

RESEARCH

# Análisis de redes génicas asociadas al fenotipo HP:0002344 – Progressive neurologic deterioration mediante biología de sistemas

Patricia Rodríguez Lidueña\*, Achraf Ousti El Moussati, Aissa Omar El Hammouti Chachoui and Hugo Salas Calderón

\*Correspondence: capi13@uma.es  
ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España  
Full list of author information is available at the end of the article

## Abstract

**Keywords:** sample; article; author

## 1 Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas tienen en común el fenotipo HP:0002344 – Progressive neurologic deterioration, caracterizado por la pérdida progresiva de funciones neuronales. Su heterogeneidad genética dificulta la identificación de mecanismos comunes, por lo que la biología de sistemas ofrece un marco integrador para su estudio. El presente trabajo analiza cuatro patologías representativas: Spinocerebelar ataxia with epilepsy, Leigh syndrome, Frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions y Rett syndrome, asociadas a los genes MECP2, IARS2 y GRN. Se propone integrar información de bases de datos biomédicas y construir redes de interacción proteína–proteína (PPI) para identificar rutas moleculares compartidas, genes candidatos y posibles dianas terapéuticas implicadas en la neurodegeneración progresiva.

## 2 Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen uno de los mayores desafíos biomédicos contemporáneos debido a su alta prevalencia y a la ausencia de tratamientos curativos eficaces [1]. Aunque sus manifestaciones clínicas son diversas, comparten un rasgo común: la degeneración neurológica progresiva, entendida como un deterioro gradual e irreversible de las funciones neuronales que afecta al movimiento, la cognición y la función sensorial [2].

Este rasgo se encuentra descrito en la Ontología del Fenotipo Humano (HPO) bajo el identificador HP:0002344 – Progressive neurologic deterioration, que agrupa un conjunto heterogéneo de enfermedades hereditarias y adquiridas, entre ellas ataxias, encefalopatías metabólicas y demencias frontotemporales [3]. Aunque cada una de estas patologías es ultrarrara (frecuencia  $\geq 1:1.000.000$ ), su frecuencia combinada alcanza aproximadamente 1 por cada 100.000 personas, lo que convierte a este fenotipo en un problema relevante dentro de las enfermedades neurológicas raras [4].

La HPO constituye una herramienta clave para vincular fenotipos clínicos con genes causales mediante un vocabulario jerárquico estandarizado [5]. Esta ontología

ha mejorado la interpretación de variantes genéticas y ha facilitado el diagnóstico computacional de enfermedades raras basadas en descripciones fenotípicas precisas. Sin embargo, la heterogeneidad genética y fenotípica de las enfermedades asociadas a HP:0002344 dificulta la identificación de mecanismos comunes de patogénesis. Para acotar el análisis, nos centraremos en un conjunto representativo de cuatro patologías con este fenotipo: Spinocerebellar ataxia with epilepsy (ORPHA:778), Leigh syndrome (ORPHA:506), Frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions (OMIM:607485) y Rett syndrome (ORPHA:778). Estas patologías ejemplifican distintos mecanismos de neurodegeneración —epigenético, metabólico y proteopático—, permitiendo explorar posibles rutas convergentes en el deterioro neurológico progresivo.

En la ataxia espinocerebelosa con epilepsia y el síndrome de Rett, las mutaciones en MECP2 alteran la regulación epigenética y la expresión génica neuronal. MECP2 codifica una proteína que se une al ADN metilado y modula la transcripción de genes esenciales para la plasticidad sináptica y la maduración neuronal; su disfunción produce desequilibrios en la excitabilidad cortical y pérdida progresiva de funciones cognitivas y motoras.

La enfermedad de Leigh, asociada a mutaciones en IARS2, afecta la función de la isoleucil-ARNt sintetasa mitocondrial, lo que compromete la traducción proteica dentro de la mitocondria y conduce a un déficit energético severo, estrés oxidativo y degeneración neuronal en regiones con alta demanda metabólica. Por su parte, la degeneración lobar frontotemporal con inclusiones de TDP-43, causada por mutaciones en GRN, se caracteriza por la pérdida de programulina, una proteína implicada en la homeostasis lisosomal, la inflamación y la supervivencia neuronal. La deficiencia de programulina conduce a la acumulación de inclusiones citoplasmáticas de TDP-43, disfunción sináptica y neuroinflamación crónica.

A partir de esta base, se plantea la hipótesis de que la degeneración neurológica progresiva surge como resultado de alteraciones en redes moleculares interconectadas, compartidas por distintas enfermedades raras con orígenes genéticos diversos.

La integración de información procedente de bases de datos como HPO, OMIM, STRINGdb y GeneCards permitirá construir una visión sistémica del fenotipo HP:0002344, identificando redes funcionales compartidas, genes candidatos no descritos y nodos terapéuticos potenciales. Este enfoque de biología de sistemas busca arrojar luz a los mecanismos moleculares de convergencia que subyacen al deterioro neurológico progresivo y aportar una base para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas [6, 7, 8] .

### 3 Objetivos

El presente trabajo tiene como finalidad estudiar los mecanismos moleculares implicados en el fenotipo **HP:0002344 – Progressive neurologic deterioration** desde un enfoque de biología de sistemas. Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- 1 **Identificar** los genes y las enfermedades asociadas al fenotipo HP:0002344 a partir de bases de datos como *HPO*, *OMIM* y *GeneCards*.

- 2 **Describir** los mecanismos moleculares implicados en las enfermedades representativas —Spinocerebellar ataxia with epilepsy, Leigh syndrome, Frontotemporal lobar degeneration y Rett syndrome— y sus genes causales (*MECP2*, *IARS2* y *GRN*).
- 3 **Construir y analizar** redes de interacción proteína-proteína (*PPI*) a partir de los genes identificados mediante la base de datos *STRINGdb*, evaluando métricas topológicas como el grado, la centralidad y la modularidad.
- 4 **Detectar** grupos funcionales de genes y realizar un análisis de enriquecimiento para identificar procesos biológicos y rutas moleculares comunes.
- 5 **Desarrollar** y documentar el código necesario para reproducir el análisis completo y garantizar la trazabilidad de los resultados en el repositorio de *GitHub*.

## 4 Materiales y métodos

### 4. Materiales y Métodos 4.1 Materiales

El análisis se basó en información procedente de bases de datos biomédicas de referencia. Se seleccionó el término **HP:0002344 – Progressive neurologic deterioration de la Human Phenotype Ontology (HPO)** como punto de partida, recopilando los genes asociados a este fenotipo. La información genética se contrastó con OMIM y GeneCards para confirmar la relación gen-enfermedad y ampliar la evidencia funcional. Las interacciones entre las proteínas codificadas por dichos genes se obtuvieron mediante STRINGdb (versión 12.0), considerando únicamente interacciones de alta confianza (combined score mayor o igual a 0.7) en el organismo *Homo sapiens*.

El procesamiento y análisis de redes se llevaron a cabo en R (versión 4.3.2), utilizando los paquetes igraph, tidygraph, ggraph y linkcomm. Todas las rutinas y resultados se encuentran disponibles en el repositorio de GitHub del proyecto para garantizar la reproducibilidad del estudio.

### 4.2 Metodología 4.2.1 Recopilación de genes y construcción de la red

A partir del término HP:0002344 se descargó la lista de genes relacionados con el fenotipo desde HPO. Tras eliminar duplicados y verificar la validez de las asociaciones mediante OMIM y GeneCards, se generó una lista depurada de genes candidatos. Estos genes se introdujeron en STRINGdb para obtener la red de interacciones proteína-proteína (*PPI*), incluyendo únicamente conexiones respaldadas por evidencia experimental o de bases de datos consolidadas. La red se exportó y procesó en R, donde se transformó en un objeto igraph para su análisis estructural.

### 4.2.2 Análisis estructural de la red

Se caracterizó la topología de la red mediante medidas de conectividad y centralidad. El grado permitió identificar genes con un gran número de interacciones (posibles “hubs”), mientras que las medidas de centralidad de intermediación y cercanía ayudaron a localizar genes con un papel relevante en la comunicación entre módulos. También se calculó el coeficiente de agrupamiento, que refleja la tendencia de los genes a formar clústeres, y la modularidad global, que evalúa el grado de organización de la red en comunidades funcionales. Estas métricas proporcionaron una visión general del nivel de interconexión y jerarquía del sistema.

### 4.2.3 Identificación de comunidades funcionales

Para detectar grupos de genes con funciones relacionadas se aplicaron los algoritmos Louvain y Walktrap, disponibles en igraph. Ambos métodos agrupan nodos con alta densidad de conexiones internas, lo que facilita la detección de posibles módulos biológicos. Adicionalmente, se empleó el enfoque de comunidades solapadas mediante el paquete linkcomm, permitiendo que un mismo gen participara en varios módulos cuando intervenía en diferentes procesos biológicos. Cada comunidad se evaluó según su tamaño, cohesión y la presencia de genes asociados a enfermedades relevantes.

#### 4.2.4 Análisis de genes de interés

Se examinaron de forma específica los genes **MECP2**, **IARS2** y **GRN**, seleccionados por su implicación directa en enfermedades representativas del fenotipo. Para cada uno se generó una subred con sus interacciones más próximas, destacando su conectividad y la relación con otros nodos relevantes dentro de la red global. Las visualizaciones se realizaron con ggraph, resaltando los módulos a los que pertenecían y su posible papel como elementos reguladores.

#### 4.2.5 Enriquecimiento funcional

Las comunidades más relevantes se sometieron a análisis de enriquecimiento funcional mediante las herramientas integradas en STRINGdb. Se evaluaron las categorías de Gene Ontology (procesos biológicos, funciones moleculares y componentes celulares) y las rutas KEGG. Los términos se consideraron significativos cuando presentaron un valor de p ajustado menor que **0.05** (corrección de Benjamini–Hochberg). Este análisis permitió relacionar los módulos detectados con procesos neuronales y rutas metabólicas asociadas al deterioro neurológico progresivo.

## 5 Resultados

## 6 Discusión

## 7 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, debéis 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. Kelser, B.M., Teichner, E.M., Subtirelu, R.C., Hoss, K.N.: A review of proposed mechanisms for neurodegenerative disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* **16**, 1370580 (2024)
2. Gao, H.-M.: Why neurodegenerative diseases are progressive (2008)
3. Wakap, S.N., et al.: Estimating cumulative point prevalence of rare diseases. *European Journal of Human Genetics* **28**, 165 (2020)
4. Human Phenotype Ontology Consortium: HPO Term HP:0002344. <https://hpo.jax.org/browse/term/HP:0002344>. Accessed: YYYY-MM-DD
5. Wakap, S.N., et al.: Estimating cumulative point prevalence of rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **14**, 261 (2019)
6. Human Phenotype Ontology Consortium: Human Phenotype Ontology (HPO) database. <https://hpo.jax.org/>. Accessed: YYYY-MM-DD
7. Ehrhart, F., Coort, S.L.M., Cirillo, E., Smeets, E., Evelo, C.T., Curfs, L.M.G.: Rett syndrome – biological pathways leading from mecp2 to disorder phenotypes. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **11**(1), 158 (2016). doi:10.1186/s13023-016-0545-5

8. Dong, Q., Yin, X., Fan, S., Zhong, S., Yang, W., Chen, K., Wang, Q., Ma, X., Mahlatsi, R.L., Yang, Y., Lyu, J., Fang, H., Wang, Y.: *Iars2 mutations lead to leigh syndrome with a combined oxidative phosphorylation deficiency*. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **19**(1), 305 (2024). doi:10.1186/s13023-024-03310-x