

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

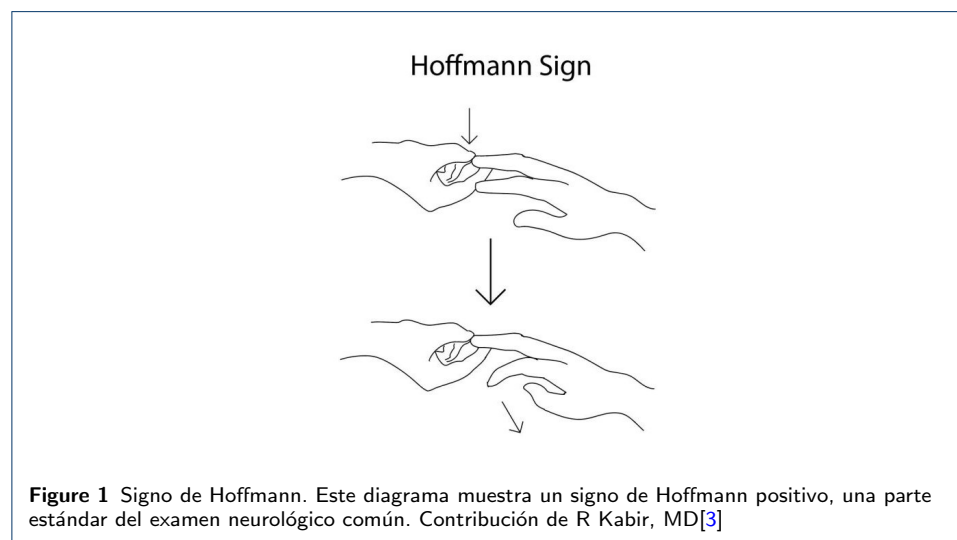
Abstract

El resumen debe ser de un solo párrafo, entre 100 y 130 palabras. No incluir URL ni referencias a figuras o esquemas. Las referencias no incluirse en el resumen. Idealmente debe incluir el contexto, el objeto del trabajo y la principal aportación o novedad deducida del trabajo. Tiempos verbales: resultados y lo que se hace en pasado. futuro en cuanto a implicaciones a futura

Keywords: Signo de Hoffman; Propagación de genes; author

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	Hypervolemia 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 Hoffman, 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 Hoffman 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].

Visualización de Datos:

- **Matplotlib:** Proporciona las bases para crear gráficos y representaciones visuales básicas en Python, útil en la representación gráfica de resultados bioinformáticos [24].
- **Seaborn:** Ofrece una visualización de datos avanzada y estilizada, ideal para gráficos estadísticos que ayudan a visualizar las propiedades estructurales de redes y distribuciones de datos [25].

Extracción y Manipulación de Datos:

- **Requests:** Necesario para realizar consultas a APIs como HPO y StringDB, a fin de recuperar datos de interacciones. [26].
- **Pandas:** Herramienta de manipulación de datos, utilizada para estructurar y limpiar datos previos a su análisis en redes. [27].

3.3 Algoritmos de Análisis

- **Algoritmo de Clustering (Louvain):** Este algoritmo optimiza la partición de una red maximizando su modularidad, lo cual es especialmente útil en redes grandes y complejas. Es ampliamente utilizado para detectar comunidades en redes biológicas, proporcionando un análisis modular efectivo de interacciones genéticas [28].
- **DIAMOND (DIsease MOdule Detection)** es un algoritmo diseñado para identificar módulos de enfermedad en redes de interacción proteína-proteína, ampliando un conjunto inicial de genes asociados a enfermedades mediante la inclusión de nodos topológicamente cercanos. Este enfoque prioriza genes relevantes en función de su conectividad. [29].
- **Herramienta Enrichr**
Enrichr es una herramienta bioinformática que permite realizar análisis de enriquecimiento funcional mediante la comparación de listas de genes con bases

de datos biológicas. Facilita la identificación de vías metabólicas, procesos biológicos y términos funcionales asociados a conjuntos de genes mediante pruebas estadísticas y puntuaciones combinadas.[30]

4 Métodos

4.1 Flujo de trabajo



4.2 Obtención de genes relacionados con signo de Hoffman IMPORTANTE COMO SE PONEN LOS URL, ¿COMO CITA?

Para obtener los genes relacionados con el signo de Hoffman (HP:0031993), se utilizó la API de la Ontología de Fenotipos Humanos (HPO). El recurso consultado contiene nuestro término 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.

4.3 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.

4.4 Propagación de red

Para identificar genes adicionales asociados al conjunto de genes iniciales relacionados con el Signo de Hoffman, se aplicó DIAMOnD [29]. Se utilizó la red de interacciones génicas como base, y el algoritmo añadió nodos que optimizaban la cercanía topológica al clúster de genes, priorizando aquellos con menor p-valor. 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. Se agregaron 20 genes adicionales, formando una red enriquecida de genes candidatos para el estudio.

4.5 Análisis de red

Para el análisis de redes, se utilizó el algoritmo de Louvain [28] para detectar módulos funcionales en la red. 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 [22], permitieron caracterizar la estructura de la red y analizar el rol topológico de cada nodo, proporcionando información clave sobre su conectividad.

4.6 Análisis de enriquecimiento funcional

Una vez identificados los clusters, se realizó un análisis de enriquecimiento funcional 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 Hoffman con el fin de identificar patrones relevantes que contribuyan a la comprensión de su rol en enfermedades neurodegenerativas. A través del análisis de redes biológicas, se identificaron grupos funcionales de genes y proteínas, y se caracterizó la conectividad topológica en la red de interacciones proteína-proteína (PPI). 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

Borrador La investigación empieza con los 46 genes obtenidos de HPO, a los cuales se le aplica propagación de red mediante DIAMOnD hasta establecer 81 genes (35 genes añadidos) que permiten una representación visual de la red de interacciones entre los genes (Insertar figura). Y describir brevemente la red de la figura, sobre que tan conectada esta, si cada nodo tiene grado mayor a uno, si hay nodos aislados, etc.

5.2 Análisis de enriquecimiento funcional

5.3 Propiedades de la red y detección de comunidades

En el análisis de la red generada a partir de los genes asociados al signo de Hoffman, se identificaron un total de 78 nodos y 799 aristas, lo que evidencia un nivel

significativo de interacciones entre los genes estudiados. El grado promedio de la red fue de 20.49, indicando que, en promedio, cada gen está conectado a más de 20 otros genes en la red.

Entre las métricas topológicas evaluadas, la centralidad de cercanía y la centralidad de intermediación destacan como indicadores clave del rol estructural de ciertos nodos en la red. En cuanto a la centralidad de cercanía, los genes **COQ4** y **COQ7** presentaron los valores más altos, indicando que estos nodos están óptimamente posicionados para acceder rápidamente a otros genes en la red. Otros genes destacados en esta métrica incluyen **CTNNB1**, **SMAD3** y **SMAD4**, que también mostraron valores elevados de cercanía. Por otro lado, la centralidad de intermediación identificó a **CTNNB1** como el nodo más relevante en términos de flujo de información dentro de la red, seguido de **FUS**, **VCP**, **SQSTM1** y **TGFB1**, lo que resalta su importancia en la conectividad global y en el enlace entre distintas comunidades.

La modularidad de la red fue de 0.42, lo que sugiere una estructura modular moderada con comunidades bien definidas. Se identificaron seis comunidades principales, siendo la más grande la comunidad 1, con 37 nodos, seguida por la comunidad 3, con 32 nodos. Las otras comunidades presentaron tamaños significativamente menores, con 3, 2, 2 y 2 nodos respectivamente. Esto indica que la red está compuesta por un núcleo principal de genes altamente interconectados, junto con comunidades más pequeñas y especializadas.

Finalmente, la densidad de la red fue de 0.27, reflejando una conectividad moderada dentro de la red, compatible con redes biológicas donde no todos los genes están directamente conectados pero presentan interacciones relevantes en función de sus roles funcionales. Estos resultados proporcionan una base sólida para realizar análisis funcionales y explorar el papel de las comunidades detectadas en el contexto del signo de Hoffman.

5.4 Relación de los genes de interés con fenotipos patológicos

6 Discusión

7 Conclusiones

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.

Disponibilidad de datos y materiales

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

Contribución de los autores

Usando las iniciales que habéis definido al comienzo del documento, debeis indicar la contribución al proyecto en el estilo: J.E : Encargado del análisis de coexpresión con R, escritura de resultados; J.R.S : modelado de red con python y automatizado del código, escritura de métodos; ... OJO: que sea realista con los registros que hay en vuestros repositorios de github.

Author details

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España.

References

- 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
- 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)
- Whitney E, M.S.: Hoffmann sign. StatPearls [Internet] (2022). 2024 Jan–
- Echols, D.H.: The hoffmann sign. The Journal of Nervous and Mental Disease 84(4), 427–431 (1936)
- 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)
- DENNO, J.J., MEADOWS, G.R.: Early diagnosis of cervical spondylotic myelopathy: a useful clinical sign. Spine 16(12), 1353–1355 (1991)
- Esteves, T., Durr, A., Mundwiler, 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
- 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
- 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
- Pedroso, 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. Published on 2022/12/01
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). <https://omim.org/>. Accessed: 3 October 2024
- An Online Database of Rare Diseases and Orphan Drugs, O.: INSERM, US14. Available at <https://www.orpha.net/>. Accessed: 3 October 2024
- 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
- Sánchez-Tejerina, D., Restrepo-Vera, J.L., Rovira-Moreno, E., Codina-Sola, M., Llauroadó, 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 tdrbp gene: A case report and review of the literature. Genes (Basel) 13(8), 1483 (2022). doi:10.3390/genes13081483
- Teyssou, E., Chartier, L., Amador, M.-D.-M., Lam, R., Lautrette, G., Nicol, M., Machat, S., da Barroca, S., Moigneu, C., Mairey, M., Harmonier, 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
- 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. Epub 2023 Aug 16
- 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
- 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
- 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
- Wickham, H., *et al.*: Welcome to the tidyverse. Journal of Open Source Software 4(43), 1686 (2019). doi:10.21105/joss.01686. Accessed 2024-10-01
- Huber, W., *et al.*: Orchestrating high-throughput genomic analysis with bioconductor. Nature Methods 12, 115–121 (2015). doi:10.1038/nmeth.3252. Accessed 2024-10-01
- Csárdi, G., Nepusz, T.: The igraph software package for complex network research. InterJournal, Complex Systems 1695 (2006). Accessed 2024-10-01
- 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
- Hunter, J.D.: Matplotlib: A 2d graphics environment. Computing in Science & Engineering 9(3), 90–95 (2007). doi:10.1109/MCSE.2007.55. Accessed 2024-10-01
- Waskom, M.L.: Seaborn: Statistical data visualization. Journal of Open Source Software 6(60), 3021 (2021). doi:10.21105/joss.03021. Accessed 2024-10-01
- Reitz, K., Benfield, C.: Requests: Http for humans. Python Software Foundation (2020). Accessed 2024-10-01
- McKinney, W.: Data structures for statistical computing in python. Proceedings of the 9th Python in Science Conference, 51–56 (2010). Accessed 2024-10-01
- 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
29. 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
 30. 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)