

# Estudio Computacional de la Dinamica Funcional en la Expreccion Omica para la Enfermedad de Krabbe

Andres Reinaldo Chacon Prada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Estudiante - EBI TOOLS - MBC - Universidad de los Andes. Bogotá. Colombia.

This manuscript was compile on August 29, 2024

## Abstract

La enfermedad de Krabbe, es una leucodistrofia autosómica recesiva. En su etio - fisio - patología, se menciona, que es resultante de una deficiencia de galactocerebrosido Beta - galactosidasa. Está encima es requerida en la ruta catabólica de la formación de ceramida y galactosa. Se conoce que el compuesto citotóxico resultante de más de 200 mutaciones en este gen, ubicado en el cromosoma 14q31, es la galactosilesfingosina, la cual causa daño en los oligodendrositos. Se observa su aparición y rápida evolución, entre los 3 y 6 meses de edad, y es de carácter mortal. La supervivencia, por encima de los 2 años de edad, es muy poco frecuente. En este trabajo se usaron herramientas del Ebi Instituto de Bioinformática Europeo para la búsqueda y análisis de datos biológicos, esto con miras a generar una mejor comprensión de la enfermedad de Krabbe. Esta búsqueda y el uso de herramientas, están planteadas en tres escalas, la primera es genómica, la segunda es proteómica y la tercera es metabólica, por lo cual se usarán varias de las herramientas EBI propuestas en este curso, y algunas otras más que se irán anexando en el camino.

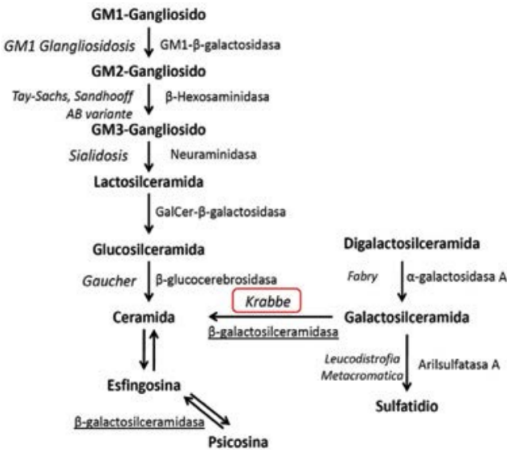
**Keywords:** Leukodystrophy, Globoid Cell, Krabbe Disease, Atypical, due to Saposin [A] Deficiency, Galactocerebrosidase Deficiencies, (. [1]

**Corresponding author:** A. Prada *E-mail address:* a.chaconp@uniandes.edu.co  
**DOI:** <https://www.doi.org/exampledoi/XXXXXXXXXX>  
**Received:** August 29, 2024 **Revised:** Sep 2024 **Accepted:** August 29, 2024 **Published:** Pendiente  
Rho LaTeX Class © This document is licensed under Creative Commons CC BY 4.0.

## 1. INTRODUCCION

La connotación de enfermedad desatendida o huérfana varía de país a país, en Colombia, es aquella enfermedad crónica, debilitante, grave, que amenaza la vida y con una prevalencia (la medida de todos los individuos afectados por una enfermedad dentro de un periodo particular de tiempo) menor de 1 por cada 5.000 personas, comprenden, las enfermedades raras, las ultras huérfanas y olvidadas, esto según la (Ley 1392 de 2010/Ley 1438 de 2011)".(MIN-SALUD 2011) La evolución clínica de los pacientes cursa con, signos motores, entre ellos rigidez y debilidad muscular, esto es muy grave, ya que las dificultades para la alimentación y respiración incrementan gradualmente. También se observa pérdida de la capa mielinica en el encéfalo, oligodendrocitos en el sistema nervioso central, se conoce como característica única en su diagnóstico, la agregación de macrófagos ingurgitados, que se conocen como células globoides, en el parénquima y alrededor de los vasos sanguíneos.(Robbins y Cortan 2010) Por razones académicas y para este ejercicio, se subraya la pregunta problema. Para la siguiente entrega será incorporada al documento. ¿Cuáles son las dinámicas moleculares entre la expresión genética, Proteómica y Metabolómica de los genes mutados en la Enfermedad de Krabbe? Esta pregunta es importante en el desarrollo de nuevas terapias que involucren áreas como la biología molecular, biología computacional, biología sintética y de sistemas, pues sabemos que esta leucodistrofia es un trastorno grave, que genera destrucción de la materia blanca, lo cual desencadena en la pérdida progresiva de capacidades mentales y físicas. No existen tratamientos al día de hoy, se han propuesto tratamientos experimentales tales como el trasplante de sangre de cordón umbilical en estado presintomático.(Khanal et all 2024).

A continuación se muestra la ruta metabólica de degradación de esfingolipidos, aca podemos observar dónde ocurre la enfermedad de Krabbe. Se puede observar, como el paso de galactosilceramida a ceramida, es mediado por la enzima Beta - galactosilceramidasa, la cual falla en su función, es importante recalcar que esta enzima participa en dos pasos metabólicos uno es entre esfingosina a psicossina y la segunda, que es en donde se ubica la patología.



**Figure 1.** Ruta metabólica de Degradación de Esfingolipidos. Tomado de García y Uribe 2017[1].

Según la investigadora Lina García, investigadora del centro de bioquímica de la Universidad de los Andes, CIBI, La La epidemiología de la enfermedad, no tiene referentes en Colombia y si Latinoamérica es pobre, el sub diagnóstico también es una característica presente en Latinoamérica, para Europa, sé Se encuentra que es de 1:100.000 recién nacidos. (García y Uribe) 2017) La falta de tratamientos de calidad y de fácil acceso, para la La enfermedad de Krabbe en Colombia, Latinoamérica y el mundo. La hace un blanco perfecto de investigación, la comprensión de las dinámicas moleculares entre la expresión genómica, proteómica y metabolómica de algunos genes mutados en esta enfermedad, permitirá desarrollar nuevas vías de abordar el tratamiento de la enfermedad. La disfunción en el almacenamiento lisosomal, se caracteriza por la acumulación de intermediarios metabólicos en este organelo. En este caso, la leucodistrofia de células globoides conduce a la pérdida progresiva de la mielina y otros esfingolipidos terminales. En la fisiopatología se propone que su surgimiento se da por la acumulación del metabolito

psicosina, que es neurotóxico.

2. METODOLOGIA

Para llevar a cabo el estudio computacional de la dinámica funcional en la expresión omica para la enfermedad de Krabbe, se propone la integración de las herramientas utilizadas en la clase de EBI TOOLS, para estudiar la genómica funcional, la proteómica y la metabolómica, de la dinámica de 10 genes principales de los 200 relacionados, estos genes serán escogidos por ser aquellos que presentan más sobre expresión, mayor mutación, o mayor interconexión.

Las herramientas serán integradas en cada entrega, esto según lo estudiado en clase. Para la segunda entrega, las herramientas a integrar son las requeridas en el documento, Lineamientos de Entregas de Proyectos. EBI Bioinformatics Tools 2024-2. Entrega 2 (30 de Agosto) ENSEMBL, Ontologies,ENA, FAIR Principles

2.1. Ensembl

El genoma humano utilizado fue Human (GRCh38.p14), la búsqueda se dio sobre el Loci asociado con la actividad enzimática de Galactosylceramidase. A continuación se muestran las actividades a realizar con Ensembl.

1. Ubicacion cromosomica y ubicacion en ebra del gen
2. Identificar los transcritos alternativos
3. Identificar las variantes SNV
4. Explorar la filogenetica y la homologia

2.2. Ontologias

Las Ontologías seran tratadas de las siguiente manera.

1. Ontologia Genetica [GO]
2. Ontologia Fenotipica de Mamiferos [MPO]

2.3. European Nucleotide Archive ENA

a continuacion se muestran las actividades a realizar con ENA.

1. Encontrar todas las secuencias y anotaciones disponibles para un gen de interés
2. Utilizar la similitud de la secuencia, para buscar datos (incluidos datos sin procesar sin ensamblar) y descubrir lo que se sabe, sobre su nueva secuencia.

2.4. FAIR Principles

La metodologia escogida para el manejo de datos publicos en esta investigacion, es la recomendad por EBI y el Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC).

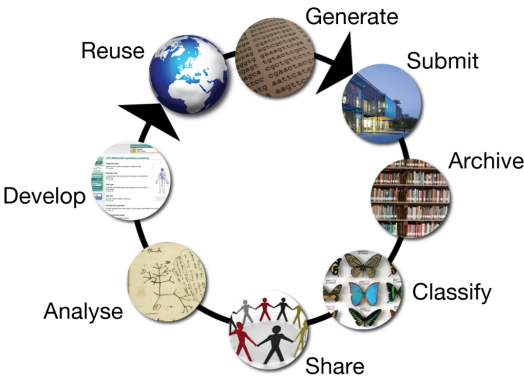


Figure 2. Metodologia para manejo de datos publicos. Tomado de EBI - Using publicly available data. 2024[1].

Para asegurar el seguimiento de esta metodologia se uso DMPonline, que permite crear un plan de manejo de datos integrado y preciso, respondiendo a las exigencias y estandares institucionales.

Plan to make data work for you

Data Management Plans that meet institutional funder requirements.



Figure 3. Plan de Manejo de datos integrado DMPonline. tomado de DMPonline. 2024[1].

a continuacion se muestra el Data Management Plan for a Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) Tools and Resources Development Fund (TRDF) Grant, y como se pretende implementar en esta investigacion.

Corresponding author: Laurent Gatto ([lg390@cam.ac.uk](mailto:lg390@cam.ac.uk))

Received: 23 Dec 2016 | Published: 05 Jan 2017

Citation: Gatto L (2017) Data Management Plan for a Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) Tools and Resources Development Fund (TRDF) Grant. Research Ideas and Outcomes 3: e11624. <https://doi.org/10.3897/rio.3.e11624>

Reviewablev1

Figure 4. Data Management Plan for a Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) Tools and Resources Development Fund (TRDF) Grant. Tomado de. <https://riojournal.com/articles.php?id=11624>. 2024[1].

Software:

Toda la infraestructura de software y las rutinas estadísticas desarrolladas en este proyecto serán enviadas a DMPonline.

Source code: Todos los codigos utilizados en esta investigacion in silico son de libre acceso en la web publica.

Documentation: Todos los documentos aca generados seran colgados en el repositorio de GitHub.

Reproducible framework:

Project DetailsContributorsPlan overviewWrite PlanShareDownload

expand all | collapse all0/13

Data Collection (0 / 2)+

Documentation and Metadata (0 / 1)+

Ethics and Legal Compliance (0 / 2)+

Storage and Backup (0 / 2)-

How will the data be stored and backed up during the research?

B I L E - - - - -

Save

GuidanceComments

DCC

Questions to consider:

- Do you have sufficient storage or will you need to include charges for additional services?
- How will the data be backed up?
- Who will be responsible for backup and recovery?
- How will the data be recovered in the event of an incident?

Figure 5. DMPonline. 2024[1].

2.5. Otras Herramientas Propuestas

1. IntAct Interacciones Moleculares
2. Expression Atlas Expreccion Genetica en Estados Patologicos
3. The European Genome-Phenome Archive (EGA) data de estudios geneticos y fenotipicos clinicos en estados fisiologicos y patologicos.
4. Genome3D annotations in InterPro
5. RNACentral

### 3. RESULTADOS PRELIMINARES

A continuacion se muestran algunos de los resultados preliminarers obtenidos para las herramientas trabajadas en esta entrega.

#### 3.1. Ensembl



Figure 6. Ensembl. 2024[1].

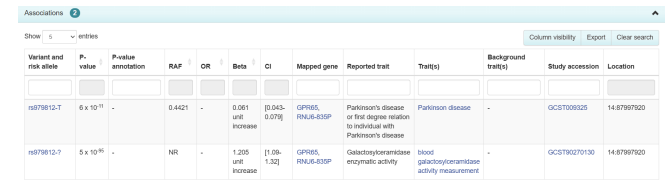


Figure 7. GWAS Catalog. 2024[1].



Figure 8. Related conditions for Galactosylceramidase enzymatic activity. 2024[1].

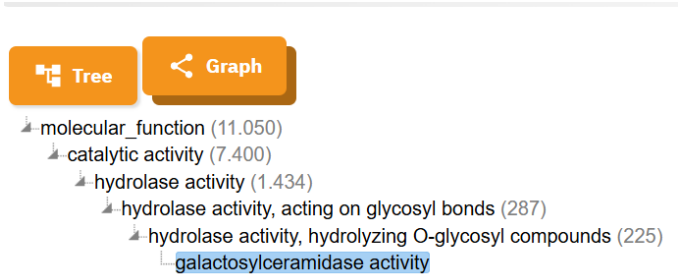


Figure 9. . 2024[1].

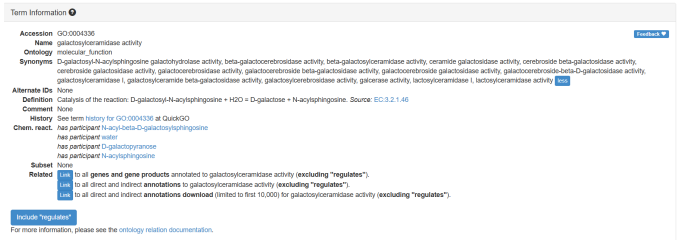


Figure 10. <https://amigo.geneontology.org/amigo/term/GO:0004336>. 2024[1].

### 4. CONCLUSIONES

POR DEFINIR

### 5. DISCUCION

POR DEFINIR

### 6. CONTACTO

Maestria en Biologia Computacional. Universidad de Los Andes.  
wix <https://sistemas.uniandes.edu.co/mbc>  
✉ [a.chaonp@uniandes.edu.co](mailto:a.chaonp@uniandes.edu.co)

### 7. REFERENCIAS

[1] Terminos MeSH. 2024. Consultado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.  
[2] Garcia, L. Uribe, A. Analisis de la beta-Galactoserincelimidasa Leucositaria en Pacientes Colombianos con Sospecha Clinica de Enfermedad de KRABBE, un Tamizaje de Alto Riesgo. 2017. Universidad de Los Andes.f  
[3] MINSALUD Colombia. Enfermedades Huerfanas. 2011. Consultado en: <https://minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/enfermedades-huerfanas.aspx>.  
[4] P, Khanal. S, Patil. K, Bhattacharya.A,Shrivastava. V. Bhandare. Exploring the globoid cell leukodystrophy protein network an therapeutic interventions. Nature portafolio. 2024. Consultado en :— <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66437-8>  
[5]  
[6]