

Sesión práctica II: Ejemplos y casos de uso

Junio, 2013

Armando Reyes-Palomares

Guía de búsqueda para PhenUMA

1. Determinar la Información de partida.
2. Objetivo. ¿Qué necesito? (*clave*)
3. Definir estrategia de búsqueda

1. Información de partida

- **Tipo de entrada (gen, enfermedad o fenotipos)**
- **ID más adecuado.**
- **¿Está el gen/enfermedad en OMIM u Orphanet?**
- **¿Está anotado nuestro gen/enfermedad en la ontología?**
- ¿Nuestra enfermedad es parte de un grupo de enfermedades, una variante específica o presenta un perfil clínico de alta/baja especificidad?
- ¿Nuestra enfermedad es mono- o poli-génica ?
- ¿A cuantas enfermedades se asocia nuestro/s gen/es de interés?
- ¿Existe correspondencia entre OMIM y Orphanet?

CARACTERIZAR LAS RELACIONES CONOCIDAS

2. ¿Qué podemos hacer con PhenUMA?

- Consultar información a partir de PhenUMA
 - Genes relacionados con una enfermedad y viceversa.
 - Genes/enfermedades fenotípicamente similares a mi gen/enfermedad
 - Genes/enfermedades asociados a un fenotipo o perfil fenotípico.
 - Lista de fenotipos más específicos para mi gen/enfermedad
 - Lista de fenotipos específicos para relaciones entre genes/enfermedades
- Construir una red de gene/s y/o enfermedad/es
 - Interpretar/explorar información directa e indirectamente relacionada con nuestro estudio
 - Útil para explicar modelos en la publicación
- Rediseño experimental, priorización de genes e información de partida.

3. Estrategia de búsqueda

Información de partida	Entrada	Limitaciones
Grupo de enfermedades con OMIM/Orpha	Lista OMIM/Orpha	<i>No todas las enfermedades anotadas a HPO</i>
Cuadro clínico/ fenotípico	Lista fenotipos	<i>Faltan fenotipos intermedios</i>
Distintas variaciones de un síndrome	Lista OMIM/Lista de fenotipos	
Genes mutados asociados a OMIM/Orpha	Lista de genes (Gene ID)	<i>NO todos los genes anotados</i>
Genes mutados no asociados a OMIM	Lista de genes (Gene ID)	<i>Búsqueda indirecta</i>
Mutaciones ("rs" de SNPs)	En previsión	
Localización cromosómica afectada	En previsión	

Ejemplo 1. Enfermedad conocida en OMIM

Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency MIM#271980

SSADH degrada el GABA para transformarlo en ácido succínico.

EL GABA se reduce a Ácido γ -hidroxibutírico (GHB) que se acumula en sangre.

FENOTIPOS:

HP:0002133	Status epilepticus	HP:0001939	Abnormality of metabolism/homeostasis
HP:0002069	Generalized tonic-clonic seizures	HP:0001250	Seizures
HP:0002311	Incoordination	HP:0001249	Intellectual disability
HP:0000750	Delayed speech development	HP:0000718	Aggressive behavior
HP:0000739	Anxiety	HP:0000709	Psychosis
HP:0000738	Hallucinations	HP:0000496	Abnormality of eye movement
HP:0003812	Phenotypic variability	HP:0002353	EEG abnormality
HP:0000752	Hyperactivity	HP:0001270	Motor delay
HP:0002121	Absence seizures	HP:0100716	Self-injurious behavior
HP:0002123	Generalized myoclonic seizures	HP:0003593	Infantile onset
HP:0001252	Muscular hypotonia	HP:0001265	Hyporeflexia
HP:0001251	Ataxia	HP:0100543	Cognitive impairment
HP:0000717	Autism	HP:0002487	Hyperkinesia

Ejemplo 1. Enfermedad conocida en OMIM

Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency MIM#271980

1.1 ¿A qué genes se asocia la enfermedad OMIM SSADH deficiency?

OMIM, MIM, Gene-OMIM Known from OMIM, low

ALDH5A1

1.2 ¿El/los gene/s se asocia/n a otras enfermedades de OMIM o enfermedades raras?

Genes, GeneSymbol, Gene-OMIM Known from OMIM, low

Genes, GeneSymbol, Gene-Orpha Known from Orphanet, low

No, la enfermedad es **monogénica** y el gen (ALDH5A1) es "**monotropico**" (una única enfermedad)

1.3. Buscar las relaciones fenotípicas (en low confidence) entre genes a partir de enfermedad (#271980) y a partir de los resultados del punto 1.1.

OMIM, MIM, Gene-Gene SemSim from HPO, low

Genes, GeneSymbol, Gene-Gene SemSim from HPO, low

Descargar ambas redes del punto anterior.

1.4 Compara las redes obtenidas en el punto 1.3. ¿Qué diferencias observas?

Abrir las redes del 1.3 en Excel, ordenarlas por tipo de relación y después por score

Ninguna, se produce la misma red, se utilizan el perfil fenotípico de los genes que para ambas consultas es idéntico.

Ejemplo 1. Enfermedad conocida en OMIM

Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency MIM#271980

1.5 Listar los fenotipos asociados a la enfermedad y al gen.

OMIM, MIM, Gene-OMIM Known from OMIM, low

Seleccionar tanto el gen como a la enfermedad,

Clic en "Nodes", Clic en la enfermedad, copiar (CMD+C) la lista de fenotipos con su IC, Pegar en Excel

Hacer lo mismo con el gen.

¿Observas variaciones en los resultados?

ENFERMEDAD

GEN

HP:0002133	Status epilepticus	0.708	HP:0002121	Absence seizures	0.716
HP:0002121	Absence seizures	0.681	HP:0002487	Hyperkinesia	0.67
HP:0002487	Hyperkinesia	0.658	HP:0002133	Status epilepticus	0.658
HP:0000738	Hallucinations	0.613	HP:0002123	Generalized myoclonic seizures	0.658
HP:0002123	Generalized myoclonic seizures	0.604	HP:0000717	Autism	0.601
HP:0000739	Anxiety	0.581	HP:0002069	Generalized tonic-clonic seizures	0.568
HP:0000717	Autism	0.574	HP:0000750	Delayed speech and language development	0.557
HP:0000709	Psychosis	0.565	HP:0000739	Anxiety	0.552
HP:0002069	Generalized tonic-clonic seizures	0.562	HP:0000738	Hallucinations	0.547
HP:0000750	Delayed speech and language development	0.543	HP:0000709	Psychosis	0.516

Ejemplo 1. Enfermedad conocida en OMIM

Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency MIM#271980

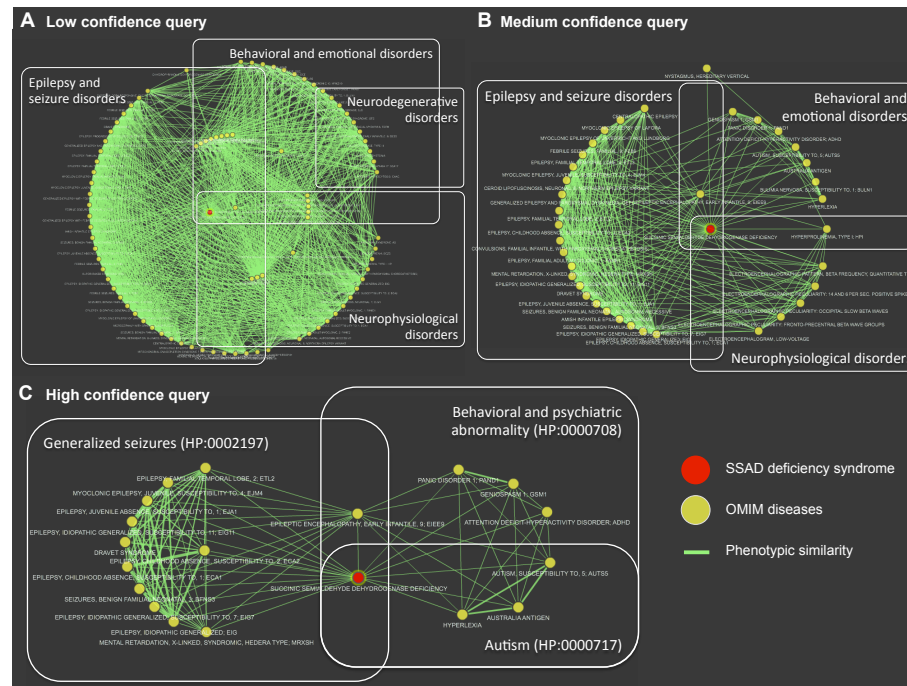
1.6 ¿A que grupo de enfermedades pertenece mi enfermedad MIM#271980?

OMIM, MIM, OMIM-OMIM SemSim from HPO, low

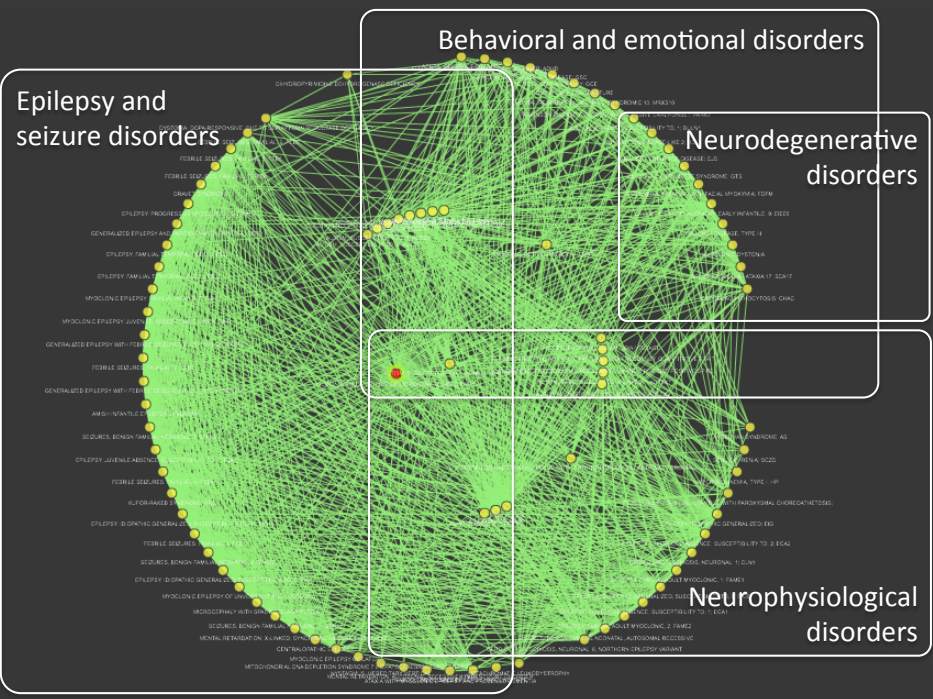
OMIM, MIM, OMIM-OMIM SemSim from HPO, Medium

OMIM, MIM, OMIM-OMIM SemSim from HPO, High

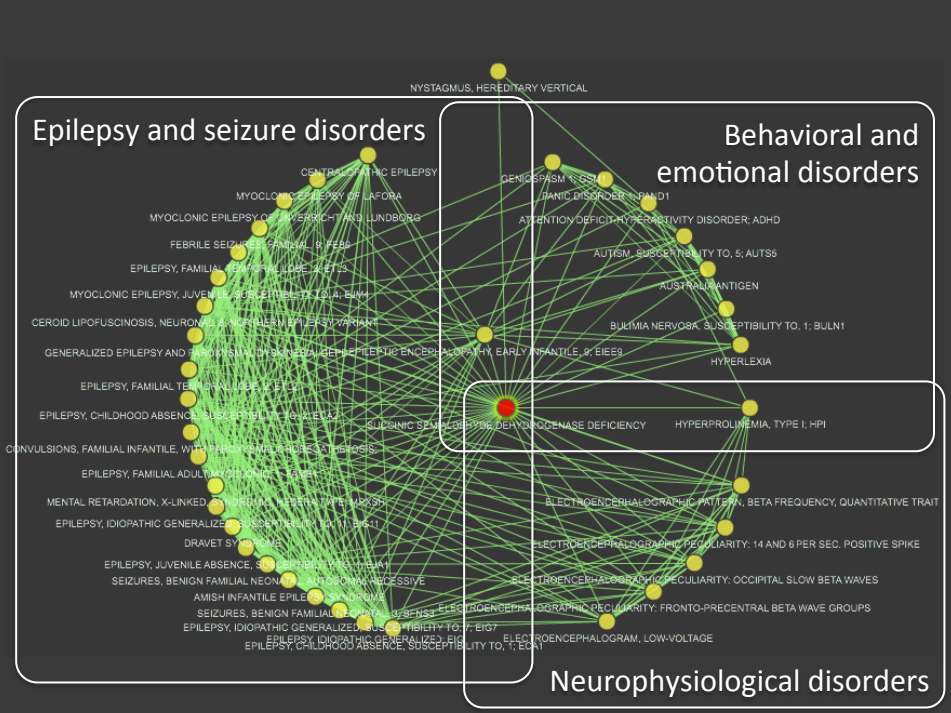
Clusters a distintos niveles de confianza, incremento progresivo de la definición y de la especificidad



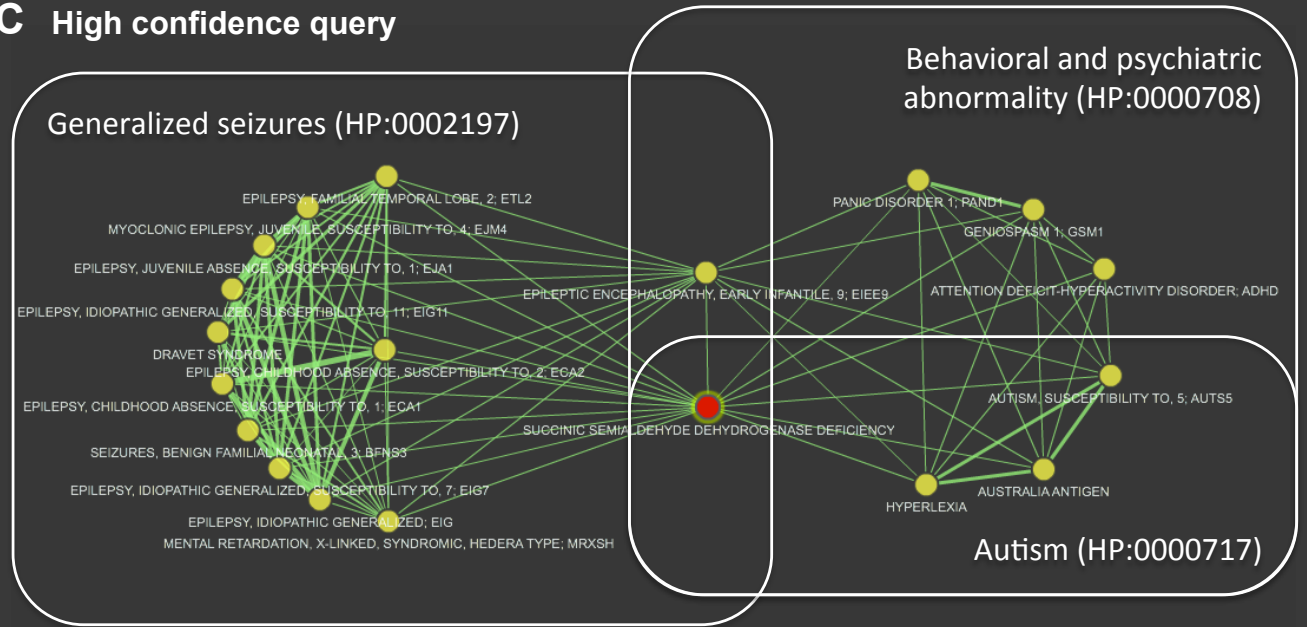
A Low confidence query



B Medium confidence query



C High confidence query



- SSAD deficiency syndrome
- OMIM diseases
- Phenotypic similarity

Ejemplo 1. Enfermedad conocida en OMIM

Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency MIM#271980

1.7 ¿Cuál es el fenotipo más representativo que se asocia a todas las enfermedades que presentan similitud fenotípica con MIM#271980 al consultar con alto nivel de confianza?

OMIM, MIM, OMIM-OMIM SemSim from HPO, High

Seleccionar todas las enfermedades, Clic en “Enrichment”, Clic en “Phenotypes”

Abnormality of the central nervous system (HP:0002011), las 19 enfermedades anotadas.

1.8 ¿Cuál es el fenotipo más significativo/específico de entre todas las enfermedades que presentan similitud fenotípica con MIM#271980 al consultar con alto nivel de confianza?

OMIM, MIM, OMIM-OMIM SemSim from HPO, High

Seleccionar todas las enfermedades, Clic en “Enrichment”, Clic en “Phenotypes”

Generalized seizures (HP:0002197), OJO no tiene porque ser el más específico. Mirar que

Generalized tonic-clonic seizures on awakening (HP:0007193) no está asociado a MIM#271980.

Ejemplo 2. Enfermedad conocida en OMIM

Maple syrup urine disease MIM#248600 (Enf. del Jarabe de Arce)

FENOTIPOS:

HP:0003355 Aminoaciduria

HP:0001608 Abnormality of the voice

HP:0001252 Muscular hypotonia

HP:0004374 Hemiplegia/hemiparesis

HP:0002311 Incoordination

HP:0001250 Seizures

HP:0000600 Abnormality of the pharynx

HP:0001315 Reduced tendon reflexes

HP:0100543 Cognitive impairment

HP:0002093 Respiratory insufficiency

Ejemplo 2. Enfermedad conocida en OMIM

Maple syrup urine disease MIM#248600 (Enf. del Jarabe de Arce)

1.1 ¿A qué genes está asociada la enfermedad OMIM MSUD?

OMIM, MIM, Gene-OMIM Known from OMIM, low

594 BCKDHB; 1629 DBT; 1738 DLD; 593 BCKDHA

1.2 ¿El/los gene/s se asocia/n a otras enfermedades de OMIM o enfermedades raras?

Genes, GeneSymbol, Gene-OMIM Known from OMIM, low

Genes, GeneSymbol, Gene-Orpha Known from Orphanet, low

BCKDHA, BCKDHB y DBT se asocian únicamente a MSUD

DLD se asocia además a dos enfermedades más en OMIM:

LEIGH SYNDROME WITH NEPHROTIC SYNDROME

DLD se asocia además a dos enfermedades más en Orphanet:

DIHYDROLIPOYL DEHYDROGENASE DEFICIENCY

LEIGH SYNDROME WITH NEPHROTIC SYNDROME

Ejemplo 2. Enfermedad conocida en OMIM

Maple syrup urine disease MIM#248600 (Enf. del Jarabe de Arce)

1.3 Explorar los distintos grupos de enfermedades a los que pertenece MSUD a low, medium y high.

OMIM, MIM, OMIM-OMIM SemSim from HPO, low

OMIM, MIM, OMIM-OMIM SemSim from HPO, Medium

OMIM, MIM, OMIM-OMIM SemSim from HPO, High

¿Qué tipo de enfermedades asociadas a la enfermedad del jarabe de arce son las más abundantes?

Clusters a distintos niveles de confianza, la gran mayoría de enfermedades son metabólicas, Abnormality of metabolism/homeostasis (HP:0001939).

1.4. Buscar las relaciones fenotípicas (en low confidence) entre genes a partir de enfermedad (#248600)

OMIM, MIM, Gene-Gene SemSim from HPO, low

Ejemplo 2. Enfermedad conocida en OMIM

Maple syrup urine disease MIM#248600 (Enf. del Jarabe de Arce)

1.5 Identificar la correlación entre similitud fenotípica e interacciones metabólicas.

1. Tras la búsqueda del punto 1.4, seleccionar y copiar los genes en "Nodes"
2. Pegar la lista de genes en Excel,
3. Añadir una columna a la derecha del Entrez Gene ID,
4. Rellenar todas las filas de la columna añadida con "blue" a excepción de los genes asociados a MSUD a los que se les pone "red".
5. Seleccionar y pegar en TextEdit (como el bloc de notas de mac) o TextWrangler (mejor)
6. Buscar y re-emplazar los tabuladores por espacios, copiar la lista de genes con los colores especificados.
7. Abrir KEGG mapper (buscar en Google),
8. Seleccionar Search&Color Pathway (http://www.genome.jp/kegg/tool/map_pathway2.html)
9. Especificar el organismo en ("Search against:") en lugar de "Ko" especificar "hsa" de *homo sapiens*
10. Pegar la lista de genes y colores especificados en el espacio en blanco ("Enter objects one per line followed by bgcolor, fgcolor:")
11. Marcar la casilla para "Use uncolored diagrams"
12. Clic en "Exec"
13. Abrir primer "hsa01100 Metabolic pathways - Homo sapiens (human) (22)"
14. Después "hsa00280 Valine, leucine and isoleucine degradation - Homo sapiens (human) (10)"

Ejemplo 2. Enfermedad conocida en OMIM

Maple syrup urine disease MIM#248600 (Enf. del Jarabe de Arce)

1.5 Identificar correlación entre similitud fenotípica e interacciones metabólicas.

Search against: Enter: map, ko, ec, rn, hsadd, or

Primary ID: (NCBI and UniProt IDs may be used for organism-specific pathways)

Enter objects one per line followed by bgcolor, fgcolor:

6834 blue
4722 blue
5621 blue
445 blue
6389 blue
4594 blue
4695 blue
1355 blue
617 blue
593 red

Examples:
(Reference pathway (KO))
K01803 red,blue
C00118 pink

(Homo sapiens pathway)
7167 red,blue
C00118 pink

Alternatively, enter the file name containing the data:

nada seleccionado

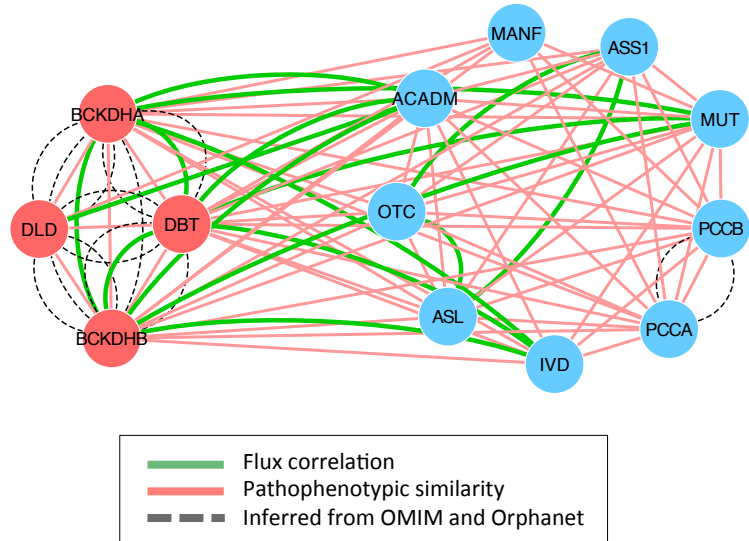
If necessary, change default bgcolor:

Include aliases

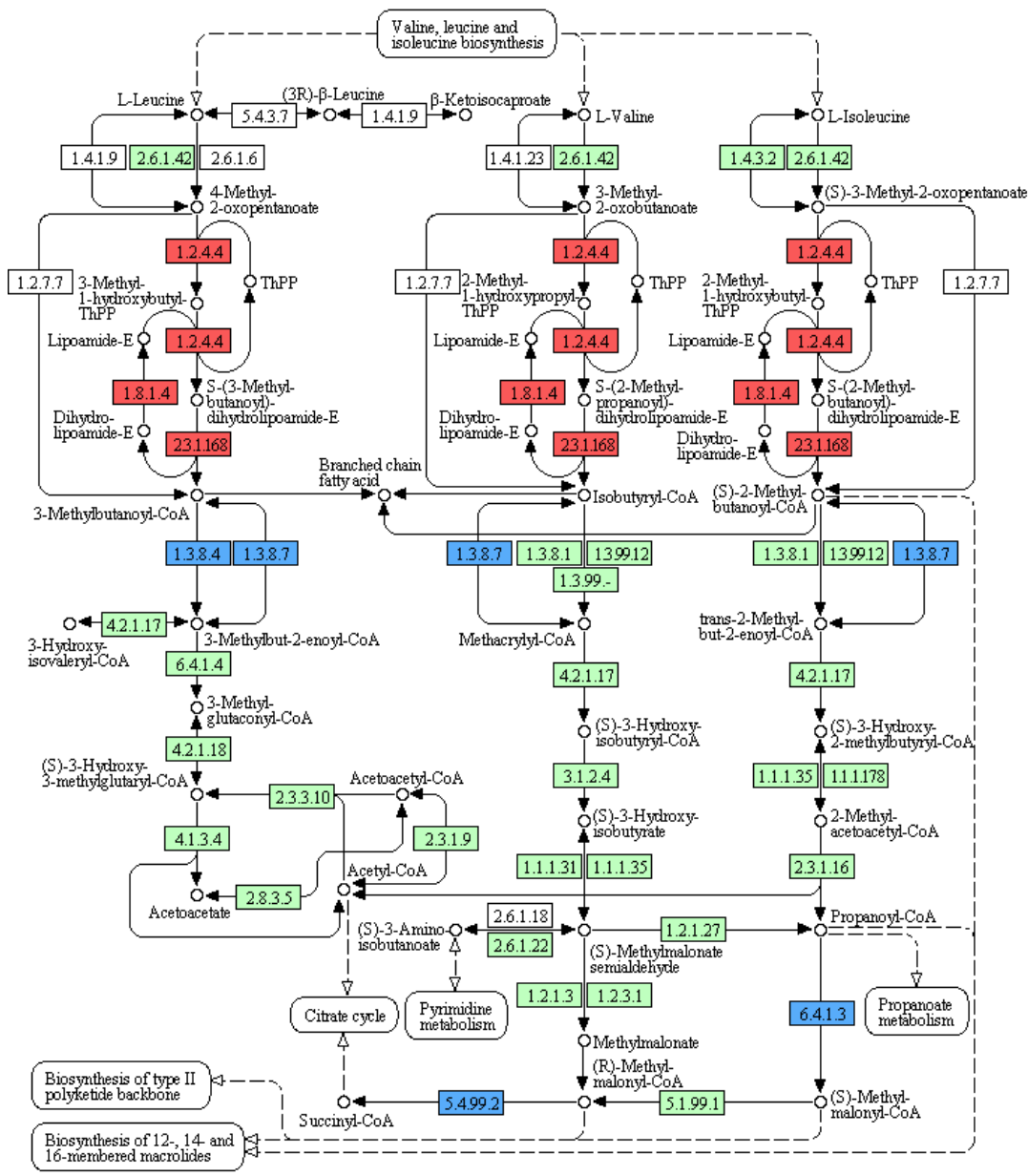
Use uncolored diagrams

Display objects not found in the search

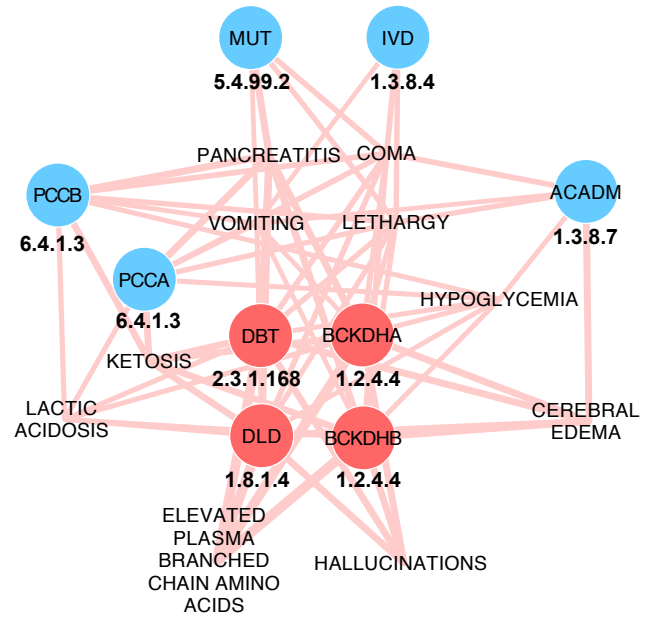
A) Pathophenotypic similarities and biochemical interactions for MSUD (MIM 248600)



B) Mapping genes into branched-chain amino acid degradation pathway



C) Shared pathophenotypes between mapped genes



Ejemplo 3. Perfil fenotípico

HP:0005979	Metabolic ketoacidosis	HP:0001638	Cardiomyopathy
HP:0002453	Abnormality of the globus pallidus	HP:0002240	Hepatomegaly
HP:0001970	Tubulointerstitial nephritis	HP:0001508	Failure to thrive
HP:0002912	Methylmalonic acidemia	HP:0001263	Global developmental delay
HP:0002154	Hyperglycinemia	HP:0001252	Muscular hypotonia
HP:0001882	Leukopenia		
HP:0002188	Delayed CNS myelination		
HP:0001733	Pancreatitis		
HP:0001987	Hyperammonemia		
HP:0001944	Dehydration		
HP:0001259	Coma		
HP:0001254	Lethargy		
HP:0001873	Thrombocytopenia		
HP:0002013	Vomiting		

Ejemplo 3. Perfil fenotípico

1.1 Identificar la enfermedad más similar fenotípicamente a dicho perfil fenotípico

Phenotypes, HPO id, OMIM (Disease/genes), low

Copiar y pegar los términos HPO en fichero ejemplo_3

Doble clic en query para ver las relaciones directas

Ir a “edges” y buscar con que enfermedad presenta la query mayor similitud fenotípica

251000

METHYLMALONIC ACIDURIA DUE TO METHYLMALONYL-CoA MUTASE DEFICIENCY

1.2 Identificar el gen más similar fenotípicamente entre ese perfil fenotípico

Phenotypes, HPO id, genes, low

Copiar y pegar los términos HPO en fichero ejemplo_3

Doble clic en query para ver las relaciones directas

Ir a “edges” y buscar con que gen presenta la query mayor similitud fenotípica

4594 (MUT)

Sesión práctica III: Cytoscape

Junio, 2013

Armando Reyes-Palomares



1. Descargar una red de gran tamaño
 2. Editar y generar las sub-redes con Excel
 3. Importar y Fusionar las sub-redes
 4. Visualizar y notación gráfica con Cytoscape
- ...no olvidar los tutoriales de introducción a Cytoscape

www.cytoscape.org



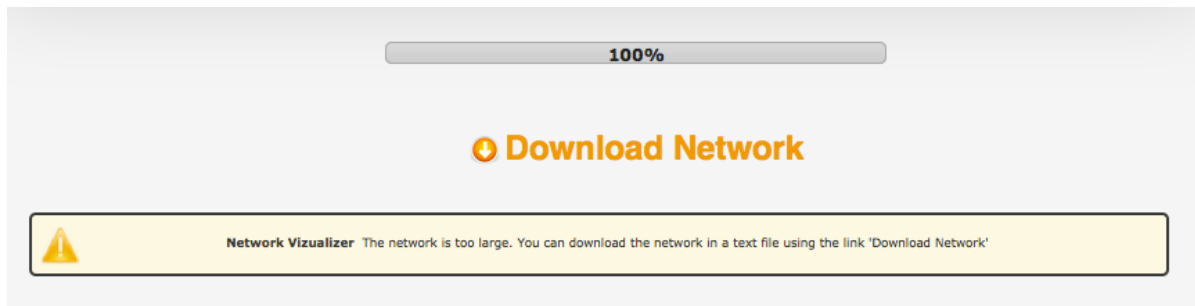
1. Descargar una red de gran tamaño
2. Editar y generar las sub-redes con Excel

Consulta:

2260 (FGFR1), 2261 (FGFR3), 2263 (FGFR2), 2316 (FLNA), 2317 (FLNB)

Video Tutorial “**Jornadas PhenUMA 2013: Descargar y generar subredes**”

Link: http://www.youtube.com/watch?v=ecbK_UXjejl



```
# Relationships:
# - goba : Biological Process (Gene Ontology)
# - gocc : Cellular Component (Gene Ontology)
# - gmf : Molecular Function (Gene Ontology)
# - phenotypic : Phenotypic Similarity (Human Phenotype Ontology)
# - ppi : Protein-Protein Interaction (STRING)
# - metabolic : Metabolic Flux Correlation
# - inferomim : Inferred Relationship by OMIM. These genes are r
# - inferorpha : Inferred Relationship by Orphan Diseases (Orpha
diseases.
60 1001 0.137867864318639 goba
60 1387 0.248523369286081 gocc
60 1832 0.114266646893074 gmf
60 2316 0.0241362510657382 phenotypic
60 3854 0.114266646893074 gmf
60 3872 0.114266646893074 gmf
60 4983 0.00609912686183877 gocc
60 5004 0.00609912686183877 gocc
60 5818 0.137867864318639 goba
60 5818 0.00609912686183877 gocc
60 6905 0.0735433163928616 goba
60 8085 0.279382811162472 gocc
60 26128 0.486834908398528 gmf
90 652 0.334808858963243 goba
90 652 0.673 ppi
90 658 0.0877146885071658 phenotypic
90 658 0.367657487294646 goba
90 658 0.0833119328882842 gocc
90 658 0.471056404172228 gmf
90 659 0.367657487294646 goba
90 659 0.471056404172228 gmf
90 659 0.827 ppi
```



3. Importar y Fusionar las sub-redes

4. Visualizar y notación gráfica con Cytoscape

Video Tutorial “**Jornadas PhenUMA 2013: Visualizar red**”

Link: http://www.youtube.com/watch?v=y9_c0HRGzME

PROXIMAMENTE, TAMBIEN VIDEO TUTORIAL PARA CONSULTAS DE MUCHOS GENES