

RESEARCH

Redes génicas y conducta anormal de ingesta de líquidos

Álvaro Gil Varela* and John R.S. Smith

*Correspondence:
alvarogv@uma.es
ETSI Informática, Universidad de
Málaga, Málaga, España
Full list of author information is
available at the end of the article

Abstract

La caracterización sistemática de los fenotipos clínicos es un elemento esencial a la hora de comprender la relación entre la variación genética y las posibles manifestaciones fisiológicas humanas. En este trabajo se realizó el estudio del fenotipo *Abnormal drinking behaviour* (HP:0030082), que describe alteraciones en los patrones de ingesta de líquidos, mediante un enfoque de biología de sistemas. Se han construido y analizado redes de interacción génica basadas en los genes asociados a este fenotipo en la *Human Phenotype Ontology* (HPO). El objetivo ha sido el de identificar posibles módulos funcionales y genes clave implicados en la regulación de la homeostasis hídrica. Los resultados permitirán en el futuro formular hipótesis contrastables sobre los mecanismos moleculares involucrados en este comportamiento y su relevancia en trastornos endocrinos y neurológicos, favoreciendo así estrategias integradas de investigación traslacional.

Keywords: biología de sistemas; redes génicas; HPO; homeostasis hídrica; fenotipo clínico

1 Introducción

La caracterización sistemática de los fenotipos clínicos es un pilar esencial de la investigación biomédica moderna, particularmente en el marco de la medicina genómica y de precisión, la cual busca integrar información clínica y datos moleculares de forma estandarizada para avanzar en la comprensión de las enfermedades humanas. Tal como destacan Köhler et al. en su revisión publicada en *Nucleic Acids Research* (2021) [1], la **Human Phenotype Ontology** (HPO) ha permitido estructurar y estandarizar la descripción de los rasgos clínicos observables, favoreciendo la interoperabilidad entre bases de datos genómicas y fenotípicas a nivel internacional.

Robinson y colaboradores, en su artículo *American Journal of Human Genetics* (2008) [2], ya recalcabal el uso de la HPO, no solo porque facilitara la anotación uniforme de enfermedades hereditarias, sino porque también potencia la capacidad de identificar correlaciones entre las variantes genéticas y sus manifestaciones clínicas. Siguiendo esta línea, Groza et al. (2015) [3] consiguieron demostrar cómo la integración semántica de la HPO contribuye a unificar el análisis de enfermedades raras y comunes, mejorando la inferencia de mecanismos compartidos.

Esta estandarización fenotípica ha impulsado el desarrollo de enfoques de biología de sistemas aplicados al estudio de enfermedades humanas. Como ya explicó Barabási en su artículo de *Nature Reviews Genetics* (2011) [4], las patologías pueden entenderse como alteraciones en las redes de interacción molecular, donde genes y proteínas actúan como nodos interconectados dentro de una arquitectura biológica

compleja. Según esta perspectiva, el estudio de un fenotipo no queda limitado a la identificación de un único gen causante, sino que se extiende al análisis de redes completas funcionales que pueden conseguir revelar módulos biológicos implicados en la enfermedad.

Según este planteamiento, el fenotipo *Abnormal drinking behaviour* (conducta anormal de ingesta de líquidos) se define como una alteración en los patrones fisiológicos normales de consumo de agua según la HPO [1]. Tal y como se describe en el *Textbook of Medical Physiology* de Guyton Hall (2021) [5], este fenotipo generalmente incluye manifestaciones como la *polydipsia* (ingesta excesiva de agua asociada con alteraciones endocrinas o neurológicas), la *hipodipsia* (disminución del impulso o deseo de beber) y la *adipsia* (ausencia completa de sensación de sed). Estas alteraciones reflejan disfunciones en los mecanismos homeostáticos encargados de regular el equilibrio hídrico en nuestro cuerpo, controlados mediante circuitos hipotalámicos, la secreción de vasopresina y la función renal.

El rol del sistema nervioso central en la regulación de la sed fue explicado por Verbalis en un estudio publicado en el **Journal of the American Society of Nephrology** (2007) [6], en el cual se describe cómo el cerebro es capaz de detectar los cambios osmóticos que se producen y, como consecuencia, desencadenar respuestas neuroendocrinas adaptativas. Complementariamente, Antunes-Rodrigues et al. (2004) [7] mostraron en su revisión de *Physiological Reviews* que el control neuroendocrino de la homeostasis hídrica depende en gran parte de la integración de múltiples señales hormonales y neuronales, con especial hincapié en la interdependencia entre cerebro, hipófisis y riñones.

Objetivo e hipótesis. En este trabajo se propone aplicar un enfoque de biología de sistemas para tratar de analizar los genes asociados al fenotipo *Abnormal drinking behaviour*, tal como se encuentran descritos en la HPO. Mediante la construcción y el análisis de **redes de interacción génica**, se pretende identificar módulos funcionales y genes clave que se encuentren potencialmente implicados en la regulación de la homeostasis hídrica. Siguiendo este enfoque, a través del análisis topológico y funcional de las redes, podremos generar nuevas hipótesis sobre los mecanismos biológicos subyacentes a este fenotipo, logrando así aportar una visión global y reproducible de su arquitectura molecular. De este modo, el fin de nuestro proyecto es avanzar hacia una comprensión más profunda de cómo las alteraciones genéticas pueden traducirse en manifestaciones fenotípicas observables, contribuyendo al estudio de la variabilidad fisiológica y patológica del comportamiento de ingesta de líquidos.

2 Materiales y métodos

3 Resultados

4 Discusión

5 Conclusiones

Abreviaciones

Indicar lista de abreviaciones mostrando cada acrónimo a que corresponde

Disponibilidad de datos y materiales

Debéis indicar aquí un enlace a vuestro 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

1. Köhler, S., *et al.*: The human phenotype ontology in 2021. *Nucleic Acids Research* **49**(D1), 1207–1217 (2021). doi:10.1093/nar/gkaa1043. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1043>
2. Robinson, P.N., *et al.*: The human phenotype ontology: a tool for annotating and analyzing human hereditary disease. *American Journal of Human Genetics* **83**(5), 610–615 (2008). doi:10.1016/j.ajhg.2008.09.017. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.017>
3. Groza, T., *et al.*: The human phenotype ontology: semantic unification of common and rare disease. *Nucleic Acids Research* **43**(D1), 865–872 (2015). doi:10.1093/nar/gku1041. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nar/gku1041>
4. Barabási, A.L., Gulbahce, N., Loscalzo, J.: Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nature Reviews Genetics* **12**(1), 56–68 (2011). doi:10.1038/nrg2918. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrg2918>
5. Guyton, A.C., Hall, J.E.: *Textbook of Medical Physiology*, 14th edn. Elsevier, Philadelphia (2021)
6. Verbalis, J.G.: How does the brain sense osmolality? *Journal of the American Society of Nephrology* **18**(12), 3056–3059 (2007). doi:10.1681/ASN.2007060711. Disponible en: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007060711>
7. Antunes-Rodrigues, J., *et al.*: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiological Reviews* **84**(1), 169–208 (2004). doi:10.1152/physrev.00017.2003. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2003>