

## RESEARCH

# Estudio del fenotipo: Discalculia

Pascual Mellado Alejandro<sup>\*</sup>  
and Ramírez Arco David

<sup>\*</sup>Correspondence:  
[ale.pas.mel@uma.es](mailto: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.

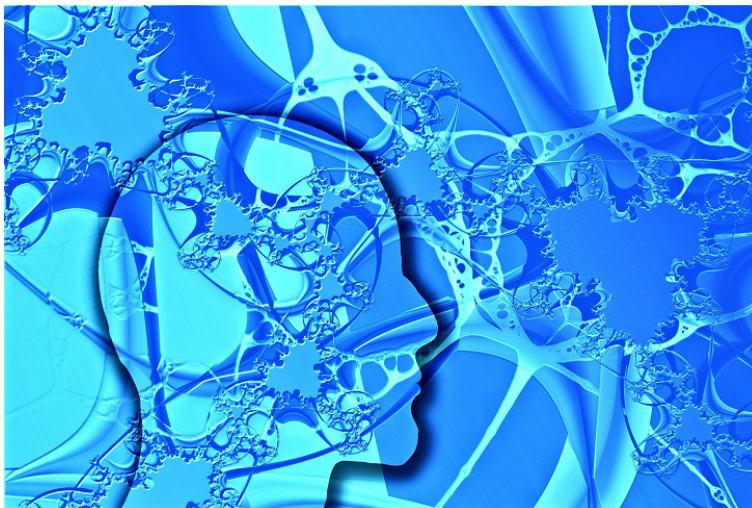
En el presente proyecto de investigación procederemos a recolectar información, obteniendo asociaciones de genes y patologías en las que estas mismas proteínas están asociadas.

**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].

Por otra parte, hay estudios [1, 2] 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.



### 1.1 Búsqueda del fenotipo

Para la obtención de más información, hemos utilizado HPO (Human Phenotype Ontology). Este es un vocabulario estandarizado de anomalías fenotípicas en enfermedades humanas que utiliza un fenotipado detallado/preciso para poder ser usado a nivel computacional.

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.

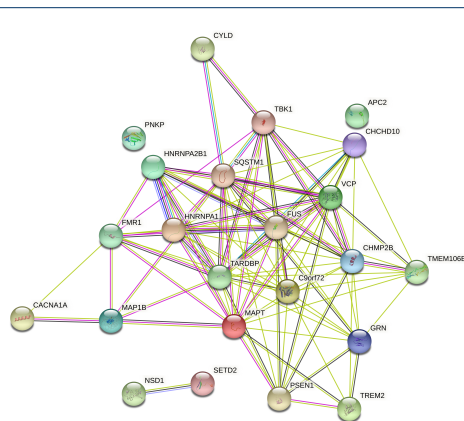
Gracias a las anotaciones en HPO, podemos obtener los genes asociados del fenotipo, y con ello podemos obtener información adicional: Ahora procedemos a la búsqueda de más información a cerca de estos utilizando [STRING](#), una base de datos biológica y un recurso web de interacciones entre proteínas.

### 1.2 Búsqueda de interacciones

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.

Enfermedades como Alzheimer u otras que tienen que ver con demencias frontotemporales [3] que están también fuertemente relacionadas con un número significativo de proteínas en la red de interacciones mencionada anteriormente.

A raíz de los artículos recomendados por la base de datos STRING [3, 4], suponemos una relación de estos efectos negativos con una mala conexión entre



**Figure 1** Interacciones proteína-proteína a raíz de los genes relacionados.

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 [5]. Por tanto, un mal funcionamiento de este elemento del sistema puede llevar a una incapacidad de conexión de las funciones de los distintos hemisferios.

### 1.3 Información sobre los genes a estudiar

A continuación se dará una breve información sobre los genes que de mayor grado que hemos encontrado al establecer la red de interconexión del grafo obtenido con String (véase la figura 1)

**SQSTM1**[6]: 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**[7]: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**[8]: 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**[9]: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**[10]: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.

## 2 Materiales y métodos

## 3 Resultados

## 4 Discusión

## 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

1. 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](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00670-6)
2. Shalev, R.S., Gross-Tsur, V.: Developmental dyscalculia. *Pediatric Neurology* **24**, 337–342 (2001). doi:[10.1016/S0887-8994\(00\)00258-7](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(00)00258-7)
3. 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](https://doi.org/10.3233/JAD-131853)
4. 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)
5. 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**, 879–881 (2006)
6. 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](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.07.004)
7. 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](https://doi.org/10.1006/scdb.2000.0203)
8. 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](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.10.028)
9. 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](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000231510.89311.8b)
10. Alarcon, C.R., Goodarzi, H., Lee, H., Liu, X., Tavazoie, S., Tavazoie, S.F.: Hnrnpa2b1 is a mediator of m6a-dependent nuclear rna processing events. *Cell* **162**, 1299–1308 (2015). doi:[10.1016/j.cell.2015.08.011](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.011)