

BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Trombosis Arterial

Pablo Molina Sánchez* and Hugo Ávalos de Rorthais

*Correspondence:
pablolinasanchez01@uma.es
ETSI Informática, Universidad de
Málaga, Málaga, España
Full list of author information is
available at the end of the article

Abstract

Artículo en el que explicamos la trombosis arterial, desde la breve descripción de la enfermedad hasta la investigación de los mecanismos moleculares subyacentes a la enfermedad. Para ello hemos utilizado un HPO (0004420, Arterial thrombosis) explicando a nivel de gen cuáles intervienen en el desarrollo de la enfermedad, de mayor a menor importancia. También vemos algunas enfermedades asociadas a la trombosis.

Keywords: gen; enfermedad; mecanismo molecular

1 Introducción

La formación de un trombo en el interior de una arteria se denomina trombosis arterial. Esta formación de coágulos suele desencadenarse con la ruptura de una placa aterosclerótica [1]. Una placa aterosclerótica (figura 1, área amarilla) es la manifestación principal de la aterosclerosis, que no es más que la acumulación de grasas, colesterol y otras sustancias dentro de las arterias y en sus paredes [2]. La ruptura de estas placas es un acontecimiento que provoca un entorno favorable a la formación de trombos, al que se incorporan rápidamente las plaquetas (figura ??, adelgazamiento del vaso).

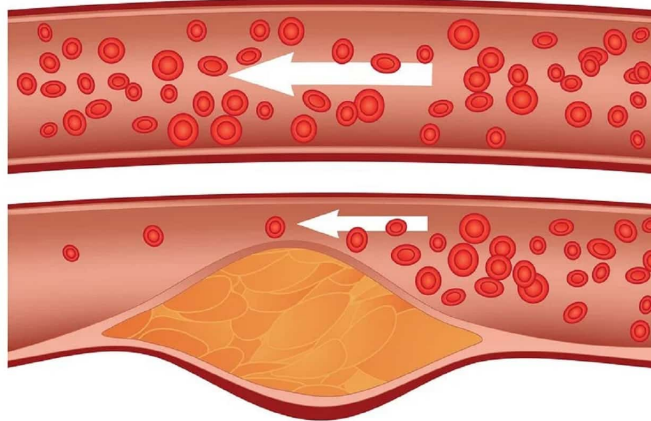


Figure 1: Formación de un trombo por aterosclerosis. La imagen nos muestra la formación de trombos arteriales provocados por aterosclerosis. En amarillo podemos ver las placas ateroscleróticas impidiendo el paso del flujo arterial en rojo (tomado de [3])

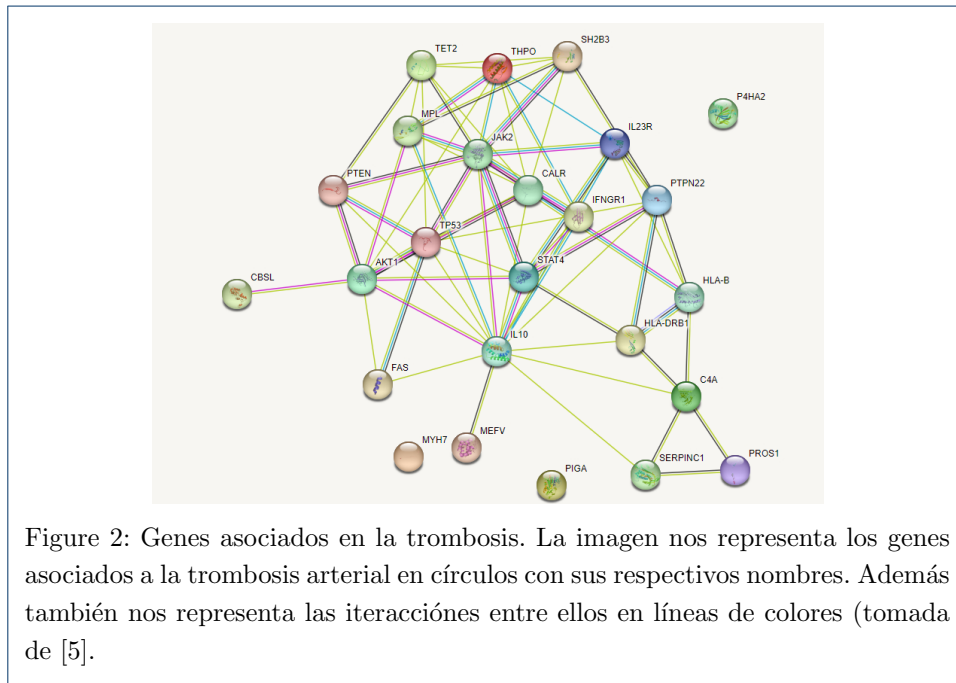
La incorporación de plaquetas al trombo provoca que la cantidad de fibrina aumente puesto que actúa como una especie de pegamento o hilo entre las plaquetas.

Así, el coágulo aumenta lentamente a medida que el trombo se extiende por la luz arterial. Por ello, un trombo arterial contiene generalmente muchas plaquetas y aumenta rápidamente de tamaño [2] [1]. Los trombos asociados a la arritmia se forman en entornos de bajo flujo y baja presión, por lo que los coágulos resultantes crecen lentamente y son ricos en fibrina. También se clasifican como trombos arteriales, aunque se asemejan más a los trombos de tipo venoso, cumpliendo así la tríada de Virchow [4]) para la trombogénesis: Lesión endotelial, Lentitud del flujo y Estado de hipercoagulabilidad

Este tipo de coágulo sanguíneo puede causar ataques cardíacos bastante graves, si el taponamiento es en las arterias coronarias, o accidentes cerebrovasculares (en ocasiones irreversibles), si el taponamiento es en arterias cerebrales. La trombosis arterial es muy dañina para el organismo y, en general, mucho más grave y urgente que la trombosis venosa debido a la falta de oxígeno que provoca el taponamiento de las arterias en aquellos lugares donde están ubicadas [1].

1.1 Genes Asociados

La trombosis arterial se ve afectada por diversos genes. Este mapa nos muestra las interacciones entre los 25 genes que intervienen).



1.1.1 *JAK2*, *STAT4* e *IL10*

El gen *JAK2* es relevante, ya que como podemos ver en la Figura 2 participa en multitud de interacciones entre genes. Para explicar el funcionamiento de este gen es necesario explicar las quinasas Janus, tipología de la *JAK2*.

Las quinasas Janus están en el origen de diversas respuestas inmunológicas e inflamatorias y engloban 4 enzimas intracelulares de tipo tirosina-quinasa (*JAK1*,

JAK2, JAK3 y TYK2 [tyrosine kinase-2]). En este caso, la que interviene en la trombosis es la JAK2 [6]. Estas enzimas están asociadas con la región membranosa intracelular de distintos receptores que convierten las señales extracelulares, mediadas por diversas citocinas u hormonas, en procesos intracelulares [6]. La unión de una citosina al receptor causa su dimerización e induce la activación de las JAK asociadas. Cuando esto ocurre, las JAK fosforilan residuos específicos del dominio citoplasmático del receptor, donde se anclan los transductores de señales (STAT) [6]. Entonces se produce la fosforilación de los STAT que una vez activados se dimerizan y traslocan al núcleo, donde participan en la expresión de múltiples proteínas [6] [7].

Esta proteína es esencial para mediar las respuestas a la IL10 en los linfocitos, que es una citocina reguladora del sistema inmunitario que actúa sobre muchas células con propiedades antiinflamatorias, capaz de inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias por los linfocitos T y los macrófagos [8]). STAT4 también regula la diferenciación de las células T helper, además de ser de suma importancia en la regulación del equilibrio entre ambas [7]. La deficiencia de STAT4 da lugar a una reducción de la aterosclerosis a través de la modulación de la función de las células B y del contenido de leucocitos en la aorta. Esta respuesta inmunológica hacia la anomalía de la arterosclerosis, provoca el aumento de leucocitos favoreciendo el taponamiento de glóbulos rojos [7]). Es por ello, que las trombosis arteriales también son denominadas blancas.

1.2 Enfermedades Asociadas

La trombosis arterial en ocasiones provoca problemas de salud más graves. Uno de ellos es la **Trombosis Familiar**, la cual es un tipo de trombosis que afecta a la línea de progenitores de plaquetas/megacariocitos y puede producir tendencia a trombosis y hemorragia, pero no causa proliferación maligna [9].

También puede provocar un **Trombocitemia Esencial** que es uno de los trastornos mieloproliferativos Ph-negativos más frecuentes. Esta se caracteriza por una elevación mantenida de las plaquetas, debida a la proliferación excesiva de los megacariocitos de la médula ósea [10].

Por último, otra enfermedad común es la **Policitemia Vera**, que es un síndrome mieloproliferativo de carácter adquirido. Está caracterizada por un aumento absoluto de la masa eritrocitaria debido a su proliferación incontrolada que generalmente se asocia a una proliferación, también incontrolada de leucocitos y plaquetas [11].

2 Materiales y métodos

2.1 Materiales

En esta sección vamos a explicar los recursos que hemos usado durante nuestra investigación referente a la trombosis arterial.

2.1.1 Human Phenotype Ontology

HPO (Human Phenotype Ontology)[12] es un vocabulario estandarizado de anomalías fenotípicas en enfermedades humanas que utiliza un fenotipado preciso y detallado para poder ser usado a nivel computacional en distintos campos de la medicina.

2.1.2 *StringDB*

STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) [13] es una base de datos biológica sobre interacciones entre proteínas, tanto interacciones conocidas como previstas. Estas interacciones incluyen tanto asociaciones directas como indirectas.

2.1.3 *ClusterProfiler*

Paquete de R que proporciona diferentes funciones para el análisis funcional de genes.

2.1.4 *igraph*

Es una librería diseñada para la investigación en la ciencia de redes. Esta que nos permite crear, manipular y analizar redes y gráficos. Se puede usar con lenguajes de alto nivel como R y Python.

2.1.5 *Linkcomm*

Las comunidades nos dan información sobre la estructura y las conexiones que forman los diferentes nodos de una red, pudiendo así identificar aquellos que forman conexiones con múltiples comunidades. Linkcomm [15] nos proporciona herramientas para generar y manipular estas comunidades sin importar su tamaño y tipo.

2.2 Métodos

En este apartado se explicará los diferentes métodos que se han seguido a lo largo del proceso de análisis de la formación de un trombo arterial investigando las interacciones entre los genes que intervienen en la enfermedad.

2.2.1 *Obtención de proteínas y genes asociados*

El primer paso fue obtener los genes participantes en la trombosis arterial. Para ello primero tuvimos que apoyarnos en el *HPO* de la enfermedad [12] para obtener el listado de 25 genes. Posteriormente, nos apoyamos en la web de *STRING* [13], en la que, tras pasar como parámetro el conjunto de genes anterior, obtuvimos una representación gráfica de las interacciones entre los 25 genes. El resultado obtenido fue el mostrado en la figura 2. También desde *STRING* obtuvimos las interacciones entre genes y el grado de cada uno de ellos, los cuales utilizaremos posteriormente para el desarrollo del código. Se comentará más adelante en la sección *Generación de análisis de red PPI*.

2.2.2 *Generación y análisis de red PPI*

Una vez obtenido los genes participantes en la trombosis arterial, comenzamos con nuestro análisis de red PPI. Para ello, primeramente hemos creado el grafo con los genes asociados y con las funciones del paquete *igraph* [14].

Tras el análisis del grado, hemos llevado a cabo una **propagación de genes** a través de *STRING* [13] con un número máximo de 45 genes semilla nuevos con una confianza media de 0,4. El objetivo de realizar la propagación de genes es mejorar la

conectividad de la red, además de evitar que posibles genes se encuentren desconectados de nuestro sistema a estudiar, haciendo que los análisis que realicemos sean más esclarecedores, ya que tenemos una mejor visión del contexto de la enfermedad.

Tras esto, hemos utilizado el paquete *linkcomm* [15] para llevar a cabo un **análisis de las comunidades del sistema**, pudiendo determinar los genes que conectan comunidades, así como el tamaño de ellas entre otros distintos análisis que explicaremos en profundidad en la sección *Resultados* .

Por último, hemos llevado a cabo un **análisis funcional** mediante el enriquecimiento con GO del paquete *clusterProfiler* [16] de los procesos biológicos en los que intervienen los genes integrantes de cada una de las distintas comunidades anteriormente obtenidas, apoyándonos en el conjunto genómico del *Homo Sapiens Sapiens* del paquete *DOSE* [17]. Así, hemos obtenido las distintas funciones biológicas que se llevan a cabo en el proceso de la trombosis arterial, además de poder mostrar que genes son partícipes de cada una de las fases de formación del trombo.

3 Resultados

3.1 HPO

Esta enfermedad, Trombosis Arterial, está definida como HPO:0004420, manteniendo relación con otras 26 enfermedades y con 25 genes asociados.

3.2 STRING

Con la base de datos biológica STRING, hemos obtenido los genes asociados y sus interacciones.

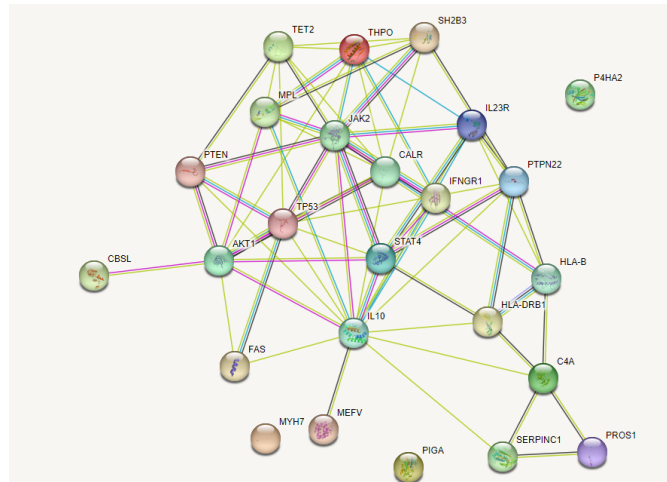


Figure 3: Genes asociados a la trombosis.

3.3 Comunidades

Con la propagación de genes en *STRING* hemos obtenido el siguiente grafo de 70 genes (45 semillas).

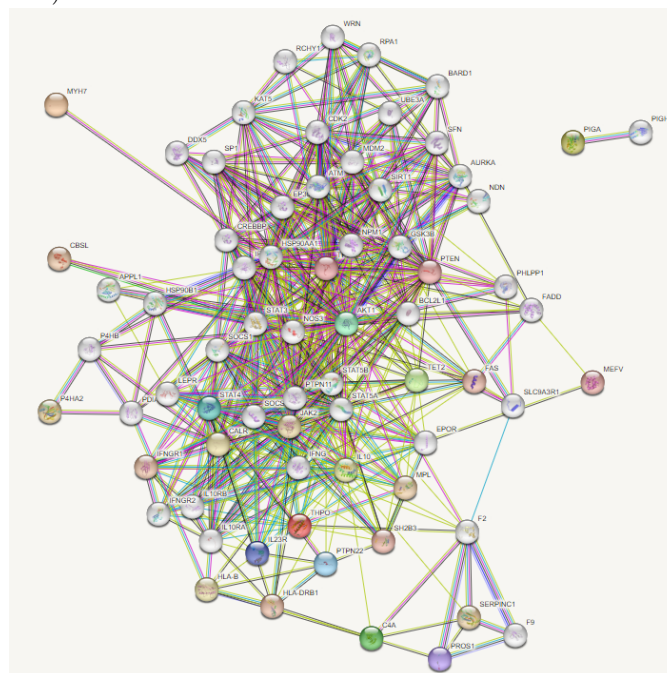


Figure 4: Conjunto de genes tras la propagación, siendo los de color gris genes semilla y los de color los iniciales representados en la figura 3.

Se han obtenido un total de 18 comunidades genéticas, con el paquete *linkcomm*, representadas en la figura 5. Vemos que la comunidad morada es la comunidad más amplia.



Figure 5: Comunidades genéticas generadas con el paquete *linkcomm* al conjunto de genes representados en la figura 4.

También, en la figura 6, vemos las comunidades independientes de nuestro reactoma. En nuestro caso, las comunidades independientes son dos y estarían conformadas por un lado por *P4HB*, *PDIA3*, *CALR*, *HSP90B1* y por otro lado por *LEPR*, *THPO*, *MPL*, *SH2B3*, *EPOR*

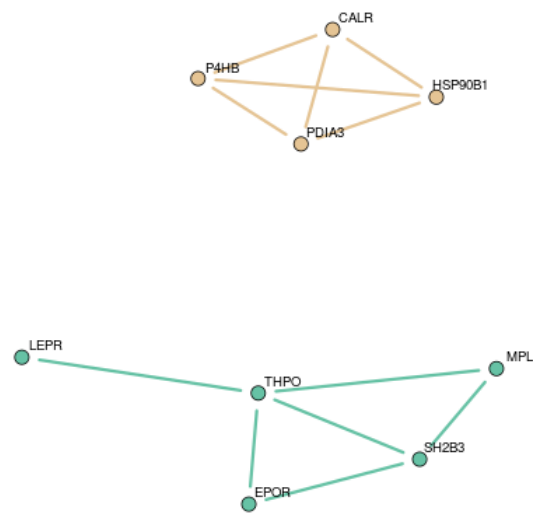


Figure 6: Comunidades genéticas independientes generadas con el paquete *linkcomm* al conjunto de genes representados en la figura 5.

En la figura 7 podemos ver una matriz con los genes que unen y, por tanto, pertenecen a más comunidades. En nuestro caso, podemos observar que los genes TP53 y AKT1 son los genes que unen y pertenecen a más comunidades con 10 y 8 conexiones respectivamente, marcado a la derecha. En la parte posterior del gráfico nos indica las comunidades a las que pertenecen estos genes, colocándose en la parte inferior la sumatoria de las comunidades a las que pertenecen estos diez genes. Vemos, que todos son parte de la comunidad 16.

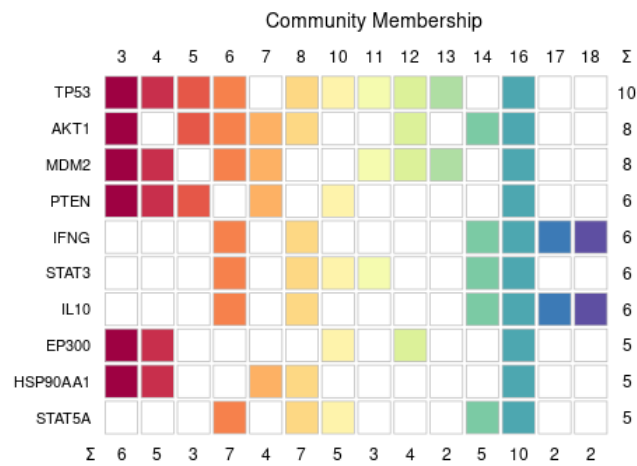


Figure 7: Matriz de genes por comunidad

En la figura 8 podemos ver los genes con mayor centralidad, es decir, la frecuencia con la que aparecen en el conjunto total de caminos más cortos entre dos nodos.

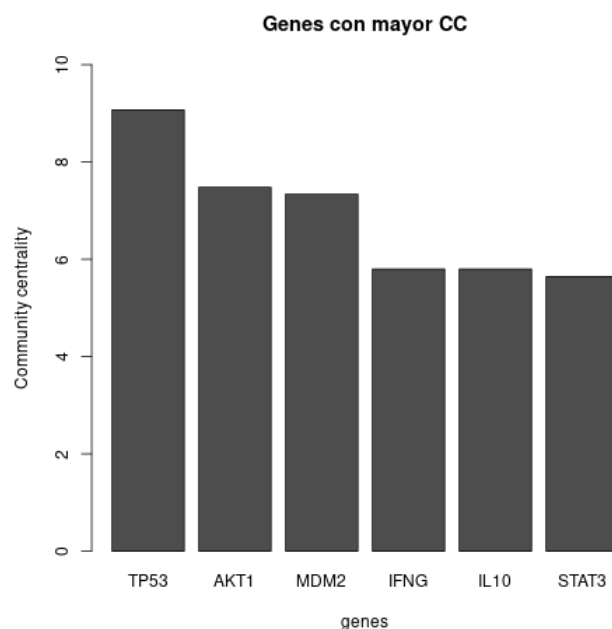


Figure 8: Genes con mayor centralidad

3.4 Análisis funcional de las comunidades

Se ha realizado el análisis funcional a todas las comunidades, los ficheros .csv resultantes se pueden visualizar en el GitHub en la carpeta 'results'.

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. AG, B.: Trombosis Arterial. <https://www.thrombosisadviser.com/es/professionals/base-de-conocimientos/fundamentos/trombosis-arterial>
2. Zhu, Y., Xian, X., Wang, Z., Bi, Y., Chen, Q., Han, X., Tang, D., Chen, R.: Research Progress on the Relationship Between Atherosclerosis and Inflammation. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163673/>
3. Dallas!, H.: La Aterosclerosis Es Lo Que Impulsa a Los Problemas Cardíacos. <https://www.hoydallas.com/index.php/vida-y-salud/nutricion/1833-la-aterosclerosis-es-lo-que-impulsa-a-los-problemas-cardiacos>
4. Wikipedia: Triada de Virchow. https://es.wikipedia.org/wiki/Tr%C3%ADada_de_Virchow
5. String: 25 Human Gene. <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bjMS6shQQE1T&sessionId=bY8Q8qM3soki>

6. Perner, F., Perner, C., Ernst, T., Heidel, F.H.: Roles of JAK2 in Aging, Inflammation, Hematopoiesis and Malignant Transformation. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6721738/>
7. Yang, C., Mai, H., Peng, J., Zhou, B., Hou, J., Jiang, D.: STAT4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097918/>
8. Ouyang, W., Rutz, S., Crellin, N.K., Valdez, P.A., Hymowitz, S.G.: Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-immunol-031210-101312>
9. ORPHA: Trombocytosis Familiar. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=71493
10. ORPHA: Trombocitemia Esencial. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=3599
11. ORPHA: Policitemia Vera. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=729
12. HPO: The Formation of a Blood Clot Inside an Artery. <https://hpo.jax.org/app/browse/term/HP:0004420>
13. STRING: 25 Human Gene. <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bjMS6shQQE1T&sessionId=bY8Q8qM3soki>
14. Package 'igraph' Title Network Analysis and Visualization
15. Linkcomm
16. Wu, T., Hu, E., Xu, S., Chen, M., Guo, P., Dai, Z., Feng, T., Zhou, L., Tang, W., Zhan, L., Fu, X., Liu, S., Bo, X., Yu, G.: clusterprofiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data. *The Innovation* 2 (2021). doi:10.1016/j.xinn.2021.100141
17. Yu, M.G.: Type Package Title Disease Ontology Semantic and Enrichment Analysis. <https://git.bioconductor.org/packages/D0SE>