

RESEARCH

Análisis de la Esclerosis Lateral Amiotrófica a través de la biología de sistemas

Santiago Juarroz Surballe^{*}, Gabriela Milenova Yordanova, Maga C. Chediack and Sebastián Rozenblum

^{*}Correspondence:
santiagojuarroz@uma.es

ETSI Informática, Universidad de
Málaga, Málaga, España

Full list of author information is
available at the end of the article

Abstract

Keywords: ELA; gen; interacción; ontología

1 Introducción

Se estima que más del 70% de las muertes en el mundo están relacionadas con enfermedades no transmisibles, es decir, patologías de larga duración y progresión lenta que no se transmiten entre personas y que incluyen afecciones como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares o las neurodegenerativas [1]. Dentro de este último grupo, patologías como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) suponen un desafío particular, tanto por la complejidad de su diagnóstico como por la evolución impredecible de sus síntomas [2]. En este contexto, la detección temprana supone una ventaja y, al mismo tiempo, un desafío crucial para mitigar el impacto clínico en los pacientes y optimizar los sistemas de salud.

A día de hoy, los avances tecnológicos en el área de la biología de sistemas, abarcando campos más específicos como la genómica, la proteómica y la metabolómica, han demostrado producir resultados significativos en el diagnóstico y la detección de numerosas patologías [3]. Estos enfoques han sido aplicados con éxito en el análisis de enfermedades complejas como el cáncer [4], la diabetes tipo 2 [5] y las enfermedades neurodegenerativas [6], permitiendo identificar biomarcadores, redes moleculares disfuncionales y posibles dianas terapéuticas.

Para interpretar la gran cantidad de datos genómicos y vincularlos a manifestaciones clínicas, es fundamental utilizar vocabularios estandarizados. En este marco, el sistema Human Phenotype Ontology (HPO) [7] describe tanto signos como síntomas y sus características clínicas asociadas a las enfermedades humanas. La ELA, definida por un conjunto característico de síntomas, se representa en la HPO como un fenotipo específico bajo el identificador *HP:0007354*, el cual se asocia a un grupo determinado de genes [8].

La ELA se caracteriza por una degeneración de las neuronas motoras, tanto a nivel superior como a nivel inferior [9]. Esta patología tiene una tasa anual de diagnóstico a nivel mundial de entre 2 y 11 casos por cada 100.000 habitantes [10]. Específicamente, en Europa la incidencia anual es de 2.16 casos por cada 100.000 habitantes [10]. Esta afecta en mayor medida a los hombres (3 por cada 100.000 habitantes), por sobre las mujeres (2.4 por cada 100.00 habitantes) [10]. La enfermedad es mayoritariamente esporádica, si bien aproximadamente el 5-10% de los casos se presenta en formas familiares con herencia autosómica dominante [11, 12]. En las formas juveniles de ELA también se han descrito mutaciones con herencia autosómica recesiva, siendo estas menos frecuentes pero clínicamente relevantes [13].

Si bien todavía no se conocen completamente las causas de la ELA, se ha avanzado sustancialmente en comprender su patogénesis y base genética. Se han identificado mutaciones en múltiples genes —entre ellos *SOD1*, *C9orf72*, *TARDBP*, *FUS*, *NEK1*, *OPTN*, *TBK1*, entre otros— que pueden causar o aumentar el riesgo de ELA, tanto en formas familiares como, en algunos casos, esporádicas [14]. En particular, las mutaciones en *SOD1* fueron de las primeras identificadas y siguen siendo relevantes: estos cambios genéticos pueden alterar la superóxido dismutasa 1, una proteína que, al plegarse de forma incorrecta, genera toxicidad mediante mecanismos de disfunción mitocondrial [15]. Además, los fenotipos asociados a mutaciones en este gen son muy variables [16]. Se estima que mutaciones en cuatro genes —*SOD1*, *TARDBP*, *FUS* y *C9orf72*— explican más del 50% de los casos familiares de ELA [17]. No obstante, el número de genes implicados continúa aumentando conforme se producen avances en la investigación.

En la Table 1 se presenta un resumen de la clasificación funcional de los principales genes asociados a la ELA según el mecanismo biológico en el que participan:

Categoría funcional	Genes asociados	Función principal alterada
Procesamiento de ARN	<i>TARDBP</i> , <i>FUS</i> , <i>HNRNPA1</i> , <i>HNRNPA2B1</i> , <i>MATR3</i> , <i>SETX</i> , <i>TIA1</i> , <i>GLE1</i>	Alteraciones en transcripción, splicing y transporte de ARN.
Autofagia y degradación proteica	<i>SQSTM1</i> , <i>OPTN</i> , <i>TBK1</i> , <i>UBQLN2</i> , <i>VCP</i> , <i>CCNF</i> , <i>CHMP2B</i> , <i>CYLD</i> , <i>SPG11</i>	Acumulación de proteínas mal plegadas y fallo en los mecanismos de eliminación celular.
Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial	<i>SOD1</i> , <i>CHCHD10</i> , <i>PPARGC1A</i> , <i>VAPB</i> , <i>SIGMAR1</i> , <i>DAO</i> , <i>GLT8D1</i> , <i>TRPM7</i>	Producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y daño mitocondrial.
Metabolismo lipídico y oxidativo	<i>SPTLC1</i> , <i>PON1</i> , <i>PON2</i> , <i>PON3</i> , <i>ANG</i> , <i>ANXA11</i>	Disregulación del metabolismo lipídico y alteraciones en la homeostasis oxidativa.
Procesos neurodegenerativos	<i>MAPT</i> , <i>PSEN1</i> , <i>TREM2</i> , <i>ALS2</i>	Solapamiento con otras enfermedades neurodegenerativas (ej., Alzheimer o FTD).

Table 1 Principales genes asociados a la ELA, agrupados según su categoría funcional y la función alterada [2, 12, 18, 19, 20].

La enfermedad se diagnostica mediante criterios clínicos basados en la sintomatología, ya que no existen biomarcadores claros para la enfermedad [21]. Esta limitación causa un retraso en el diagnóstico y la intervención temprana. Los tratamientos actuales se basan en disminuir la progresión de la enfermedad y atenuar los síntomas lo máximo posible para mejorar la calidad de vida, ya que todavía no existe cura [22]. Desde el punto de vista farmacológico, Riluzole es uno de los medicamentos con mayor evidencia de prolongar la supervivencia, aunque su efecto es

más bien modesto [23, 24]. Además, existen otros fármacos autorizados en ciertos países, como Edaravone, que en poblaciones seleccionadas pueden ralentizar el deterioro funcional [25].

Por lo tanto, este trabajo tiene como objetivo analizar las relaciones entre los genes asociados a la ELA y sus fenotipos correspondientes para identificar patrones que puedan conducir a un análisis estadístico más robusto de la enfermedad. Mediante el uso de técnicas de biología de sistemas, incluyendo las herramientas de construcción y análisis de redes basadas en datos de interacción, se busca comprender mejor los mecanismos moleculares de la enfermedad.

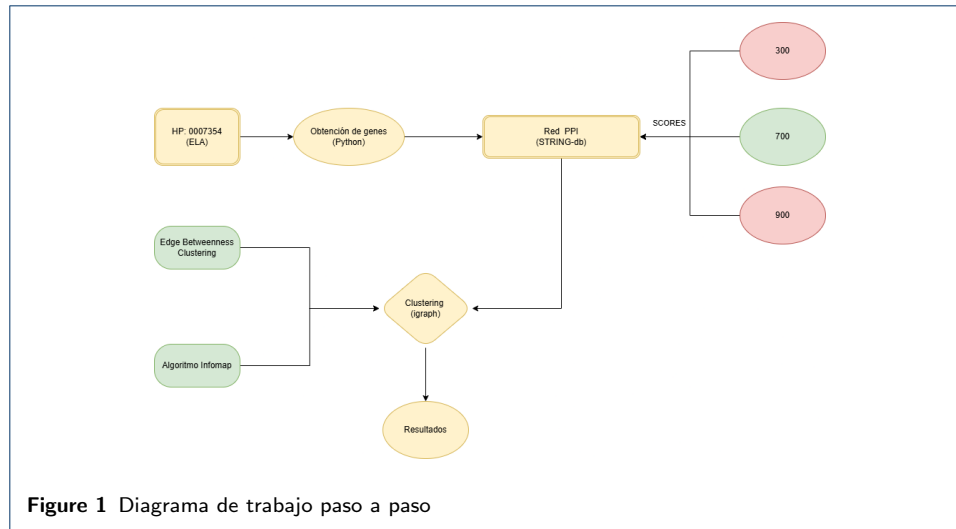
2 Materiales y métodos

Para este trabajo se realizó el análisis de la red de interacción proteína-proteína (PPI, protein-protein interaction) del fenotipo HP:0007354 (esclerosis lateral amiotrófica), en donde se utilizaron diferentes herramientas que posibilitaron el estudio de la red. Entre ellas se destacan:

- **HPO:** definida por la Human Gene Ontology organization como un vocabulario estandarizado que utilizan médicos e investigadores para describir de manera uniforme y precisa las anomalías fenotípicas observadas en las enfermedades humanas.
- **Python:** lenguaje de programación interpretado. Es una herramienta dominante para el parsing (análisis sintáctico) de archivos biológicos complejos y manipulación de grandes volúmenes de datos tabulares mediante bibliotecas como Pandas y Numpy. Que a su vez permite construir y gestionar pipelines (flujos de trabajo) que automatizan análisis complejos.
- **STRINGdb** (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/protein) es una base de datos biológica y un servidor web de acceso libre enfocado principalmente en las Interacciones proteína-proteína (PPIs). Esta herramienta es muy útil para integrar las asociaciones funcionales entre las proteínas de un organismo.

La implementación se realizó en Python, debido a su versatilidad, simplicidad en la sintaxis y amplia disponibilidad de bibliotecas especializadas, que facilitan tanto la comunicación con las APIs de las bases de datos más utilizadas como la representación gráfica de redes complejas. Específicamente, se utilizaron las siguientes librerías:

- **Numpy (v. 1.26.4):** librería esencial para cálculos numéricos y operaciones matriciales.
- **Matplotlib (v. 3.9.2):** librería para visualizar datos e imágenes y generar gráficas.
- **Pandas (v. 2.2.3):** librería para manipular, limpiar y analizar datos en forma de tablas (DataFrames).
- **Requests (v. 2.32.3):** librería para realizar solicitudes HTTP y comunicarse con APIs o servicios web.



- **Json:** módulo para leer, escribir y procesar datos en formato JSON. Es parte de la biblioteca estándar de Python, por lo que no requiere instalación ni tiene versión propia.
- **igraph:** librería para crear, analizar y visualizar redes o grafos, con soporte para métricas y tareas adicionales.

El flujo de trabajo diseñado consta de cinco etapas principales que abarcan desde la obtención de genes relacionados con el fenotipo de interés hasta la extracción de conocimiento biológico de la red PPI. Para algunas de las etapas se realizaron múltiples ejecuciones, variando en cada una los parámetros principales. De esta forma, se obtuvieron múltiples combinaciones de resultados, con el objetivo de evaluar qué configuración presentaba los resultados más favorables. Un esquema conceptual del flujo de trabajo puede verse en la Figura 1.

En primer lugar, se recopiló la lista de genes asociados al fenotipo de interés. Para hacerlo, se adoptaron dos enfoques distintos: por un lado, se utilizaron los genes encontrados tras una revisión bibliográfica manual (Tabla 1); por el otro, se extrajeron mediante una función de STRINGdb a partir de la API de la HPO.

A continuación, mediante la lista de genes, se generó la red PPI para cada una de las dos listas de genes. En este punto propusimos tres posibles umbrales de puntuación para dar lugar a la red: uno laxo, con un valor de 300; otro intermedio, de 700; y el más estricto, igual a 900. Esto permitió comparar cómo varía la estructura de la red en función del nivel de confianza asignado a las interacciones, evaluando si los patrones observados se mantienen consistentes al aumentar el umbral de evidencia requerido. Una vez obtenidas las seis redes, se representan gráficamente mediante la librería Igraph. Para cada una de ellas, se llevó a cabo un pequeño análisis exploratorio inicial, en el cual se midieron distintas propiedades básicas de topología como número de nodos, grado, densidad, centralidad, modularidad y dispersión.

3 Resultados

4 Discusión

5 Conclusiones

Author details

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España.

References

- World Health Organization: Noncommunicable diseases. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (2023)
- Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E.M., Logroscino, G., Robberecht, W., Shaw, P.J., Simmons, Z., van den Berg, L.H.: Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers* **3**(1), 17071 (2017). doi:10.1038/nrdp.2017.71
- Kitano, H.: Systems biology: a brief overview. *Science* **295**(5560), 1662–1664 (2002). doi:10.1126/science.1069492
- 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
- Nielsen, J.: Systems biology of metabolism: a driver for developing personalized and precision medicine. *Cell Metabolism* **25**(3), 572–579 (2017). doi:10.1016/j.cmet.2017.02.002
- Tian, M., Chen, J., Yang, Z., Peng, X.: Systems biology approaches to understanding neurodegenerative diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences* **79**(4), 1–22 (2022). doi:10.1007/s00018-022-04261-9
- The Human Phenotype Ontology Consortium: Human Phenotype Ontology. <https://hpo.jax.org/>. Accessed: 2024-10-16 (2025)
- Human Phenotype Ontology Consortium: HP:0007354: Amyotrophic lateral sclerosis. <https://hpo.jax.org/browse/term/HP:0007354>. Accessed: October 16, 2024
- Xie, M., Pallegar, P.N., Parusel, S., Nguyen, A.T., Wu, L.-J.: Regulation of cortical hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis: focusing on glial mechanisms. *Molecular Neurodegeneration* **18**, 75 (2023). doi:10.1186/s13024-023-00665-w
- Beghi, E., Logroscino, G.: Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *The Lancet* **376**(9743), 513–523 (2010). doi:10.1016/S0140-6736(10)61156-7
- Barberio, J., Lally, C., Kupelian, V., Hardiman, O., Flanders, W.D.: Estimated familial amyotrophic lateral sclerosis proportion: A literature review and meta-analysis. *Neurology: Genetics* **9**(6), 200109 (2023). doi:10.1212/NXG.0000000000200109
- Kiernan, M.C., Vucic, S., Talbot, K., McDermott, C.J., Hardiman, O., Shefner, J.M., Al-Chalabi, A., Shaw, P.J.: Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* **397**(10280), 394–406 (2021). doi:10.1016/S0140-6736(20)30959-9
- Wu, C., Fan, D.: A novel missense mutation of the dhd1 gene associated with juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Aging Neuroscience* **8**, 291 (2016). doi:10.3389/fnagi.2016.00291
- Van Daele, S.H., Moisse, M., van Vugt, J.J.F.A., Zwamborn, R.A.J., van Rheenen, W., Van Eijk, K., Kenna, K., Corcia, P., Couratier, P., Hardiman, O., et al.: Genetic variability in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* **146**(9), 3760–3769 (2023). doi:10.1093/brain/awad120
- Gagliardi, D., Ripellino, P., Meneri, M., et al.: Clinical and molecular features of patients with amyotrophic lateral sclerosis and sod1 mutations: a monocentric study. *Frontiers in Neurology* **14**, 1169689 (2023). doi:10.3389/fneur.2023.1169689
- Berdyński, M., Safranow, K., Andersen, P.M., Żekanowski, C.: Phenotypic characterization of als-causing sod1 mutations affecting polypeptide length. *Human Mutation* **2025**, 9792233 (2025). doi:10.1155/humu/9792233
- Rummens, J., Da Cruz, S.: Rna-binding proteins in als and ftd: from pathogenic mechanisms to therapeutic insights. *Molecular Neurodegeneration* **20**, 64 (2025). doi:10.1186/s13024-025-00851-y
- Chia, R., Chio, A., Traynor, B.J.: Genetics and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology* **14**(11), 651–664 (2018). doi:10.1038/s41582-018-0047-0
- Mejzini, B., Flynn, L.L., Pitout, I.L., Fletcher, S., Wilton, S.D., Akkari, P.A.: Als genetics, mechanisms, and therapeutics: where are we now? *Frontiers in Neuroscience* **13**, 1310 (2019). doi:10.3389/fnins.2019.01310
- Renton, A.E., Chio, A., Traynor, B.J.: State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature Neuroscience* **17**(1), 17–23 (2014). doi:10.1038/nn.3584
- Bjornevik, K., Zhang, Z., O'Reilly, A.J., Berry, J.D., Clish, C.B., Matthews, P., Schwarzschild, M.A., Cudkowicz, M.E., Weisskopf, M.G., Ascherio, A.: Prediagnostic neurofilament light chain levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* **101**(1), 13–23 (2023). doi:10.1212/WNL.0000000000207296
- Lynch, K.: Optimizing pharmacologic treatment for als to improve outcomes and quality of life. *The American Journal of Managed Care* **29**(7 Suppl), 112–119 (2023). doi:10.37765/ajmc.2023.89389
- Miller, R.G., Mitchell, J.D., Moore, D.H., Swash, M.: Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (als)/motor neuron disease (mnd). *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3) (2012). doi:10.1002/14651858.CD001447.pub3

24. Hinchcliffe, M., Smith, A., *et al.*: Riluzole: real-world evidence supports significant extension of median survival times in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease* **10**, 111–118 (2020). doi:[10.2147/DNND.S268523](https://doi.org/10.2147/DNND.S268523)
25. Brooks, B.R., Wynn, D., Mitsumoto, H., *et al.*: Efficacy of intravenous edaravone in slowing disability progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an individual patient data meta-analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* **17**, 17562864231220996 (2024). doi:[10.1177/17562864231220996](https://doi.org/10.1177/17562864231220996)