

## 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.

Enfermedades como Alzheimer u otras similares tienen que ver con demencias fronto-temporales [3] que están también fuertemente relacionadas con un número significativo de fenotipos relacionados con los genes implicados en

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 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.

### 1.1 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 NFκB1 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

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 [11] 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 objetivo 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[12].

A lo largo de la historia se han propuesto varias heurísticas[13] 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.

### 2.2 Materiales

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

#### 2.2.1 *Human Phenotype Ontology*

HPO (Human Phenotype Ontology)[14] 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 [15] 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 [16] proporciona herramientas para generar, visualizar y analizar comunidades de enlaces en redes de tamaño y tipo arbitrario.

#### *2.2.5 ClusterProfiler*

### 3 Resultados

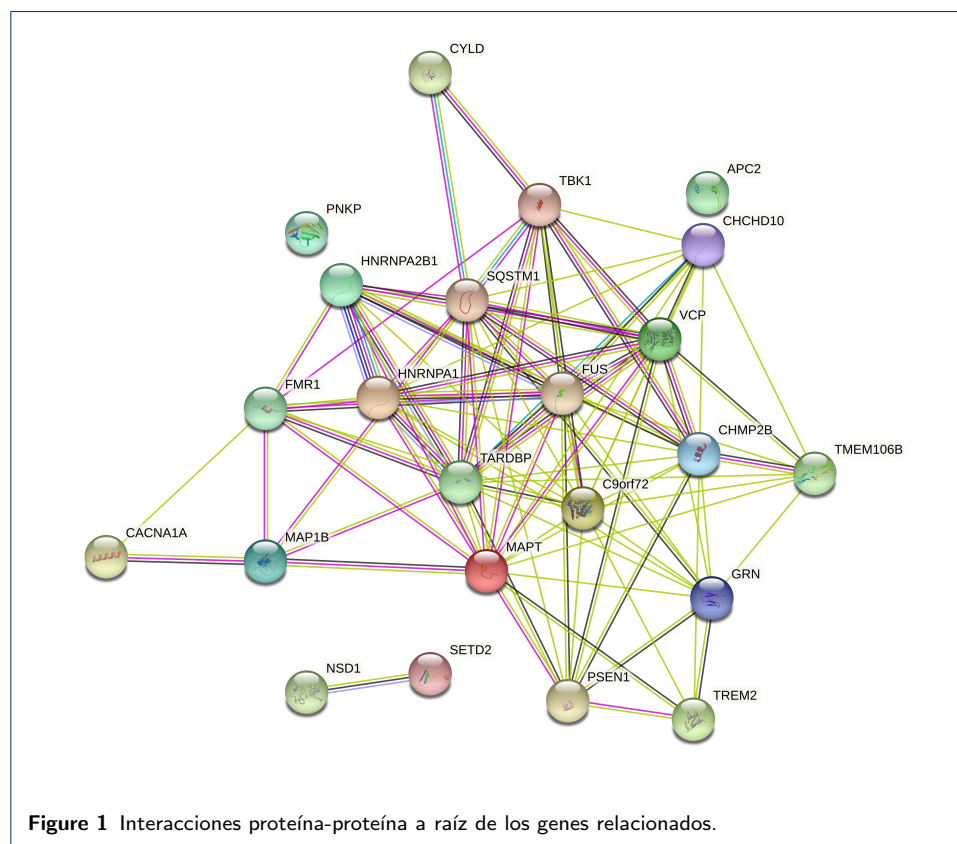
#### 3.1 Human Phenotype Ontology

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.

Añadir tabla de HPO

#### 3.2 String

Gracias a las anotaciones en HPO, podemos obtener los genes asociados del fenotipo, y con ello 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.



### 4 Discusión

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.

## 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](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00670-6)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- Chakraborty, T., Dalmia, A., Mukherjee, A., Ganguly, N.: Metrics for community analysis. *ACM Computing Surveys* **50**, 1–37 (2018). doi:[10.1145/3091106](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1007/s00427-020-00652-x)
- 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](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.017)
- 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1038/nature09182)