la comunidad 33 con 30 genes

	ID	Description	GeneRatio
1	GO:0035578	azurophil granule lumen	25/29
2	GO:0034774	secretory granule lumen	29/29
3	GO:0060205	cytoplasmic vesicle lumen	29/29
4	GO:0031983	vesicle lumen	29/29
5	GO:0005775	vacuolar lumen	26/29
6	GO:0005766	primary lysosome	25/29

	ID	BgRatio	pvalue	p.adjust	Count
1	GO:0035578	91/19869	0.00	0.00	25
2	GO:0034774	322/19869	0.00	0.00	29
3	GO:0060205	325/19869	0.00	0.00	29
4	GO:0031983	327/19869	0.00	0.00	29
5	GO:0005775	176/19869	0.00	0.00	26
6	GO:0005766	155/19869	0.00	0.00	25

	ID	geneID
1	GO:0035578	RETN/MPO/CTSC/PRTN3/TRAPPC1/TOLLIP/ANXA2/ARG1/S100A7/DPP7
2	GO:0034774	CTSZ/RETN/MPO/CTSC/PRTN3/CTSD/CHI3L1/TRAPPC1/TOLLIP/SLPI/ANXA2/ARG1/S100A7/DPP7
3	GO:0060205	CTSZ/RETN/MPO/CTSC/PRTN3/CTSD/CHI3L1/TRAPPC1/TOLLIP/SLPI/ANXA2/ARG1/S100A7/DPP7
4	GO:0031983	CTSZ/RETN/MPO/CTSC/PRTN3/CTSD/CHI3L1/TRAPPC1/TOLLIP/SLPI/ANXA2/ARG1/S100A7/DPP7
5	GO:0005775	RETN/MPO/CTSC/PRTN3/CTSD/TRAPPC1/TOLLIP/ANXA2/ARG1/S100A7/DPP7
6	GO:0005766	RETN/MPO/CTSC/PRTN3/TRAPPC1/TOLLIP/ANXA2/ARG1/S100A7/DPP7

Comunidad 48

Cabecera de la tabla de enriquecimiento de GO en ontología de componentes celulares de la comunidad 48 con 24 genes

	ID	Description	GeneRatio
1	GO:0043025	neuronal cell body	10/22
2	GO:0150034	distal axon	8/22
3	GO:0030426	growth cone	7/22
4	GO:0030427	site of polarized growth	7/22
5	GO:0045121	membrane raft	8/22
6	GO:0098857	membrane microdomain	8/22

	ID	BgRatio	pvalue	p.adjust	Count
1	GO:0043025	497/19869	0.00	0.00	10
2	GO:0150034	278/19869	0.00	0.00	8
3	GO:0030426	167/19869	0.00	0.00	7
4	GO:0030427	173/19869	0.00	0.00	7
5	GO:0045121	326/19869	0.00	0.00	8
6	GO:0098857	327/19869	0.00	0.00	8

	ID	geneID
1	GO:0043025	APOE/SOD1/APP/LRRK2/PSEN1/SNCA/MAPT/PSEN2/TNF/C9orf72
2	GO:0150034	APP/LRRK2/PSEN1/SNCA/MAPT/PSEN2/PRNP/C9orf72
3	GO:0030426	APP/LRRK2/PSEN1/SNCA/MAPT/PSEN2/C9orf72
4	GO:0030427	APP/LRRK2/PSEN1/SNCA/MAPT/PSEN2/C9orf72
5	GO:0045121	APP/LRRK2/PSEN1/MAPT/PSEN2/TREM2/PRNP/TNF
6	GO:0098857	APP/LRRK2/PSEN1/MAPT/PSEN2/TREM2/PRNP/TNF

4 Discusión

A continuación se procede a discutir los resultados que hemos obtenido de las distintas herramientas

Tras investigar las distintas interacciones proteína-proteína (véase la figura 1) y observar las enfermedades relacionadas con la discalculia en HPO y los distintos artículos científicos citados anteriormente, suponemos la estrecha relación de la discapacidad con un mal funcionamiento del sistema nervioso. En concreto se podría teorizar que existe una relación con las enfermedades de demencia del complejo frontotemporal del cerebro y la esclerosis lateral amiotrófica, pues estas palabras claves aparecen en la mitad de las enfermedades relacionadas con el fenotipo.

La demencia de lóbulo frontotemporal, según el estudio [23] es un síndrome clínica y patológicamente heterogéneo, caracterizado por una disminución progresiva del comportamiento o del lenguaje asociado con la degeneración de los lóbulos frontal y temporal anterior. Podemos teorizar que además de con una disminución de las habilidades lingüísticas, esta demencia guarda relación con una disminución de las habilidades aritméticas relacionadas con la discalculia o al menos, los genes implicados en la demencia frontotemporal también son de gran relevancia en la aparición de la discalculia

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa cuyas pruebas clínicas incluyen signos de daño de las neuronas motoras superior e inferior tanto en las extremidades como en la musculatura bulbar, y en algunos pacientes hay deterioro cognitivo frontotemporal [24]. De nuevo encontramos una relación con el deterioro del lóbulo frontotemporal, en una enfermedad que estaba relacionada a través de muchos de los genes implicados con nuestro fenotipo a estudiar; cada vez se refuerza mas la hipótesis de que nuestro fenotipo esta relacionado con el deterioro del lóbulo frontotemporal

A raíz de los artículos recomendados por la base de datos STRING [4, 25], suponemos una relación de estos efectos negativos con una mala conexión entre los hemisferios cerebrales, recordemos que el cerebro delega algunas funciones clave como en este caso puede ser la realización de operaciones matemáticas o el reconocimiento numérico y las interconecta a través del Cuerpo Calloso [26]. Por tanto, un mal funcionamiento de este elemento del sistema puede llevar a una incapacidad de conexión de las funciones de los distintos hemisferios.

5 Conclusiones

Abreviaciones

HPO: Human Phenotype Ontology
IPP: Interacciones proteína-proteína

Disponibilidad de datos y materiales

[Proyecto en GitHub](#)

Contribución de los autores

A.P.M: Búsqueda de información extra sobre los genes a estudiar;
D.R.A: Ampliación y cambios en la introducción;
A.P.M: Búsqueda de métodos de extracción de información de STRING;
D.R.A: Encargado de la búsqueda bibliográfica científica sobre la discalculia y posibles genes relacionados

Author details

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España.

References

- Molko, N., Cachia, A., Rivière, D., Mangin, J.-F., Bruandet, M., Bihan, D.L., Cohen, L., Dehaene, S.: Functional and structural alterations of the intraparietal sulcus in a developmental dyscalculia of genetic origin. *Neuron* **40**, 847–858 (2003). doi:[10.1016/S0896-6273\(03\)00670-6](#)
- Smedt, B.D., Peters, L., Ghesquière, P.: Neurobiological Origins of Mathematical Learning Disabilities or Dyscalculia: A Review of Brain Imaging Data. doi:[10.1007/9783319971483_23](#)
- Shalev, R.S., Gross-Tsur, V.: Developmental dyscalculia. *Pediatric Neurology* **24**, 337–342 (2001). doi:[10.1016/S0887-8994\(00\)00258-7](#)
- Walterfang, M., Luders, E., Looi, J.C.L., Rajagopalan, P., Velakoulis, D., Thompson, P.M., Lindberg, O., Östberg, P., Nordin, L.E., Svensson, L., Wahlund, L.-O.: Shape analysis of the corpus callosum in alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration subtypes. *Journal of Alzheimer's Disease* **40**, 897–906 (2014). doi:[10.3233/JAD-131853](#)
- Haberstroh, S., Schulte-Körne, G.: The diagnosis and treatment of dyscalculia. *Deutsches Ärzteblatt international* (2019). doi:[10.3238/arztebl.2019.0107](#)
- Kaufmann, L., von Aster, M.: The diagnosis and management of dyscalculia. *Deutsches Ärzteblatt international* (2012). doi:[10.3238/arztebl.2012.0767](#)
- Robinson, P.N., Köhler, S., Bauer, S., Seelow, D., Horn, D., Mundlos, S.: The human phenotype ontology: A tool for annotating and analyzing human hereditary disease. *The American Journal of Human Genetics* **83**, 610–615 (2008). doi:[10.1016/j.ajhg.2008.09.017](#)
- Komatsu, M., Kageyama, S., Ichimura, Y.: p62/sqstm1/a170: Physiology and pathology. *Pharmacological Research* **66**, 457–462 (2012). doi:[10.1016/j.phrs.2012.07.004](#)
- Schwechheimer, C., Deng, X.-W.: The cop/det/fus proteins—regulators of eukaryotic growth and development. *Seminars in Cell & Developmental Biology* **11**, 495–503 (2000). doi:[10.1006/scdb.2000.0203](#)
- van den Boom, J., Meyer, H.: Vcp/p97-mediated unfolding as a principle in protein homeostasis and signaling. *Molecular Cell* **69**, 182–194 (2018). doi:[10.1016/j.molcel.2017.10.028](#)
- Parkinson, N., Ince, P.G., Smith, M.O., Highley, R., Skibinski, G., Andersen, P.M., Morrison, K.E., Pall, H.S., Hardiman, O., Collinge, J., Shaw, P.J., Fisher, E.C.: Als phenotypes with mutations in chmp2b (charged multivesicular body protein 2b). *Neurology* **67**, 1074–1077 (2006). doi:[10.1212/01.wnl.0000231510.89311.8b](#)
- Alarcon, C.R., Goodarzi, H., Lee, H., Liu, X., Tavazoie, S., Tavazoie, S.F.: Hnnpa2b1 is a mediator of m6a-dependent nuclear rna processing events. *Cell* **162**, 1299–1308 (2015). doi:[10.1016/j.cell.2015.08.011](#)
- Chakraborty, T., Dalmia, A., Mukherjee, A., Ganguly, N.: Metrics for community analysis. *ACM Computing Surveys* **50**, 1–37 (2018). doi:[10.1145/3091106](#)
- Shen, H.-W.: Detecting the Overlapping and Hierarchical Community Structure in Networks, pp. 19–44 (2013). doi:[10.1007/978-3-642-31821-4_2](#)
- Kennedy, S.R., Prost, S., Overcast, I., Rominger, A.J., Gillespie, R.G., Krehenwinkel, H.: High-throughput sequencing for community analysis: the promise of dna barcoding to uncover diversity, relatedness, abundances and interactions in spider communities. *Development Genes and Evolution* **230**, 185–201 (2020). doi:[10.1007/s00427-020-00652-x](#)
- Poirel, C.L., Owens, C.C., Murali, T.M.: Network-based functional enrichment. *BMC Bioinformatics* **12**, 14 (2011). doi:[10.1186/1471-2105-12-S13-S14](#)
- Suthram, S., Dudley, J.T., Chiang, A.P., Chen, R., Hastie, T.J., Butte, A.J.: Network-based elucidation of human disease similarities reveals common functional modules enriched for pluripotent drug targets. *PLoS Computational Biology* **6**, 1000662 (2010). doi:[10.1371/journal.pcbi.1000662](#)
- Szklarczyk, D., Gable, A.L., Nastou, K.C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., Doncheva, N.T., Legeay, M., Fang, T., Bork, P., Jensen, L.J., von Mering, C.: The string database in 2021: customizable protein protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Research* **49**, 605–612 (2021). doi:[10.1093/nar/gkaa1074](#)
- Ahn, Y.-Y., Bagrow, J.P., Lehmann, S.: Link communities reveal multiscale complexity in networks. *Nature* **466**, 761–764 (2010). doi:[10.1038/nature09182](#)
- Yu, G., Wang, L.-G., Han, Y., He, Q.-Y.: clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters. *OMICS: A Journal of Integrative Biology* **16**, 284–287 (2012). doi:[10.1089/omi.2011.0118](#)
- Durinck, S., Spellman, P.T., Birney, E., Huber, W.: Mapping identifiers for the integration of genomic datasets with the R/bioconductor package biomart. *Nature Protocols* **4**, 1184–1191 (2019). doi:[10.1038/nprot.2009.97](#)

22. Kramarz, B., Lovering, R.C.: Gene ontology: A resource for analysis and interpretation of alzheimer's disease data. *Alzheimer's Disease*, 23–36 (2019). doi:[10.15586/alzheimersdisease.2019.ch2](https://doi.org/10.15586/alzheimersdisease.2019.ch2)
23. Rabinovici, G.D., Miller, B.L.: Frontotemporal lobar degeneration. *CNS Drugs* **24**, 375–398 (2010). doi:[10.2165/11533100-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11533100-000000000-00000)
24. Zapata-Zapata, C., Franco-Dáger, E., Solano-Atehortúa, J., Ahunca-Velásquez, L.: Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. *IATREIA* **29** (2016). doi:[10.17533/udea.iatreia.v29n2a08](https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v29n2a08)
25. Ber, I.L.: Genetics of frontotemporal lobar degeneration: An up-date and diagnosis algorithm. *Revue Neurologique* **169**, 811–819 (2013). doi:[10.1016/j.neurol.2013.07.014](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.07.014)
26. Ewing-Cobbs, L., Hasan, K.M., Prasad, M.R., Kramer, L., Bachevalier, J.: Corpus callosum diffusion anisotropy correlates with neuropsychological outcomes in twins discordant for traumatic brain injury. *AJNR. American journal of neuroradiology* **27**, 879–81 (2006)