

RESEARCH

Hoffmann's sign

Diego De Pablo^{*}, Alejandro Silva Rodríguez, Juan Ignacio Soriano Muñoz and Marta Cuevas Rodríguez

^{*}Correspondence:

depablodiego@uma.es

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España

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

Abstract

Este estudio analiza las interacciones entre genes y proteínas relacionadas con el Signo de Hoffmann, un indicador clínico asociado a enfermedades neurodegenerativas. Utilizando bases de datos bioinformáticas como la Human Phenotype Ontology (HPO) y StringDB, se identificaron genes relevantes y se construyó una red de interacciones proteína-proteína. A partir de dicha red, se aplicaron algoritmos de análisis de redes y enriquecimiento funcional para identificar grupos funcionales y vías biológicas clave. Los resultados revelaron la participación de procesos neuronales críticos, como la plasticidad sináptica, el transporte intracelular y la regulación de la biosíntesis de ATP. Este enfoque contribuye a una mejor comprensión de los mecanismos moleculares asociados al Signo de Hoffmann, ofreciendo posibles puntos de partida para futuras investigaciones en neurodegeneración.

Keywords: Signo de Hoffmann; Fenotipo; neurodegeneración; Análisis de red

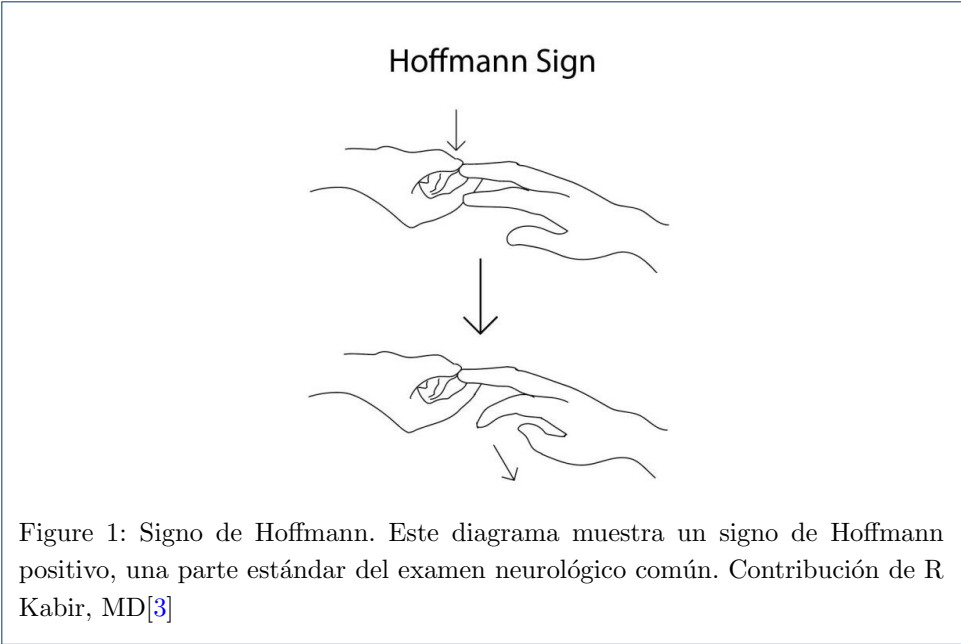
1 Introducción

El signo de Hoffmann es un reflejo patológico que se desencadena al percutir la uña del dedo medio, produciéndose un movimiento de flexión involuntario del pulgar cuando el examinador mueve la uña del dedo medio hacia abajo (ver Figura 1). Fue propuesto por el neurólogo alemán Johann Hoffmann, a finales del siglo XIX, y descrito por primera vez por su asistente Hans Curschmann, en 1911 [1]. El signo de Hoffmann también ha sido denominado de diferentes formas, como 'reflejo digital', 'signo de Jakobson', entre otros [2].

Se ha utilizado en la práctica clínica durante aproximadamente cien años. Es una herramienta para detectar alteraciones en las vías corticoespinales. Estas vías conectan la corteza cerebral con la médula espinal.[1]

En la década de 1930, se realizaron estudios sobre la incidencia del signo de Hoffmann en estudiantes universitarios sanos. Los resultados mostraron una incidencia del 2% y 1.63% [4] [5], aunque solo incluyeron sujetos masculinos [2]. Este hallazgo clínico ha sido útil para detectar mielopatía cervical espondilótica temprana [6]. Denno y Meadows propusieron una variante de la prueba, el signo de Hoffmann 'dinámico'. Esta variante incluye flexiones activas del cuello [2].

El signo de Hoffmann es un fenotipo que ha sido identificado en una serie de enfermedades neurodegenerativas y trastornos del tracto corticoespinal, muchas de ellas caracterizadas por alteraciones motoras progresivas (ver Tabla 1). Entre estas patologías se encuentran diversas formas de paraplejía espástica hereditaria. Estas son un grupo clínicamente y genéticamente heterogéneo de trastornos neurológicos, caracterizados principalmente por espasticidad progresiva y, a menudo, pérdida del sentido de la vibración en los miembros inferiores [7], tanto autosómica dominante



como recesiva. Por ejemplo, la paraplejía espástica 9A, de herencia autosómica dominante [8], y las formas recesivas como la paraplejía espástica 72, asociadas con disfunción motora grave.

Enfermedades neurodegenerativas más conocidas, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también muestran una asociación con el signo de Hoffmann, debido a la degeneración de las motoneuronas superiores [9]. Diversas formas de ataxias espásticas, relacionadas con la falta de coordinación motora [10], como la ataxia espástica 9 y 10, completan el espectro de condiciones en las que este reflejo patológico se manifiesta.

Table 1: Lista de enfermedades con sus respectivos identificadores de las bases de datos Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)[11] y Online Database of Rare Diseases and Orphan Drugs (ORPHA)[12].

Disease Id	Disease Name
OMIM:601162	Spastic paraplegia 9A, autosomal dominant
OMIM:618850	Hypervalinemia or hyperleucine-isoleucinemia
ORPHA:206448	Adult Krabbe disease
OMIM:615625	Spastic paraplegia 72, autosomal recessive
ORPHA:803	Amyotrophic lateral sclerosis
OMIM:620402	Neuronopathy, distal hereditary motor, autosomal recessive 9
OMIM:615491	Spastic paraplegia 79, autosomal recessive
OMIM:615681	Spastic paraplegia 62, autosomal recessive
ORPHA:139396	X-linked cerebral adrenoleukodystrophy
OMIM:620666	Spastic ataxia 10, autosomal recessive
OMIM:618438	Spastic ataxia 9, autosomal recessive
OMIM:619621	Spastic paraplegia 84, autosomal recessive

A nivel molecular, diversos genes han sido asociados con condiciones que incluyen este signo, reflejo que indica alteraciones en los tractos corticoespinales. Entre estos genes destacan superoxide dismutase type 1 (SOD1), TAR DNA binding protein

(TARDBP), Ubiquilina 2 (UBQLN2) y NIMA related kinase 1 (NEK1). Todos son vinculados a la esclerosis lateral amiotrófica. Las mutaciones en SOD1 [13], TARDBP [14] y UBQLN2 [15] afectan las motoneuronas superiores. Esto contribuye a la aparición de reflejos patológicos como el signo de Hoffmann. Además, NEK1 ha sido recientemente asociado con formas hereditarias de ELA [16], lo que refuerza su implicación en el deterioro de las vías motoras. Las alteraciones en estos genes provocan una degeneración progresiva de las neuronas motoras, subrayando la relevancia del signo de Hoffmann como un marcador clave en enfermedades neurodegenerativas.

A pesar de los avances en la comprensión del signo de Hoffmann, sigue siendo necesario integrar datos moleculares y fenotípicos para analizar mejor su papel en enfermedades neurodegenerativas. El análisis de redes biológicas sería un modelo interesante para la identificación de patrones relevantes y profundizar en el conocimiento de estas patologías.

2 Objetivos

2.1 Objetivo General

Explorar las interacciones entre genes y proteínas asociadas al Signo de Hoffmann, utilizando bases de datos bioinformáticas y herramientas de análisis de redes para identificar posibles grupos funcionales y patrones de interacción relevantes.

2.2 Objetivos Específicos

- 1 Identificar genes asociados al signo de Hoffmann mediante la utilización de la Human Phenotype Ontology (HPO) y otras bases de datos relevantes.
- 2 Construir una red de interacciones proteína-proteína (PPI) basada en los genes obtenidos, utilizando StringDB para analizar las interacciones de las proteínas codificadas por estos genes.
- 3 Aplicar algoritmos de análisis de redes para calcular métricas topológicas y determinar características clave de la red.
- 4 Aplicar clustering en la red de interacción para identificar grupos de genes o proteínas que presenten una alta conectividad.
- 5 Determinar las principales funciones biológicas y vías metabólicas en las que están involucrados los genes identificados mediante enriquecimiento funcional.

3 Materiales y Herramientas

3.1 Bases de datos

3.1.1 Human Phenotype Ontology (HPO)

Es una base de datos que estandariza los fenotipos clínicos humanos y vincula genes y enfermedades a cada fenotipo obteniendo las interacciones genéticas.[17].

3.1.2 StringDB

La base de datos STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*) es una base de datos que reúne datos experimentales, predicciones y literatura para informar sobre interacciones proteicas. [18].

3.2 Lenguajes de Programación

3.2.1 R

El lenguaje de programación *R* específicamente la versión 4.3.3. Es un lenguaje para exploración estadística y creación de gráficos. Es flexible, ampliable con paquetes y de código abierto bajo el proyecto GNU. [19].

Manipulación y Visualización de Datos:

- **tidyverse:** Conjunto de paquetes (incluyendo *dplyr* y *ggplot2*) que permiten manipular y graficar datos. *dplyr* facilita el manejo de grandes datasets, mientras que *ggplot2* permite generar gráficos de alta calidad [20].

Análisis Bioinformático:

- **Bioconductor:** Conjunto de paquetes especializados en el análisis de datos genómicos. [21].
- **iGraph para R:** Paquete para R que contiene herramientas para la manipulación y análisis de redes. Además, incluye funciones para medir propiedades globales como modularidad y densidad [22].

3.2.2 Python

El lenguaje de programación *Python* es versátil y de alto nivel, usado en diversas aplicaciones. Es interpretado, por lo que no requiere compilación previa, que permite el uso de librerías y APIs para diversas funciones. A continuación, se describen las librerías específicas empleadas en este estudio:

Análisis de Redes y Grafos:

- **NetworkX:** Complemento de iGraph para la visualización y análisis interactivo de grafos, permitiendo inspeccionar la estructura y propiedades de redes de interacción proteína-proteína (PPI) [23].

Extracción y Manipulación de Datos:

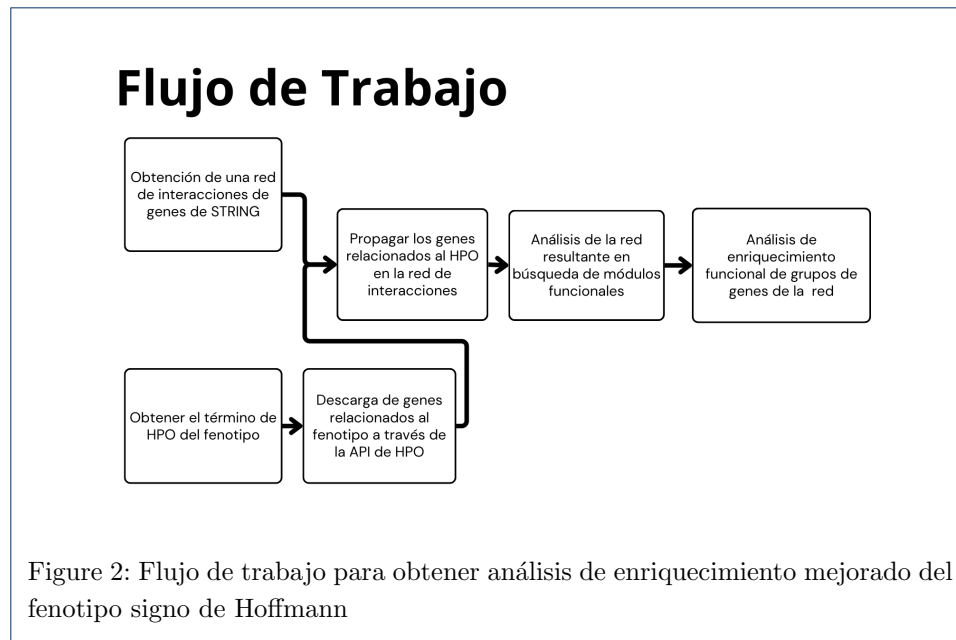
- **Requests:** Necesario para realizar consultas a APIs como HPO y StringDB, a fin de recuperar datos de interacciones. [24].
- **Pandas:** Herramienta de manipulación de datos, utilizada para estructurar y limpiar datos previos a su análisis en redes.[25].

4 Métodos

El flujo de trabajo seguido en este estudio, representado en la figura 2, incluye las etapas clave de obtención de datos, propagación de genes, análisis de redes y análisis de enriquecimiento funcional.

4.1 Obtención de genes relacionados con signo de Hoffmann

Para obtener los genes relacionados con el signo de Hoffmann (HP:0031993), se utilizó la API de la Ontología de Fenotipos Humanos (HPO). El recurso consultado contiene nuestro termino HPO y el endpoint de genes (<https://ontology.jax.org/api/network/annotation/HP:0031993/download/gene>). Mediante una solicitud HTTP, se extrajo y almacenó esta información en archivos con formato .tsv, facilitando así su posterior análisis.



4.2 Obtención de red de interacciones de genes

Para el análisis de interacciones génicas, se utilizó una red de interacciones obtenida de la base de datos STRING. Las interacciones de proteínas humanas (*Homo sapiens*, ID taxonómico: 9606) fueron descargadas de el endpoint de descargas de STRING (<https://stringdb-downloads.org/download/protein.links.v12.0/9606.protein.links.v12.0.txt.gz>). Solo se consideraron interacciones con una puntuación combinada (*combined score*) mayor o igual a 400.

4.3 Propagación de red

Para identificar genes adicionales asociados al conjunto de genes iniciales relacionados con el Signo de Hoffmann, se aplicó el algoritmo de propagación de red DI-AMOnD [26]. Se utilizó la red de interacciones génicas como base, y el algoritmo añadió nodos que optimizaban el índice hipergeométrico, una medida estadística que evalúa la probabilidad de que dos conjuntos tengan una superposición de elementos al menos tan grande como la observada, en comparación con lo que se esperaría por azar. En caso de empate, se empleó la suma ponderada de los pesos de las conexiones con los genes del grafo para desempatar, dando preferencia a los nodos con conexiones más relevantes y fuertemente conectados.

4.4 Análisis de red

Para el análisis de redes, se utilizó el algoritmo de Louvain [27] para detectar módulos funcionales en la red optimizando la partición de la red y maximizando su modularidad. Además, se implementaron métricas topológicas como la centralidad de grado, que mide el número de conexiones directas de cada nodo; la centralidad de intermediación, que identifica nodos clave en el flujo de información; y la centralidad de cercanía, que evalúa la proximidad de un nodo respecto al resto. Estas métricas, calculadas mediante la librería iGraph descrita en los materiales.

4.5 Análisis de enriquecimiento funcional

Una vez identificados los clusters, se realizó un análisis de enriquecimiento funcional con la herramienta Enrichr [28] que compara diferentes fuentes de datos para determinar qué funciones biológicas, rutas metabólicas o procesos celulares están sobrerrepresentados en los grupos de genes detectados.

5 Resultados

Este estudio explora las interacciones génicas asociadas al Signo de Hoffmann con el fin de identificar patrones relevantes que contribuyan a la comprensión de su rol en enfermedades neurodegenerativas. Se aplicaron técnicas de propagación de red para añadir genes adicionales y se realizaron análisis topológicos y de enriquecimiento funcional para determinar las funciones biológicas y vías metabólicas implicadas.

5.1 Red de interacción entre genes

Al propagar la red, se expandió la cantidad de interacciones relevantes, aumentando la conectividad y permitiendo la identificación de genes adicionales asociados al signo de Hoffmann. Se obtuvieron 46 genes relacionados con este término en HPO, a los cuales se les aplicó la propagación de red mediante DIAMOnD, lo que incrementó el número de genes involucrados en el análisis.

5.2 Propiedades de la red y detección de comunidades

En el análisis de la red generada a partir de los genes asociados al signo de Hoffmann, se identificaron las siguientes propiedades generales de la red (ver Tabla 2):

Table 2: Propiedades generales de la red

Propiedad	Valor
Número de nodos	63
Número de aristas	439
Grado promedio	13.94
Densidad de la red	0.22
Modularidad	0.41

La modularidad de la red, calculada como 0.41, indica una estructura modular moderada con comunidades bien definidas. En total, se detectaron siete comunidades principales, cuyos tamaños se presentan en la Tabla 3.

Table 3: Tamaños de las comunidades detectadas en la red

Comunidad	Tamaño (Número de nodos)
1	20
2	3
3	32
4	2
5	2
6	2
7	2

Para evaluar el papel estructural de los genes en la red, se calcularon métricas topológicas como la centralidad de cercanía y la centralidad de intermediación. Los resultados para los cinco nodos principales en cada métrica se presentan en las Tablas 4 y 5.

Table 4: Top 5 nodos con mayor centralidad de cercanía

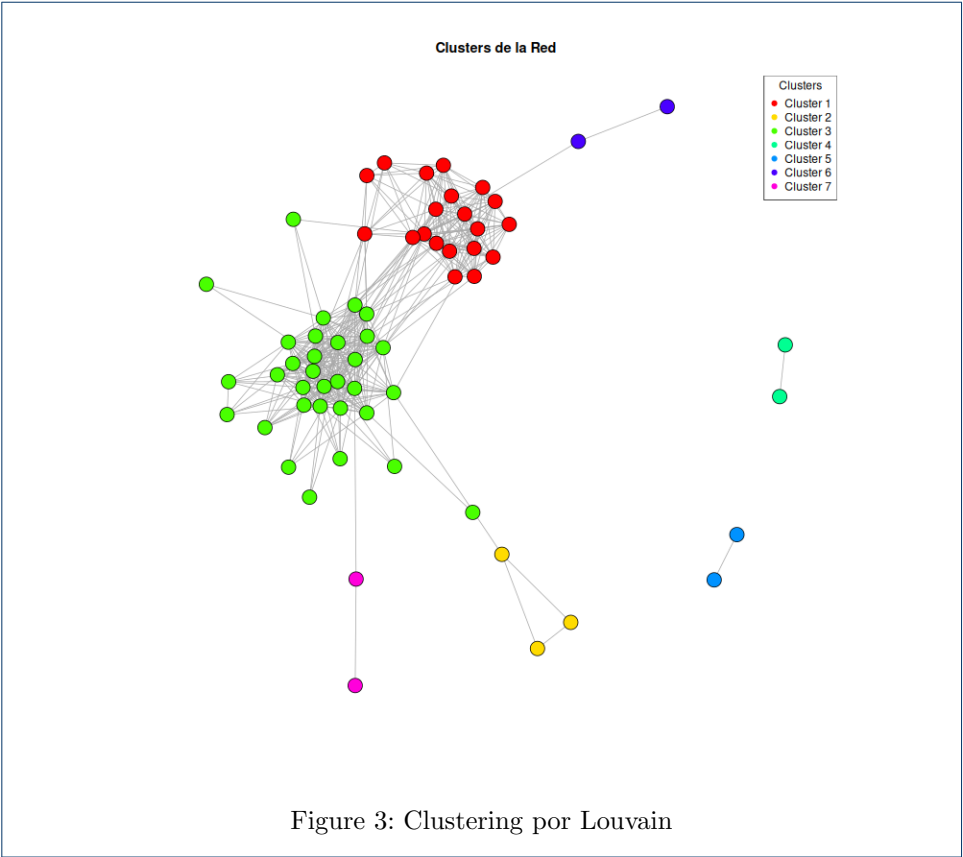
Gen	Centralidad de cercanía
DAO	1.0000
COQ4	1.0000
ERBB4	1.0000
COQ7	1.0000
OPTN	0.0108

Table 5: Top 5 nodos con mayor centralidad de intermediación

Gen	Centralidad de intermediación
RAB11A	208.26
UNC13A	188.01
VCP	148.44
DCTN1	139.38
PON1	112.00

5.2.1 Clustering

El análisis se centró en los clusters 1 (rojo) y 3 (verde) debido a su relevancia en la red 3. El cluster 1 fue identificado como el más denso y cohesivo, lo que sugirió que agrupaba nodos funcionalmente importantes o vinculados a un proceso biológico clave. Por su parte, el cluster 3, aunque similar en tamaño, estuvo estrechamente relacionado espacialmente con el cluster 1, indicando una posible conexión funcional entre ambos. Los clusters restantes resultaron ser más pequeños, dispersos o menos relevantes, lo que justificó no priorizarlos en el análisis.



5.3 Análisis de enriquecimiento funcional

Se obtuvieron resultados significativos para los clusters uno y tres, que son los que más número de genes albergan. En las figuras 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 se muestran los resultados más significativos por cada clúster y categoría.

Table 6: Análisis de Enriquecimiento - GO Biological Process - Cluster 1

Término	Genes	p-value
Golgi to plasma membrane transport (GO:0006893)	RAB10, EXOC8, EXOC6B, EXOC4, EXOC6, EXOC5, EXOC2, EXOC1	7.33e-17
cilium organization (GO:0044782)	ARF4, EXOC8, EXOC7, RAB3IP, ASAP1, RAB11A, EXOC4, EXOC3, EXOC6, EXOC5, RAB11FIP3, RAB8A, EXOC2, EXOC1	1.53e-23
plasma membrane bounded cell projection assembly (GO:0120031)	ARF4, EXOC8, EXOC7, RAB3IP, ASAP1, RAB11A, EXOC4, EXOC3, EXOC6, EXOC5, RAB11FIP3, RAB8A, EXOC2, EXOC1	2.60e-22

Table 7: Análisis de Enriquecimiento - GO Cellular Component - Cluster 1

Término	Genes	p-value
insulin-responsive compartment (GO:0032593)	RAB10, MYO5A	3.41e-05
recycling endosome (GO:0055037)	RAB10, MYO5A, RAB11FIP3, RAB11A, RAB8A	2.65e-07
recycling endosome membrane (GO:0055038)	RAB11FIP3, RAB11A, RAB8A	2.55e-05

Table 8: Análisis de Enriquecimiento - GO Molecular Function - Cluster 1

Término	Genes	p-value
myosin V binding (GO:0031489)	RAB10, RAB11A, RAB8A	3.86e-07
myosin binding (GO:0017022)	RAB10, RALA, RAB11A, RAB8A	2.58e-07
small GTPase binding (GO:0031267)	EXOC8, EXOC4, MYO5A, EXOC5, RAB11FIP3, RAB8A, EXOC2	2.45e-10

Table 9: Análisis de Enriquecimiento - KEGG Pathways - Cluster 1

Término	Genes	p-value
Endocytosis	RAB10, ASAP1, RAB11FIP3, ARF5, RAB11A, RAB8A	1.04e-07
Pancreatic cancer	RALA, IKBKG	0.00252
Pancreatic secretion	RAB11A, RAB8A	0.00426

Table 10: Análisis de Enriquecimiento - Procesos Biológicos (GO:BP) - Cluster 3

Término	Genes	p-value
Positive regulation of ATP biosynthetic process (GO:2001171)	VCP, TREM2, PPARGC1A	3.10e-07
Positive regulation of purine nucleotide biosynthetic process (GO:1900373)	VCP, TREM2, PPARGC1A	1.05e-06
Regulation of ATP biosynthetic process (GO:2001169)	VCP, TREM2, PPARGC1A	2.05e-06

Table 11: Análisis de Enriquecimiento - Componentes Celulares (GO:CC) - Cluster 3

Término	Genes	p-value
Intracellular non-membrane-bounded organelle (GO:0043232)	FIG4, GLE1, VCP, TAF15, DCTN1, ANXA11, ANG, NEFH	3.72e-04
Mitochondrial intermembrane space (GO:0005758)	CHCHD10, SOD1	3.88e-03
Organelle envelope lumen (GO:0031970)	CHCHD10, SOD1	4.70e-03

Table 12: Análisis de Enriquecimiento - Funciones Moleculares (GO:MF) - Cluster 3

Término	Genes	p-value
Polyubiquitin modification-dependent protein binding (GO:0031593)	VCP, SQSTM1, OPTN, UBQLN2	1.28e-06
miRNA binding (GO:0035198)	MATR3, HNRNPA1	1.05e-03
Regulatory RNA binding (GO:0061980)	MATR3, HNRNPA1	1.86e-03

Table 13: Análisis de Enriquecimiento - Rutas KEGG - Cluster 3

Término	Genes	p-value
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	NEFH, SOD1, PRPH	7.35e-05
Mitophagy	TBK1, SQSTM1, OPTN	1.52e-04
Huntington disease	DCTN1, PPARGC1A, SOD1	3.57e-03

6 Discusión

6.1 Cluster 1

6.1.1 GO Biological Process

Procesos como el transporte del Golgi a la membrana plasmática (*GO:0006893*) y la organización del cilio (*GO:0044782*) están relacionados con el tráfico vesicular y la señalización celular, esenciales para la dinámica axonal. Estas funciones son cruciales para mantener la integridad de los circuitos neuronales, lo cual podría ser relevante en los reflejos anormales observados en el signo de Hoffman [29]. Asimismo, el ensamblaje de proyecciones celulares (*GO:0120031*) apunta a un papel en la plasticidad estructural de las neuronas.

6.1.2 GO Cellular Component

El endosoma de reciclaje (*GO:0055037*) es clave para la regulación de receptores de membrana, afectando directamente la plasticidad sináptica y el tráfico intracelular neuronal [30]. Estos procesos son esenciales para la modulación de la actividad sináptica y podrían estar alterados en condiciones de hiperreflexia. Además, el compartimento sensible a insulina (*GO:0032593*) podría influir indirectamente en la regulación del tráfico intracelular en neuronas.

6.1.3 GO Molecular Function

La unión a pequeñas GTPasas (*GO:0031267*) y a miosina (*GO:0017022*) subraya la importancia del citoesqueleto en la transmisión neuronal. Alteraciones en estas interacciones podrían comprometer la estructura axonal, lo que es coherente con neuropatías motoras y la disfunción de los reflejos profundos [31].

6.1.4 KEGG Pathways

La vía de la endocitosis resalta como fundamental en el transporte vesicular y la comunicación neuronal [32]. Disfunciones en esta ruta pueden alterar la excitabilidad neuronal y contribuir a fenómenos como el signo de Hoffmann.

6.2 Cluster 3

Los resultados coinciden con estudios previos que vinculan el signo de Hoffmann con la neurodegeneración. Sin embargo, se amplía esta relación al identificar interacciones clave entre los genes implicados, lo que sugiere una conexión adicional con procesos neuronales asociados a enfermedades neurodegenerativas.

6.2.1 Positive regulation of ATP biosynthetic process - GO Biological Process

El artículo [33] explica que la regulación positiva del proceso de biosíntesis de ATP está directamente relacionada con la neurodegeneración, ya que las neuronas dependen de una producción eficiente de ATP para mantener los gradientes iónicos esenciales para la transmisión sináptica. La disfunción mitocondrial reduce esta capacidad, lo que provoca la acumulación de daño celular característico de las enfermedades neurodegenerativas. Además, las alteraciones en este proceso intensifican el estrés oxidativo, acelerando el deterioro neuronal y contribuyendo al avance de la enfermedad.

6.2.2 Endosome to lysosome transport via multivesicular body sorting pathway - GO Biological Process

En el artículo [34], se describe cómo las disfunciones en esta vía de transporte llevan a la acumulación de proteínas mal plegadas y otros desechos celulares en las neuronas. Esta acumulación es una característica común en muchas enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y el Parkinson. El estudio utiliza técnicas avanzadas de microscopía para investigar estas interacciones y proporciona un conjunto de enfoques combinatorios para la imagen fija y la imagen en vivo de células, lo que permite una comprensión más profunda de los procesos intracelulares dinámicos.

6.2.3 Maintenance of synapse structure - GO Biological Process

En el artículo [35], se describe cómo el mantenimiento de la estructura sináptica (GO:0099558) es crucial para la función adecuada del sistema nervioso, y cómo las disfunciones en este proceso pueden llevar a trastornos neurodegenerativos. Se destaca que la formación y el mantenimiento de sinapsis no son estáticos, sino que cambian constantemente para satisfacer las necesidades conductuales del organismo. El estudio utiliza técnicas avanzadas para investigar estos procesos y proporciona una comprensión más profunda de los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la formación y el mantenimiento de sinapsis, así como su relación con trastornos neurodegenerativos.

6.2.4 Mitochondrial intermembrane space - GO Cellular Component

En el artículo [36], se describe cómo las disfunciones en el espacio intermembrana mitocondrial pueden contribuir a la patogénesis de trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer, el Parkinson y la enfermedad de Huntington. Se destaca que las

mutaciones en el ADN mitocondrial y las alteraciones en la dinámica mitocondrial pueden llevar a una producción de energía comprometida y un aumento del estrés oxidativo, lo que resulta en daño neuronal y muerte celular. El estudio también explora estrategias terapéuticas potenciales dirigidas a la disfunción mitocondrial, incluyendo terapias específicas para mitocondrias y antioxidantes.

6.2.5 Cytoplasmic stress granule - GO Cellular Component

En el artículo [37], se describe cómo la formación de gránulos de estrés citoplasmáticos puede mitigar la neurodegeneración. Los gránulos de estrés son complejos de ARN y proteínas que se forman en respuesta a condiciones de estrés celular y juegan un papel crucial en la regulación de la traducción y la supervivencia celular. El estudio utilizó el modelo de la proteína nsP3 del alfavirus para reducir la formación de gránulos de estrés y observó que, en modelos de ataxia, esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal, la reducción de estos gránulos exacerbó los fenotipos de la enfermedad. Esto sugiere que los gránulos de estrés pueden tener un papel protector en las enfermedades neurodegenerativas.

En el artículo [38], se describe cómo los gránulos de estrés citoplasmáticos juegan un papel crucial en la respuesta celular al estrés y su relación con enfermedades neurodegenerativas. Los gránulos de estrés son estructuras sin membrana que se forman en respuesta a condiciones de estrés y ayudan a regular la traducción de ARN y la supervivencia celular. El estudio destaca que la formación y dinámica de estos gránulos están implicadas en la patogénesis de enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica y la demencia frontotemporal, sugiriendo que los gránulos de estrés pueden actuar como precursores de agregados patológicos en estas enfermedades.

6.2.6 Polyubiquitin modification-dependent protein binding - GO Molecular

Function

En el artículo [39], se describe cómo la unión de proteínas dependiente de la modificación por poliubiquitina (GO:0031593) juega un papel crucial en la señalización celular y la degradación de proteínas en enfermedades neurodegenerativas. Se destaca que las vías de degradación, como el sistema ubiquitina-proteasoma y la vía autofagia-lisosoma, dependen de la modificación de proteínas con ubiquitina para eliminar proteínas mal plegadas y mantener la salud celular. El estudio también explora cómo la disfunción en estas vías puede llevar a la acumulación de agregados proteicos neurotóxicos, contribuyendo a la patogénesis de enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica.

6.2.7 K63-linked polyubiquitin modification-dependent protein binding - GO

Molecular Function

En el artículo [40], se describe cómo la ubiquitinación dependiente de la modificación por poliubiquitina enlazada en K63 (GO:0070530) promueve la formación y la eliminación autofágica de inclusiones proteicas asociadas con enfermedades neurodegenerativas. Se destaca que la ubiquitinación en K63 facilita la acumulación de proteínas y la formación de inclusiones intracelulares, incluso en ausencia de deterioro del proteasoma. Además, esta modificación específica de ubiquitina ayuda a definir el destino de las proteínas para su eliminación a través de la autofagia,

proporcionando una ruta mecanística novedosa para el ciclo de vida de los cuerpos de inclusión y ofreciendo potenciales enfoques terapéuticos para tratar trastornos neurodegenerativos.

6.2.8 Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) - KEGG Pathways

El resultado de la búsqueda respalda la relación mencionada en la introducción entre el signo de Hoffmann y las enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) [9].

6.2.9 Mitophagy - KEGG Pathways

En el artículo [41], se describe cómo la mitofagia, el proceso selectivo de degradación de mitocondrias dañadas o disfuncionales, es crucial para mantener la salud mitocondrial y prevenir la acumulación de mitocondrias defectuosas, lo que es fundamental en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica. El estudio destaca los mecanismos moleculares que regulan la mitofagia, incluyendo las vías canónicas y no canónicas, y cómo la disfunción en estos procesos puede llevar a la acumulación de mitocondrias dañadas, contribuyendo a la neurodegeneración.

7 Conclusiones

7.1 Conclusión General

El análisis identificó interacciones clave entre genes y proteínas relacionadas con el Signo de Hoffmann, detectando grupos funcionales y patrones de interacción potencialmente implicados en procesos neuronales y enfermedades neurodegenerativas, lo que contribuye al entendimiento de sus bases moleculares.

7.2 Conclusiones Específicas

- 1 Se identificaron genes relacionados con el Signo de Hoffmann utilizando la Human Phenotype Ontology (HPO) y otras bases de datos relevantes, además de genes que podrían estar indirectamente relacionadas, facilitando la observación de patrones funcionales que no eran evidentes.
- 2 Se construyó con éxito una red de interacciones proteína-proteína (PPI) destacando nodos relevantes con alta conectividad.
- 3 Mediante el cálculo de métricas topológicas, se identificaron proteínas clave dentro de la red con potencial importancia en la regulación de procesos neurológicos relacionados con la hiperreflexia y la neurodegeneración.
- 4 La aplicación de algoritmos de clustering permitió identificar grupos funcionales altamente conectados dentro de la red de interacciones. Estos clusters mostraron correlaciones con procesos biológicos relevantes, como la endocitosis y la regulación del citoesqueleto.
- 5 El análisis de enriquecimiento funcional confirmó que los genes identificados están involucrados en funciones biológicas críticas, como la regulación de la biosíntesis de ATP y el transporte intracelular, y en vías relacionadas con la neurodegeneración.

8 Líneas futuras de investigación

Los resultados de este estudio abren varias líneas de investigación futura sobre los mecanismos moleculares del Signo de Hoffmann y su relación con enfermedades neurodegenerativas. Aunque el análisis funcional y de redes proporciona una base sólida, se recomienda realizar estudios experimentales para validar las interacciones y funciones propuestas, así como integrar nuevos datos para un análisis más completo.

- Validación experimental de las interacciones proteína-proteína identificadas en modelos celulares o animales.
- Exploración de las modificaciones postraduccionales de proteínas clave involucradas en los procesos identificados.
- Ampliación del análisis a otras patologías relacionadas con hiperreflexia para identificar posibles conexiones comunes.
- Análisis longitudinal de la expresión de los genes identificados en diferentes etapas de la neurodegeneración.
- Integración de datos ómicos adicionales (transcriptómica, epigenómica) para un análisis más exhaustivo de las redes moleculares implicadas.

Abreviaciones

- **HPO**: Human Phenotype Ontology, En español: La ontología del fenotipo humano.
- **STRING**: Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins En español: Herramienta de búsqueda para la recuperación de genes/proteínas que interactúan
- **OMIM**: Online Mendelian Inheritance in Man, En español: Herencia mendeliana en línea en el hombre.
- **ORPHA**: Online Database of Rare Diseases and Orphan Drugs.
- **ELA**: esclerosis lateral amiotrófica.
- **KEGG**: (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)

Disponibilidad de datos y materiales

Puedes encontrar más información en el [repositorio de github](#)

Contribución de los autores

En este trabajo hubo implicación en todas las áreas por parte de los autores, incluyendo la redacción y corrección del trabajo pero se destaca el desempeño individual en lo que código respecta. D. D: en la propagación de redes, A. S: En el enriquecimiento funcional además de automatización del código, M. C: en el análisis de red y J. S: en la búsqueda de módulos funcionales

Author details

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España.

References

1. BENDHEIM, O.L.: On the history of hoffmann's sign. Bulletin of the Institute of the History of Medicine 5(7), 684–686 (1937). Accessed 2024-10-01
2. Glaser, J.A., Curé, J.K., Bailey, K.L., Morrow, D.L.: Cervical spinal cord compression and the hoffmann sign. Iowa Orthop J 21, 49–52 (2001)
3. Whitney E, M.S.: Hoffmann sign. StatPearls [Internet] (2022). 2024 Jan–
4. Echols, D.H.: The hoffmann sign. The Journal of Nervous and Mental Disease 84(4), 427–431 (1936)
5. FAY, T., GOTTEN, H.B.: Clinical observations on the value of the hoffmann sign. The Journal of Nervous and Mental Disease 77(6), 594–600 (1933)
6. DENNO, J.J., MEADOWS, G.R.: Early diagnosis of cervical spondylotic myelopathy: a useful clinical sign. Spine 16(12), 1353–1355 (1991)
7. Esteves, T., Durr, A., Mundwiller, E., Loureiro, J.L., Boutry, M., Gonzalez, M.A., Gauthier, J., El-Hachimi, K.H., Depienne, C., Muriel, M.-P., Lebrigio, R.F.A., Gaussen, M., Noreau, A., Speziani, F., Dionne-Laporte, A., Deleuze, J.-F., Dion, P., Coutinho, P., Rouleau, G.A., Zuchner, S., Brice, A., Stevanin, G., Darios, F.: Loss of association of reep2 with membranes leads to hereditary spastic paraplegia. The American Journal of Human Genetics 94(2), 268–277 (2014). doi:10.1016/j.ajhg.2013.12.005. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.12.005
8. Coutelier, M., Goizet, C., Durr, A., Habarou, F., Morais, S., Dionne-Laporte, A., Tao, F., Konop, J., Stoll, M., Charles, P., Jacoupy, M., Matusiak, R., Alonso, I., Tallaksen, C., Mairey, M., Kennerson, M., Gaussen, M., Schule, R., Janin, M., Morice-Picard, F., Durand, C.M., Depienne, C., Calvas, P., Coutinho, P., Saudubray, J.-M., Rouleau, G., Brice, A., Nicholson, G., Darios, F., Loureiro, J.L., Zuchner, S., Ottolenghi, C., Mochel, F., Stevanin, G.: Alteration of ornithine metabolism leads to dominant and recessive hereditary spastic paraplegia. Brain 138(8), 2191–2205 (2015). doi:10.1093/brain/awv143
9. Riancho, J., Gonzalo, I., Ruiz-Soto, M., Berciano, J.: ¿por qué degeneran las motoneuronas? actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica. Neurología 34(1), 27–37 (2019). doi:10.1016/j.nrl.2015.12.001

10. Pedrosa, J.L., Vale, T.C., Junior, M.C.F., Kauffman, M.A., Teive, H., Barsottini, O.G.P., Munhoz, R.P.: A diagnostic approach to spastic ataxia syndromes. *The Cerebellum* **21**(6), 1073–1084 (2022). doi:[10.1007/s12311-021-01345-5](https://doi.org/10.1007/s12311-021-01345-5). Published on 2022/12/01
11. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). <https://omim.org/>. Accessed: 3 October 2024
12. An Online Database of Rare Diseases and Orphan Drugs, O.: INSERM, US14. Available at <https://www.orpha.net/>. Accessed: 3 October 2024
13. Zhao, X., Feng, X., Li, X., Mou, J., Liu, H., Chen, J., Wu, J.: The g41d mutation in sod1-related amyotrophic lateral sclerosis exhibits phenotypic heterogeneity among individuals: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* **101**(6), 28771 (2022). doi:[10.1097/MD.00000000000028771](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028771)
14. Sánchez-Tejerina, D., Restrepo-Vera, J.L., Rovira-Moreno, E., Codina-Sola, M., Llauredó, A., Sotoca, J., Salvado, M., Raguer, N., García-Arumí, E., Juntas-Morales, R.: An atypical presentation of upper motor neuron predominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis associated with tdrdbp gene: A case report and review of the literature. *Genes (Basel)* **13**(8), 1483 (2022). doi:[10.3390/genes13081483](https://doi.org/10.3390/genes13081483)
15. Teyssou, E., Chartier, L., Amador, M.-D.-M., Lam, R., Lautrette, G., Nicol, M., Machat, S., da Barroca, S., Moigneu, C., Mairey, M., Larmonier, T., Saker, S., Dussert, C., Forlani, S., Fontaine, B., Seilhean, D., Bohl, D., Boillée, S., Meininger, V., Couratier, P., Salachas, F., Stevanin, G., Millecamps, S.: Novel UBQLN2 mutations linked to Amyotrophic Lateral Sclerosis and atypical Hereditary Spastic Paraplegia phenotype through defective HSP70-mediated proteolysis. *Neurobiology of Aging* **58**, 239–1123920 (2017). doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.018](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.018)
16. Mann, J.R., McKenna, E.D., Mawrie, D., Papakis, V., Alessandrini, F., Anderson, E.N., Mayers, R., Ball, H.E., Kaspi, E., Lubinski, K., Baron, D.M., Tellez, L., Landers, J.E., Pandey, U.B., Kiskinis, E.: Loss of function of the als-associated nek1 kinase disrupts microtubule homeostasis and nuclear import. *Science Advances* **9**(33), 5548 (2023). doi:[10.1126/sciadv.adi5548](https://doi.org/10.1126/sciadv.adi5548). Epub 2023 Aug 16
17. Gargano, M.A., Matentzoglou, N., Coleman, B., *et al.*: The human phenotype ontology in 2024: phenotypes around the world. *Nucleic Acids Research* **52**(D1), 1333–1346 (2024). doi:[10.1093/nar/gkad1005](https://doi.org/10.1093/nar/gkad1005)
18. Szklarczyk, D., Gable, A.L., Lyon, D., *et al.*: String v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Research* **47**(D1), 607–613 (2019). doi:[10.1093/nar/gky1131](https://doi.org/10.1093/nar/gky1131)
19. Chan, B.K.C.: Data analysis using r programming. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 1082, pp. 47–122 (2018). doi:[10.1007/978-3-319-93791-52](https://doi.org/10.1007/978-3-319-93791-52)
20. Wickham, H., *et al.*: Welcome to the tidyverse. *Journal of Open Source Software* **4**(43), 1686 (2019). doi:[10.21105/joss.01686](https://doi.org/10.21105/joss.01686). Accessed 2024-10-01
21. Huber, W., *et al.*: Orchestrating high-throughput genomic analysis with bioconductor. *Nature Methods* **12**, 115–121 (2015). doi:[10.1038/nmeth.3252](https://doi.org/10.1038/nmeth.3252). Accessed 2024-10-01
22. Csárdi, G., Nepusz, T.: The igraph software package for complex network research. *InterJournal, Complex Systems* **1695** (2006). Accessed 2024-10-01
23. Aric A. Hagberg, D.A.S., Swart, P.J.: Exploring network structure, dynamics, and function using networkx. *Proceedings of the 7th Python in Science Conference*, 11–15 (2008). Accessed 2024-10-01
24. Reitz, K., Benfield, C.: Requests: Http for humans. Python Software Foundation (2020). Accessed 2024-10-01
25. McKinney, W.: Data structures for statistical computing in python. *Proceedings of the 9th Python in Science Conference*, 51–56 (2010). Accessed 2024-10-01
26. Ghiassian, S.D., Menche, J., Barabási, A.-L.: A disease module detection (diamond) algorithm derived from a systematic analysis of connectivity patterns of disease proteins in the human interactome. *PLOS Computational Biology* **11**(4), 1004120 (2015). doi:[10.1371/journal.pcbi.1004120](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004120). Published 2015 Apr 8
27. Blondel, V.D., Guillaume, J.-L., Lambiotte, R., Lefebvre, E.: Fast unfolding of communities in large networks. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment* **2008**(10), 10008 (2008). Accessed 2024-10-01
28. Evangelista, J.E., Xie, Z., Marino, G.B., Nguyen, N., Clarke, D.B., Ma'ayan, A.: Enrichr-kg: bridging enrichment analysis across multiple libraries. *Nucleic Acids Research* **51**(W1), 168–179 (2023). doi:[10.1093/nar/gkad393](https://doi.org/10.1093/nar/gkad393)
29. Masson, J., El Ghouzi, V.: Golgi dysfunctions in ciliopathies. *Cells* **11**(18) (2022). doi:[10.3390/cells11182773](https://doi.org/10.3390/cells11182773)
30. Rozés-Salvador, V., González-Billault, C., Conde, C.: The recycling endosome in nerve cell development: One rab to rule them all? *Frontiers in Cell and Developmental Biology* **8**, 603794 (2020). doi:[10.3389/fcell.2020.603794](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.603794)
31. Guo, W., Stoklund Dittlau, K., Van Den Bosch, L.: Axonal transport defects and neurodegeneration: Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Seminars in Cell & Developmental Biology* **99**, 133–150 (2020). doi:[10.1016/j.semcdb.2019.07.010](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.07.010). SI: Protein-protein interactions in health and disease
32. Chanaday, N.L., Cousin, M.A., Milosevic, I., Watanabe, S., Morgan, J.R.: The synaptic vesicle cycle revisited: New insights into the modes and mechanisms. *Journal of Neuroscience* **39**(42), 8209–8216 (2019). doi:[10.1523/JNEUROSCI.1158-19.2019](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1158-19.2019). <https://www.jneurosci.org/content/39/42/8209.full.pdf>
33. Bonvento, G., Valette, J., Flament, J., Mochel, F., Brouillet, E.: Imaging and spectroscopic approaches to probe brain energy metabolism dysregulation in neurodegenerative diseases. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **37**(6), 1927–1943 (2017). doi:[10.1177/0271678X17697989](https://doi.org/10.1177/0271678X17697989)
34. Mulligan, R.J., Yap, C.C., Winckler, B.: In: Wang, Y., Lupashin, V.V., Graham, T.R. (eds.) *Endosomal Transport to Lysosomes and the Trans-Golgi Network in Neurons and Other Cells: Visualizing Maturation Flux*, pp. 595–618. Springer, New York, NY (2023)
35. Batool, S., Raza, H., Zaidi, J., Riaz, S., Hasan, S., Syed, N.I.: Synapse formation: from cellular and molecular mechanisms to neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Journal of Neurophysiology* **121**(4), 1381–1397 (2019). doi:[10.1152/jn.00833.2018](https://doi.org/10.1152/jn.00833.2018)
36. Kathiresan, D.S., Balasubramani, R., Marudhachalam, K., *et al.*: Role of mitochondrial dysfunctions in neurodegenerative disorders: Advances in mitochondrial biology. *Molecular Neurobiology* (2024). doi:[10.1007/s12035-024-04469-x](https://doi.org/10.1007/s12035-024-04469-x)
37. Glineburg, M., Yildirim, E., Gomez, N., Rodriguez, G., Pak, J., Li, X., Altheim, C., Wakschack, J., McInerney,

- G., Barmada, S., Todd, P.: Stress granule formation helps to mitigate neurodegeneration. *Nucleic Acids Research* **52**(16), 9745–9759 (2024). doi:[10.1093/nar/gkaf655](https://doi.org/10.1093/nar/gkaf655).
<https://academic.oup.com/nar/article-pdf/52/16/9745/59042444/gkaf655.pdf>
38. Asadi, M.R., Sadat Moslehian, M., Sabaie, H., Jalaiei, A., Ghafouri-Fard, S., Taheri, M., Rezazadeh, M.: Stress granules and neurodegenerative disorders: A scoping review. *Frontiers in aging neuroscience* **13**, 650740 (2021). doi:[10.3389/fnagi.2021.650740](https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.650740)
39. Schmidt, M.F., Gan, Z.Y., Komander, D., *et al.*: Ubiquitin signalling in neurodegeneration: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death and Differentiation* **28**, 570–590 (2021). doi:[10.1038/s41418-020-00706-7](https://doi.org/10.1038/s41418-020-00706-7)
40. Tan, J.M.M., Wong, E.S.P., Kirkpatrick, D.S., Pletnikova, O., Ko, H.S., Tay, S.-P., Ho, M.W.L., Troncoso, J., Gygi, S.P., Lee, M.K., Dawson, V.L., Dawson, T.M., Lim, K.-L.: Lysine 63-linked ubiquitination promotes the formation and autophagic clearance of protein inclusions associated with neurodegenerative diseases. *Human Molecular Genetics* **17**(3), 431–439 (2007). doi:[10.1093/hmg/ddm320](https://doi.org/10.1093/hmg/ddm320)
41. Zhang, Y., Wang, X.: Role of mitophagy in the neurodegenerative diseases and its pharmacological advances: A review. *Frontiers in Molecular Neuroscience* **15**, 1014251 (2022). doi:[10.3389/fnmol.2022.1014251](https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1014251)