

RESEARCH

# Aniridia y su relación con otras patologías

Alberto Montero Solera??  
, Teresa Vega Martínez  
, Alexandra Rodríguez Serantes  
and Xian Li Xia

## Abstract

**Keywords:** aniridia; patologías; iris; ocular

## 1 Introducción

La aniridia es un trastorno congénito del desarrollo ocular caracterizado por la ausencia parcial o total del iris, la estructura que da color al ojo y que regula la cantidad de luz que entra en la pupila. Esta condición, además de afectar la estética del ojo, puede causar una serie de problemas visuales significativos, como fotofobia (sensibilidad a la luz), nistagmo (movimientos involuntarios de los ojos) y disminución de la agudeza visual. Los individuos con aniridia a menudo presentan malformaciones oculares asociadas, como cataratas, glaucoma (enfermedad ocular que daña el nervio óptico, esencial para la visión) y problemas en la córnea, lo que agrava su salud visual y afecta gravemente su calidad de vida [[1].

No obstante, la aniridia no es solo un trastorno ocular, sino que también está vinculada a diversas patologías sistémicas, lo que sugiere que sus mecanismos genéticos y funcionales son complejos y multifactoriales[2]. Por ejemplo, estudios han mostrado que esta enfermedad puede estar asociada con el síndrome de WAGR, una condición

genética que incluye anomalías renales, tumores y problemas de desarrollo, además de la aniridia [3]. Otros síndromes relacionados incluyen el síndrome de Gillespie, caracterizado por discapacidad intelectual, y el síndrome de Axenfeld-Rieger, que afecta tanto los ojos como otros órganos [4]. Estas asociaciones con condiciones sistémicas destacan la importancia de investigar en profundidad los mecanismos genéticos que subyacen a la aniridia, así como su relación con otras patologías.

Uno de los avances más significativos en la investigación de la aniridia ha sido la identificación del gen **PAX6** como regulador clave del desarrollo ocular. PAX6 es un factor de transcripción que juega un papel crucial en la diferenciación de diversas estructuras oculares, regulando la expresión de otros genes esenciales para este proceso [5]. Las mutaciones en PAX6 han sido vinculadas no solo con la aniridia, sino también con otras anomalías oculares como la displasia corneal (alteración en el desarrollo o estructura de la córnea) y el glaucoma congénito [6]. Sin embargo, para

entender completamente la heterogeneidad clínica de la aniridia, es fundamental analizar cómo interactúa PAX6 con otros genes en redes genéticas más amplias.

Además de PAX6, varios genes han demostrado ser importantes para entender la complejidad de la aniridia y sus trastornos asociados, entre ellos **FOXC1**, **WT1**, **FOXE3** y **PITX2**.

Las mutaciones en **FOXC1** [7] están asociadas con el síndrome de Axenfeld-Rieger, un trastorno que incluye glaucoma y otras anomalías oculares [8]. Este gen codifica un factor de transcripción que, al igual que PAX6, regula el desarrollo del ojo, y su interacción con otros genes es clave para comprender las manifestaciones clínicas variadas que se presentan en estos pacientes. La integración de FOXC1 en los análisis de redes génicas permite explorar cómo las vías de desarrollo ocular pueden estar interconectadas con otras rutas reguladoras sistémica.

Otro gen relevante es **WT1**, conocido por su papel en el desarrollo renal y la formación de tumores. Las mutaciones en WT1 están vinculadas al síndrome de WAGR. La investigación sobre WT1 desde una perspectiva de biología de sistemas permite investigar cómo los defectos en los programas de desarrollo que afectan tanto a los ojos como a otros órganos pueden estar mediadas por la interacción de redes génicas compartidas [9].

**FOXE3** es un gen sin intrones que pertenece a la familia de factores de transcripción "Forkhead", que regulan la expresión de otros genes específicos de tejido cruciales para la diferenciación y desarrollo. La proteína que se codifica desempeña un importante papel en

la formación del cristalino en vertebrados, siendo un factor de transcripción específico. Además, las mutaciones de este gen están relacionadas con disgenesia mesenquimal (desarrollo incompleto del tejido mesenquimático) del segmento anterior del ojo y afaquia primaria congénita (ausencia del cristalino).

Finalmente, el gen **PITX2** está involucrado en la morfogénesis craneofacial y cardiovascular. Las mutaciones en este gen están asociadas con el síndrome de Axenfeld-Rieger, afectando no solo a los ojos, sino también al desarrollo de órganos internos, debido a su rol en la simetría del desarrollo[10]. Desde la perspectiva de la biología de sistemas, PITX2 representa un nodo crítico dentro de redes regulatorias que conectan el desarrollo de múltiples órganos, lo que resalta cómo las disfunciones en un solo gen pueden dar lugar a manifestaciones clínicas en varios sistemas.

El objetivo de este trabajo es examinar las patologías asociadas al fenotipo de la aniridia desde el punto de vista de la biología de sistemas, enfocándonos en los genes que tienen una relación funcional con **PAX6**. A través de la identificación de genes asociados y el análisis de redes génicas y moleculares mediante técnicas como la creación de clusters[11] y el análisis de redes funcionales [12], se tratará de avanzar en la comprensión de cómo las interacciones entre estos genes contribuyen a la presentación clínica de la aniridia y sus trastornos relacionados. Este enfoque no solo amplía nuestro conocimiento sobre la aniridia, sino que también ofrece información valiosa sobre los mecanismos patológicos que interconectan diversas condiciones sistémicas.

## 2 Materiales y métodos

En esta sección serán expuestos las diferentes herramientas y métodos utilizados para llevar a cabo el proyecto.

### 2.1 Materiales

#### 2.1.1 *Human Phenotype Ontology*

La **Human Phenotype Ontology (HPO)** es una base de datos estructurada que organiza y describe las características clínicas (fenotipos) observadas en humanos, utilizando términos estandarizados y jerárquicos [13].

#### 2.1.2 *STRING*

La **STRING Database** es una base de datos que integra información sobre interacciones entre proteínas, incluyendo interacciones físicas y funcionales, en una amplia variedad de organismos [14].

#### 2.1.3 *Python*

**Python** es un lenguaje de programación versátil, fácil de aprender y ampliamente usado en desarrollo web, ciencia de datos, IA y más, gracias a su sintaxis clara y su gran ecosistema de herramientas [15].

### 2.2 Metodología

#### 2.2.1 *Obtención de genes*

El primer paso que se llevó a cabo para comenzar el proyecto es la obtención de los genes relacionados con el fenotipo seleccionado. Para ello se visitó directamente la web de HPO (<https://hpo.jax.org/>) y se introdujo el identificador del fenotipo, HP:0000526 en este caso. Como resultado de la búsqueda se obtuvo el conjunto de genes relacionados con la aniridia. Finalmente descargamos el conjunto de genes resultante de HPO.

#### 2.2.2 *Obtención de la red de interacciones inicial*

Tras descargar los genes, se utilizó la página web de STRING para obtener su red de interacciones (<https://string-db.org/>). Para ello es necesario seleccionar la opción para introducir múltiples proteínas y especificar la especie, en este caso *Homo Sapiens*. Se introdujo la lista de genes obtenida de HPO. Finalmente, dándole a exportar aparecen varias opciones. En el caso de este estudio se descargó la imagen en formato PNG de la red de interacciones. Además se descargaron los datos de la red como salida de texto en formato tsv.

#### 2.2.3 *Análisis de la red de interacciones*

En este punto del proyecto se llevó a cabo un análisis exhaustivo de la red de interacciones de todos los genes implicados en el fenotipo. El análisis de dicha red implica examinar cómo los genes están conectados entre sí para identificar patrones, relaciones funcionales y estructuras que revelen información clave.

Se calcularon métricas clave como el grado de los nodos, la centralidad y la modularidad, con el objetivo de identificar los nodos más importantes dentro de la red. A través del análisis estructural y funcional, se detectaron los nodos clave, aquellos que desempeñan un papel central en la red.

El resto del proyecto gira en torno a los genes clave seleccionados tras el análisis de la red.

#### 2.2.4 Propagación de red

Con los genes clave seleccionados creamos una red de propagación. Para llevar a cabo esta tarea fue necesario desarrollar un algoritmo que permitiese propagar una red a partir de unos genes semilla.

#### 2.2.5 Clustering (ALEXANDRA)

Para continuar con el análisis se desarrolló un algoritmo de clustering con el objetivo de identificar agrupaciones en la red de genes obtenida en el apartado anterior.

El **clustering** consiste en dividir un conjunto de datos en grupos o comunidades, de forma que los nodos de un mismo grupo tengan mayor relación entre sí que con los de los demás grupos.

Aplicado en el campo de la biología de sistemas, este método permite analizar redes complejas como las redes de interacción proteína-proteínas, rutas metabólicas y redes de regulación génica. A menudo, las comunidades identificadas con este tipo de clustering se corresponden a grupos de proteínas, genes (como es en este caso) o componentes moleculares que trabajan juntos para realizar una función específica.

##### **Clustering Basado en centralidad de intermediación de enlaces**

Este es un enfoque jerárquico que se usa para identificar comunidades (grupos) dentro de una red. El método se basa en la **centralidad de intermediación (betweenness)**. Esta mide cuántos de los caminos más cortos entre nodos pasan por esa arista, es decir, permite identificar qué aristas son "críticas" para conectar diferentes partes de la red. Cuanto mayor sea este valor, más importante es la arista para el flujo de información entre los nodos.

Es un proceso de clustering jerárquico porque identifica comunidades con un proceso iterativo de eliminación de aristas. Se basa en la idea de que, a medida que se eliminan las aristas con mayor betweenness la red se fragmenta en grupos más pequeños.

Tras eliminar cada arista con mayor betweenness se recalculan las comunidades que quedan. En cada comunidad, los nodos están más conectados entre sí que con los de las otras comunidades (en esto se basa el clustering).

El código empleado para esto en el proyecto (clustering.Rmd) sigue el siguiente flujo.

Se recibe la red en un archivo de tipo TSV. A continuación, se crea un grafo a partir de un dataframe cuyas columnas representan las aristas o conexiones entre nodos (se obtiene al leer el archivo TSV). El grafo creado será no dirigido. Después, se calcula la centralidad de intermediación de cada arista del grafo y se ordenan en función de esta de mayor a menos. Lo siguiente, es calcular las posiciones de los nodos con el **algoritmo de Fruchterman-Reingold**, lo que servirá para la representación gráfica.

La primera red que se grafica es la original, destacando las aristas de mayor betweenness (aparecerán más gruesas y en rojo).

Lo siguiente será eliminar de manera iterativa las aristas de mayor betweenness. A medida que se elimina cada arista también se va a calcular la **modularidad** del

grafo, es decir, cómo de bien está la red dividida en comunidades, siendo un valor cercano a 1 una buena división. Por último, resaltar que, después de eliminar cada arista se va a graficar la nueva red.

### Clustering Basado en Walktrap

Este es un algoritmo de agrupamiento usado para identificar comunidades en redes o grafos basado en el concepto de **"camino aleatorio"**, y su objetivo es agrupar nodos en comunidades que estén más fuertemente unidas entre sí que con el resto de la red.

Los caminos aleatorios se generan eligiendo al azar el siguiente nodo vecino desde el actual. Se calcula la probabilidad de que un camino vaya de un nodo al elegido al azar y, si la probabilidad es alta, es probable que estén en la misma comunidad. Es decir, los nodos de la misma comunidad suelen tener caminos aleatorios muy similares.

La similitud entre nodos se evalúa con una matriz de transición que indica la probabilidad de llegar de un nodo a otro en uno o más pasos de un camino aleatorio.

Este algoritmo es jerárquico, pues comienza con cada nodo como una comunidad distinta y después agrupa iterativamente aquellas más cercanas hasta que toda la red se agrupa en una sola comunidad o hasta un número de comunidades preestablecido.

Con este algoritmo, se obtendrá un dendograma; este es un gráfico que representa como las comunidades se van combinando.

En términos generales, la implementación del algoritmo es la siguiente.

Primero se crea un grafo no dirigido a partir de los datos de interacción proporcionados en un archivo TSV. Después, se aplica el algoritmo Walktrap para hacer el agrupamiento en la red. Luego, se visualizan las comunidades, para lo que se representará cada una con un color diferente. Además, se podrá visualizar el dendograma.

**Clustering Basado en el Algoritmo Fast Greedy** El clustering basado en el **algoritmo Fast Greedy** es un método para detectar comunidades en redes de interacción. Este algoritmo está diseñado para dividir un grafo en grupos o comunidades de nodos que están más densamente conectados entre sí que con otros nodos. El algoritmo de Fast Greedy se basa en la **modularidad** (explicada anteriormente). Por tanto, el objetivo de este algoritmo es maximizar la modularidad para encontrar la mejor partición posible del grafo en comunidades.

El **algoritmo Fast Greedy** es un método aglomerativo que comienza con cada nodo como una comunidad individual. A continuación, calcula la modularidad para todas las posibles uniones de comunidades, es decir, evalúa si unir dos comunidades mejorará la modularidad. Por tanto, une las dos comunidades que mejoran más la modularidad y repite el proceso hasta que la modularidad sea inmejorable para la red.

#### 2.2.6 Enriquecimiento funcional de los clusters

## 3 Resultados

### 3.1 Red de interacciones inicial

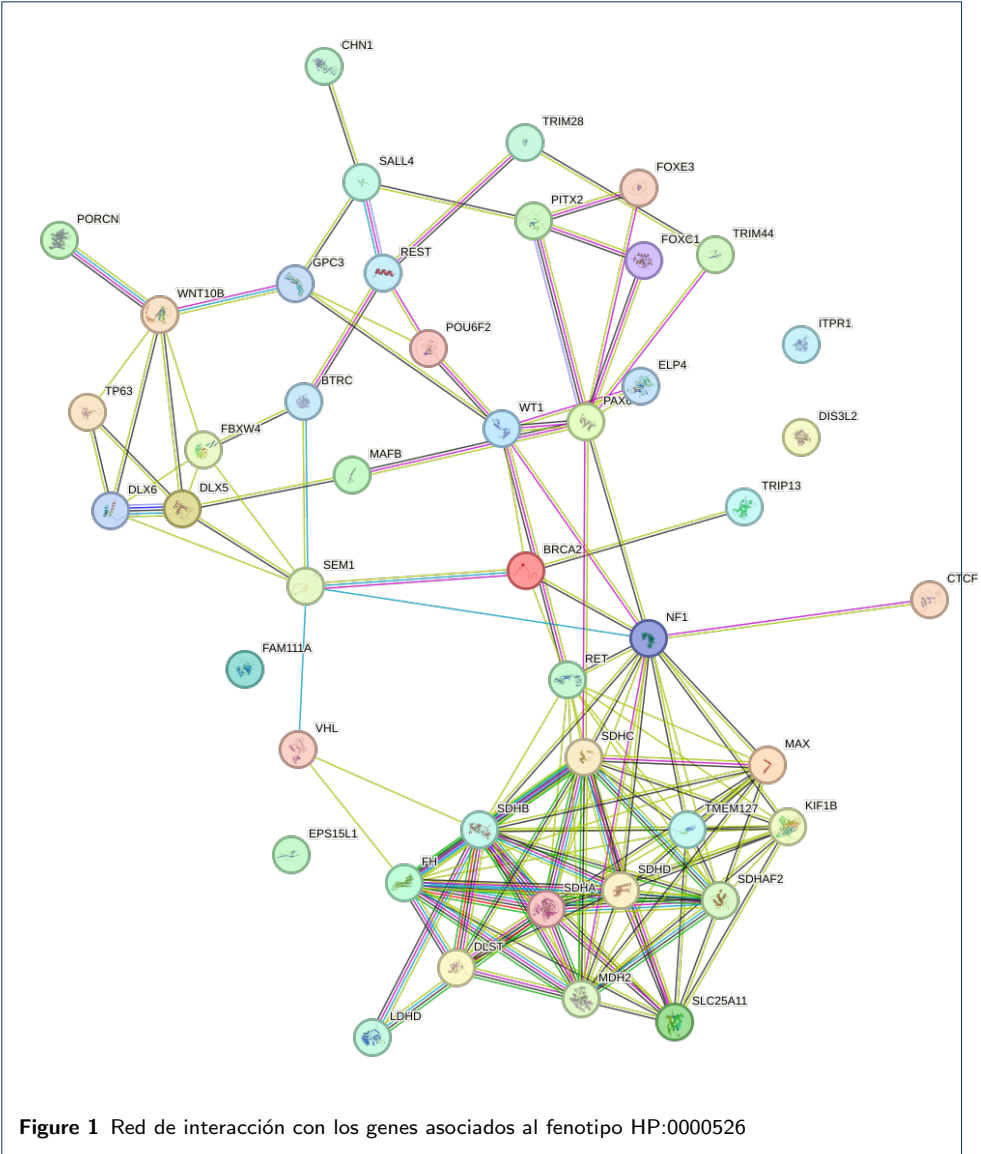


Figure 1 Red de interacción con los genes asociados al fenotipo HP:0000526

4 Discusión  
5 Conclusiones

**Abreviaciones**  
Indicar lista de abreviaciones mostrando cada acrónimo a que corresponde

**Disponibilidad de datos y materiales**  
[https://github.com/monteero13/project\\_template.git](https://github.com/monteero13/project_template.git)

**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. Landsend, E.C.S., Lagali, N., Utheim, T.P.: Congenital aniridia – A comprehensive review of clinical features and therapeutic approaches (2021). doi:10.1016/j.survophthal.2021.02.011

2. Black, G.C.M., Moosajee, M.: Chapter 17 - aniridia. In: Black, G.C.M., Ashworth, J.L., Sergouniotis, P.I. (eds.) *Clinical Ophthalmic Genetics and Genomics*, pp. 389–391. Academic Press, ??? (2022). doi:10.1016/B978-0-12-813944-8.00017-2. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128139448000172>
3. López, M.: Relación entre aniridia y otras patologías no oculares
4. Law, S.K., Sami, M., Piri, N., Coleman, A.L., Caprioli, J.: Asymmetric phenotype of axenfeld-riege anomaly and aniridia associated with a novel pitx2 mutation. *Molecular Vision* **17**, 1231–1238 (2011)
5. Robles López, K.L., González del Ángel, A.E.: Análisis molecular del Gen PAX6 con alteraciones oculares compatibles con disgenesias de segmento anterior. Trabajo terminal, especialidad. Acceso Abierto; Palabras clave: Medicina y Ciencias de la Salud; Anomalías del ojo (2012). <http://repositorio.pediatrica.gob.mx:8180/handle/20.500.12103/3129>
6. Calvão-Pires, P., Santos-Silva, R., Falcão-Reis, F., Rocha-Sousa, A.: Congenital aniridia: Clinic, genetics, therapeutics, and prognosis. *International Scholarly Research Notices* **2014**, 305350 (2014). doi:10.1155/2014/305350
7. National Center for Biotechnology Information (NCBI): FOXC1 forkhead box C1 [Homo sapiens (human)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2296>. Accessed: 2024-10-12 (2024)
8. Reis, L.M., Maheshwari, M., Capasso, J., Atilla, H., Dudakova, L., Thompson, S., Zitano, L., Lay-Son, G., Lowry, R.B., Black, J., Lee, J., Shue, A., Kremlikova Pourouva, R., Vaneckova, M., Skalicka, P., Jedlickova, J., Trkova, M., Williams, B., Richard, G., Bachman, K., Seeley, A.H., Costakos, D., Glaser, T.M., Levin, A.V., Liskova, P., Murray, J.C., Semina, E.V.: Axenfeld-riege syndrome: more than meets the eye. *Journal of Medical Genetics* **60**(4), 368–379 (2023). doi:10.1136/jmg-2022-108646
9. Pelletier, J., Bruening, W., Li, F., *et al.*: Wt1 mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary wilms' tumour. *Nature* **353**, 431–434 (1991). doi:10.1038/353431a0
10. French, C.R.: Mechanistic insights into axenfeld-riege syndrome from zebrafish foxc1 and pitx2 mutants. *International Journal of Molecular Sciences* **22**(18), 10001 (2021). doi:10.3390/ijms221810001
11. Ben-Dor, A., Yakhini, Z.: Clustering gene expression patterns. In: *Proceedings of the Third Annual International Conference on Computational Molecular Biology*, pp. 33–42 (1999)
12. Flores Camacho, F.: 'mecanismos funcionales' para explicar los fenómenos: una perspectiva de análisis desde los recursos conceptuales. *Enseñanza de las ciencias (Núm. Extra)*, 1521–1524 (2009). [Consulta: 16 octubre 2024]
13. Gargano, M., Matentzoglou, N., Coleman, B., Addo-Lartey, E., Anagnostopoulos, A., Anderton, J., Avillach, P., Bagley, A., Bakštein, E., Balhoff, J., Baynam, G., Bello, S., Berk, M., Bertram, H., Bishop, S., Blau, H., Bodenstein, D., Botas, P., Boztug, K., Čady, J., Callahan, T., Cameron, R., Carbon, S., Castellanos, F., Caufield, J., Chan, L., Chute, C., Cruz-Rojo, J., Dahan-Oliel, N., Davids, J., de Dieuleveult, M., de Souza, V., de Vries, B., de Vries, E., DePaulo, J., Derfalvi, B., Dhombres, F., Diaz-Byrd, C., Dingemans, A., Donadille, B., Duyzend, M., Elfeky, R., Essaid, S., Fabrizio, C., Fico, G., Firth, H., Freudenberg-Hua, Y., Fullerton, J., Gabriel, D., Gilmour, K., Giordano, J., Goes, F., Moses, R., Green, I., Griesse, M., Groza, T., Gu, W., Guthrie, J., Gyor, B., Hamosh, A., Hanauer, M., Hanušová, K., He, Y., Hegde, H., Helbig, I., Holasová, K., Hoyt, C., Huang, S., Hurwitz, E., Jacobsen, J., Jiang, X., Joseph, L., Keramatian, K., King, B., Knoflach, K., Koolen, D., Kraus, M., Kroll, C., Kusters, M., Ladewig, M., Lagorce, D., Lai, M., Lapunzina, P., Laraway, B., Lewis-Smith, D., Li, X., Lucano, C., Majd, M., Marazita, M., Martinez-Glez, V., McHenry, T., McInnis, M., McMurphy, J., Mihulová, M., Millett, C., Mitchell, P., Moslerová, V., Narutomi, K., Nematollahi, S., Nevado, J., Nierenberg, A., Čajbiková, N., Nurnberger, J.J., Ogishima, S., Olson, D., Ortiz, A., Pachajoa, H., Perez de Nanclares, G., Peters, A., Putman, T., Rapp, C., Rath, A., Reese, J., Rekerle, L., Roberts, A., Roy, S., Sanders, S., Schuetz, C., Schulte, E., Schulze, T., Schwarz, M., Scott, K., Seelow, D., Seitz, B., Shen, Y., Similuk, M., Simon, E., Singh, B., Smedley, D., Smith, C., Smolinsky, J., Sperry, S., Stafford, E., Stefancsik, R., Steinhaus, R., Strawbridge, R., Sundaramurthi, J., Talapova, P., Tenorio Castano, J., Tesner, P., Thomas, R., Thurm, A., Turnovec, M., van Gijn, M., Vasilevsky, N., Vlčková, M., Walden, A., Wang, K., Wapner, R., Ware, J., Wiafe, A., Wiafe, S., Wiggins, L., Williams, A., Wu, C., Wyrwoll, M., Xiong, H., Yalin, N., Yamamoto, Y., Yatham, L., Yocum, A., Young, A., Yüksel, Z., Zandi, P., Zankl, A., Zarante, I., Zvolský, M., Toro, S., Carmody, L., Harris, N., Munoz-Torres, M., Danis, D., Mungall, C., Köhler, S., Haendel, M., Robinson, P.: The human phenotype ontology in 2024: phenotypes around the world. *Nucleic Acids Research* **52**(D1), 1333–1346 (2024). doi:10.1093/nar/gkad1005
14. STRING Database: functional protein association networks. <https://string-db.org/>. Accessed: 2024-11-28 (2024)
15. Python Software Foundation: Python Programming Language. <https://www.python.org/>. Accessed: 2024-11-28 (2024)