

RESEARCH

Relación de genes con la aparición del papiloma como fenotipo patológico.

Eva M. Ayala Fernández, Raúl A. Castro Valderas, María J. Hidalgo Rodríguez, Francisco J. Rodríguez-cordoba Lucena and María Vida Montañez*

*Correspondence:
mariavida262001@uma.es
ETSI Informática, Universidad de
Málaga, Málaga, España
Full list of author information is
available at the end of the article

Abstract

Keywords: VPH; papiloma; papila; tumor; genes; cáncer

1 Introducción

Un papiloma es un tumor epitelial benigno que crece de manera exofítica [1], es decir, proyectándose hacia afuera en forma de proyecciones y de manera no agresiva ni propagándose por todo el cuerpo. En este contexto, "papila" se refiere a la proyección creada por el tumor, no a un tumor en una papila ya existente. Cuando se utiliza sin contexto específico, con frecuencia se refiere a infecciones causadas por el virus del papiloma humano (VPH). Existen casi 200 tipos distintos de VPH [2], y muchos de ellos son carcinogénicos. Sin embargo, también existen otras condiciones que pueden causar papilomas, así como muchos casos en los que la causa no se conoce. Las infecciones por el VPH de riesgo alto en ocasiones causan cáncer en las partes del cuerpo en las que el VPH infecta a las células. Por ejemplo, cáncer de cuello uterino, cáncer vulvar, cáncer vaginal, cáncer de pene, cáncer anal y cánceres orofaríngeos positivos para el VPH. La carga de los cánceres relacionados con el virus del papiloma humano causa cerca del 5% [3] de todos los cánceres en el mundo, se calcula que 570.000 mujeres y 60.000 hombres tienen un cáncer relacionado con el VPH cada año [3]. El cáncer de cuello uterino es el más frecuente de todos los causados por el VPH, debido a que este es la causa de casi todos los cánceres de cuello uterino del mundo [3].

1.1 Información sobre los genes a estudiar

A continuación, veremos una breve información de los genes con mayor grado de interconexión que hemos encontrado al realizar un análisis fenotípico (HPO).

AKT1: La proteína quinasa B (Akt1) tiene un papel fundamental en el crecimiento y la supervivencia celular al transducir señales en la cascada de señalización celular (PI3K)/AKT, la cual genera mensajeros que participan en la regulación de la progresión del ciclo celular, adhesión y migración. La vía PI3K/AKT es una de las que suelen estar afectadas en distintos tipos de cáncer en humanos, como el cáncer de ovario, de mama, y de Cowden. Además, se asocia los niveles altos de fosforilación de la proteína con los peores pronósticos de cáncer [4].

TP53: TP53 (tumor protein p53) es un gen supresor de tumores involucrado en procesos biológicos fundamentales para la estabilidad genética. Las mutaciones en

este gen han sido asociadas con un peor pronóstico para pacientes con carcinoma oral de células escamosas, dando lugar a un cáncer más agresivo al combinarse con el VPH [5].

HRAS: Este gen participa en la regulación de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y mediada por la proteína quinasa Raf. En los últimos años se han definido una serie de síndromes con mutaciones en genes implicados en esta vía Ras/PAPK, entre ellos el síndrome de Costellos. Este síndrome refleja características cutáneas distintivas, como papillomas [4].

SDHD: Las mutaciones en este gen están asociadas con la formación de tumores, incluyendo el paraganglioma hereditario. La transmisión de la enfermedad ocurre casi exclusivamente a través del alelo paterno, lo que sugiere que este locus puede estar impreso maternalmente. Hay pseudogenes para este gen en los cromosomas 1, 2, 3, 7 y 18. Resultados de empalme alternativos en múltiples variantes de transcripción [6].

SDHB: Las mutaciones en este gen dan como resultado feocromocitoma y paraganglioma. Las alteraciones germinales y variaciones en este gen causan el síndrome de Cowden. Recientemente se ha reconocido el cáncer de endometrio como un componente importante de este síndrome [7].

1.2 Hipótesis del trabajo

Al mapear los genes asociados con el papiloma en una red de interacción proteína-proteína, podemos modelar este fenotipo y buscar grupos de genes que formen conglomerados dentro de la red. Al hacerlo, planteamos la hipótesis de que encontraremos grupos de genes involucrados en procesos subyacentes importantes relacionados con el crecimiento tumoral, y diversos cánceres como el de cuello uterino.

1.3 Objetivos

- 1 Obtener genes relacionados con el papiloma.
- 2 Utilizar estos genes para hacer una network para modelar los procesos subyacentes del papiloma.
- 3 Analizar esta red para encontrar grupos de genes que interactúan entre sí.
- 4 Investigar las funciones de los genes en estos grupos para obtener información sobre los subyacentes mecanismos que conducen al papiloma (aquí podemos ver si están relacionados en las mismas enfermedades).

2 Materiales y métodos

2.1 Materiales

2.2 Métodos

Nosotros usamos la biblioteca de **igraph** disponible en el lenguaje de programación de R para realizar el análisis y la visualización de la red. En primer lugar, importamos la librería y leímos el fichero que obtuvimos al generar la red con la API de STRINGDB y la guardamos en un grafo. A partir de este, estudiamos las **propiedades del grafo**, si todos los nodos estaban conectados con la función `is-connected()`, si era o no dirigido con la función `is.directed()`, el grado de centralidad que nos informaba del número de conexiones de cada gen con la función `degree()`, la

Figure 1 Descripción de la figura.

centralidad de cercanía con la que obtuvimos la distancia promedio entre un nodo y todos los demás nodos mediante la aplicación de `closeness()`, y la conectividad que nos indicaba la fortaleza de la conexión del nodo aplicando `edge_density()`.

En segundo lugar, llevamos a cabo la **identificación de comunidades** mediante distintos **algoritmos de clusterización**: método de Girvan-Newman, algoritmo de optimización voraz, propagación de etiquetas y el algoritmo de Louvain.

- 1 El método de **Girvan Newman** detecta comunidades basándose en la centralidad de intermediación de los nodos, en otras palabras, va eliminando gradualmente las aristas más importantes para identificar las comunidades de la red [8].
- 2 El **algoritmo voraz**, busca formar grupos de datos de manera iterativa tomando en cada paso la elección más beneficiosa para fusionar o dividir clusters con el objetivo de maximizar un criterio local [9].
- 3 La **propagación de etiquetas** es un enfoque basado en la difusión de información a través de la red que agrupa los nodos que están fuertemente conectados [10].
- 4 Por último el **algoritmo de Louvain** busca organizar los nodos de una red en comunidades de manera que la modularidad global de la red sea máxima, o en otras palabras, cómo de bien se dividen los nodos de una red en grupos o comunidades distintas [11].

Para estudiar mejor a qué comunidad pertenece cada nodo, visualizamos el resultado de la aplicación del algoritmo de Louvain mediante la aplicación de **link communities** que nos permitía identificar si alguno de los nodos se incluían en varias comunidades.

En tercer lugar, estudiamos la interacción de nuestros **genes de interés** especificados anteriormente: TP53, HRAS, AKT1, SDHB, SDHD. Para ellos creamos una función que nos devolvía una tabla con los vecinos de cada uno de estos genes para saber si entre ellos estaban relacionados.

3 Resultados

3.1 Propiedades de la red y detección de comunidades

En nuestra red vimos que todos los nodos estaban conectados entre sí y que se trataba de un grafo no dirigido.

Obtuvimos una tabla con el **grado de centralidad** de cada gen. Pudimos observar como el gen de interés TP53 es el que presentaba un mayor grado de centralidad y por tanto más relaciones con otros genes.

[tabla grado de centralidad]

En cuanto al **grado de conectividad** obtuvimos un valor del 19%, el cual era bastante pequeño y nos indicaba que nuestro grafo no era muy fuerte. Esto puede deberse a que las comunidades entre si no tenían una gran dependencia y teníamos varios genes que no nos interesaban.

4 Discusión

5 Conclusiones

Abreviaciones

VPH: virus del papiloma humano

Disponibilidad de datos y materiales

https://github.com/mariavidaa/HPO_Papilloma

Contribución de los autores

E.M.A.F. hipótesis, R.A.C.V. introducción, M.J.H.R. introducción, F.J.R.L. objetivos, M.V.M introducción

Author details

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España.

References

1. Kozomara, R.J., Brankovic-Magic, M.V., Jovic, N.R., Stosic, S.M., Magic, Z.M.: Prognostic significance of tp53 mutations in oral squamous cell carcinoma with human papilloma virus infection. *The International Journal of Biological Markers* **22**, 252–257 (2007). doi:10.1177/172460080702200403. PMID: 18161655
2. Ljubojevic, S., Skerlev, M.: Hpv-associated diseases. *Clinics in Dermatology* **32**, 227–234 (2014). doi:10.1016/j.clindermatol.2013.08.007. Update on Sexually Transmitted Infections
3. del Cáncer, I.N.: El virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer - Instituto Nacional del Cáncer (2021)
4. Siegel, D.H., Mann, J.A., Krol, A.L., Rauen, K.A.: Dermatological phenotype in costello syndrome: Consequences of ras dysregulation in development. *British Journal of Dermatology* **166** (2012). doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10744.x
5. McKenna, M., Balasuriya, N., Zhong, S., Li, S.S.C., O'Donoghue, P.: Phospho-form specific substrates of protein kinase b (akt1). *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **8** (2021). doi:10.3389/fbioe.2020.619252
6. Hensen, E.F., Jordanova, E.S., van Minderhout, I.J.H.M., Hogendoorn, P.C.W., Taschner, P.E.M., van der Mey, A.G.L., Devilee, P., Cornelisse, C.J.: Somatic loss of maternal chromosome 11 causes parent-of-origin-dependent inheritance in sdhd-linked paraganglioma and pheochromocytoma families. *Oncogene* **23**, 4076–4083 (2004). doi:10.1038/sj.onc.1207591
7. Mahdi, H., Mester, J.L., Nizialek, E.A., Ngeow, J., Michener, C., Eng, C.: Germline pten, sdhb-d, and klln alterations in endometrial cancer patients with cowden and cowden-like syndromes: An international, multicenter, prospective study. *Cancer* **121** (2015). doi:10.1002/cncr.29106
8. Zahiri, M., Mohammadzadeh, J., Harifi, S.: An improved girvan–newman community detection algorithm using trust-based centrality. *Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing* **14** (2023). doi:10.1007/s12652-021-03508-y
9. Curtis, S.A.: The classification of greedy algorithms. *Science of Computer Programming* **49** (2003). doi:10.1016/j.scico.2003.09.001
10. Garza, S.E., Schaeffer, S.E.: Community detection with the Label Propagation Algorithm: A survey (2019). doi:10.1016/j.physa.2019.122058
11. Zhang, J., Fei, J., Song, X., Feng, J.: An improved louvain algorithm for community detection. *Mathematical Problems in Engineering* **2021** (2021). doi:10.1155/2021/1485592