



# Factores Epigenéticos de la Neuroplasticidad: Un enfoque basado en la Minería de Textos

**Omar Álvarez Fres**

Máster Universitario en Bioinformática y Bioestadística  
Computación e Inteligencia Artificial en problemas biológicos y clínicos

**Romina Rebrij**

**David Merino Arranz**

05/06/2018



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada [3.0 España de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)



## FICHA DEL TRABAJO FINAL

<b>Título del trabajo:</b>	Factores Epigenéticos de la Neuroplasticidad: Un enfoque basado en la Minería de Textos
<b>Nombre del autor:</b>	<i>Omar Álvarez Fres</i>
<b>Nombre del consultor/a:</b>	<i>Romina Rebrij</i>
<b>Nombre del PRA:</b>	<i>David Merino Arranz</i>
<b>Fecha de entrega (mm/aaaa):</b>	06/2018
<b>Titulación:</b>	<i>Máster Universitario en Bioinformática y Bioestadística</i>
<b>Área del Trabajo Final:</b>	<i>Computación e Inteligencia Artificial en problemas biológicos y clínicos</i>
<b>Idioma del trabajo:</b>	<i>Castellano</i>
<b>Palabras clave</b>	<i>neuroplasticidad, epigenética, minería de textos</i>

**Resumen del Trabajo (máximo 250 palabras):** *Con la finalidad, contexto de aplicación, metodología, resultados i conclusiones del trabajo.*

En el presente trabajo se aplica la minería de textos para identificar los factores epigenéticos de la neuroplasticidad. Para ello se ha obtenido un corpus de abstracts inicial de PubMed y aplicado una metodología de minería de textos biomédicos, combinada con el paquete pubmed.mineR, que permite extraer información relevante de genes, enfermedades y términos asociados. Posteriormente, se han obtenido redes de asociación entre genes, epigenética, neuroplasticidad y enfermedades vinculadas. Finalmente se extrae la estructura topológica de tales redes y se analiza con CytoScape.

Resultados: Se han obtenido 22 redes de asociación de alta cohesión, con un coeficiente de clustering superior a 0.8 y se han identificado decenas de relaciones entre mecanismos epigenéticos, neuroplasticidad, genes y patologías asociadas. Los genes BDNF y HDAC2 son los de mayor frecuencia y tienen implicaciones en todas las categorías de la neuroplasticidad estudiadas.

Conclusiones: La metilación del ADN y la acetilación de histonas son los dos mecanismos epigenéticos más estudiados en el ámbito de la neuroplasticidad. Los mecanismos de regulación epigenética juegan un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades de carácter neurológico y psiquiátrico, así como en el proceso cognitivo de la memoria.

**Abstract (in English, 250 words or less):**

In the present work, text mining is applied for identifying epigenetic factors of neuroplasticity. Firstly, an initial PubMed abstract corpus was obtained and a biomedical text mining methodology was applied using the pubmed.mineR software package. This approach allows to identify relevant information from genes, diseases and associated terms. Subsequently, association networks between genes, epigenetics, neuroplasticity and linked diseases have been analyzed. Finally, the topological structure of the networks is presented using CytoScape.

Results: 22 high cohesion association networks have been obtained, with a clustering coefficient higher than 0.8, and dozens of relationships between epigenetic mechanisms, neuroplasticity, genes and associated pathologies have been identified. The BDNF and HDAC2 genes are the most frequent and they are present in all the aspects of neuroplasticity.

Conclusions: DNA methylation and histone acetylation are the two most epigenetic mechanisms studied in the field of neuroplasticity. The mechanisms of epigenetic regulation play a fundamental role in the development of neurological and psychiatric diseases, as well as in the cognitive process of memory.

## Lista de tablas

TABLA 1 NÚMERO DE ABSTRACTS POR FACTOR EPIGENÉTICO .....	25
TABLA 2 DIEZ TÉRMINOS MÁS FRECUENTES PARA "DNA METHYLATION" .....	25
TABLA 3 DIEZ GENES MÁS FRECUENTES PARA "DNA METHYLATION" .....	26
TABLA 4 DIEZ TÉRMINOS MÁS FRECUENTES PARA "HISTONE METHYLATION" .....	26
TABLA 5 DIEZ GENES MÁS FRECUENTES PARA "HISTONE METHYLATION" .....	26
TABLA 6 DIEZ TÉRMINOS MÁS FRECUENTES PARA "HISTONE ACETYLATION" .....	27
TABLA 7 DIEZ GENES MÁS FRECUENTES PARA "HISTONE ACETYLATION" .....	27
TABLA 8 DIEZ TÉRMINOS MÁS FRECUENTES PARA "HISTONE UBIQUITINATION" .....	28
TABLA 9 DIEZ GENES MÁS FRECUENTES PARA "HISTONE UBIQUITINATION" .....	28
TABLA 10 DIEZ TÉRMINOS MÁS FRECUENTES PARA "HISTONE PHOSPHORYLATION" .....	29
TABLA 11 DIEZ GENES MÁS FRECUENTES PARA "HISTONE PHOSPHORYLATION" .....	29
TABLA 12 DIEZ TÉRMINOS MÁS FRECUENTES PARA "HISTONE SUMOYLATION" .....	30
TABLA 13 DIEZ GENES MÁS FRECUENTES PARA "HISTONE SUMOYLATION" .....	30
TABLA 14 DIEZ TÉRMINOS MÁS FRECUENTES PARA "MRNA" .....	30
TABLA 15 DIEZ GENES MÁS FRECUENTES PARA "MRNA" .....	31
TABLA 16 DIEZ TÉRMINOS MÁS FRECUENTES DEL CONJUNTO COMBINADO DE GENES Y CATEGORÍAS DE LA NEUROPLASTICIDAD .....	32
TABLA 17 DIAGRAMA DE BARRAS CON LOS TÉRMINOS MÁS FRECUENTES DEL CONJUNTO COMBINADO DE GENES Y CATEGORÍAS DE LA NEUROPLASTICIDAD .....	32
TABLA 18 DIEZ TÉRMINOS MÁS FRECUENTES DEL CONJUNTO COMBINADO DE GENES, ENFERMEDADES/PATOLOGÍAS Y CATEGORÍAS DE LA NEUROPLASTICIDAD.....	33
TABLA 19 DIAGRAMA DE BARRAS CON LOS TÉRMINOS MÁS FRECUENTES DEL CONJUNTO COMBINADO DE GENES, ENFERMEDADES/PATOLOGÍAS Y CATEGORÍAS DE LA NEUROPLASTICIDAD .....	33
TABLA 20 NUBE DE PALABRAS DE RESUMEN DE ENFERMEDADES/PATOLOGÍAS/TRASTORNOS.....	34
TABLA 21 PATOLOGÍAS CON FRECUENCIAS POR ENCIMA DE LA MEDIA .....	36
TABLA 22 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "ANGIOGENESIS" .....	36
TABLA 23 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "ANISOTROPY" .....	37
TABLA 24 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "ASTROCYTE" .....	37
TABLA 25 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "AXON BRANCHING" .....	37
TABLA 26 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "AXON DIAMETER" .....	38
TABLA 27 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "AXON SPROUTING" .....	39
TABLA 28 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "DENDRITIC BRANCHING" .....	39
TABLA 29 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "FIBER ORGANIZATION" .....	40
TABLA 30 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "GLIAL" .....	40
TABLA 31 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "MICROGLIA" .....	40
TABLA 32 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "MYELIN" .....	41
TABLA 33 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "NEUROGENESIS" .....	41
TABLA 34 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "OLIGODENDROCYTE".....	41
TABLA 35 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "PACKING DENSITY" .....	42
TABLA 36 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "SYNAPTOGENESIS" .....	42
TABLA 37 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "WHITE MATTER" .....	43
TABLA 38 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "GREY MATTER" .....	43
TABLA 39 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "COMPENSATORY MASQUERADE" .....	44
TABLA 40 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "CROSS MODAL" .....	45
TABLA 41 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "DIFFERENT STRATEGY" .....	46
TABLA 42 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "HOMOLOGOUS AREA ADAPTATION" .....	47
TABLA 43 CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD CON "MAP EXPANSION" .....	47
TABLA 44 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "Dna-METHYLATION" Y "AXON SPROUTING" .....	53
TABLA 45 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "ANGIOGENESIS" .....	69
TABLA 46 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "ANISOTROPY" .....	69
TABLA 47 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "ASTROCYTE" .....	70
TABLA 48 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "AXON BRANCHING" .....	70
TABLA 49 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "AXON DIAMETER" .....	71
TABLA 50 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "AXON SPROUTING" .....	72

TABLA 51 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "DENDRITIC BRANCHING" .....	72
TABLA 52 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "FIBER ORGANIZATION" .....	73
TABLA 53 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "GLIAL" .....	73
TABLA 54 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "MYELIN" .....	74
TABLA 55 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "NEUROGENESIS" .....	74
TABLA 56 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "OLIGODENDROCYTE" .....	75
TABLA 57 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "PACKING DENSITY" .....	75
TABLA 58 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "SYNAPTOGENESIS" .....	76
TABLA 59 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "WHITE MATTER" .....	76
TABLA 60 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "GREY MATTER" .....	77
TABLA 61 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "COMPENSATORY MASQUERADE" .....	77
TABLA 62 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "CROSS MODAL" .....	78
TABLA 63 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "DIFFERENT STRATEGY" .....	78
TABLA 64 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "HOMOLOGOUS AREA ADAPTATION" .....	79
TABLA 65 PRUEBA DE EVIDENCIA PARA LA RED EGDINAN "MAP EXPANSION" .....	79

## Listado de imágenes

IMAGEN 1 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "ANGIOGENESIS" .....	48
IMAGEN 2 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "ANISOTROPY" .....	49
IMAGEN 3 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "ASTROCYTE" .....	50
IMAGEN 4 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "AXON BRANCHING" .....	51
IMAGEN 5 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "AXON DIAMETER" .....	52
IMAGEN 6 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "DENDRITIC BRANCHING" .....	54
IMAGEN 7 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "FIBER ORGANIZATION" .....	55
IMAGEN 8 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "GLIAL" .....	56
IMAGEN 9 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "GREY MATTER" .....	57
IMAGEN 10 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "MICROGLIA" .....	58
IMAGEN 11 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "MYELIN" .....	59
IMAGEN 12 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "NEUROGENESIS" .....	60
IMAGEN 13 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "OLIGODENDROCYTE" .....	60
IMAGEN 14 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "PACKING DENSITY" .....	61
IMAGEN 15 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "SYNAPTOGENESIS" .....	62
IMAGEN 16 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "WHITE MATTER" .....	63
IMAGEN 17 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "COMPENSATORY MASQUERADE" .....	64
IMAGEN 18 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "CROSS MODAL" .....	65
IMAGEN 19 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "DIFFERENT STRATEGY" .....	66
IMAGEN 20 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "HOMOLOGOUS AREA ADAPTATION" .....	67
IMAGEN 21 RED EGDINAN DE ASOCIACIÓN DE "DNA-METHYLATION" Y "MAP EXPANSION" .....	68



## Listado de ilustraciones

ILUSTRACIÓN 1 PROCESO GENERAL DE MINERÍA DE TEXTOS BIOMÉDICOS CON "PUBMED.MINE.R" (RANI ET AL., 2015) .....	9
ILUSTRACIÓN 2 LÍNEA BASE 2.0 DE LA PLANIFICACIÓN DEL PROYECTO.....	11
ILUSTRACIÓN 3 GANTT DE LA LÍNEA BASE 2.0.....	11
ILUSTRACIÓN 4 CAMBIOS EN LA MATERIA GRIS (ZATORRE ET AL., 2012) .....	13
ILUSTRACIÓN 5 CAMBIOS EN LA MATERIA BLANCA (ZATORRE ET AL., 2012) .....	14
ILUSTRACIÓN 6 CUATRO FORMAS DE NEUROPLASTICIDAD FUNCIONAL (GRAFMAN & LITVAN, 1999) .....	15
ILUSTRACIÓN 7 EPIGENÉTICA DE LA NEUROPLASTICIDAD (MYCHASIUK, 2015) .....	17
ILUSTRACIÓN 8 TAXONOMÍA DE LA EPIGENÉTICA.....	19
ILUSTRACIÓN 9 TAXONOMÍA DE LA NEUROPLASTICIDAD .....	20
ILUSTRACIÓN 10 PROCESO PARTICULAR "FACTORES EPIGENÉTICOS DE LA NEUROPLASTICIDAD" .....	21
ILUSTRACIÓN 11 PARÁMETROS DE BÚSQUEDA PARA OBTENER EL CORPUS PRINCIPAL .....	21
ILUSTRACIÓN 12 EJEMPLO DE APLICACIÓN DE SEARCHABS Y COMBINEABS PARA METILACIÓN DEL ADN.....	22
ILUSTRACIÓN 13 EJEMPLO DE APLICACIÓN DE SEARCHABS Y COMBINEABS PARA ACETILACIÓN DE HISTONAS.....	22
ILUSTRACIÓN 14 CÓDIGO FUENTE PARA LA EXTRACCIÓN DE TÉRMINOS, GENES Y ENFERMEDADES.....	22
ILUSTRACIÓN 15 CÓDIGO FUENTE PARA CALCULAR LAS MATRICES DE TÉRMINOS DOCUMENTO .....	23
ILUSTRACIÓN 16 CÓDIGO FUENTE PARA CALCULAR EL ESPACIO DE LATENCIA SEMÁNTICA Y EL GRADO DE SIMILITUD.....	23
ILUSTRACIÓN 17 EJEMPLO DE CONFIGURACIÓN DEL COLOR DE LOS NODOS DE UNA RED EN CYTOSCAPE.....	24
ILUSTRACIÓN 18 NETWORKANALYZER DE CYTOSCAPE .....	24

## Tabla de contenidos

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>7</b>
1.1.	CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	7
1.2.	OBJETIVOS DEL TRABAJO .....	8
1.3.	ENFOQUE Y MÉTODO SEGUIDO.....	8
1.4.	PLANIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	9
1.5.	BREVE SUMARIO DE PRODUCTOS OBTENIDOS.....	12
1.6.	BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS OTROS CAPÍTULOS DE LA MEMORIA .....	12
<b>2.</b>	<b>FUNDAMENTOS DE LA NEUROPLASTICIDAD .....</b>	<b>13</b>
2.1.	NEUROPLASTICIDAD ESTRUCTURAL.....	13
2.2.	NEUROPLASTICIDAD FUNCIONAL.....	15
<b>3.</b>	<b>EPIGENÉTICA Y NEUROPLASTICIDAD .....</b>	<b>16</b>
3.1.	MECANISMOS DE REGULACIÓN EPIGENÉTICA .....	16
<b>4.</b>	<b>FUNDAMENTOS DE MINERÍA DE TEXTOS BIOMÉDICOS.....</b>	<b>17</b>
<b>5.</b>	<b>MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>19</b>
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>
6.1.	CORPUS SECUNDARIO .....	25
6.2.	TÉRMINOS Y GENES .....	25
6.2.1.	<i>Metilación del ADN.....</i>	25
6.2.2.	<i>Metilación de Histonas .....</i>	26
6.2.3.	<i>Acetilación de Histonas.....</i>	27
6.2.4.	<i>Ubiquitinación de Histonas.....</i>	28
6.2.5.	<i>Fosforilación de Histonas.....</i>	29
6.2.6.	<i>Sumoilación de Histonas.....</i>	30
6.2.7.	<i>mRNA.....</i>	30
6.3.	CÁLCULO DE LA MATRIZ DE TÉRMINOS-DOCUMENTO Y RESULTADOS COMBINADOS .....	31
6.3.1.	<i>Terminos más frecuentes.....</i>	31
6.4.	CO-OCURRENCIA Y GRADO DE SIMILITUD .....	36
6.4.1.	<i>Red EGDINAN “angiogenesis” .....</i>	36
6.4.2.	<i>Red EGDINAN “anisotropy” .....</i>	36
6.4.3.	<i>Red EGDINAN “astrocyte”.....</i>	37
6.4.4.	<i>Red EGDINAN “axon branching” .....</i>	37
6.4.5.	<i>Red EGDINAN “axon diameter” .....</i>	37
6.4.6.	<i>Red EGDINAN “axon sprouting”.....</i>	38
6.4.7.	<i>Red EGDINAN “dendritic branching”.....</i>	39
6.4.8.	<i>Red EGDINAN “fiber organization” .....</i>	39
6.4.9.	<i>Red EGDINAN “glial” .....</i>	40
6.4.10.	<i>Red EGDINAN “microglia”.....</i>	40
6.4.11.	<i>Red EGDINAN “myelin” .....</i>	41
6.4.12.	<i>Red EGDINAN “neurogenesis” .....</i>	41
6.4.13.	<i>Red EGDINAN “oligodendrocyte” .....</i>	41
6.4.14.	<i>Red EGDINAN “packing density” .....</i>	41
6.4.15.	<i>Red EGDINAN “synaptogenesis”.....</i>	42
6.4.16.	<i>Red EGDINAN “white matter” .....</i>	43
6.4.17.	<i>Red EGDINAN “grey matter” .....</i>	43
6.4.18.	<i>Red EGDINAN “compensatory masquerade” .....</i>	43
6.4.19.	<i>Red EGDINAN “cross modal”.....</i>	44
6.4.20.	<i>Red EGDINAN “different strategy” .....</i>	45
6.4.21.	<i>Red EGDINAN “homologous area adaptation” .....</i>	46
6.4.22.	<i>Red EGDINAN “map expansion” .....</i>	47
6.5.	TOPOLOGÍA DE LAS REDES DE ASOCIACIÓN .....	47

6.5.1.	Red EGDINAN “angiogenesis” .....	47
6.5.2.	Red EGDINAN “anisotropy” .....	48
6.5.3.	Red EGDINAN “astrocyte” .....	49
6.5.4.	Red EGDINAN “axon branching” .....	50
6.5.5.	Red EGDINAN “axon diameter” .....	51
6.5.6.	Red EGDINAN “axon sprouting” .....	52
6.5.7.	Red EGDINAN “dendritic branching” .....	53
6.5.8.	Red EGDINAN “fiber organization” .....	54
6.5.9.	Red EGDINAN “glial” .....	55
6.5.10.	Red EGDINAN “grey matter” .....	56
6.5.11.	Red EGDINAN “microglia” .....	57
6.5.12.	Red EGDINAN “myelin” .....	58
6.5.13.	Red EGDINAN “neurogenesis” .....	59
6.5.14.	Red EGDINAN “oligodendrocyte” .....	60
6.5.15.	Red EGDINAN “packing density” .....	61
6.5.16.	Red EGDINAN “synaptogenesis” .....	62
6.5.17.	Red EGDINAN “white matter” .....	62
6.5.18.	Red EGDINAN “compensatory masquerade” .....	63
6.5.19.	Red EGDINAN “cross modal” .....	64
6.5.20.	Red EGDINAN “different strategy” .....	65
6.5.21.	Red EGDINAN “homologous area adaptation” .....	66
6.5.22.	Red EGDINAN “map expansion” .....	67
6.6.	PRUEBA DE EVIDENCIA .....	68
6.6.1.	Red EGDINAN “angiogenesis” .....	68
6.6.2.	Red EGDINAN “anisotropy” .....	69
6.6.3.	Red EGDINAN “astrocyte” .....	69
6.6.4.	Red EGDINAN “axon branching” .....	70
6.6.5.	Red EGDINAN “axon diameter” .....	71
6.6.6.	Red EGDINAN “axon sprouting” .....	71
6.6.7.	Red EGDINAN “dendritic branching” .....	72
6.6.8.	Red EGDINAN “fiber organization” .....	72
6.6.9.	Red EGDINAN “glial” .....	73
6.6.10.	Red EGDINAN “microglia” .....	73
6.6.11.	Red EGDINAN “myelin” .....	74
6.6.12.	Red EGDINAN “neurogenesis” .....	74
6.6.13.	Red EGDINAN “oligodendrocyte” .....	74
6.6.14.	Red EGDINAN “packing density” .....	75
6.6.15.	Red EGDINAN “synaptogenesis” .....	75
6.6.16.	Red EGDINAN “white matter” .....	76
6.6.17.	Red EGDINAN “grey matter” .....	76
6.6.18.	Red EGDINAN “compensatory masquerade” .....	77
6.6.19.	Red EGDINAN “cross modal” .....	77
6.6.20.	Red EGDINAN “different strategy” .....	78
6.6.21.	Red EGDINAN “homologous area adaptation” .....	78
6.6.22.	Red EGDINAN “map expansion” .....	79
<b>7.</b>	<b>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....</b>	<b>80</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>83</b>

# 1. Introducción

## 1.1. Contexto y justificación del Trabajo

En la comunidad científica existe un consenso general sobre la importancia clave de la neuroplasticidad en las enfermedades neurodegenerativas (eg.: Enfermedad de Parkinson, Alzheimer, Esclerosis Múltiple etc.), patologías psiquiátricas (Trastorno de Estrés Postraumático, Depresión, Desarrollo de adicciones, etc.), procesos neuropsicológicos (Formación y almacenamiento de la memoria, origen de discapacidades intelectuales, recuperación de las funciones cognitivas después de un accidente cerebrovascular, etc.) (Akbarian & Lubin, 2014).

Al mismo tiempo hay un creciente interés en determinar y entender los mecanismos de regulación epigenéticos en el Sistema Nervioso en general (Sweatt *et al.*, 2013), y en la neuroplasticidad en particular (Duncan *et al.*, 2014), (Fagiolini *et al.*, 2009) y (Fuhrhop & Cramer, 2010).

A pesar de que el campo de la neuroepigenética es relativamente reciente, la producción científica se está incrementando considerablemente en los últimos años (Sweatt, 2013) y el paisaje bibliográfico al respecto comienza a ser extenso.

Al mismo tiempo, el crecimiento exponencial de la literatura científica en el ámbito biomédico (26.759.399 artículos en PubMed) (MEDLINE/PubMed Baseline, 2017) urge incorporar herramientas de extracción automática de información en el utilitario científico. Éstas tienen que cumplir su función bajo unos requisitos de rendimiento (eg.: velocidad de obtención de resultados) y calidad de la información extraída, que implican el desarrollo y aplicación de algoritmos que están en la vanguardia de la Minería de Textos y el Aprendizaje automático.

Por otro lado, la transversalidad de los conceptos, técnicas y aplicaciones de la Inteligencia Artificial (Russell & Norvig, 2016), en general, y las subdisciplinas de Minería de Textos, el Procesamiento del Lenguaje Natural y el Aprendizaje Automático, en particular, permiten abordar el descubrimiento automático de información relevante a partir de textos almacenados en grandes bases de datos científicas, y a una velocidad mucho mayor que mediante el proceso convencional de revisión y lectura manual, incluso con el uso de los buscadores oportunos de cada base de datos (Rani *et al.*, 2015).

En el presente trabajo se aborda el descubrimiento automático de información científica relevante en el ámbito de la epigenética de la neuroplasticidad, aplicando técnicas de Minería de Textos y Aprendizaje Automático que faciliten revisiones bibliográficas rápidas, planificación de nuevos proyectos, construcción de nuevas hipótesis y modelos; abordando así, no solo el hándicap de una extensa literatura científica, sino también el descubrimiento automático de nueva información a partir del procesamiento de textos de bases de datos científicas.

Para ello se aplicarán la metodología y algoritmos propuestos en (Rani et al, 2015) al caso de estudio, con el fin de crear un mapa general de redes de asociación entre genes, factores de regulación epigenéticos, neuroplasticidad y enfermedades vinculadas con ésta.

En resumen, la investigación desarrollada en los siguientes capítulos pretende responder, desde un enfoque basado en la Minería de Textos, a la siguiente pregunta: *¿Cuál es el rol de los mecanismos epigenéticos de la neuroplasticidad en las enfermedades del sistema nervioso según los datos científicos actuales?*

## **1.2. Objetivos del Trabajo**

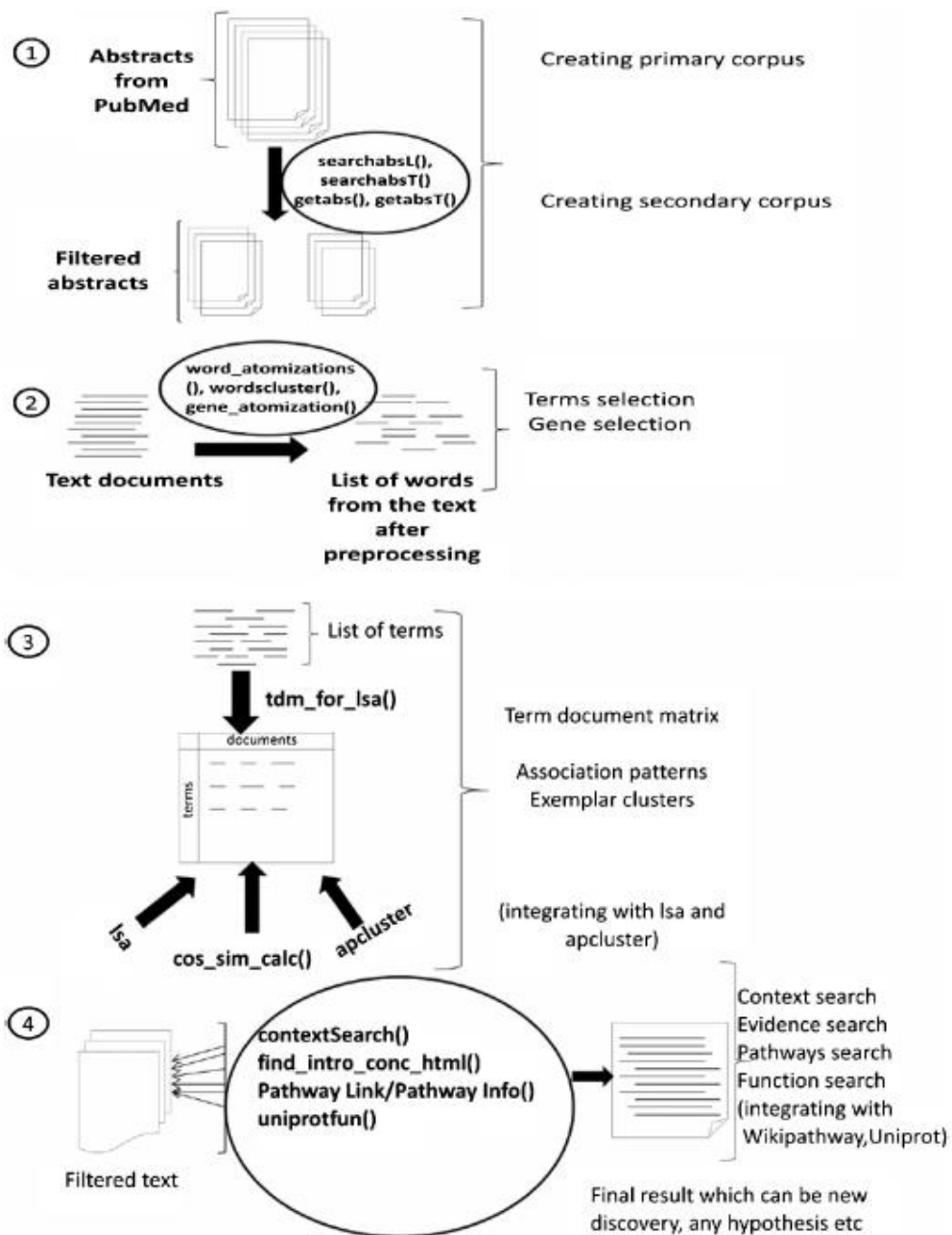
Los principales objetivos de la investigación son:

- Determinar los mecanismos de regulación epigenética de la neuroplasticidad.
- Reproducir la metodología de extracción de información con un caso de estudio diferente al de los autores, para verificar y validar su utilidad.
- Evaluar la comprensión científica actual de los procesos epigenéticos de la plasticidad cerebral a nivel molecular y celular.
- Desarrollar una investigación reproducible en forma de análisis interactivo software.
- Identificar redes de asociación entre genes, factores epigenéticos de la neuroplasticidad y patologías neurológicas y psiquiátricas.
- Determinar la relación entre factores epigenéticos de la plasticidad neuronal y los procesos cognitivos del ser humano.
- Evidenciar posibles dianas terapéuticas para enfermedades neurológicas y psiquiátricas en las que hay una alteración patológica de la neuroplasticidad.

## **1.3. Enfoque y método seguido**

El enfoque seguido en el presente trabajo es el propuesto por (Rani et al., 2015), que presenta tres casos de aplicación del paquete de minería de textos biomédicos pubmed.mineR. En particular, el método seguido es similar al segundo caso de estudio que se presenta en el paper en cuestión: "Cancer risk assessment".

En la Ilustración 1 queda resumido el proceso general de minería de textos biomédicos propuesto en el paper de referencia.



**Ilustración 1** Proceso general de Minería de Textos Biomédicos con "pubmed.mine.R" (Rani et al., 2015)

En el capítulo 4 se explica en mayor detalle este proceso.

### 1.4. Planificación del Trabajo

A lo largo del desarrollo del presente trabajo han surgido cambios con respecto a la planificación inicial que han servido para mitigar los riesgos asociados al carácter investigador del propio trabajo.

Cabe destacar que se ha hecho una amplia revisión bibliográfica para determinar y acotar los términos fundamentales de la investigación: Epigenética (Deans & Maggert, 2015) y Neuroplasticidad (Larsen, 2014).

Esta actividad no prevista, ha sido una necesidad puesto que ambos términos no están cerrados, y van cogiendo forma a medida que la investigación en ambos campos evoluciona.

A este respecto, las tareas fundamentales han consistido en:

- Conceptualización y creación de una **taxonomía de la neuroplasticidad** a partir de criterios estructurales, (Lövdén *et al*, 2010) (Zatorre *et al*, 2012), (Lövdén *et al*, 2013), (Sasmita *et al*, 2018) y funcionales (Grafman & Litvan, 1999), (Grafman, 2000), (Li, Legault, & Litcofsky, 2014),
- Conceptualización **de categorías fundamentales de la Epigenética** (Fagiolini *et al*, 2009), (Portela & Esteller, 2010), («Epigenetics and Neuroplasticity - Evidence and Debate, Volume 128 - 1st Edition», s. f.), (Mychasiuk, 2015), (Shamsi *et al*, 2017)

Puesto que se han encontrado en torno a 154 redes de asociación, y la envergadura de los datos es mucho mayor que la prevista en los inicios de la investigación, se ha tomado como decisión acotar el análisis de las redes de asociación al factor epigenético de metilación del ADN.

Aún así, en el código fuente adjunto en forma de archivo Markdown, se ha implementado toda la infraestructura necesaria para la generación y análisis de todas las redes y datos de las restantes categorías epigenéticas.

Además, se han implementado pruebas de evidencia (ver apartado 6.6) para cada una de las redes de asociación, actividad que no estaba prevista, pero que se ha considerado enriquecedora de los datos presentados.

También se ha incluido un breve análisis topológico de cada una de las redes de asociación, calculando algunas métricas básicas de análisis de redes, como son el coeficiente de clustering de la red o el grado de los nodos.

El propio desarrollo de la investigación junto con el descubrimiento de nuevos datos, aprendizaje de nuevos conocimientos y formas de hacer, han determinado la reorganización del plan original, dando como resultado una nueva línea base (Ilustración 2 e Ilustración 3) que recoge el conjunto de las tareas, que, en realidad se estaban desarrollando, pero que no todas se ajustaban al plan inicial.

TFM_Linea_base_2.0	2/21/18	6/25/18
Definición de los contenidos del trabajo	2/21/18	3/5/18
Plan de trabajo	3/6/18	3/19/18
Desarrollo del trabajo fase 1	3/20/18	4/23/18
Crear taxonomía de la neuroplasticidad estructu...	3/20/18	4/23/18
Definir flujo de análisis	3/20/18	4/23/18
Determinar conjuntos primarios (Corpus primario)	3/20/18	4/23/18
Determinar conjuntos secundarios (Corpus Secu...	3/20/18	4/23/18
Obtener términos y genes	3/20/18	4/23/18
Crear Matriz términos-documento	3/20/18	4/23/18
Calcular términos de mayor frecuencia	3/20/18	4/23/18
Analizar similitud y asociaciones	3/20/18	4/23/18
Calcular topología de las redes de asociación	3/20/18	4/23/18
Desarrollo del trabajo fase 2	4/24/18	5/21/18
Obtener términos, genes y enfermedades	4/24/18	5/21/18
Crear redes en Cytoscape	4/24/18	5/21/18
Empezar redacción de la memoria (borrador)	4/24/18	5/21/18
Desarrollo de la memoria	5/22/18	6/5/18
Minería de textos biomédicos	5/22/18	6/5/18
Fundamentos de la neuroplasticidad	5/22/18	6/5/18
Epigenética y neuroplasticidad	5/22/18	6/5/18
Materiales y métodos	5/22/18	6/5/18
Resultados	5/22/18	6/5/18
Discusion y conclusiones	5/22/18	6/5/18
Elaboración de la presentación	6/6/18	6/13/18
Defensa pública	6/14/18	6/25/18

Ilustración 2 Línea base 2.0 de la planificación del proyecto

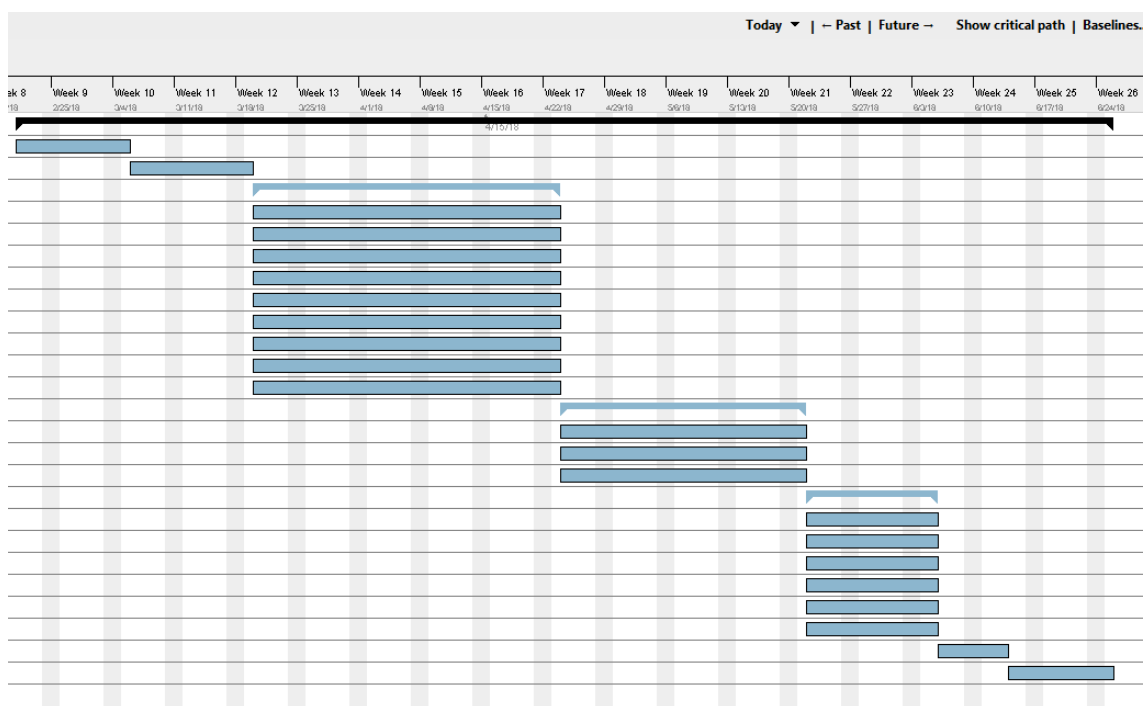


Ilustración 3 Gantt de la línea base 2.0



Es por ello, que se haya tenido que renunciar a algunas de las tareas planificadas en la línea base original, en beneficio del desarrollo de la investigación.

### **1.5. Breve resumen de productos obtenidos**

- Memoria: Redacción del estado del arte, conceptos teóricos fundamentales, resultados y conclusiones de la investigación.
- Investigación reproducible en R ( fichero .Rmd).
- Proyecto en CytoScape con las redes de asociación analizadas ( fichero .cys).
- 22 ficheros con los resultados del análisis de similitud.
- Ficheros .tex con los resultados de las pruebas de evidencia.

### **1.6. Breve descripción de los otros capítulos de la memoria**

En los próximos capítulos, se realiza una introducción a la base teórica necesaria para entender el desarrollo del proyecto, se presentan los resultados obtenidos en la investigación, para finalmente realizar una interpretación crítica de los mismos y emitir una conclusiones.

En el capítulo 2, se presenta el concepto de neuroplasticidad así como una introducción a los categorías funcional y estructural de la misma.

En el capítulo 3, se desarrolla un mapa general de la epigenética de la neuroplasticidad, presentando sus mecanismos básicos de actuación.

En el capítulo 4, se hace una introducción a los conceptos fundamentales de la Minería de Textos, Procesamiento del Lenguaje Natural (PLN) y Recuperación de la Información.

Con ello se asientan las bases terminológicas que ayudarán a acotar y clarificar los conceptos tratados en los siguientes capítulos y apartados.

En el capítulo 5, se concretan los materiales y métodos aplicados para obtener los resultados del trabajo.

En el capítulo 6, se detalla el núcleo del presente trabajo, presentando los factores epigénéticos de la neuroplasticidad desde un enfoque basado en la minería de textos. Se presentan los resultados, se discuten y se emiten unas conclusiones en forma de evidencias e hipótesis que dejan la puerta abierta a nuevas líneas de investigación.

Finalmente, el último capítulo presenta la bibliografía empleada.

## 2. Fundamentos de la Neuroplasticidad

La plasticidad cerebral, también conocida como neuroplasticidad, es la capacidad de las neuronas y redes neurales del cerebro para cambiar sus conexiones y comportamiento en respuesta a nueva información, estimulación sensorial, desarrollo, daño o disfunción (Larsen, 2014).

Para acotar la genericidad del concepto de neuroplasticidad, es habitual encontrar en la bibliografía dos grandes categorías de la neuroplasticidad: Estructural (Lövdén *et al.*, 2010; Lövdén *et al.*, 2013; Sasmita *et al.*, 2018; Zatorre *et al.*, 2012) y funcional (Grafman, 2000; Li *et al.*, 2014).

### 2.1. Neuroplasticidad estructural

La neuroplasticidad estructural es la capacidad que tiene el cerebro humano de adaptarse a nuevas demandas alterando su estructura (Lövdén *et al.*, 2010).

Los cambios estructurales pueden ser diferenciados a nivel celular en dos grandes categorías que son (Zatorre *et al.*, 2012): Primero (ver Ilustración 4), los cambios en la materia gris, que pueden ser diferenciados en brote de axones (axon sprouting), ramificación dendrítica (dendritic branching), sinaptogénesis, neurogénesis, gliales (astrocitos y microglia) y angiogénesis;

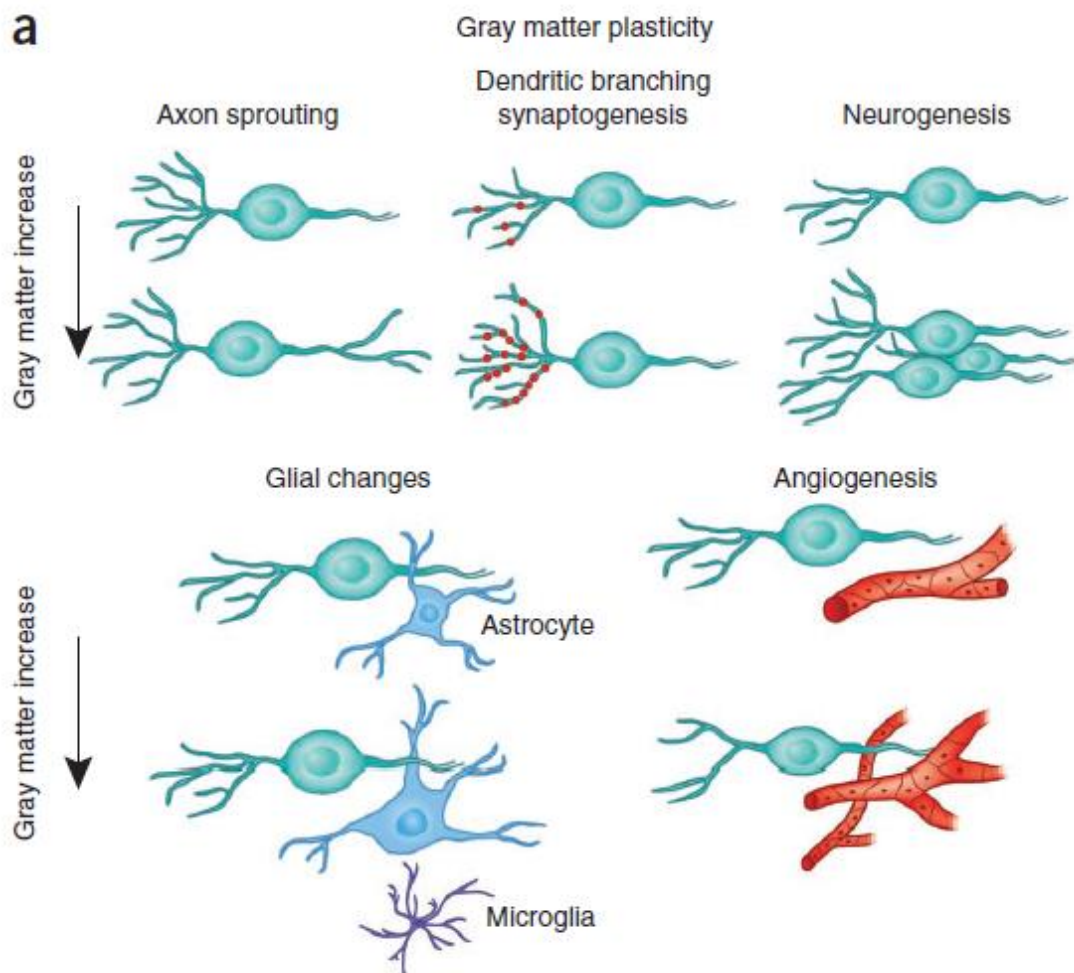


Ilustración 4 Cambios en la materia gris (Zatorre *et al.*, 2012)

Segundo (ver Ilustración 5), cambios en la materia blanca, que pueden ser diferenciados en alteración de la organización de fibras mediante brote y ramificación de axones (axon sprouting/branching), densidad de empaquetamiento (packing density), alteraciones en el diámetro y número de los axones o entrecruzamiento de fibras; cambios en la mielinización de los axones, número y morfología de los astrocitos, y angiogénesis.

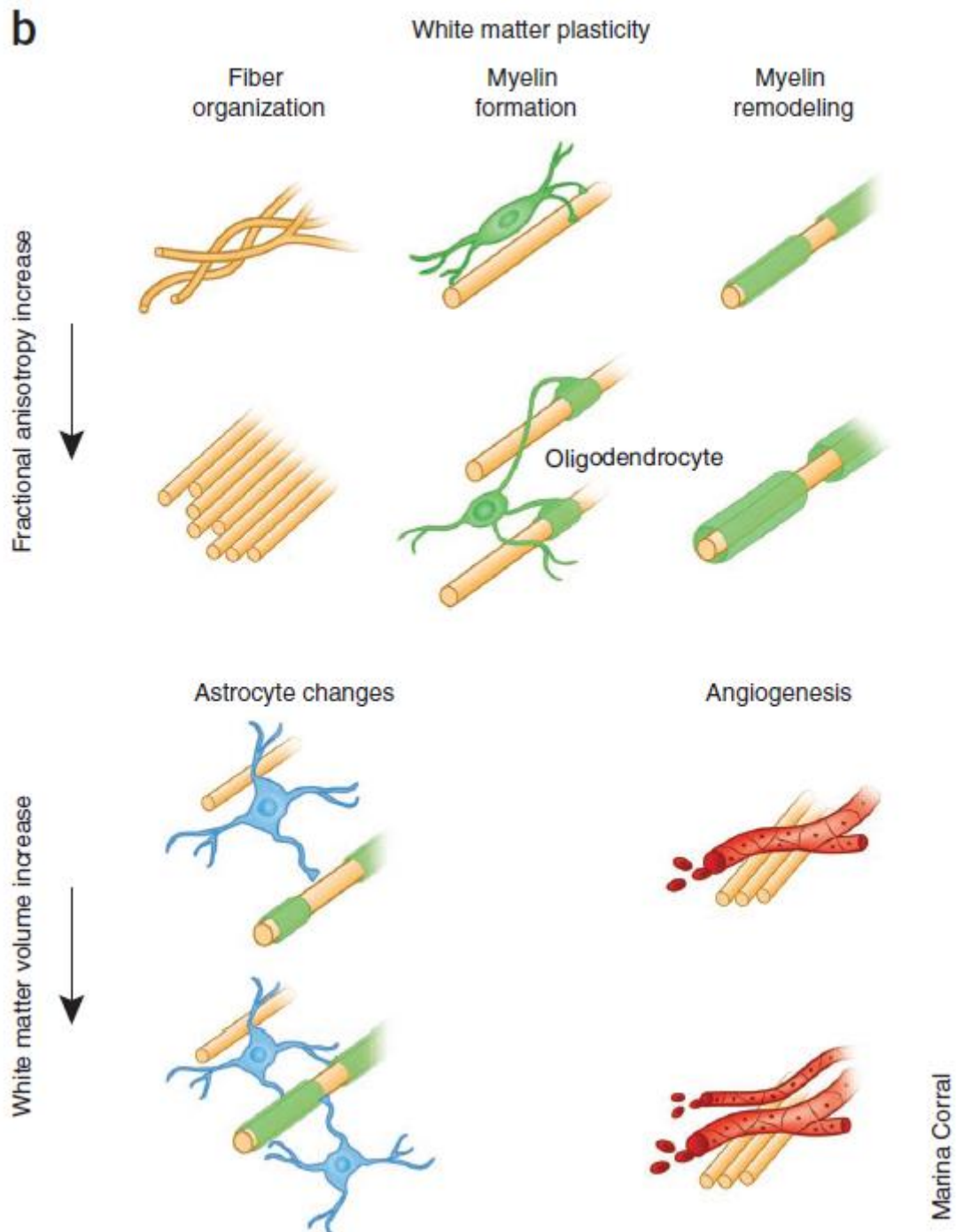


Ilustración 5 Cambios en la materia blanca (Zatorre et al., 2012)

## 2.2. Neuroplasticidad funcional

La neuroplasticidad funcional es la capacidad del cerebro para que partes del mismo asuman funcionalidad que en origen no les corresponde.

Existen al menos cuatro formas de neuroplasticidad en humanos (Grafman, 2000; Grafman & Litvan, 1999; Grafman *et al.*, 2010):

- Adaptación de área homóloga (Homologous Area Adaptation): Es la asunción de un proceso cognitivo particular por una región homóloga del cerebro en el hemisferio opuesto (ver Ilustración 6a).
- Reasignación intermodal (Cross-modal reassignment): Ocurre cuando una región del cerebro implicada en el procesamiento de un tipo particular señales (inputs), acepta nuevos tipos de señales que corresponden a otro tipo de estimulación sensorial (ver ilustración Ilustración 6b).
- Expansión de mapeo (map expansion): El tamaño de las regiones corticales destinadas a una función de procesamiento de información particular puede crecer con la exposición continuada a un estímulo (ver Ilustración 6c).
- Reorganización compensatoria (compensatory masquerade): Es el uso novedoso de un proceso cognitivo establecido, pero intacto, para realizar una tarea previamente dependiente de un proceso cognitivo deteriorado (ver Ilustración 6d).

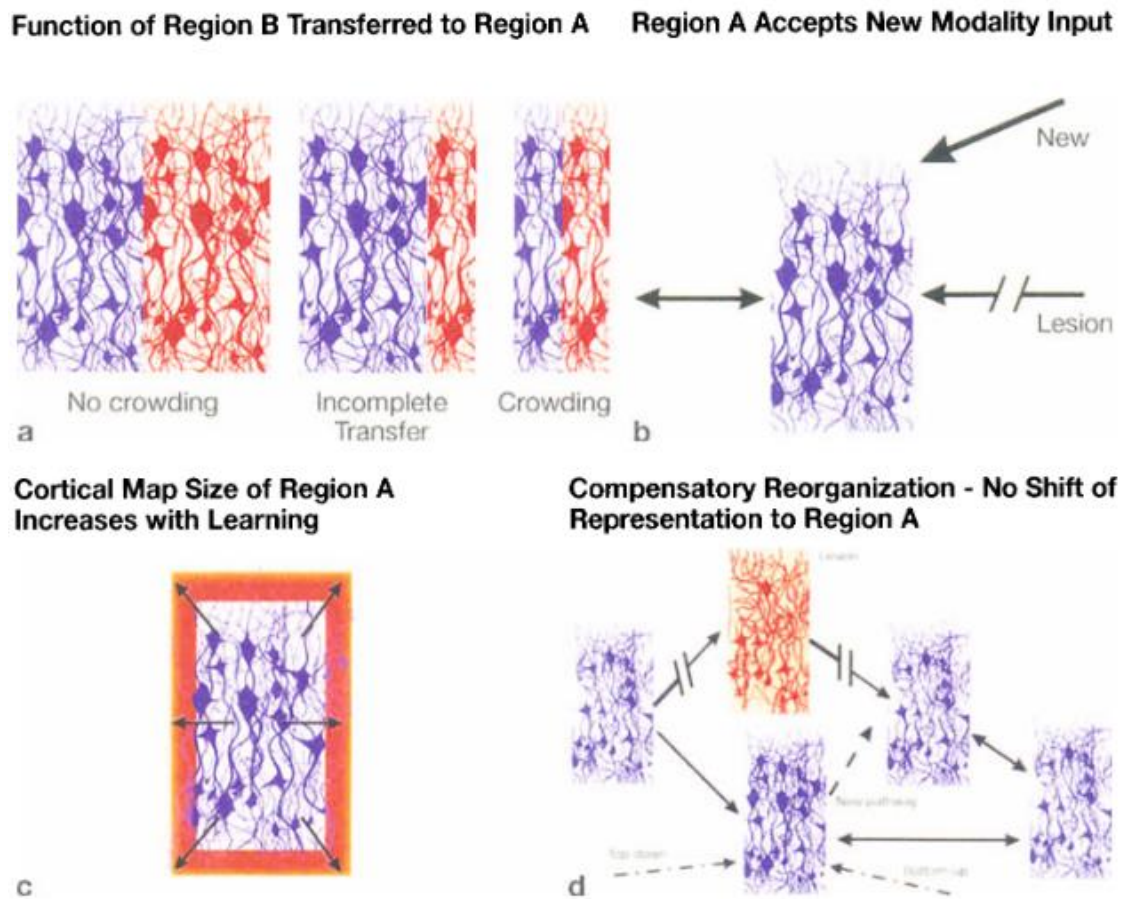


Ilustración 6 Cuatro formas de neuroplasticidad funcional (Grafman & Litvan, 1999)

### 3. Epigenética y Neuroplasticidad

Actualmente el término epigenética se refiere a los cambios en los niveles de expresión génica y/o en el fenotipo del organismo que suceden sin alterar la secuencia de ADN.

Tales modificaciones epigenéticas proporcionan a los organismos un medio de adaptación instantánea, según el cual los estados de actividad genética pueden ser alterados por factores ambientales y luego propagarse de una generación de células a la siguiente.

Por otro lado, a pesar de que el desarrollo cerebral generalmente sigue un patrón predecible, que es determinado por una “plantilla genética”, las experiencias durante este período tienen la capacidad de alterar los patrones epigenéticos de muchos genes; así, durante el período prenatal existe una significativa actividad epigenética, seguida de un proceso de declinamiento, después del nacimiento, hasta la vejez (Mychasiuk, 2015).

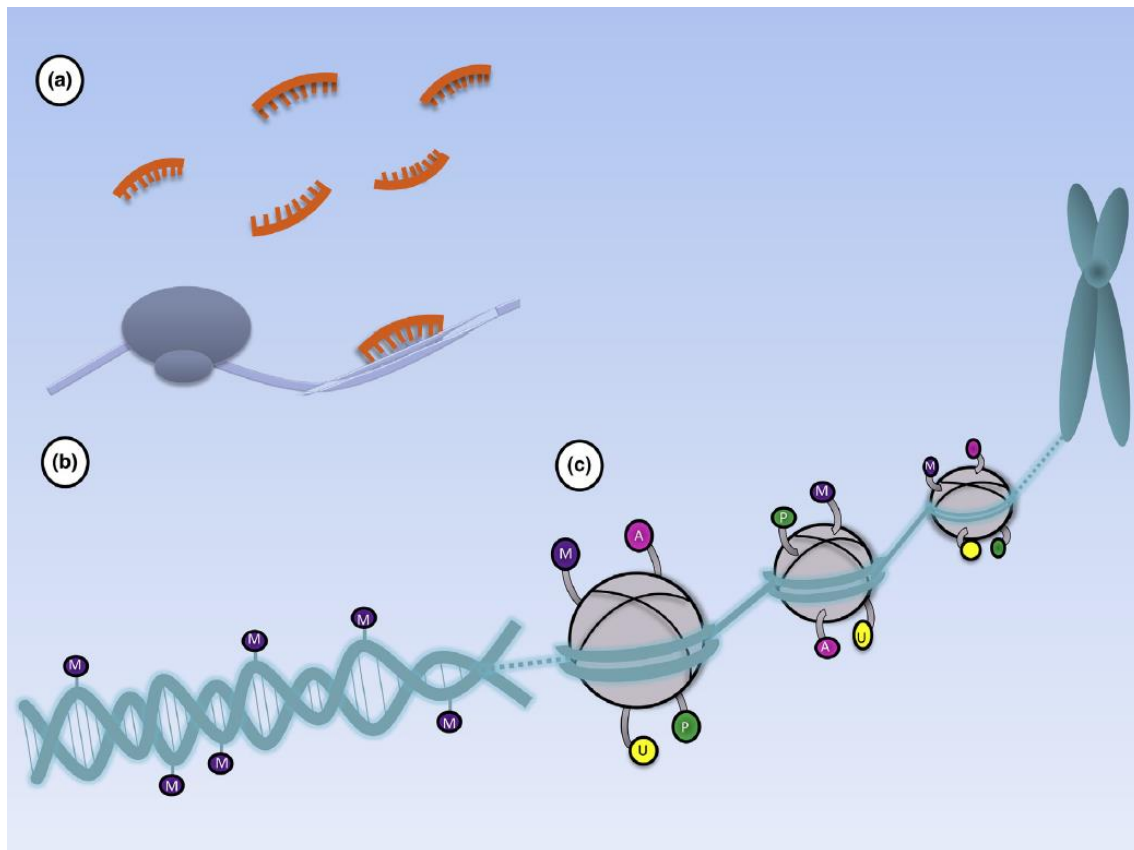
El cerebro de los mamíferos es único a este respecto, se desarrolla íntimamente con el ambiente, tanto prenatalmente y postnatalmente en el contexto de todas las experiencias. Estas experiencias producen modificaciones estables de expresión génica que alteran la transcripción de genes durante toda la vida e implican resultados conductuales y psicológicos específicos. Por tanto, la naturaleza adaptativa del cerebro es producida por la relación dinámica que existe entre el epigenoma, entorno y resultados conductuales (Mychasiuk, 2015).

Aunque los cambios en el cerebro, mediante la neuroplasticidad, pueden ser transitorios (eg.: fluctuaciones en los neurotransmisores) o persistentes (eg.: alteraciones de la morfología dendrítica o poda sináptica), cada modificación requiere de actividad epigenética. Por ejemplo, la arborización dendrítica solo puede ocurrir después de alteraciones en la producción de proteínas que resultan de cambios en la expresión génica. Del mismo modo, la neurogénesis asociada con la mejora del funcionamiento del hipocampo depende de la regulación positiva de factores de crecimiento específicos, es decir, una modificación epigenética (Fagiolini *et al.*, 2009).

#### 3.1. Mecanismos de regulación epigenética

La secuencia de ADN es la base para entender cómo el programa genético es leído. Una segunda capa de interpretación es necesaria para apreciar plenamente las posibilidades que surgen de la secuencia original, la capa epigenética

Existen 3 mecanismos principales de regulación epigenética utilizados para transmitir estas adaptaciones genéticas (Fagiolini *et al.*, 2009; Mychasiuk, 2015; Portela & Esteller, 2010; Shamsi *et al.*, 2017): regulación del ARN, modificación postraduccional de histonas, y la metilación del ADN que es la más comúnmente estudiada.



**Ilustración 7 Epigenética de la neuroplasticidad (Mychasiuk, 2015)**

En la Ilustración 7 se muestran los tres principales niveles de control utilizados por la célula para regular la expresión de genes específicos:

- ARN: La expresión génica está regulada por microARNs que se unen a las secuencias transcritas de ARNm, antes de la traducción de la proteína (ver Ilustración 7a).
- Metilación del ADN: es la forma más estable de silenciamiento génico, por el cual los grupos metilo (M) están unidos a residuos de citosina en la región promotora de un gen (ver Ilustración 7b).
- Modificaciones de histonas: que incluyen la metilación (M), la acetilación (A), la ubiquinación (U), la fosforilación (P) y la sumoilación, son mecanismos comúnmente utilizados que alteran la accesibilidad de la maquinaria transcripcional a las secuencias de ADN (ver Ilustración 7c).

## 4. Fundamentos de Minería de Textos Biomédicos

La minería de textos y el procesamiento del lenguaje natural se refieren a la comprensión y el análisis del lenguaje natural mediante el uso de algoritmos informáticos (Ignatow & Mihalcea, 2017; Zeng *et al.*, 2015; Zweigenbaum *et al.*, 2007) .

Las técnicas de minería de textos y de procesamiento del lenguaje natural son necesarias para recuperar el conocimiento de preferencia del usuario de las bases de datos biomédicas en continua expansión.

Típicamente el proceso de minería de textos se compone de las siguientes tareas (Rani et al., 2015):

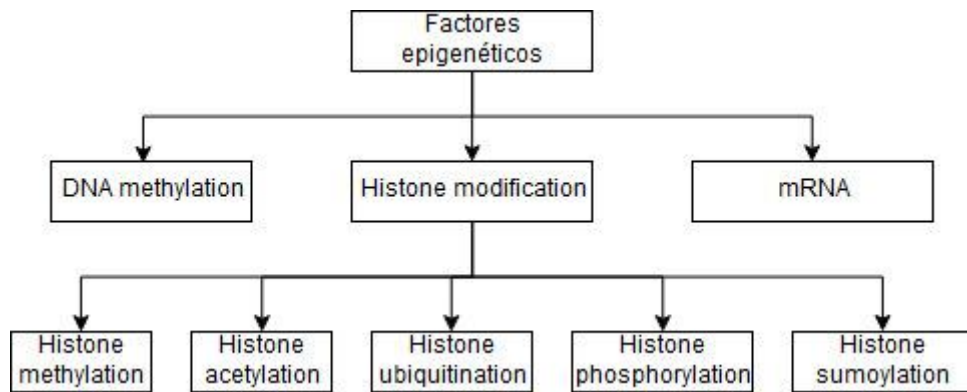
- Recuperación de información: Consiste en la extracción de documentos relevante de una colección o base de datos (Corpus).
- Clasificación de documentos: La tarea de clasificar documentos en categorías es ampliamente utilizada y sirve como el primer paso hacia la recolección sistemática de datos, anotación y extracción de patrones que satisfagan las consultas de los usuarios.
- Resumen: El resumen de documentos es el proceso de construcción automática de resúmenes de un documento o conjunto de documentos para permitir a los usuarios obtener la esencia de la información contenida en poco tiempo.
- Reconocimiento de entidades y normalización: Reconocer entidades fundamentales de relevancia en el contexto de búsqueda, y normalizarlas de acuerdo con un estándar (eg.: HGNC, Uniprot, Entrez ID).
- Relaciones: Encontrar relaciones entre entidades (eg.: genes) y términos, que permitan identificar implicaciones en vías de acción o factores de riesgo comunes para con enfermedades. Este tipo de asociaciones (genes y términos) tienen el potencial de revelar conexiones subyacentes entre genotipo y fenotipo. Habitualmente estas asociaciones se computan en una matriz de términos documento, que informa de la frecuencia en cada resumen de un término dado; para posteriormente combinar técnicas de similitud semántica como el Espacio de Latencia Semántica y la similitud del coseno, entre otras.
- Estructura lingüística: Consiste en extraer las estructuras fundamentales del texto, principalmente, en forma de frases y/o palabras (tokens). Habitualmente, en esta tarea se obvian las palabras más comunes del idioma porque se considera que no aportan un valor añadido para el resultado semántico final. En esta tarea se tiene en consideración uno de los dogmas del procesamiento del lenguaje natural: *Un término se considera importante en función de su frecuencia de aparición* (Feinerer et al., 2008). Se suele considerar el siguiente principio: *la palabra como entidad más pequeña de la lengua, y varias palabras están conectadas para construir una frase*. Es habitual también en esta tarea aplicar la técnica de Stemming, que consiste en reducir las palabras a una longitud mínima, su raíz, que en ocasiones facilita la búsqueda de términos que guardan relación.

## 5. Materiales y métodos

Se han propuesto dos pequeñas taxonomías, una de la epigenética y otra de la neuroplasticidad, para estructurar tanto las búsquedas, como los resultados obtenidos tras aplicar minería de textos. Su fin no es categorizar las dos disciplinas en su conjunto sino facilitar y ordenar los datos obtenidos, para una posterior interpretación más precisa.

Las categorías propuestas para ambas no responden a criterios *ad hoc*, sino que son fruto de una revisión sistemática de la bibliografía, citada en apartados anteriores.

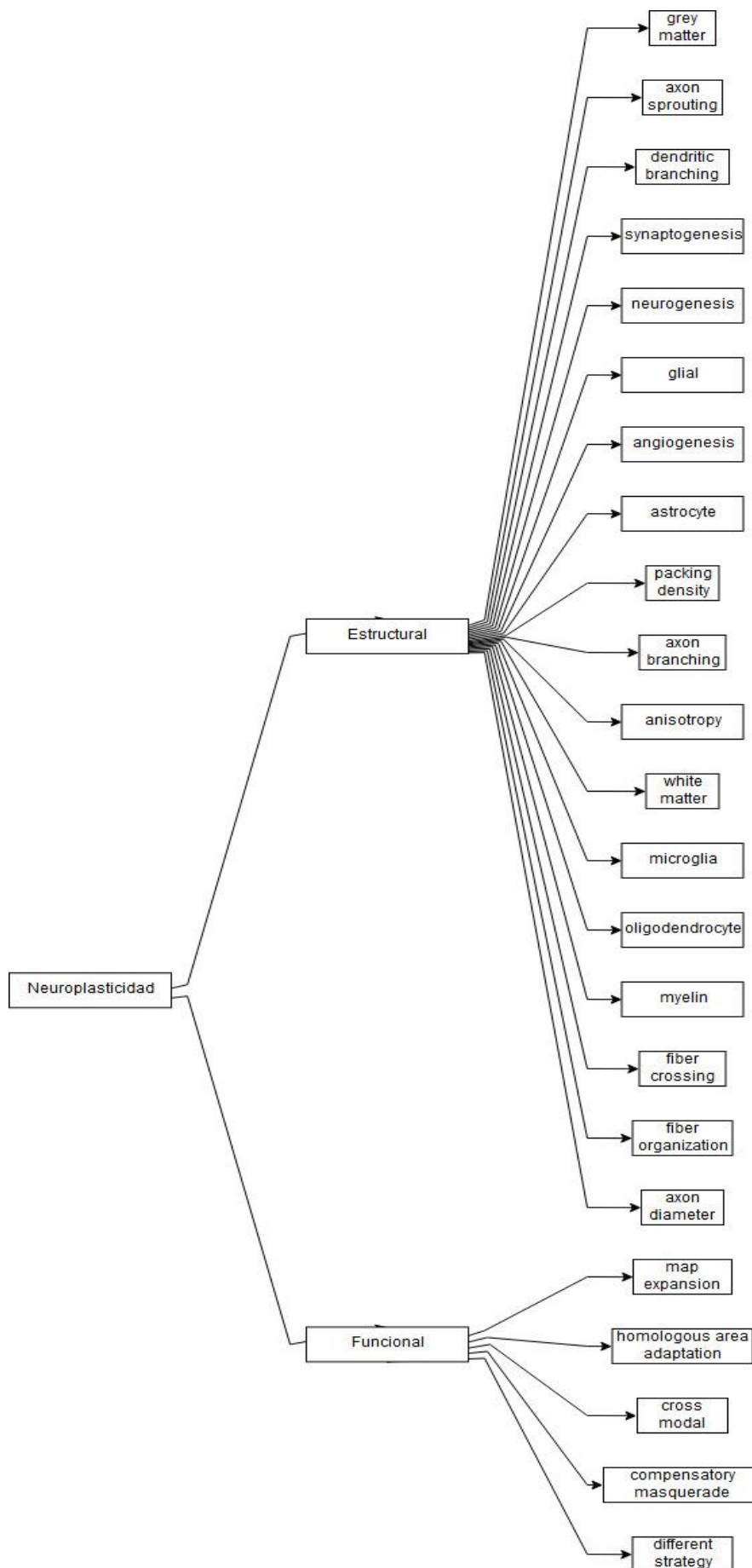
La taxonomía de la epigenética (Ilustración 8) contiene tres agrupaciones: *DNA methylation*, que representa la metilación del ADN, *Histone modification*, que representa la modificación de histonas en todas sus formas (metilación, acetilación, etc.); y *mRNA*, que representa la expresión génica regulada por microARNs.



**Ilustración 8 Taxonomía de la epigenética**

Análogamente, la taxonomía de la neuroplasticidad (Ilustración 9), tiene una correspondencia con los contenidos expuestos en el apartado 2

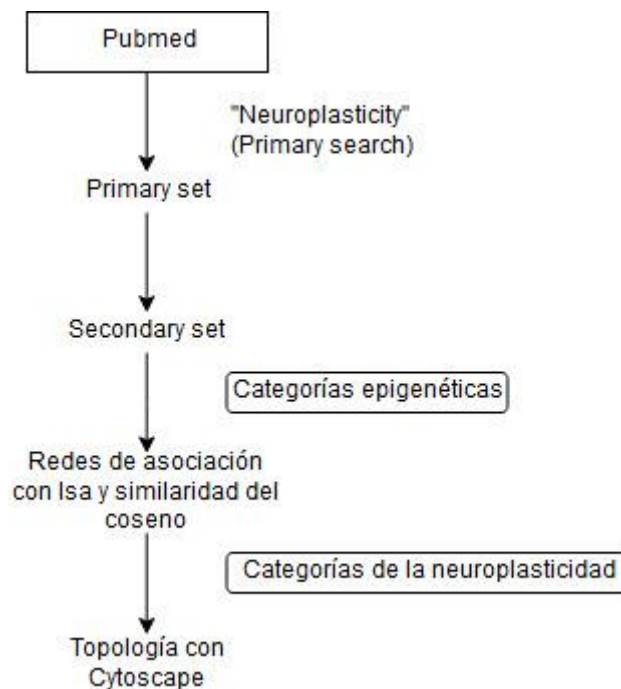




**Ilustración 9 Taxonomía de la neuroplasticidad**

Además, se ha propuesto una nomenclatura para dos tipos de redes de asociación: *EGNAN* (Epigenetic factor – Gen – Neuroplasticity - Association Network), que relacionan la Metilación del ADN y genes con factores estructurales y funcionales de la neuroplasticidad; y *EGDiNAN* (Epigenetic factor – Gen – Disease – Neuroplasticity – Association Network), que relacionan la Metilación del ADN, genes, enfermedades/patologías con factores estructurales y funcionales de la neuroplasticidad.

El proceso que se ha seguido es una particularidad del proceso general de minería de textos biomédicos explicado en el capítulo 4, y sintetizado en la siguiente imagen:



**Ilustración 10 Proceso particular "Factores epigenéticos de la neuroplasticidad"**

En primer lugar, se ha obtenido el conjunto de abstracts que forman el corpus principal a partir de la búsqueda en PubMed del término "neuroplasticity". Los parámetros de la búsqueda se muestran en la siguiente ilustración:

```

"neuronal plasticity"[MeSH Terms]
OR ("neuronal"[All Fields] AND
"plasticity"[All Fields]) OR
"neuronal plasticity"[All Fields]
OR "neuroplasticity"[All Fields]
  
```

**Ilustración 11 Parámetros de búsqueda para obtener el corpus principal**

En segundo lugar, se crean siete corpus secundarios de todas las categorías epigenéticas, utilizando las funciones *searchabsL* y *combineabs* (Ilustración 12 e Ilustración 13):

```

# DNA methylation
dna_methyl_abs <- searchabsL(abs_neuroplasticity,
                             include = "DNA methylation")
# Buscar DNA restringido a methylation
dna_methyl_restricted_abs <- searchabsL(abs_neuroplasticity,
                                         include = "DNA",
                                         restrict = "methylation")

# Combinar abstracts de DNA methylation
dna_methyl_abs <- combineabs(dna_methyl_abs,
                             dna_methyl_restricted_abs)

```

**Ilustración 12** Ejemplo de aplicación de searchAbs y combineAbs para metilación del ADN

```

# Histone acetylation
histone_acetyl_abs <- searchabsL(abs_neuroplasticity,
                                 include = "Histone",
                                 restrict = "acetylation"
)

# Combinar abstracts de Histone acetylation
histone_methyl_abs <- combineabs(histone_modif_abs,
                                 histone_acetyl_abs)

```

**Ilustración 13** Ejemplo de aplicación de searchAbs y combineAbs para acetilación de histonas

Por cada grupo de abstracts de la fase anterior se han extraído los términos, genes y enfermedades identificados por las funciones *word\_atomizations*, *gene\_atomization* y *pubtator\_function*:

```

# DNA Methyl
# Términos
words_dna_methyl <- word_atomizations(dna_methyl_abs)
# Genes
gene_dna_methyl <- gene_atomization(dna_methyl_abs)
# Enfermedades
pmids_dna_methyl_abs <- dna_methyl_abs@PMID
diseases_dna_methyl <- pubtator_function(pmids_dna_methyl_abs)
diseases_dna_methyl <- diseases_dna_methyl$Diseases

```

**Ilustración 14** Código fuente para la extracción de términos, genes y enfermedades

Posteriormente se calculan las matrices de terminos documento (TDM) y el Espacio de Latencia Semántica (LSA). Se han calculado dos matrices de términos documento, una para estudiar los genes y los abstracts asociados, y otra, para estudiar los genes, enfermedades/ patologías y abstracts .

```
# Crear tdm de relación de DNA methylation y neuroplasticidad (genes)
tdm_dna_methyl_plast <- tdm_for_lsa(abs_neuroplasticity,
                                   dna_methyl_plast)

# Combinar genes implicados en la neuroplasticidad, ligados a
# factores epigenéticos, y categorías estructurales y
# funcionales de la neuroplasticidad. Junto con enfermedades/patologías
# identificadas en el subconjunto de abstracts de metilación del ADN
tdm_dna_methyl_plast_diseases <- tdm_for_lsa(abs_neuroplasticity,
                                             dna_methyl_plast_diseases)
```

**Ilustración 15 Código fuente para calcular las matrices de términos documento**

A partir de la matriz de términos-documento se obtiene el espacio de latencia semántica y se aplica la similitud del coseno, con un valor umbral del 0.8:

```
# EGDINAN
lsaspace=lsa(tdm_dna_methyl_plast_diseases, dims=dimcalc_share());

newmatrix=as.textmatrix(lsaspace)

dna_methyl_plast_diseases_associated_words=
  lapply(dna_methyl_plast_diseases,
        function(x){
          associate(newmatrix,
                  x,
                  measure="cosine",
                  threshold="0.8")})

names(dna_methyl_plast_diseases_associated_words)=dna_methyl_plast_diseases
dna_methyl_plast_diseases_associated_words[58:80]

cos_sim_calc(newmatrix) #cosimdata.txt to cytoscape
```

**Ilustración 16 Código fuente para calcular el espacio de latencia semántica y el grado de similitud**

A continuación se calcula la topología de las redes de asociación. La estructura topológica de las redes permite observar un resumen de la cohesión de la red, esto es, el grado de asociación entre los términos de una red asociados a una categoría de la neuroplasticidad.

Para la creación de la topología de las redes de asociación se ha hecho uso de Cytoscape, cargando los resultados obtenidos previamente mediante la función *cos\_sim\_calc* en R.

La configuración aplicada a Cytoscape es la siguiente:

- El color de los nodos se ha vinculado a su importancia dentro de la red, esto es, el número de aristas de cada nodo. Cuanto mayor es su número, con respecto a su red, mayor relevancia del término. El rango de valores es relativo a cada red (ver Ilustración 17), y los colores elegidos en valor hexadecimal son: 9BFF9B (verde) para los nodos de menor grado y FF8080 (rojo) para los de mayor, en transición continua de un color a otro pasando por el color FFF206 (amarillo).

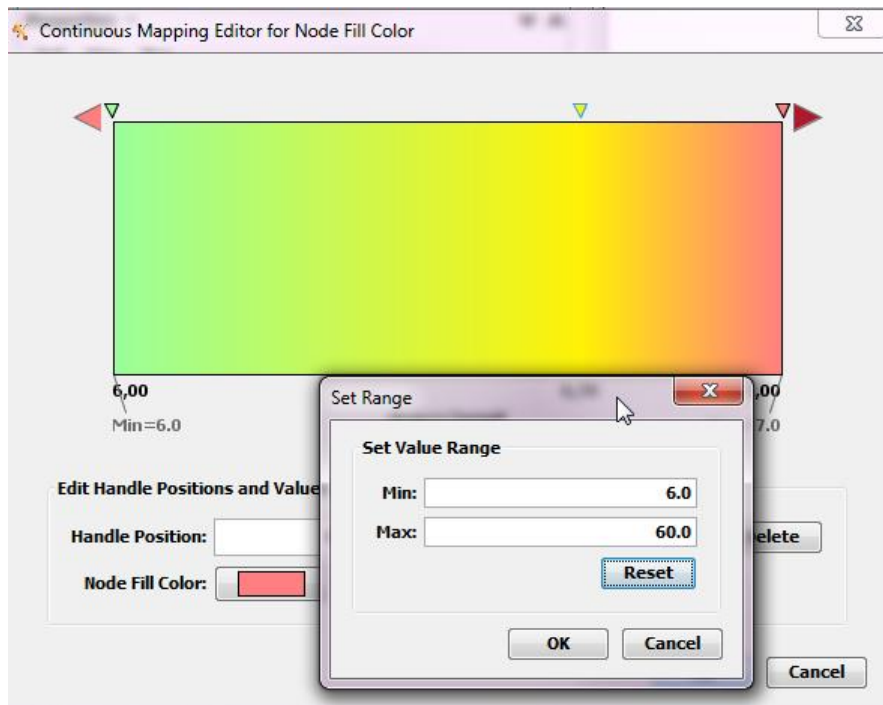


Ilustración 17 Ejemplo de configuración del color de los nodos de una red en Cytoscape

- El color de las aristas así como como su grosor van del rango 0.8 al 1, que es el grado de asociación entre nodos aplicado a todas las redes, y que representa la similitud del coseno entre dos términos.
- La disposición de la red elegida es “Degree Sorted Circle Layout”, que dispone los nodos de manera circular ordenados de mayor a menor relevancia en la red.

Para obtener el coeficiente de clusterización se ha utilizado componente NetworkAnalyzer de CytoScape (Su *et al.*, 2014):

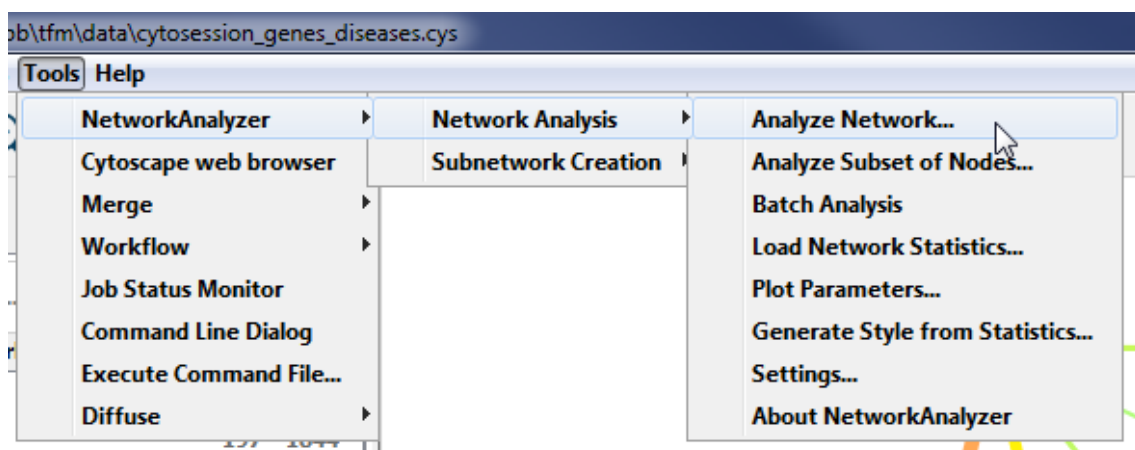


Ilustración 18 NetworkAnalyzer de CytoScape

Finalmente, se han calculado las pruebas de evidencia para mostrar las ocurrencias explícitas en los abstracts de la bibliografía científica sobre la que se ha aplicado todo el análisis, usando la función *contextSearch*.

## 6. Resultados

Sobre un corpus primario formado por 50215 abstracts, y 7 corpus secundarios generados a partir de las categorías epigenéticas, se han obtenido los datos recogidos en los siguientes subapartados:

### 6.1. Corpus secundario

Factor epigenético	Nº de abstracts
Histone acetylation	229
DNA methylation	211
Histone methylation	151
Histone phosphorylation	96
Histone ubiquination	72
Histone sumoylation	69
mRNA	51

Tabla 1 Número de abstracts por factor epigenético

El mayor número de abstracts está concentrado en las categorías de Acetilación de Histonas (229), Metilación del ADN (211) y la Metilación de histonas (151), de mayor a menor respectivamente.

### 6.2. Términos y genes

Por cada grupo de abstracts del apartado anterior se calculan los términos, genes y enfermedades más frecuentes.

#### 6.2.1. Metilación del ADN

	words <fctr>	Freq <int>
1994	dna	476
3496	methylation	441
2204	epigenetic	301
2342	expression	270
2549	gene	255
3456	memory	241
4136	plasticity	233
1242	brain	206
3767	neuronal	199
1401	changes	182

Tabla 2 Diez términos más frecuentes para "DNA methylation"

Después de los términos propios que definen la categoría, los términos más frecuentes tienen relación con la expresión de genes, la epigenética en sí, el proceso cognitivo de la memoria y cambios neuronales y plasticidad.

Gene_symbol	Genes	Freq
BDNF	brain-derived neurotrophic factor	36
CA1	carbonic anhydrase I	14

<b>DNMT1</b>	DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 1	10
<b>RELN</b>	Reelin	9
<b>DNMT3A</b>	DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3 alpha	8
<b>HDAC2</b>	histone deacetylase 2	8
<b>SSTR4</b>	somatostatin receptor 4	7
<b>BRCA1</b>	breast cancer 1, early onset	6
<b>FMR1</b>	fragile X mental retardation 1	6
<b>SIN3A</b>	SIN3 transcription regulator homolog A (yeast)	6

Tabla 3 Diez genes más frecuentes para "DNA methylation"

El gen más frecuente es el que codifica el Factor neurotrófico derivado del cerebro, con 36 repeticiones; cerrando la lista de los diez el gen SIN3A que codifica la proteína con hélices emparejadas anfipáticas.

### 6.2.2. Metilación de Histonas

	<b>words</b> <fctr>	<b>Freq</b> <int>
1258	histone	144
968	epigenetic	119
1149	gene	104
1048	expression	88
1671	modifications	82
1976	plasticity	78
466	brain	73
856	dna	73
1610	mechanisms	71
1628	memory	63

Tabla 4 Diez términos más frecuentes para "Histone methylation"

Después del término incluido en la definición de la categoría, los que le siguen están relacionados con la memoria, plasticidad, adn, epigenetica y expresión génica.

<b>Gene_symbol</b>	<b>Genes</b>	<b>Freq</b>
<b>HDAC2</b>	histone deacetylase 2	56
<b>BDNF</b>	brain-derived neurotrophic factor	32
<b>HDAC1</b>	histone deacetylase 1	16
<b>CA1</b>	carbonic anhydrase I	12
<b>HDAC6</b>	histone deacetylase 6	12
<b>HDAC4</b>	histone deacetylase 4	10
<b>REST</b>	RE1-silencing transcription factor	10
<b>SIRT2</b>	sirtuin 2	9
<b>BRD4</b>	bromodomain containing 4	8
<b>HDAC3</b>	histone deacetylase 3	8

Tabla 5 Diez genes más frecuentes para "Histone methylation"

El gen más frecuente, con 56 repeticiones, es el que codifica la enzima histona deacetilasa 2, cerrando la lista el gen HDAC3, que codifica la enzima histona deacetilasa 3.

### 6.2.3. Acetilación de Histonas

	<b>words</b> <fctr>	<b>Freq</b> <int>
2357	histone	465
583	acetylation	327
2989	memory	281
2003	expression	231
3636	plasticity	219
1888	epigenetic	204
2175	gene	200
4483	synaptic	164
3264	neuronal	158
1037	brain	155

**Tabla 6 Diez términos más frecuentes para “Histone acetylation”**

Seguidamente a los términos que definen la categoría, les siguen en frecuencia palabras que tienen relación con el proceso cognitivo de la memoria, la plasticidad, epigenética, sinapsis neuronal y el cerebro en general.

Cabe mencionar, que es en esta categoría de modificación de histonas, donde la frecuencia del término “histone” es mayor.

<b>Gene_symbol</b>	<b>Genes</b>	<b>Freq</b>
HDAC2	histone deacetylase 2	56
BDNF	brain-derived neurotrophic factor	25
HDAC1	histone deacetylase 1	16
CA1	carbonic anhydrase I	12
HDAC6	histone deacetylase 6	12
HDAC4	histone deacetylase 4	10
SIRT2	sirtuin 2	9
BRD4	bromodomain containing 4	8
HDAC3	histone deacetylase 3	8
REST	RE1-silencing transcription factor	8

**Tabla 7 Diez genes más frecuentes para "Histone acetylation"**

Al igual que para la metilación de histonas, el gen más frecuente es HDAC2, con la misma frecuencia de 56, cerrando la lista el gen REST que codifica el factor silenciador neuronal restrictivo, con 8 repeticiones.



#### 6.2.4. Ubiquitinación de Histonas

<b>words</b> <fctr>	<b>Freq</b> <int>
histone	148
epigenetic	119
gene	110
expression	92
modifications	83
plasticity	81
brain	74
dna	73
mechanisms	71
memory	64

**Tabla 8 Diez términos más frecuentes para “Histone ubiquitination”**

El término de mayor frecuencia es “histone”, seguido de una lista de términos y frecuencias muy similar al conjunto formado por la metilación de histonas.

<b>Gene_symbol</b>	<b>Genes</b>	<b>Freq</b>
BDNF	brain-derived neurotrophic factor	18
HDAC2	histone deacetylase 2	9
CA1	carbonic anhydrase I	7
CP	ceruloplasmin (ferroxidase)	3
CLOCK	clock circadian regulator	2
REST	RE1-silencing transcription factor	2
SIRT1	sirtuin 1	2
ATRX	alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked	1
CA3	carbonic anhydrase III, muscle specific	1
COMT	catechol-O-methyltransferase	1

**Tabla 9 Diez genes más frecuentes para "Histone ubiquitination"**

El gen más frecuentes es el BDNF, y la lista la cierran los genes ATRX, codificante de la proteína del mismo nombre (Talasemia alfa-déficit intelectual ligado al X); CA3, codificante la enzima anhidrasa carbónica 3; y COMT, codificante de la enzima Catecol-O-metiltransferasa.

### 6.2.5. Fosforilación de Histonas

<b>words</b> <fctr>	<b>Freq</b> <int>
histone	174
epigenetic	144
gene	142
expression	119
plasticity	103
modifications	100
mechanisms	92
brain	89
neuronal	85
chromatin	84

**Tabla 10 Diez términos más frecuentes para “Histone phosphorylation”**

Con frecuencias similares a las categorías de modificación de histonas predecesoras (a excepción de la acetilación de histonas), en esta ocasión aparece el término “cromatina” con una frecuencia de 84 cerrando la lista.

<b>Gene_symbol</b>	<b>Genes</b>	<b>Freq</b>
BDNF	brain-derived neurotrophic factor	21
HDAC2	histone deacetylase 2	9
CA1	carbonic anhydrase I	7
HDAC6	histone deacetylase 6	5
FGFR1	fibroblast growth factor receptor 1	4
REST	RE1-silencing transcription factor	4
CP	ceruloplasmin (ferroxidase)	3
SIRT1	sirtuin 1	3
CLOCK	clock circadian regulator	2
CS	citrate synthase	2

**Tabla 11 Diez genes más frecuentes para "Histone phosphorylation"**

El gen más frecuente es el BDNF con una frecuencia de 21, cerrando la lista los genes CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput), codificante del factor de transcripción del mismo nombre (Regulador del reloj circadiano); y el gen CS, codificante de la enzima citrato sintasa.

### 6.2.6. Sumoilación de Histonas

<b>words</b> <fctr>	<b>Freq</b> <int>
histone	145
epigenetic	119
gene	106
expression	89
modifications	83
plasticity	80
brain	73
dna	73
mechanisms	71
memory	63

**Tabla 12 Diez términos más frecuentes para “Histone sumoylation”**

El término más frecuente vuelve a ser “histone”, cerrando la lista “memory”, definiendo así un conjunto de frecuencias y términos muy similar al de la ubiquitinación.

<b>Gene_symbol</b>	<b>Genes</b>	<b>Freq</b>
BDNF	brain-derived neurotrophic factor	18
HDAC2	histone deacetylase 2	9
CA1	carbonic anhydrase I	7
CP	ceruloplasmin (ferroxidase)	3
CLOCK	clock circadian regulator	2
REST	RE1-silencing transcription factor	2
SIRT1	sirtuin 1	2
ATRX	alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked	1
CA3	carbonic anhydrase III, muscle specific	1
COMT	catechol-O-methyltransferase	1

**Tabla 13 Diez genes más frecuentes para "Histone sumoylation"**

Cabe destacar que el conjunto de genes y sus frecuencias, en este caso, es idéntico a la categoría de ubiquitinación.

### 6.2.7. mRNA

<b>words</b> <fctr>	<b>Freq</b> <int>
expression	88
gene	77
epigenetic	63
mrna	59
neuronal	53
protein	50
de	46
plasticity	44
were	41
bdnf	39

**Tabla 14 Diez términos más frecuentes para “mRNA”**

En primer lugar aparece el término “expression” con una frecuencia de 88, cerrando la lista “bdnf” con un valor de 39. Como se puede ver en la Tabla 14, aparecen los términos “de” y “were”, pudiendo apuntar éstos a un incorrecto procesamiento de las *stop words*, por parte del paquete software utilizado.

Gene_symbol	Genes	Freq
BDNF	brain-derived neurotrophic factor	32
HDAC2	histone deacetylase 2	6
PHF8	PHD finger protein 8	4
RELN	reelin	4
CA1	carbonic anhydrase I	3
F2	coagulation factor II (thrombin)	3
FMR1	fragile X mental retardation 1	3
TESC	tescalcin	3
ACE2	angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 2	2
HR	hair growth associated	2

**Tabla 15 Diez genes más frecuentes para "mRNA"**

El gen más frecuente es el BDNF con una frecuencia de 32, cerrando la lista los genes ACE2, codificante de la enzima convertidora de angiotensina 2; y el gen HR codificante de la proteína *Sin Pelo* (Hairless), con frecuencias de 2.

### **6.3. Cálculo de la matriz de términos-documento y resultados combinados**

A partir de las categorías de neuroplasticidad estructural y funcional propuestas en las taxonomías, se crea la matriz de términos-documento combinando todos los genes y enfermedades identificados con cada una de las categorías epigenéticas.

De este modo se asientan las bases para encontrar las relaciones entre Epigenética y Neuroplasticidad, utilizando Análisis de la Semántica Latente (lsa) y la Similitud del Coseno (cos\_sim\_calc).

Dada la magnitud de los resultados, el presente trabajo se ha acotado a la categoría epigenética “Metilación del ADN”. Por lo tanto, los resultados mostrados a continuación combinan todas las categorías de la neuroplasticidad de la taxonomía propuesta con la categoría epigenética mencionada.

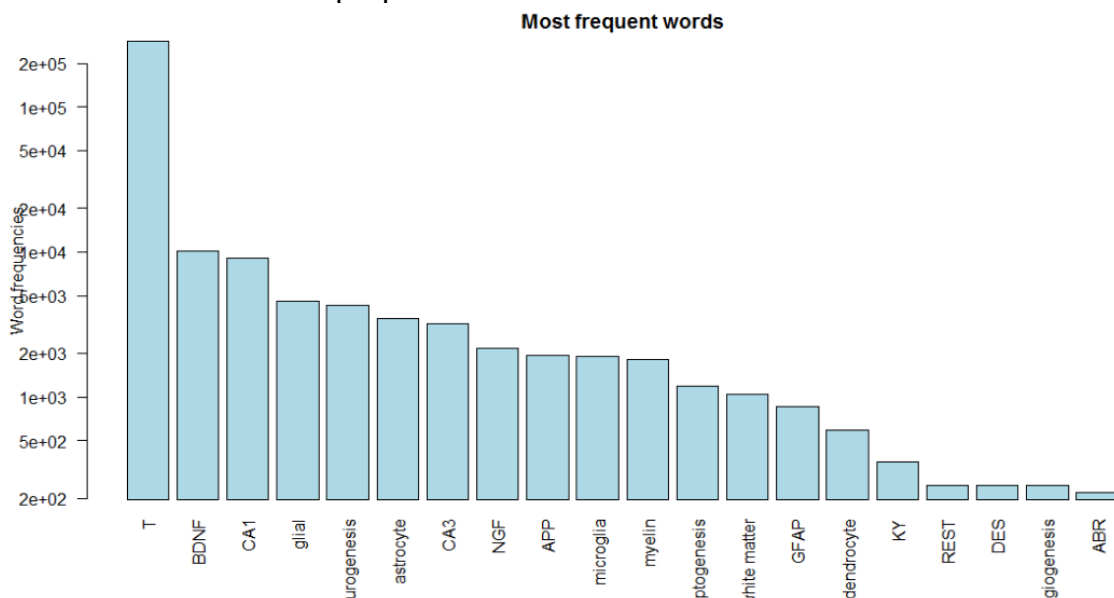
#### **6.3.1. Términos más frecuentes**

En primer lugar, se calculan los términos más frecuentes en el conjunto general de abstracts (Tabla 16), acotados éstos a los genes implicados en el factor epigenético “DNA methylation”, y categorías estructurales y funcionales de la neuroplasticidad.

word <fctr>	freq <dbl>
T	284865
BDNF	10077
CA1	9022
glial	4557
neurogenesis	4304
astrocyte	3499
CA3	3199
NGF	2152
APP	1922
microglia	1895

**Tabla 16** Diez términos más frecuentes del conjunto combinado de genes y categorías de la neuroplasticidad

A continuación se presenta un diagrama de barras que sintetiza el conjunto de palabras (tokens) de mayor frecuencia. Se utiliza escala logarítmica para reducir la diferencia de proporciones:

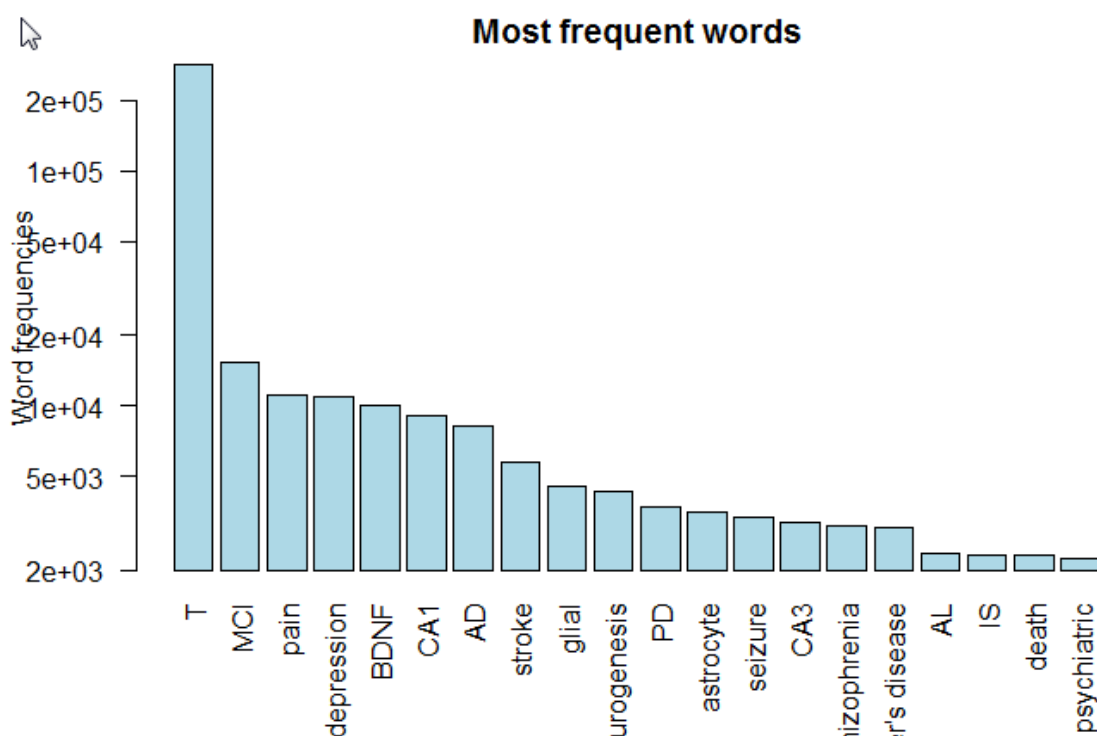


**Tabla 17** Diagrama de barras con los términos más frecuentes del conjunto combinado de genes y categorías de la neuroplasticidad

En segundo lugar, se procede del mismo modo pero incluyendo además el conjunto de enfermedades y patologías:

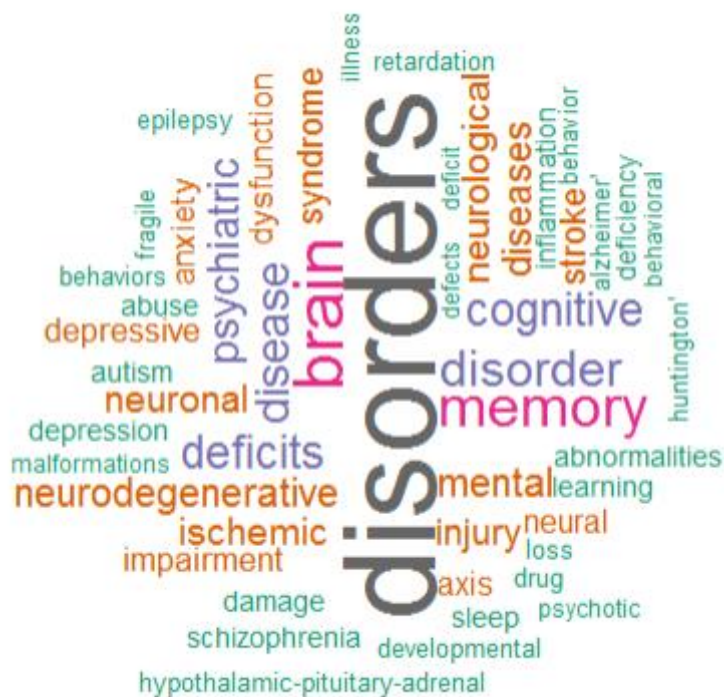
word <fctr>	freq <dbl>
T	284865
MCI	15266
pain	11170
depression	10941
BDNF	10077
CA1	9022
AD	8192
stroke	5754
glial	4557
neurogenesis	4304

**Tabla 18** Diez términos más frecuentes del conjunto combinado de genes, enfermedades/patologías y categorías de la neuroplasticidad



**Tabla 19** Diagrama de barras con los términos más frecuentes del conjunto combinado de genes, enfermedades/patologías y categorías de la neuroplasticidad

Finalmente, se hace un resumen de las enfermedades/patologías/trastornos más frecuentes ligados a factores epigenéticos de la neuroplasticidad:



**Tabla 20 Nube de palabras de resumen de enfermedades/patologías/trastornos**

En la siguiente tabla se muestran 75 patologías por encima de la media de las frecuencias (6).

Patología	Frecuencia
disorders	116
brain	53
memory	44
disorder	36
disease	34
cognitive	31
deficits	31
psychiatric	30
mental	25
diseases	24
neurodegenerative	24
neurological	23
neuronal	23
ischemic	22
injury	21
syndrome	21
stroke	20
depressive	19
dysfunction	19
impairment	19
anxiety	18
axis	17
neural	17

autism	13
inflammation	13
learning	13
abnormalities	12
abuse	12
damage	12
deficiency	12
depression	12
schizophrenia	12
sleep	12
drug	11
huntington'	11
loss	11
retardation	11
alzheimer'	10
behavior	10
behaviors	10
developmental	10
epilepsy	10
fragile	10
hypothalamic-pituitary-adrenal	10
behavioral	9
defects	9
deficit	9
illness	9
malformations	9
acute	8
glioblastoma	8
health	8
hypoxia	8
peripheral	8
psychotic	8
stress	8
tumors	8
attenuated	7
cancer	7
decline	7
major	7
pain	7
parkinson'	7
(hpa)	6
anxiety-	6
degeneration	6
disability	6
embryonic	6
intellectual	6
network	6
neurodegeneration	6



protein	6
rett	6
rtt	6
voluntary	6

Tabla 21 Patologías con frecuencias por encima de la media

#### 6.4. Co-ocurrencia y grado de similitud

A continuación se presentan las co-ocurrencias y grado de similitud del coseno para con las redes de la categoría epigenética "Dna-methylation" junto con los genes y categorías de la neuroplasticidad asociados.

##### 6.4.1. Red EGDINAN "angiogenesis"

neurological deficits	0.828414902210826
ischemic stroke	0.824544393350636
Ischemic Stroke	0.814162936617522
stroke	0.81111657081495
HDAC2	0.803596806984592

Tabla 22 Co-ocurrencia y grado de similitud con "angiogenesis"

##### 6.4.2. Red EGDINAN "anisotropy"

DRD2	0.954058435876707
DES	0.922680752682121
language impairment	0.912918722329823
memory formation and impairment	0.90143609502705
AL	0.900743622229296
TET1	0.898204761081618
different strategy	0.895669431295432
ALS2	0.89466071738593
FMR1	0.892921695746934
T	0.892377290354437
Hyper- and Hypomethylation	0.891819028482304
ABR	0.891558830287988
cross modal	0.882656992528713
homologous area adaptation	0.879833794273024
compensatory masquerade	0.879833794273023
embryonic health	0.878413572873727
Neuroplasticity remodels	0.878409894064333
different degrees of sensory cortical remodeling	0.878409894064333
TACR3	0.878358346687457
sleep-related disorders	0.877671928552406
SIN3A	0.877437685011181
autism spectrum disorder	0.876424833951572
WT	0.875670137004967
antennal lobe	0.874057959796149
hypertensive	0.873611561355977
PTHS	0.870266151132574
fiber organization	0.869220308838136

axon sprouting	0.866051206208911
NAIP	0.862425461225922
aggression	0.861565411962683
Pitt-Hopkins syndrome	0.847346261743307
aging and neurodegeneration	0.846600419752013
TDG	0.843029314871175
trauma	0.843008852735962
MTR	0.842854071327229
Autism Spectrum Disorder	0.84125753216916
DM	0.836317102313091
neurological disorders	0.835214228397548
IS	0.823969515967548
white matter	0.817482169531165
grey matter	0.814514296450674
aggressive	0.812608081138772
theta burst stimulation	0.809521050561895

Tabla 23 Co-ocurrencia y grado de similitud con "anisotropy"

#### 6.4.3. Red EGDINAN "astrocyte"

GFAP	0.993431807279246
glial	0.987771414441845
oligodendrocyte	0.967190677987431
microglia	0.965689716293744
myelin	0.888586313035102
SP1	0.882087726062242

Tabla 24 Co-ocurrencia y grado de similitud con "astrocyte"

#### 6.4.4. Red EGDINAN "axon branching"

JAG1	0.938569517530756
BCL11A	0.938569517530756
mental illnesses	0.881173222217983
anxiety	0.867546051584766
mental disorder	0.861469354067673
psychiatric	0.847813469858868
SIRT1	0.840005939010114
neuronal networks	0.837728041656531
psychiatric disorders	0.809496672426437
TDG	0.803271535623899
aggressive	0.800190570035638

Tabla 25 Co-ocurrencia y grado de similitud con "axon branching"

#### 6.4.5. Red EGDINAN "axon diameter"

SSTR4	0.961474139503474
inherited epigenetic modification	0.95840090043688
ADAM17	0.95771022167051
ACE2	0.948639064722092

KY	0.898070729763569
Alzheimer's Disease	0.884876627433638
cognitive impairment	0.884800408235563
GSK3B	0.869261156977221
HTR2A	0.868768483047545
memory loss	0.867519428569142
AD	0.862268362742858
dementia	0.85797704115164
cognitive decline	0.84455407815788
MAPT	0.83428513463151
Brain Diseases	0.82638088181481
neurodegeneration	0.821963158449044
memory dysfunction	0.815842262897493

Tabla 26 Co-ocurrencia y grado de similitud con "axon diameter"

#### 6.4.6. Red EGDINAN "axon sprouting"

DES	0.919036911268037
trauma	0.909739045729646
WT	0.904922130948025
T	0.899704781113369
language impairment	0.889726974293217
AL	0.867011479955357
anisotropy	0.866051206208911
neurological disorders	0.863951849306642
white matter	0.862499912399553
aggressive	0.85030162114592
neuronal excitability	0.848124557057048
IS	0.845334339078932
neuronal networks	0.83862404045917
fiber organization	0.833842621584081
necrosis	0.832276695089393
SIN3A	0.831047355490864
amnesia	0.82962869342867
NAIP	0.824585564009468
ALS2	0.821672266082751
autism spectrum disorder	0.82018778990483
aggressive behavior	0.818941420651488
FMR1	0.817806152272124
different strategy	0.817551735384634
TET1	0.816121650793769
Pitt-Hopkins syndrome	0.814144001448483
memory formation and impairment	0.813290879154762
DM	0.811503783401123
homologous area adaptation	0.810362658663853
compensatory masquerade	0.810362658663853
ABR	0.808379471924288
sleep-related disorders	0.807387157770284

cross modal	0.807235123610767
embryonic health	0.806951976355267
Neuroplasticity remodels	0.806946324241842
different degrees of sensory cortical remodeling	0.806946324241842
TACR3	0.806867141658355
amnesic	0.80426151885443
PTHS	0.8029260007634

Tabla 27 Co-ocurrencia y grado de similitud con "axon sprouting"

#### 6.4.7. Red EGDINAN "dendritic branching"

sleep deprivation	0.898657211775834
IS	0.894988124478608
aggressive behavior	0.890836632427059
aggressive	0.881795943514023
neurobehavioral abnormalities	0.868117077017945
neurobehavioral deficits	0.867342105241558
WT	0.864883778633648
T	0.859191453307554
amnesic	0.849643591518393
DM	0.839471552164628
aggression	0.839362280145587
trauma	0.838222262980527
cognitive dysfunction	0.830114825925914
neurological disorders	0.821502472462438
behavioral abnormalities	0.820154518186825
sleep loss	0.817232339444502
AL	0.815497113834737
neuronal excitability	0.814242595564988
synaptogenesis	0.812312317775098
amnesia	0.805083198051074
memory disorders	0.804990879694464

Tabla 28 Co-ocurrencia y grado de similitud con "dendritic branching"

#### 6.4.8. Red EGDINAN "fiber organization"

sleep-related disorders	0.992026588006625
PTHS	0.991444569300043
homologous area adaptation	0.990857358814449
compensatory masquerade	0.990857358814449
embryonic health	0.990586014815473
Neuroplasticity remodels	0.990584812767944
different degrees of sensory cortical remodeling	0.990584812767944
TACR3	0.990567955089112
cross modal	0.990064181924135
Pitt-Hopkins syndrome	0.987206542198435
different strategy	0.985272197890334
TET1	0.984635499078065

ALS2	0.984306485568335
memory formation and impairment	0.982649656875664
NAIP	0.974637236899282
FMR1	0.964387296935238
SIN3A	0.962300078009081
ABR	0.95388254531923
TDG	0.938214456003333
autism spectrum disorder	0.937697529172439
antennal lobe	0.928847551995779
packing density	0.905831293220876
T	0.902799584007895
Hyper- and Hypomethylation	0.887663597008833
amnesia	0.884769251874103
WT	0.882439966759823
MTR	0.875680045722602
aggressive behavior	0.870627318795327
Autism Spectrum Disorder	0.87004591570308
anisotropy	0.869220308838136
theta burst stimulation	0.855687017477316
neurobehavioral abnormalities	0.846829981796587
amnesic	0.841563422134326
axon sprouting	0.833842621584081
DES	0.831484434936905
aggressive	0.826871864848847
trauma	0.823190595949962
TBS	0.800596622049694
sleep deprivation	0.800369309552424

Tabla 29 Co-ocurrencia y grado de similitud con "fiber organization"

#### 6.4.9. Red EGDINAN "glial"

GFAP	0.997812207365717
microglia	0.992253788259718
astrocyte	0.987771414441845
oligodendrocyte	0.987711762583231
myelin	0.921952541026389
SP1	0.878085861424597

Tabla 30 Co-ocurrencia y grado de similitud con "glial"

#### 6.4.10. Red EGDINAN "microglia"

glial	0.992253788259718
GFAP	0.985956915193236
oligodendrocyte	0.982241857329284
astrocyte	0.965689716293744
myelin	0.921620894138055
SP1	0.839704162668891

Tabla 31 Co-ocurrencia y grado de similitud con "microglia"

6.4.11. Red EGDINAN “myelin”

oligodendrocyte	0.962887396240532
SP1	0.922251724647832
glial	0.921952541026389
microglia	0.921620894138055
GFAP	0.914871456050973
astrocyte	0.888586313035102
FASD	0.820264175039644

Tabla 32 Co-ocurrencia y grado de similitud con "myelin"

6.4.12. Red EGDINAN “neurogenesis”

GNMT	0.983520904726014
neurogenesis impairment	0.949708804429485
DNMT3A	0.877583256885378
cognitive-emotional functions	0.87123433296995
Amyotrophic Lateral Sclerosis	0.869409176926614
early life stress	0.857390428437793

Tabla 33 Co-ocurrencia y grado de similitud con "neurogenesis"

6.4.13. Red EGDINAN “oligodendrocyte”

glial	0.987711762583231
GFAP	0.983959863234609
microglia	0.982241857329284
astrocyte	0.967190677987431
myelin	0.962887396240532
SP1	0.902606960202795
FASD	0.833028848618338

Tabla 34 Co-ocurrencia y grado de similitud con "oligodendrocyte"

6.4.14. Red EGDINAN “packing density”

Pitt-Hopkins syndrome	0.94691796442976
amnesia	0.944311949379158
fiber organization	0.905831293220876
PTHS	0.898787201315021
aggressive behavior	0.894523912449488
sleep deprivation	0.89033477395037
WT	0.886485020670641
autism spectrum disorder	0.885449999633162
sleep loss	0.878449338630669
T	0.874854049653586
amnesic	0.868204895702119
behavioral abnormalities	0.867586367835206
neurobehavioral deficits	0.855980415583321

FMR1	0.853180661531161
memory formation and impairment	0.85252129732661
sleep-related disorders	0.852395660887564
cross modal	0.852063632493835
TET1	0.850585720504973
neurobehavioral abnormalities	0.849812119285982
embryonic health	0.847011312523454
Neuroplasticity remodels	0.847006845798792
different degrees of sensory cortical remodeling	0.847006845798792
homologous area adaptation	0.846957469087052
compensatory masquerade	0.846957469087052
TACR3	0.846944262822781
different strategy	0.843919997333747
ALS2	0.84224444041423
NAIP	0.838208520481842
antennal lobe	0.833630917029422
SIN3A	0.830817496033297
ABR	0.81317108698083
aggressive	0.810090113621639
MTR	0.808113747652617

Tabla 35 Co-ocurrencia y grado de similitud con "packing density"

6.4.15. Red EGDINAN "synaptogenesis"

necrosis	0.931210807504883
trauma	0.930772934090562
brain disorders	0.925092436720483
neurological disorders	0.910132600233506
WT	0.895313469166536
development delay	0.894890137213684
brain disease	0.893167147935675
neuronal networks	0.889408484527463
aggressive behavior	0.874641852632874
white matter	0.874574250303938
behavioral abnormalities	0.85977987145102
DM	0.85845476977956
IS	0.856978786358188
mental disorder	0.84044689333032
AL	0.839715351596703
brain diseases	0.835226344447157
amnesic	0.83451075057975
aggressive	0.829384191017368
REST	0.823867933706476
T	0.818275927770437
dendritic branching	0.812312317775098
overdose	0.81196358323297
Autism Spectrum Disorder	0.809291414024232
neurodegenerative diseases	0.805779643405738

Tabla 36 Co-ocurrencia y grado de similitud con "synaptogenesis"

6.4.16. Red EGDINAN “white matter”

necrosis	0.912695928753769
trauma	0.91032501273146
neuronal networks	0.889943940672185
neurological disorders	0.87967504451111
synaptogenesis	0.874574250303938
axon sprouting	0.862499912399553
WT	0.861372899490119
Autism Spectrum Disorder	0.850174017249718
AL	0.843437305355105
autism spectrum disorder	0.826114746868186
T	0.818600915348703
REST	0.818183233009913
anisotropy	0.817482169531165
grey matter	0.806835006333101
NAIP	0.806261097946886
aggressive behavior	0.80490530000766

Tabla 37 Co-ocurrencia y grado de similitud con "white matter"

6.4.17. Red EGDINAN “grey matter”

necrosis	0.92563213922625
use disorder	0.914896662668103
DPP10	0.895280810008581
trauma	0.892791520024077
aggressive	0.879039595012167
cancer	0.877431323604919
IS	0.874436092620347
AL	0.858540585877269
DES	0.856090167436111
T	0.84294922276585
WT	0.838488845134578
cancers	0.837732943311852
OPRM1	0.834598806876301
SIN3A	0.832646148589026
neuronal networks	0.821378096905428
orbitofrontal cortex	0.818271810344222
ABR	0.816264765169089
anisotropy	0.814514296450674
neurological disorders	0.813070043639057
white matter	0.806835006333101
autism spectrum disorder	0.805992742859148
RELN	0.803709411594055

Tabla 38 Co-ocurrencia y grado de similitud con "grey matter"

6.4.18. Red EGDINAN “compensatory masquerade”



homologous area adaptation	1.000000000000001
embryonic health	0.999851006041917
different degrees of sensory cortical remodeling	0.999850980149025
Neuroplasticity remodels	0.999850980149025
TACR3	0.999850596847358
sleep-related disorders	0.999711323879886
cross modal	0.999041765162552
different strategy	0.996754227599804
ALS2	0.995580306051395
TET1	0.995042002007336
memory formation and impairment	0.990871192023403
fiber organization	0.990857358814449
PTHS	0.988264624265445
NAIP	0.979562440334135
SIN3A	0.971293069128732
ABR	0.966758503184625
FMR1	0.966254093176011
Pitt-Hopkins syndrome	0.965132707364971
TDG	0.953044096518474
antennal lobe	0.932514285384149
autism spectrum disorder	0.929643695414875
Hyper- and Hypomethylation	0.897742477485065
Autism Spectrum Disorder	0.881960134921737
anisotropy	0.879833794273023
T	0.878209159793952
MTR	0.877361642797294
WT	0.849244275059264
theta burst stimulation	0.846994049873268
packing density	0.846957469087052
amnesia	0.831271163630117
TBS	0.828928031168383
DES	0.828030544373773
aggressive behavior	0.827408314703082
neurobehavioral abnormalities	0.811551468045821
axon sprouting	0.810362658663853
aggressive	0.805553416316562
trauma	0.804532327288856
amnesic	0.801797263874871

Tabla 39 Co-ocurrencia y grado de similitud con "compensatory masquerade"

6.4.19. Red EGDINAN "cross modal"

embryonic health	0.999226091153124
Neuroplasticity remodels	0.9992259145817
different degrees of sensory cortical remodeling	0.9992259145817
TACR3	0.999223420310653
homologous area adaptation	0.999041765162552
compensatory masquerade	0.999041765162552

sleep-related disorders	0.999011202240819
different strategy	0.998419031515222
TET1	0.997743826394858
ALS2	0.997367461876199
memory formation and impairment	0.994023346225124
PTHS	0.992380650524116
fiber organization	0.990064181924135
NAIP	0.982597228530604
SIN3A	0.973835051729588
FMR1	0.969307124622718
Pitt-Hopkins syndrome	0.96871105374593
ABR	0.967200586313581
TDG	0.952772502974968
antennal lobe	0.94559823724446
autism spectrum disorder	0.939633247303256
Hyper- and Hypomethylation	0.904965291467461
MTR	0.895602878945211
Autism Spectrum Disorder	0.888274585013407
anisotropy	0.882656992528713
T	0.881676141668287
WT	0.855543878288969
packing density	0.852063632493835
theta burst stimulation	0.838898904776469
aggressive behavior	0.838468168678062
DES	0.832173978947971
amnesia	0.82993546600665
TBS	0.816572078554299
aggressive	0.814308821597332
neurobehavioral abnormalities	0.813833575936308
trauma	0.811480296889791
axon sprouting	0.807235123610767
amnesic	0.805983044574259
DPP10	0.802570282021786

Tabla 40 Co-ocurrencia y grado de similitud con "cross modal"

6.4.20. Red EGDINAN "different strategy"

ALS2	0.999679400699273
TET1	0.999513941548574
cross modal	0.998419031515222
homologous area adaptation	0.996754227599804
compensatory masquerade	0.996754227599804
embryonic health	0.996666860393314
Neuroplasticity remodels	0.996666612330794
different degrees of sensory cortical remodeling	0.996666612330794
TACR3	0.99666311600675
sleep-related disorders	0.996035139103756
memory formation and impairment	0.995998792283524

PTHS	0.989282237896576
fiber organization	0.985272197890334
NAIP	0.98525999114187
SIN3A	0.973797900946919
FMR1	0.965058637385801
ABR	0.964145423723891
Pitt-Hopkins syndrome	0.96215324713242
antennal lobe	0.95276035578242
TDG	0.94509513450333
autism spectrum disorder	0.941667755606632
Hyper- and Hypomethylation	0.913776776223185
MTR	0.904499541460949
anisotropy	0.895669431295432
Autism Spectrum Disorder	0.894626108867356
T	0.880297327290567
WT	0.862076918943351
packing density	0.843919997333747
DES	0.840590288265498
aggressive behavior	0.83582383753407
trauma	0.824382587985546
theta burst stimulation	0.820902926691779
amnesia	0.820804999286334
axon sprouting	0.817551735384634
aggressive	0.815143607222705
neurobehavioral abnormalities	0.805646974810371
DPP10	0.804938963969221
AL	0.804798167214658
amnesic	0.800453006694278
TBS	0.800298880728536

Tabla 41 Co-ocurrencia y grado de similitud con "different strategy"

6.4.21. Red EGDINAN "homologous area adaptation"

compensatory masquerade	1.000000000000001
embryonic health	0.999851006041917
Neuroplasticity remodels	0.999850980149025
different degrees of sensory cortical remodeling	0.999850980149025
TACR3	0.999850596847358
sleep-related disorders	0.999711323879886
cross modal	0.999041765162552
different strategy	0.996754227599804
ALS2	0.995580306051395
TET1	0.995042002007336
memory formation and impairment	0.990871192023403
fiber organization	0.990857358814449
PTHS	0.988264624265445
NAIP	0.979562440334135
SIN3A	0.971293069128733

ABR	0.966758503184624
FMR1	0.966254093176011
Pitt-Hopkins syndrome	0.965132707364971
TDG	0.953044096518474
antennal lobe	0.932514285384149
autism spectrum disorder	0.929643695414875
Hyper- and Hypomethylation	0.897742477485065
Autism Spectrum Disorder	0.881960134921738
anisotropy	0.879833794273024
T	0.878209159793952
MTR	0.877361642797294
WT	0.849244275059265
theta burst stimulation	0.846994049873268
packing density	0.846957469087052
amnesia	0.831271163630117
TBS	0.828928031168384
DES	0.828030544373773
aggressive behavior	0.827408314703082
neurobehavioral abnormalities	0.811551468045821
axon sprouting	0.810362658663853
aggressive	0.805553416316562
trauma	0.804532327288856
amnesic	0.801797263874871

Tabla 42 Co-ocurrencia y grado de similitud con "homologous area adaptation"

#### 6.4.22. Red EGDINAN "map expansion"

Febrile Seizures	0.939847993049791
Seizure	0.919286893079599
seizure	0.916620485377495
UBE3A	0.906763520200673
febrile seizures	0.891515727783294
hyperthermia	0.808921819728919

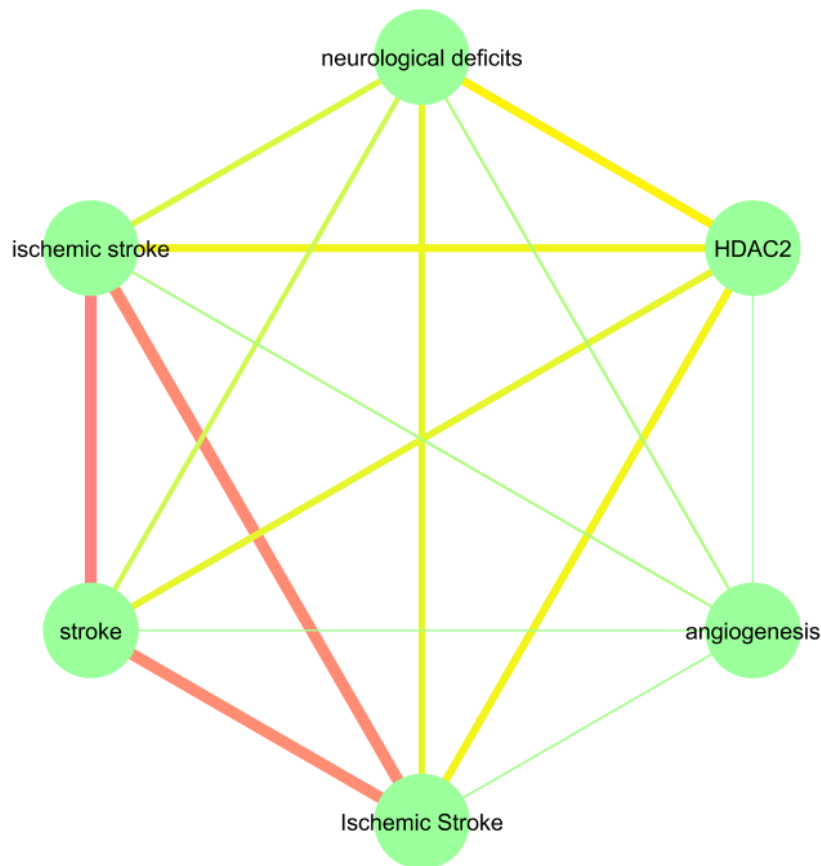
Tabla 43 Co-ocurrencia y grado de similitud con "map expansion"

### 6.5. Topología de las redes de asociación

Mediante el uso de Cytoscape, se han plasmado topológicamente, en forma de grafos, 22 redes de asociación para el factor epigenético de Metilación del ADN.

#### 6.5.1. Red EGDINAN "angiogenesis"

Todos los nodos son de grado 5, siendo las relaciones formadas por "ischemic stroke", "stroke" e "Ischemic Stroke" las de mayor similitud del coseno, seguida de la relación entre los nodos "HDAC2" y "neurological deficits" (ver Imagen 1). El coeficiente de clustering de la red es de 1.



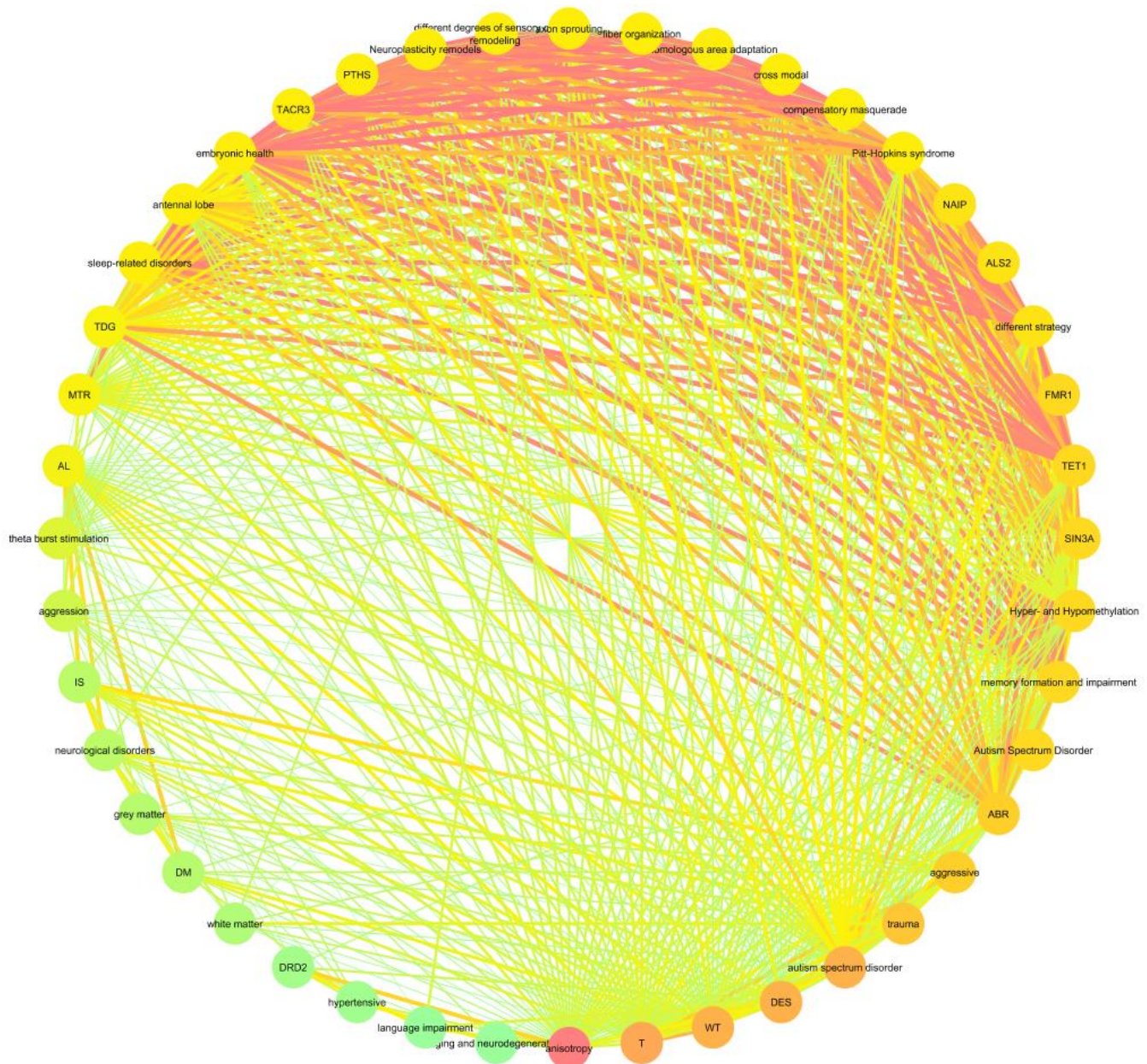
**Imagen 1 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "angiogenesis"**

### 6.5.2. Red EGDINAN "anisotropy"

El nodo de mayor grado es "anisotropy" con un valor de 43 aristas, seguido de los nodos "WT"(Wild Type), "DES" (diethylstilbesterol) y "autism spectrum disorder", con un valor de 38.

Las relaciones con mayor similitud del coseno, igual a 1, las conforman los nodos "homologous area adaptation" con "compensatory masquerade" y los nodos "neuroplasticity remodels" con "different degrees of sensory cortical remodeling".

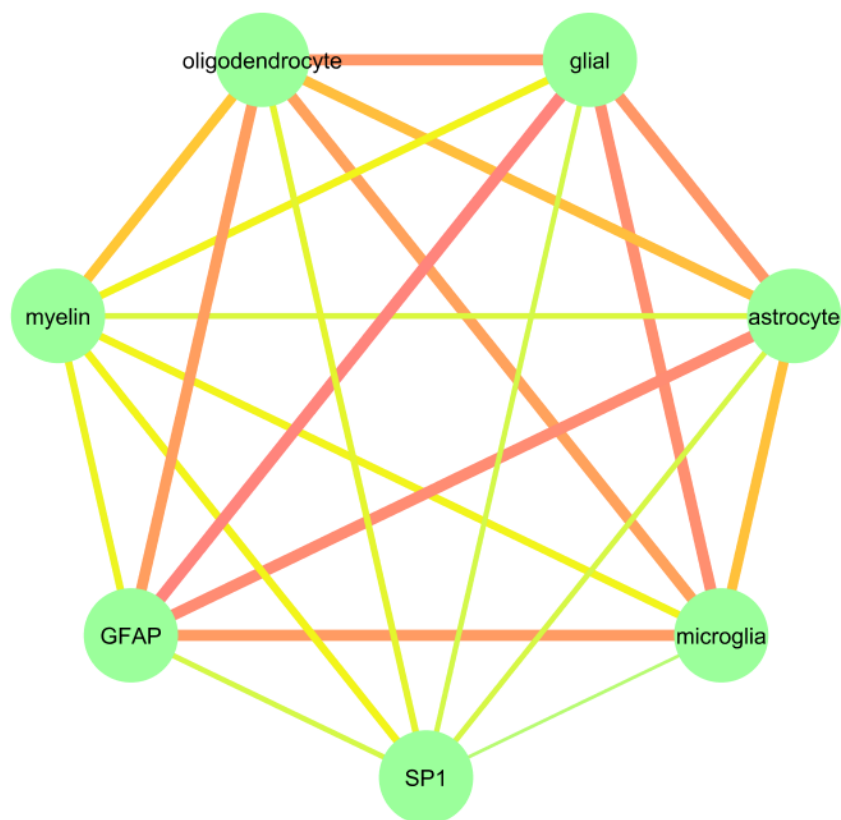
El coeficiente de clustering de la red es de 0.867.



**Imagen 2 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "anisotropy"**

### 6.5.3. Red EGDINAN "astrocyte"

Todos los nodos de la red son de grado 6. La relación de mayor similitud la conforman los nodos "GFAP" (Glial fibrillary acidic protein) y "glial", con un valor de 0.997. El coeficiente de clustering de la red es de 1.



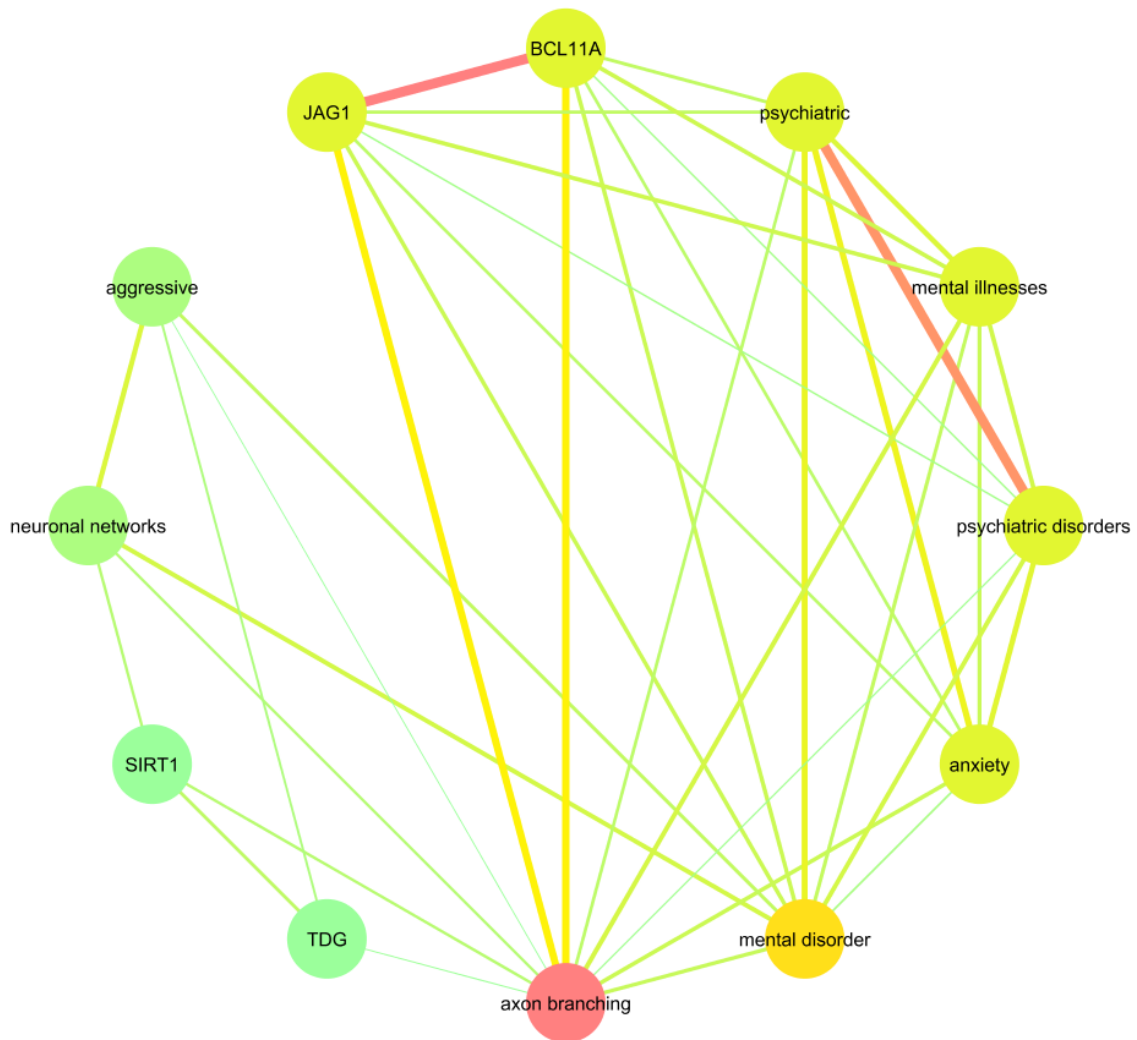
**Imagen 3 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "astrocyte"**

#### 6.5.4. Red EGDINAN "axon branching"

El nodo de mayor grado es "axon branching" con un valor de 11 aristas, seguido del nodo "mental disorder" con 9 y seis nodos de grado 7, que son: "psychyatric", "BCL11A", "mental illnesses", "psychiatric disorders", "JAG1" y "anxiety".

Las relaciones con mayor similitud se conforman entre los nodos "BCL11A" y "JAG1", con un valor de 1, seguido de "psychiatric disorders" y "psychiatric" de 0.988.

El coeficiente de clustering de la red es de 0.819.



**Imagen 4 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "axon branching"**

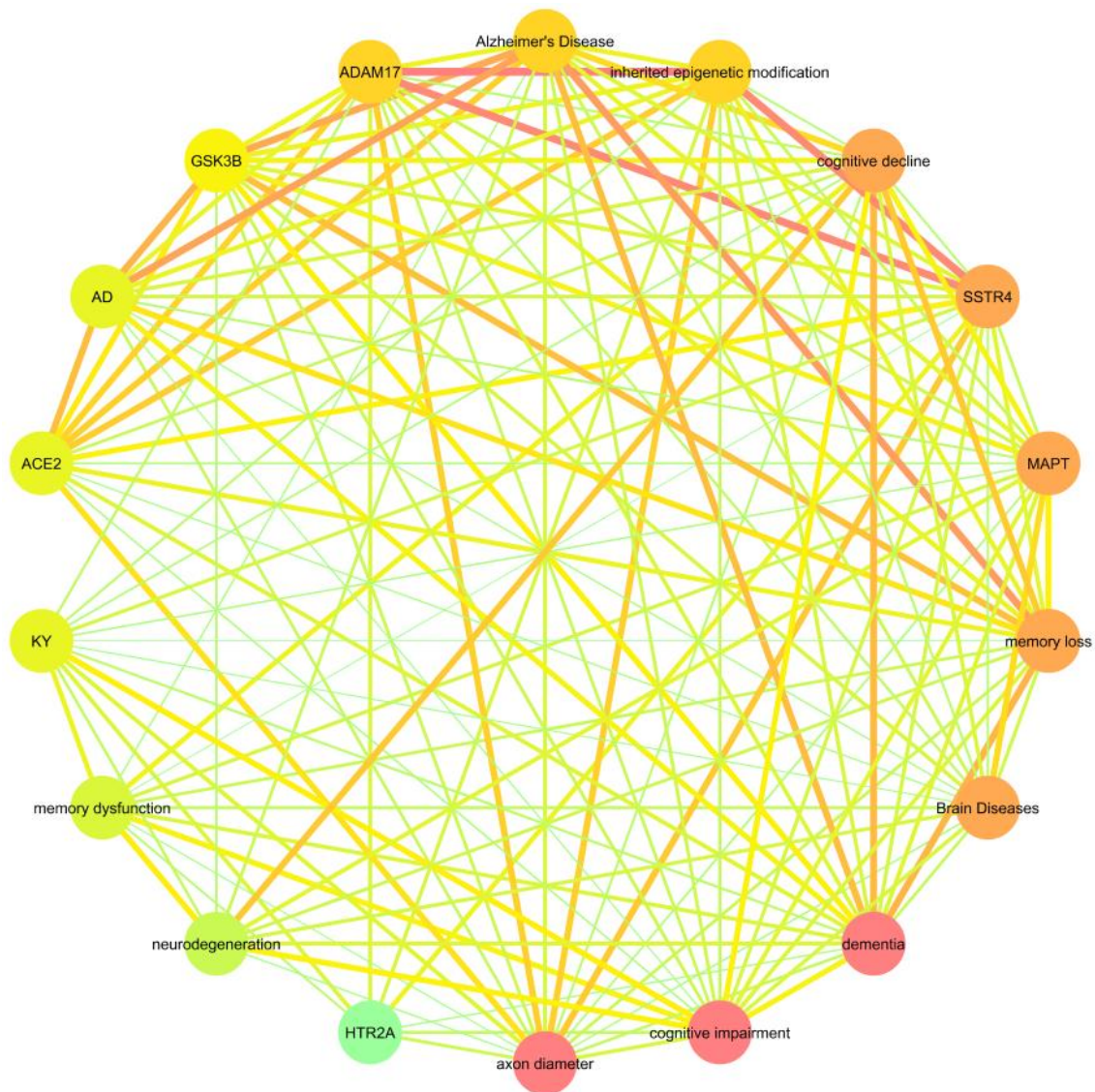
#### 6.5.5. Red EGDINAN "axon diameter"

Los nodos de mayor grado son "cognitive impairment", "axon diameter" y "dementia" con un valor de 17 aristas; En segundo lugar, con 16 aristas siguen los siguientes nodos: "memory loss", "Brain Diseases", "SSTR4", "cognitive decline" y "MAPT".

La relación de mayor similitud está formada por los nodos "ADAM17" e "inherited epigenetic modification", con un valor de 0.999; seguida de las relaciones del nodo "SSTR4" con "ADAM17" (0.994) y "SSTR4" con "inherited epigenetic modification" (0.993).

El coeficiente de clustering de la red es de 0.896.





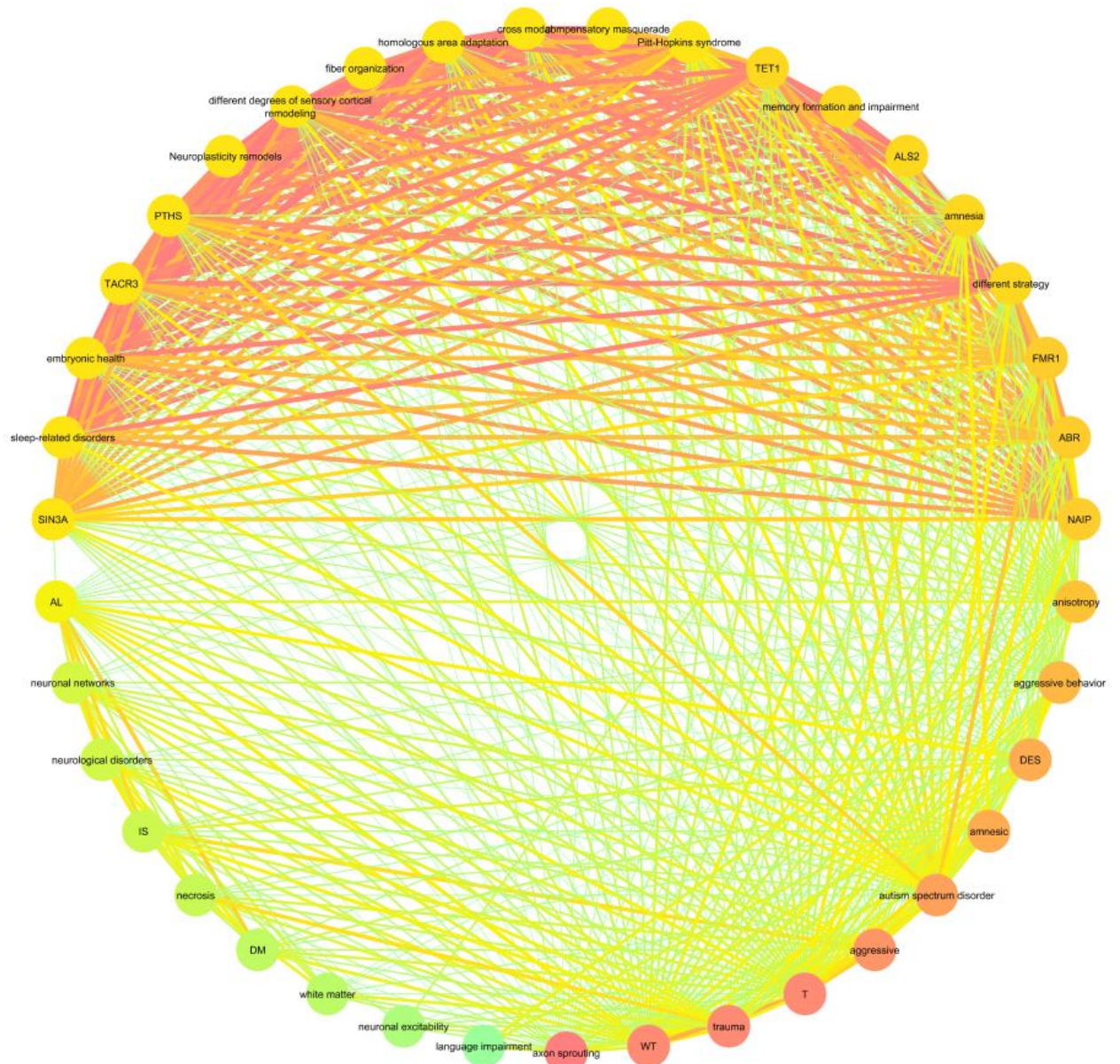
**Imagen 5 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "axon diameter"**

#### 6.5.6. Red EGDINAN "axon sprouting"

El nodo de mayor grado es "axon sprouting" con un valor de 38 aristas, seguido de los nodos "WT" y "trauma" con 37, y "aggressive" (36), "autism spectrum disorder" (35) y "amnesic" (34).

Las relaciones con mayor valor de similitud están conformadas por los nodos "homologous area adaptation" y "compensatory masquerade", con el máximo valor de 1; e igualmente la formada por los nodos "Neuroplasticity remodels" y "different degrees of sensory cortical remodeling", del mismo valor (1). Las siguientes redes con mayor valor de similitud son las conformadas por el nodo "embryonic health" para con el nodo "neuroplasticity remodels", y con "different degrees of sensory cortical remodeling", con un valor 0.9999999999.

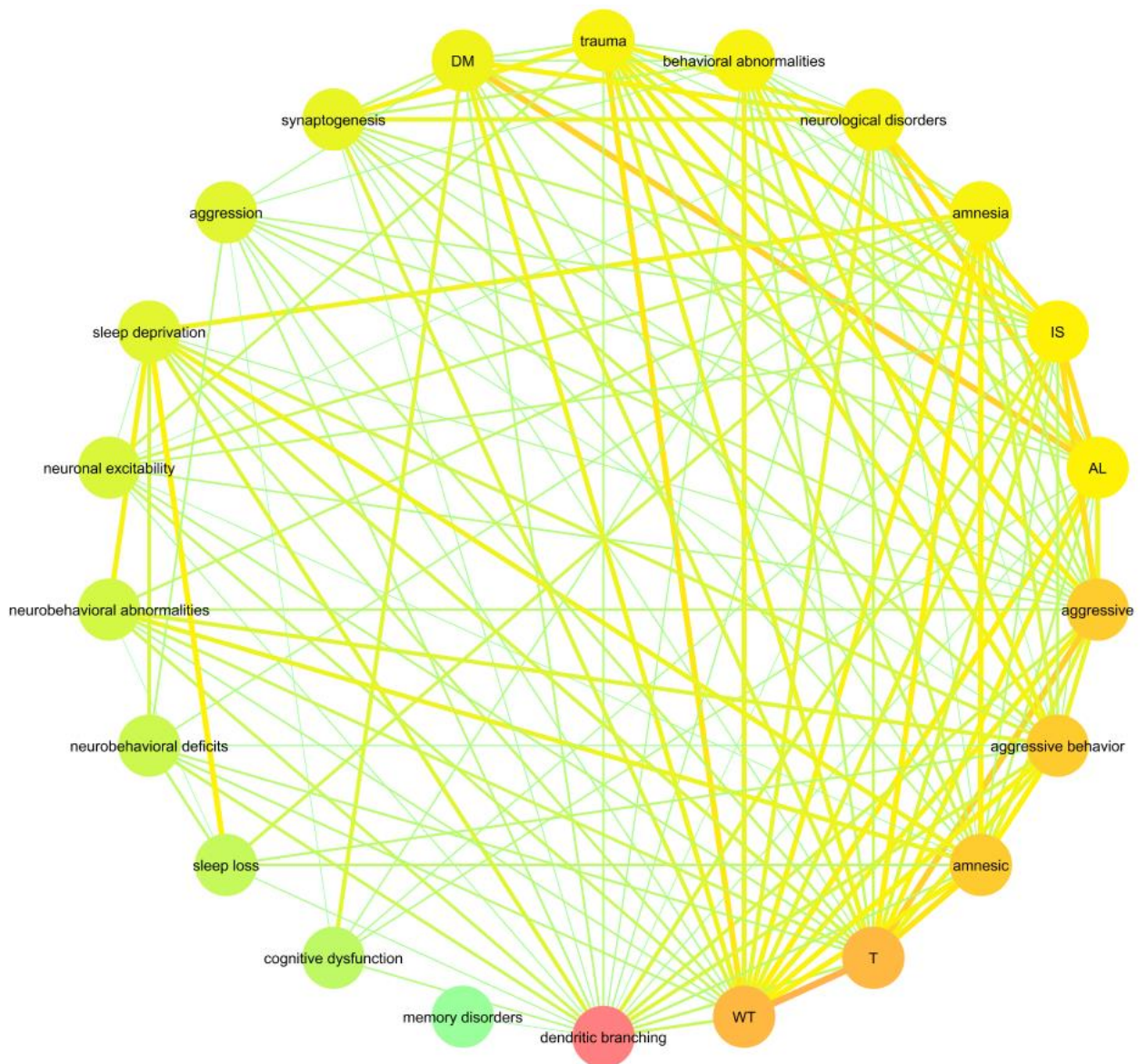
El coeficiente de clustering es de 0.895



**Tabla 44 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "axon sprouting"**

### 6.5.7. Red EGDINAN "dendritic branching"

El nodo de mayor grado es "dendritic branching" (21), seguido de los nodos "WT" (18), "aggressive" (17) "aggressive behavior" (17), y "amnesic" (17). La relación con mayor valor de similitud es la formada por los nodos "DM" y "AL" (0.955), "IS" con "AL" (0.949) y "neurological disorders" con "AL" (0.949). El coeficiente de clustering es de 0.776.



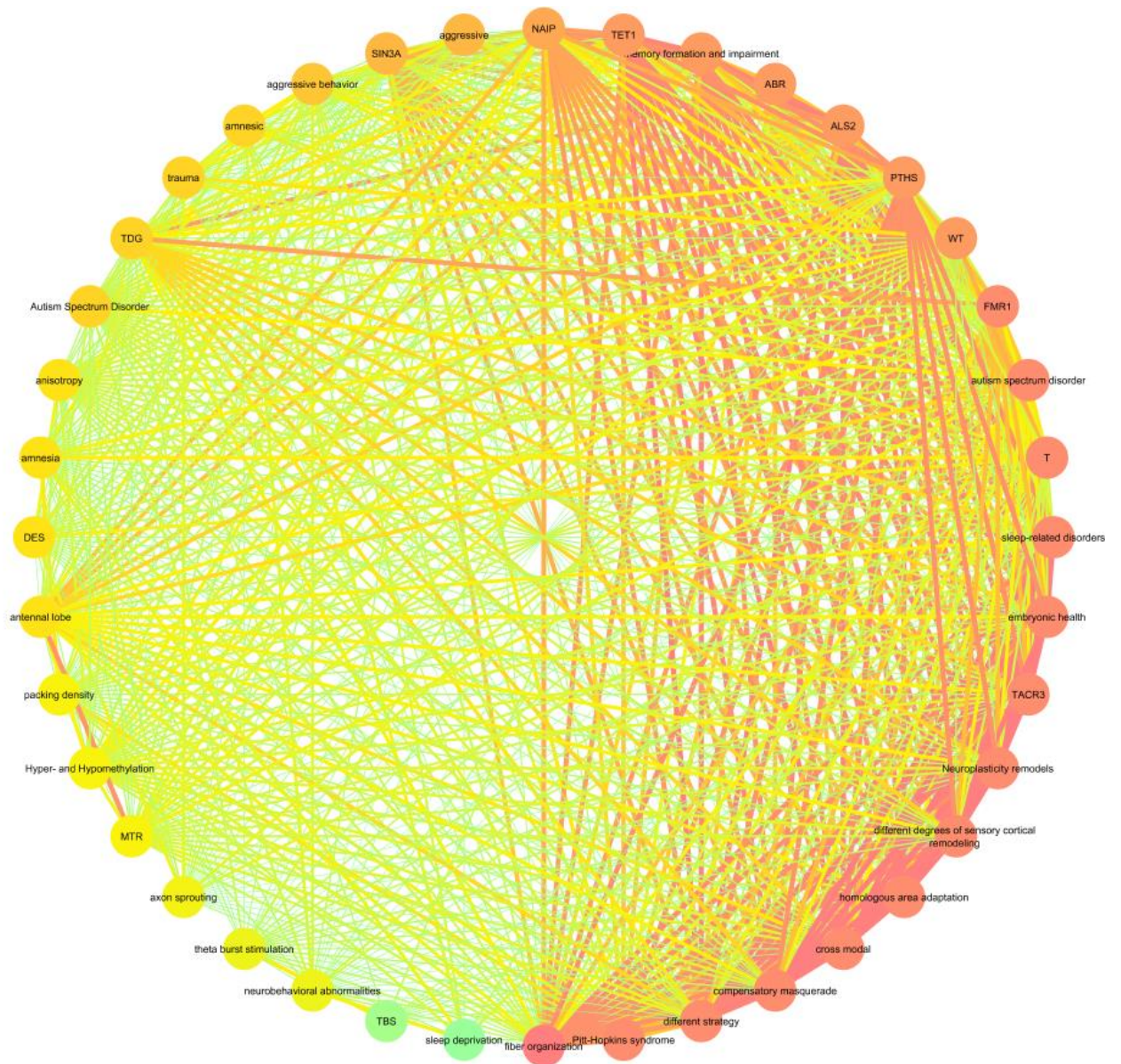
**Imagen 6 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "dendritic branching"**

#### 6.5.8. Red EGDINAN "fiber organization"

El nodo de mayor grado es "fiber organization" (39), seguido de los nodos "TACR3", "embryonic health", "neuroplasticity remodels", "different degrees of sensory cortical remodeling", "sleep related disorders", "homologous area adaptation", "cross modal", "compensatory masquerade", "different strategy", "FMR1", "autism spectrum disorder", "Pitt-Hopkins syndrome" con 38 aristas.

Las relaciones de mayor grado, con un valor de 1 las conforman los nodos "homologous area adaptation" y "compensatory masquerade" por un lado, y "neuroplasticity remodels" con "sensory cortical remodeling" por otro. Seguidamente, las relaciones formados por el nodo "embryonic health" para con "Neuroplasticity remodels" (0.9999999999) y "different degrees of sensory cortical remodeling" (0.9999999999).

El coeficiente de clustering es de 0.923.

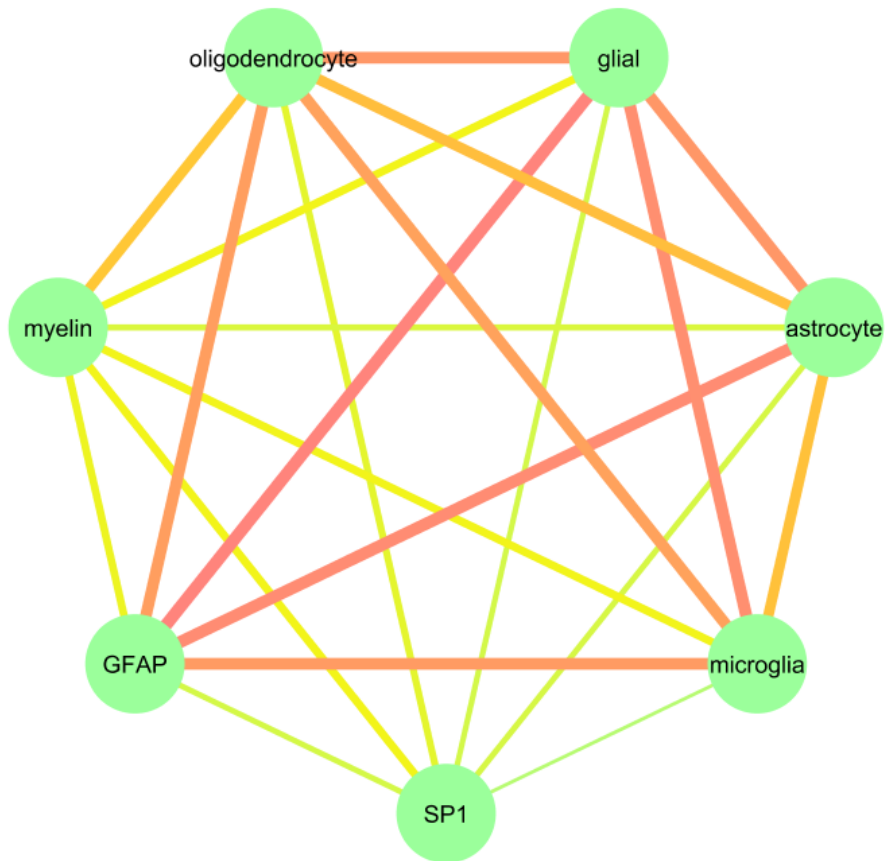


**Imagen 7 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "fiber organization"**

### 6.5.9. Red EGDINAN "glial"

Todos los nodos tienen el mismo grado, 6. La relación con mayor valor de similitud es la formada por los nodos "astrocyte" y "microglia" (0.965), seguida de "myelin" y oligodendrocyte" (0.962), "SP1" y "myelin" (0.9222) y "glial" y "myelin" (0.921)

El coeficiente de clustering es de 1.



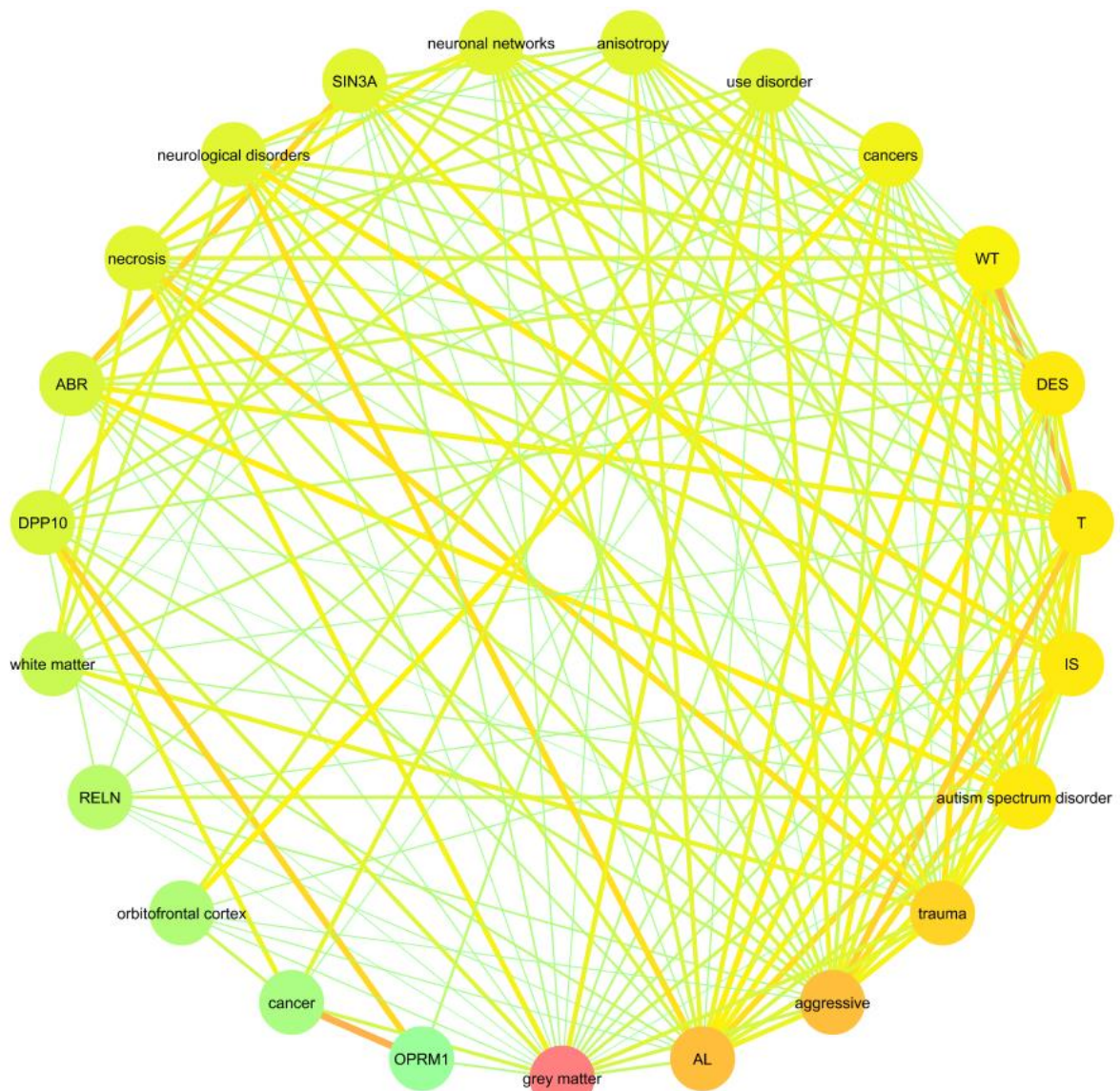
**Imagen 8 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "glial"**

#### 6.5.10. Red EGDINAN "grey matter"

El nodo de mayor grado es "grey matter" (22), seguido de "aggressive" y "AL" con un valor de 19, "trauma" (18) y "IS", "DES" y "autism spectrum disorder" con 17

La relación con mayor valor de similitud es "OPRM1" con "cancer" (0.973), seguida de las relaciones "SIN3A" con "ABR" (0.954) y "DPP10" con "OPRM1" (0.953).

El coeficiente de clustering es 0.805.

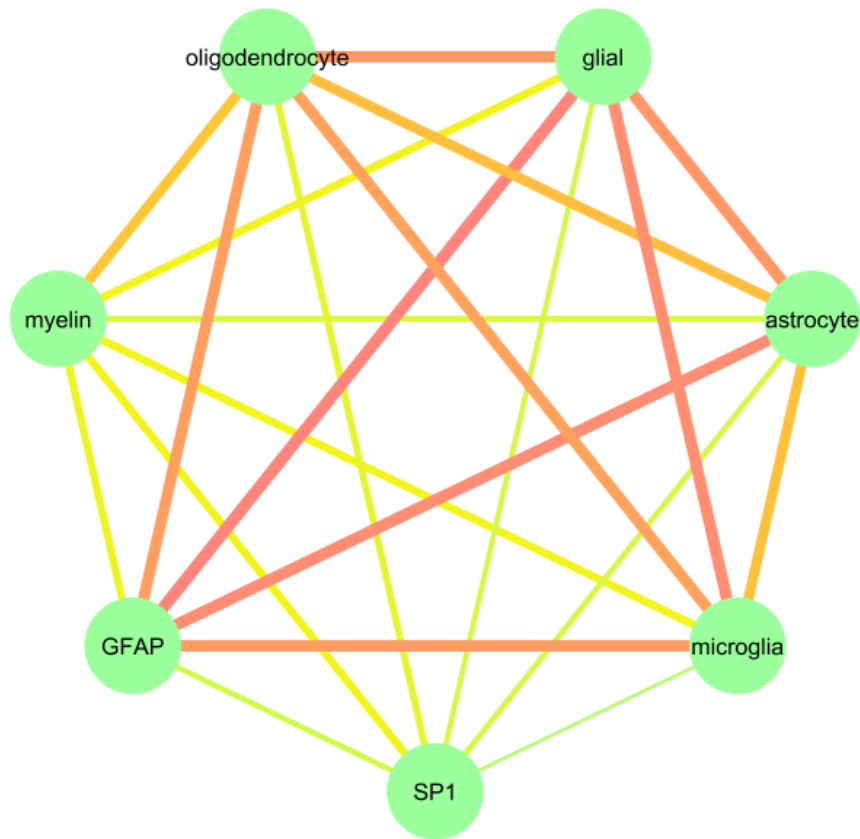


**Imagen 9 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "grey matter"**

#### 6.5.11. Red EGDINAN "microglia"

Todos los nodos tienen el mismo grado (6). La relación con mayor valor de similitud es la formada por los nodos "GFAP" y "glial" (0.997), seguida de "GFAP" y "astrocyte" (0.993).

El coeficiente de clustering es de 1. Esta red muy similar topológicamente a la red "glial"



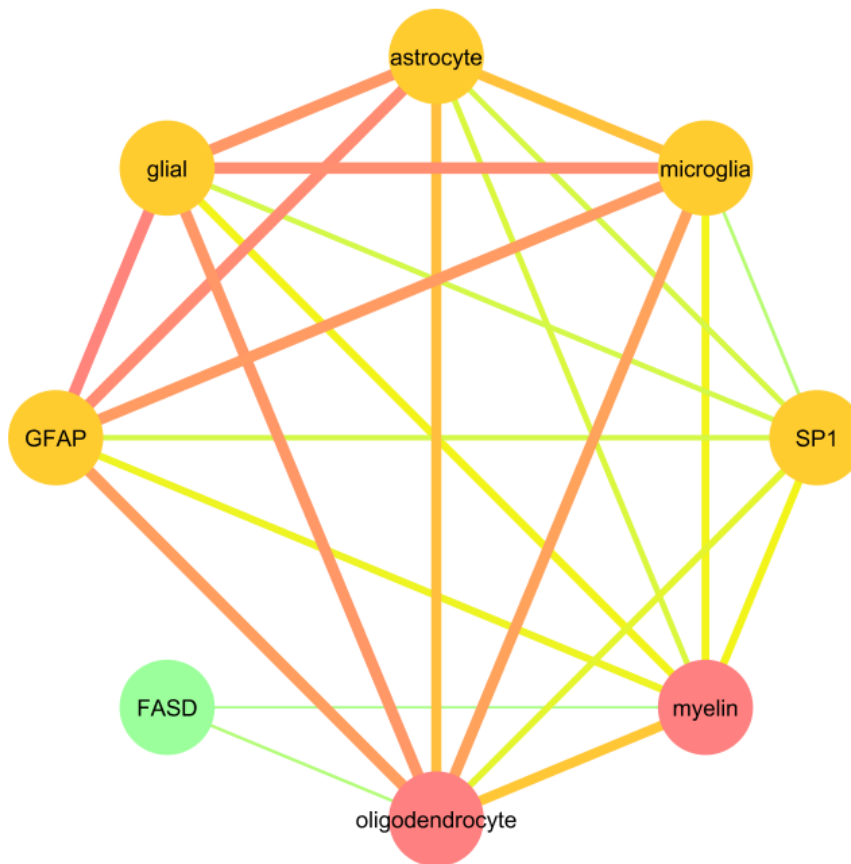
**Imagen 10 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "microglia"**

#### 6.5.12. Red EGDINAN "myelin"

Los nodos de mayor grado son "myelin" y "oligodendrocyte", de grado 7. Todos los demás son de grado 6, a excepción de "FASD" (2).

La relación de mayor valor de similitud del coseno es la formada por el nodo "GFAP" y "glial" (0.997) seguida de "GFAP" y "astrocyte" (0.993)

El coeficiente de clustering es de 0.940.



**Imagen 11 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "myelin"**

### 6.5.13. Red EGDINAN "neurogenesis"

Los nodos de mayor grado (6) son "neurogenesis", "neurogenesis impairment" y "GNMT".

La relación de mayor valor de similitud es la formada por "DNMT3A" con "cognitive emotional functions" (0.987), seguida de "GNMT" con "neurogenesis" (0.983) y "GNTM" con "neurogenesis impairment".

El coeficiente de clustering es 0.914.



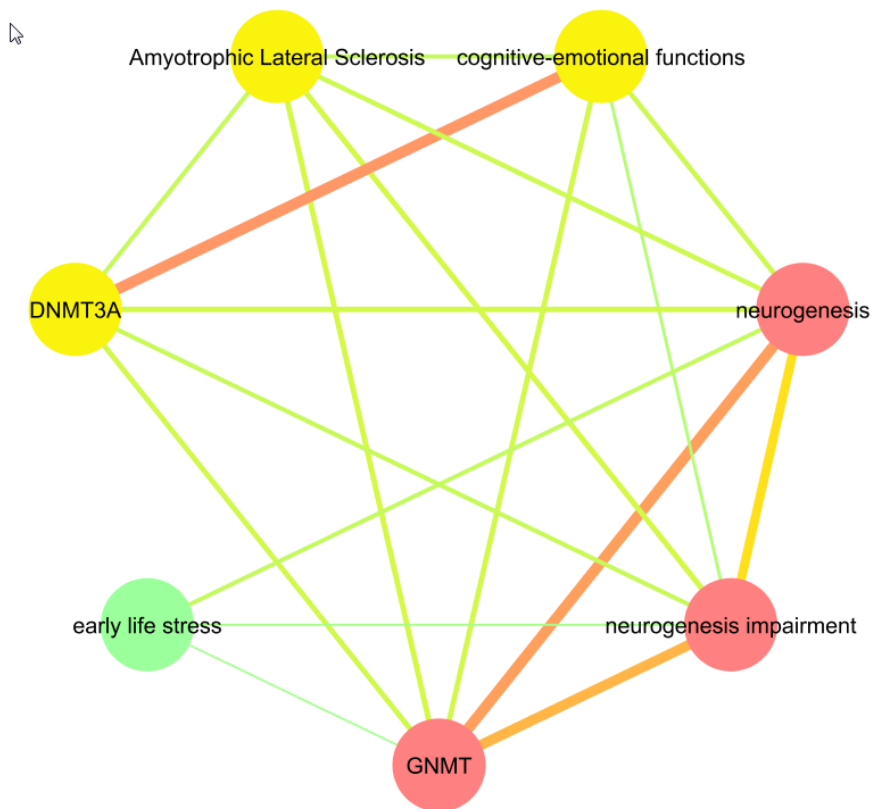


Imagen 12 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "neurogenesis"

6.5.14. Red EGDINAN "oligodendrocyte"

Los resultados de esta red son idénticos a la red "myelin".

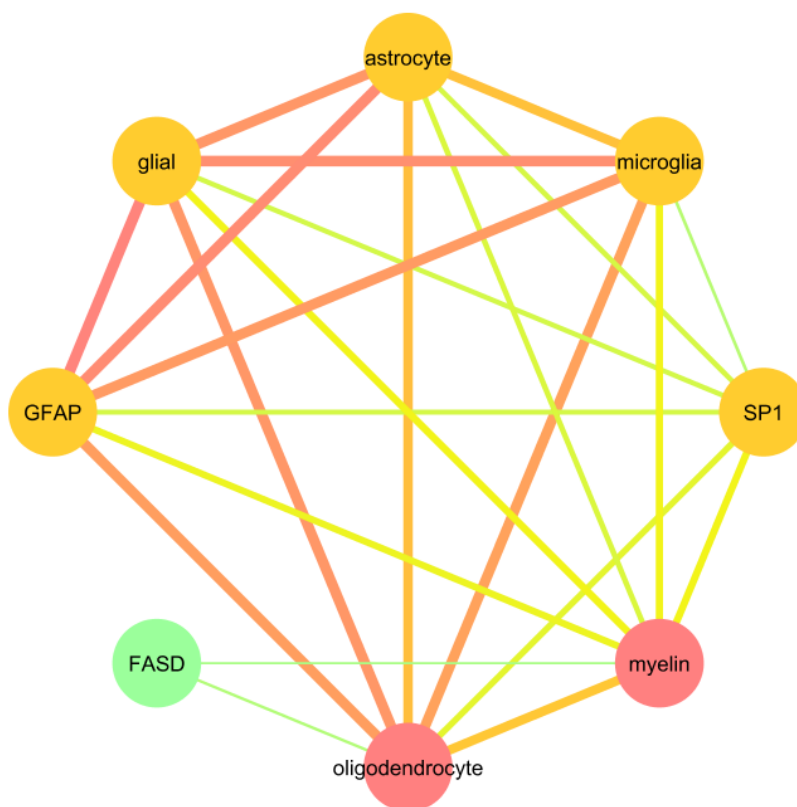


Imagen 13 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "oligodendrocyte"

### 6.5.15. Red EGDINAN "packing density"

Los nodos de mayor grado son "aggressive behavior" y "packing density" con un valor de 33, seguidos de "WT" (32), "Pitt-Hopkins syndrome" (32), "amnesia" (31) y "autism spectrum disorder" (31).

Las relaciones de mayor similitud son las formadas por "homologous area adaptation" y "compensatory masquerade", y "Neuroplasticity remodels" y "different degrees of sensory cortical remodels", con un valor de 1. A continuación la asociación de "embryonic health" con "Neuroplasticity remodels" (0.9999999999) y "embryonic health" con "different degrees of sensory cortical remodeling" (0.9999999999).

El coeficiente de clustering es de 0.928.

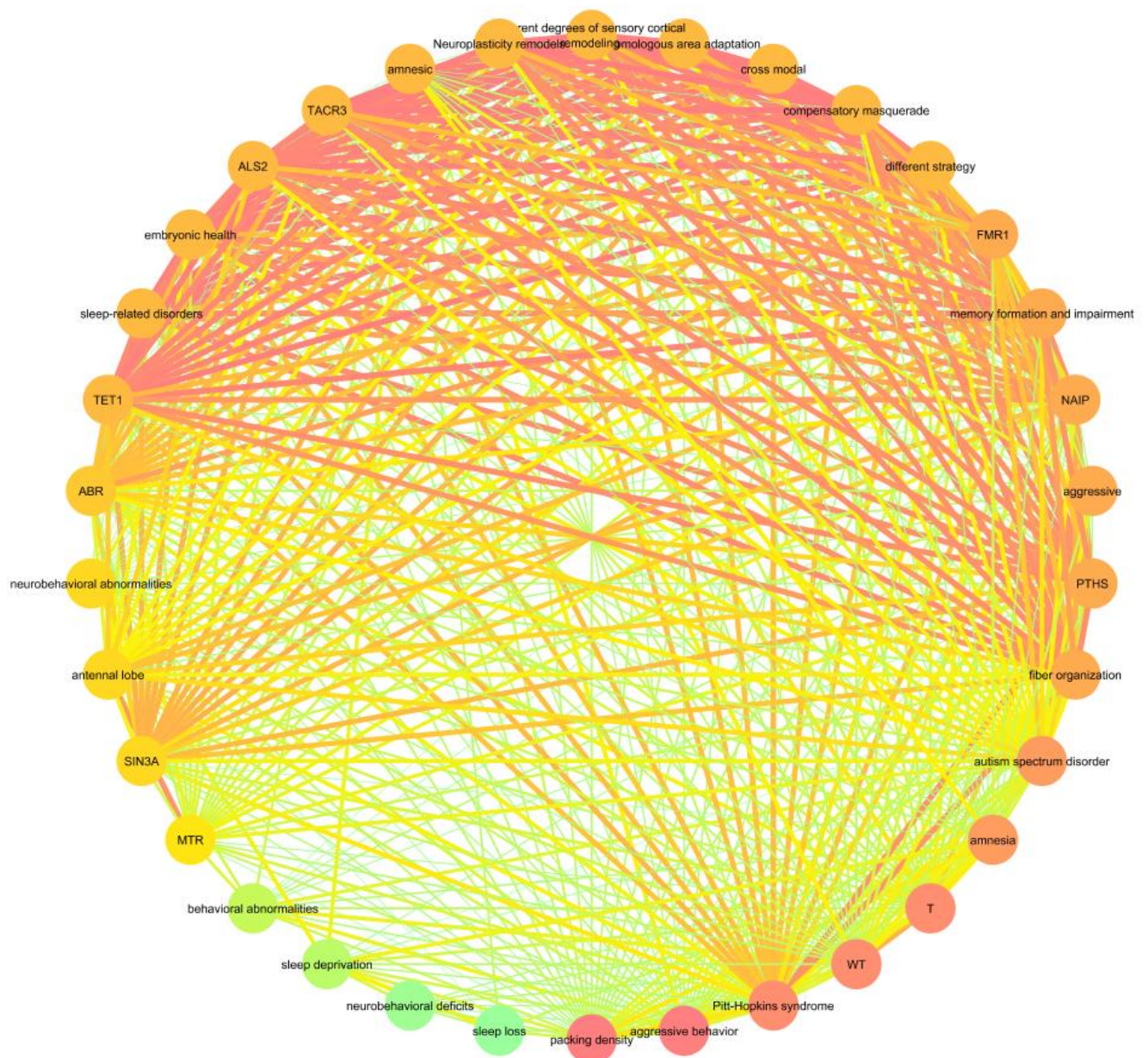


Imagen 14 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "packing density"

### 6.5.16. Red EGDINAN "synaptogenesis"

El nodo de mayor grado es "synaptogenesis" (24), seguido de "trauma" (22) y "WT" (21).

La relación de mayor similitud la forman los nodos "brain diseases" con "brain diseases" (0.980), seguida de "DM" con "AL" (0.955) y "REST" con "Autism spectrum disorder" (0.952)

El cociente de clusterización es de 0.825.

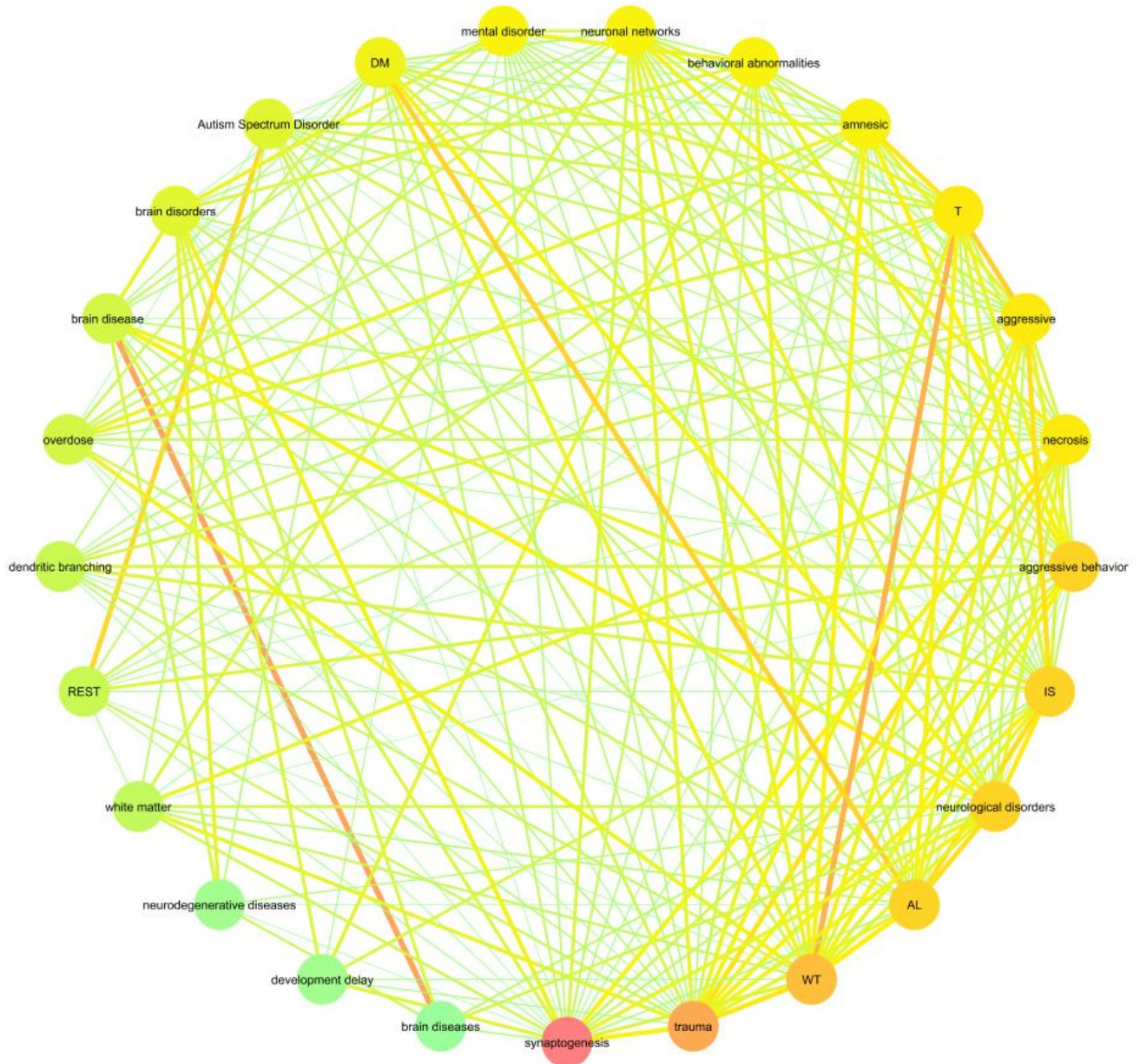


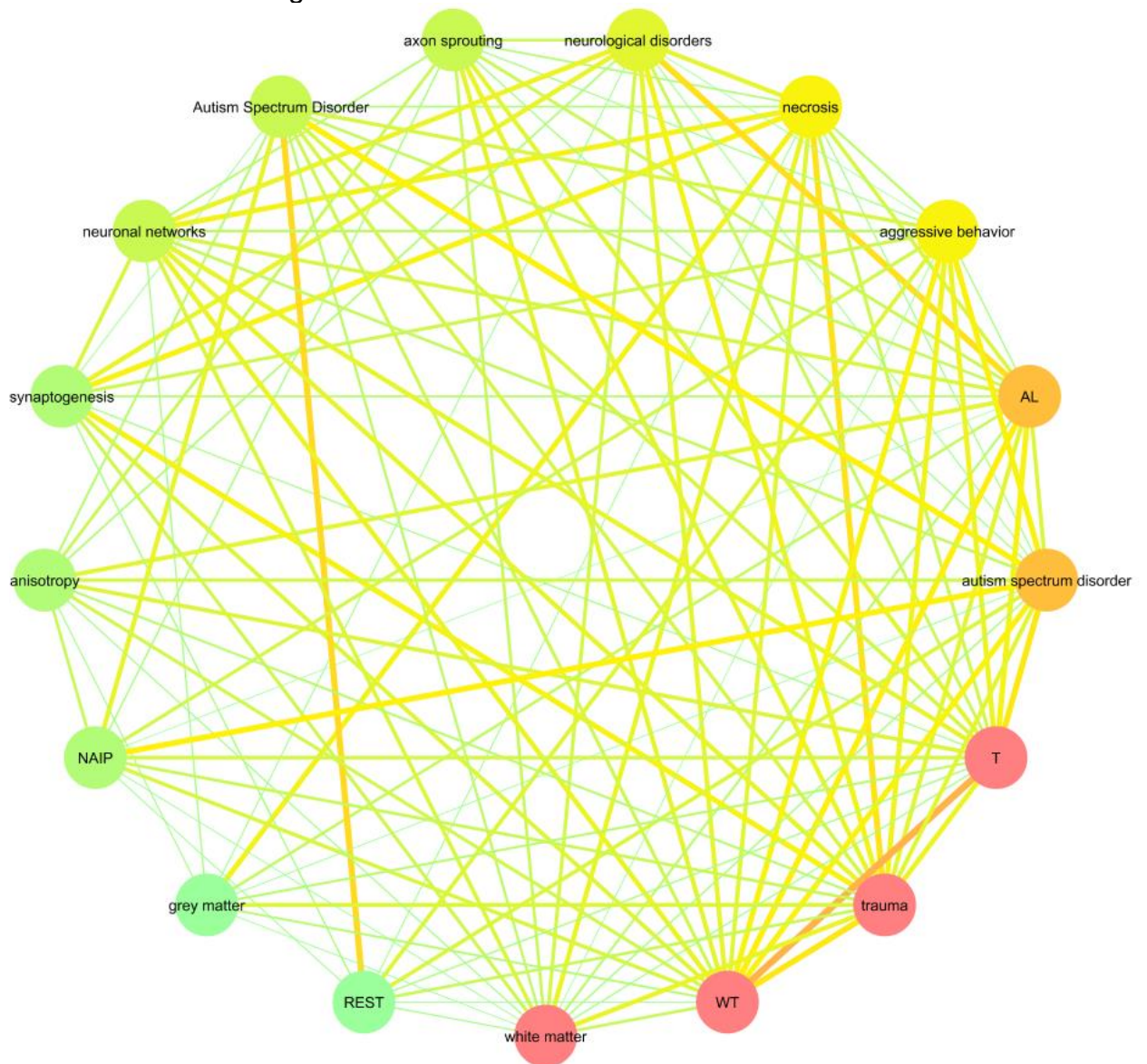
Imagen 15 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "synaptogenesis"

### 6.5.17. Red EGDINAN "white matter"

Los nodos de mayor grado son "WT", "white matter" y "trauma" con un valor de 16 aristas, seguidos por los nodos "AL" y "autism spectrum disorder" con un valor de 15 aristas.

La relación de mayor valor la forman los nodos "REST con "Autism Spectrum Disorder" (0.972), seguida de la formada por "neurological disorders" y "AL".

El cociente de clustering es de 0.867.



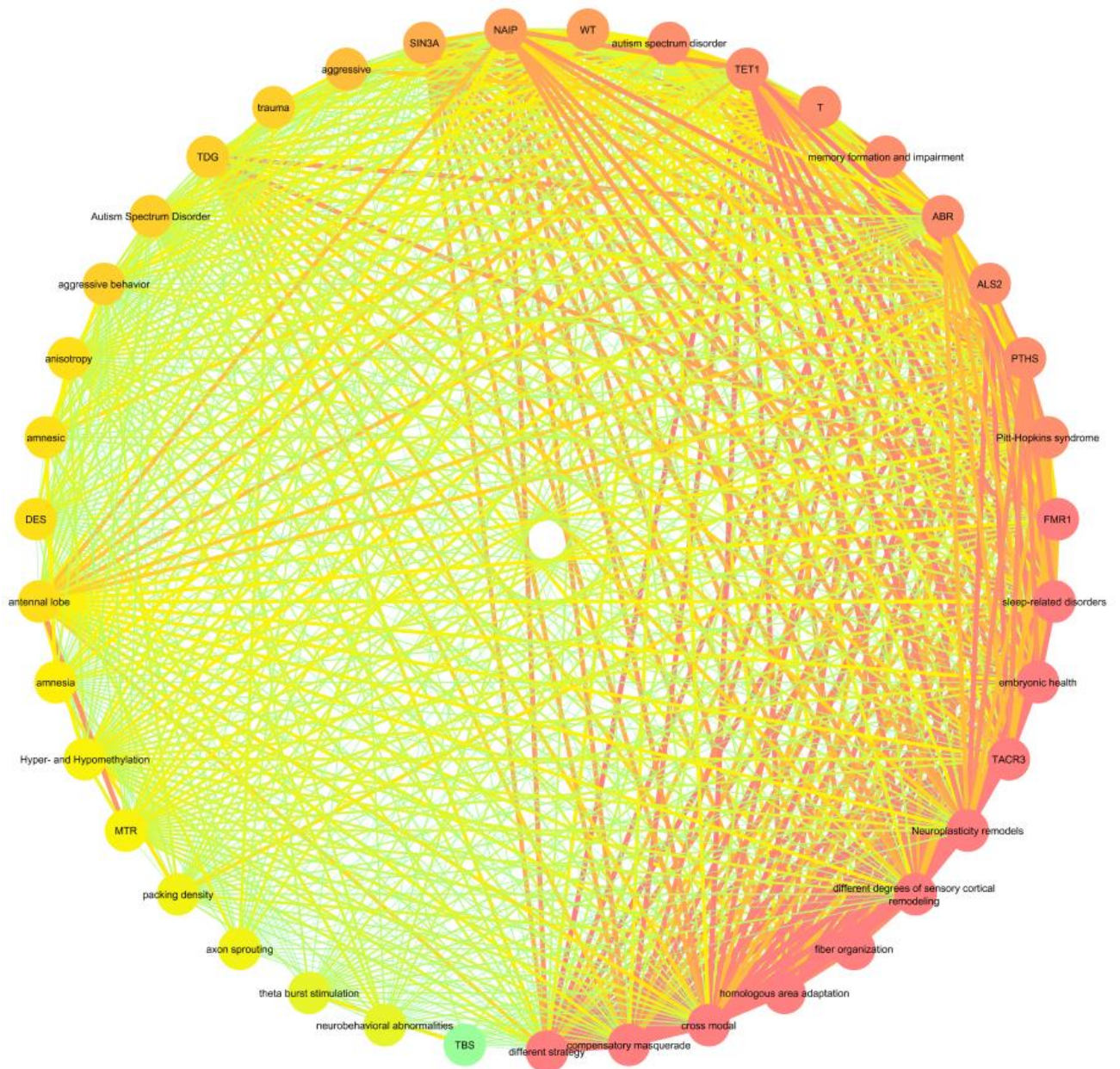
**Imagen 16 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "white matter"**

#### 6.5.18. Red EGDINAN "compensatory masquerade"

Los nodos "embryonic health", "Neuroplasticity remodels", "different degrees of sensory cortical remodeling", "sleep-related disorders", "fiber organization", "homologous area adaptation", "cross modal", "compensatory masquerade", "different strategy" y "FMR1" son los de mayor grado (38).

La relación de mayor similitud está formada por los nodos "homologous area adaptation" y "compensatory masquerade" (1) y "Neuroplasticity remodels" y "different degrees of sensory cortical remodeling" (1).

El coeficiente de clusterización de la red es 0.934.



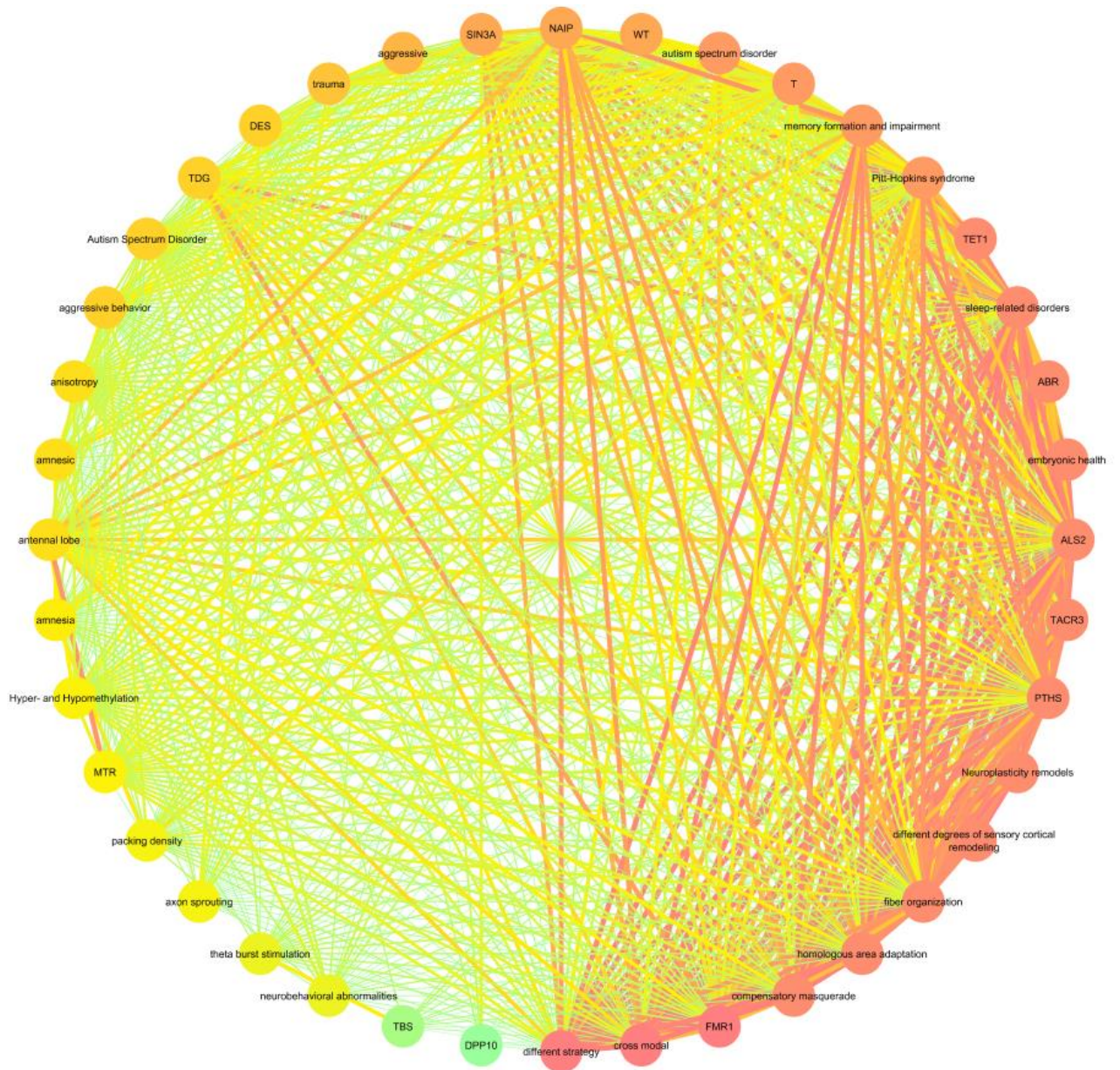
**Imagen 17 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "compensatory masquerade"**

### 6.5.19. Red EGDINAN "cross modal"

Los nodos de mayor grado son "cross modal", "different strategy" y "FMR1" (39).

Las relaciones de mayor similitud está formada por los nodos "homologous area adaptation" y "compensatory masquerade" (1); y la relación "Neuroplasticity remodels" y "different degrees of sensory cortical remodeling" (1).

El coeficiente de clusterización de la red es 0.926.



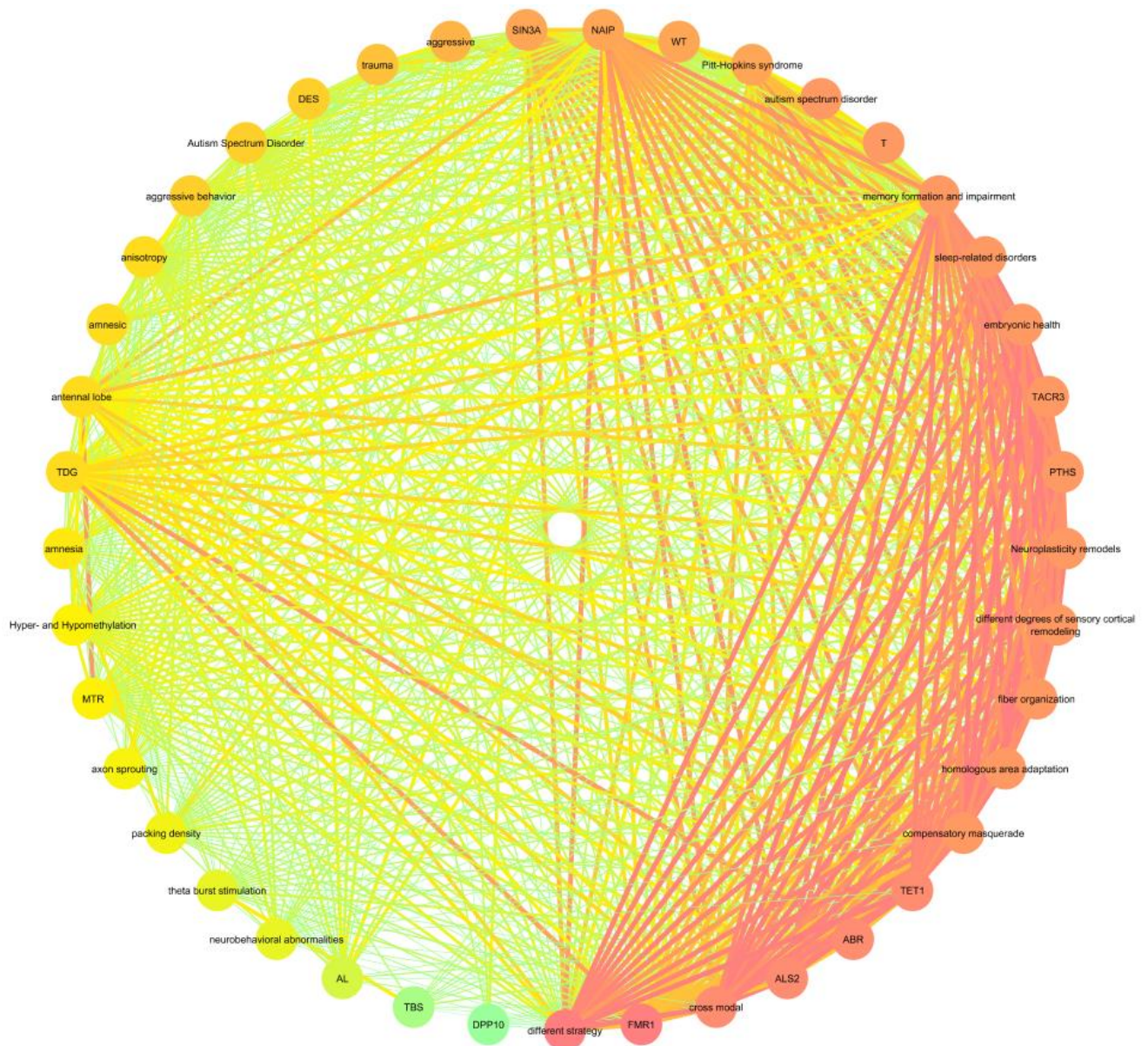
**Imagen 18 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "cross modal"**

### 6.5.20. Red EGDINAN "different strategy"

Los nodos de mayor grado son "different strategy" y "FMR1", con un valor de 40 aristas.

Las relaciones de mayor similitud son las formadas por los nodos "homologous area adaptation" y "compensatory masquerade" (1); y la relación "Neuroplasticity remodels" y "different degrees of sensory cortical remodeling" (1).

El coeficiente de clusterización de la red es 0.915.



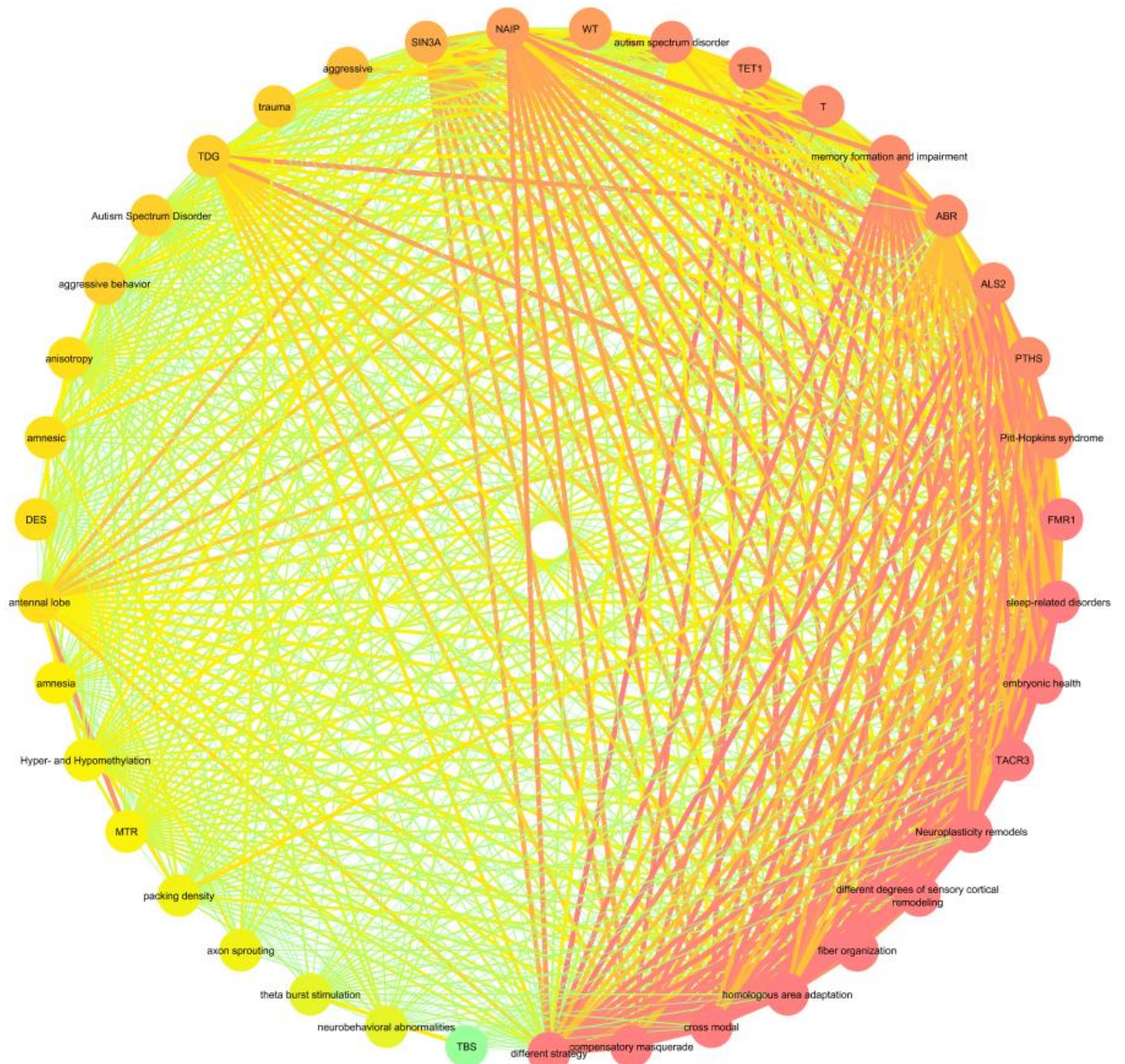
**Imagen 19 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "different strategy"**

### 6.5.21. Red EGDINAN "homologous area adaptation"

Los nodos de mayor grado, con 38 aristas, son "sleep-related disorders", "homologous area adaptation", "fiber organization", "embryonic health", "different strategy", "different degrees of sensory cortical remodeling", "cross modal", "compensatory masquerade", "TACR3", "Neuroplasticity remodels", "FMR1".

Las relaciones de mayor similitud son las formadas por los nodos "homologous area adaptation" y "compensatory masquerade" (1); y la relación "Neuroplasticity remodels" y "different degrees of sensory cortical remodeling" (1).

El coeficiente de clusterización de la red es 0.934. Esta red es muy similar a la red "compensatory masquerade".



**Imagen 20 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "homologous area adaptation"**

Esta red es muy similar a "compensatory masquerade".

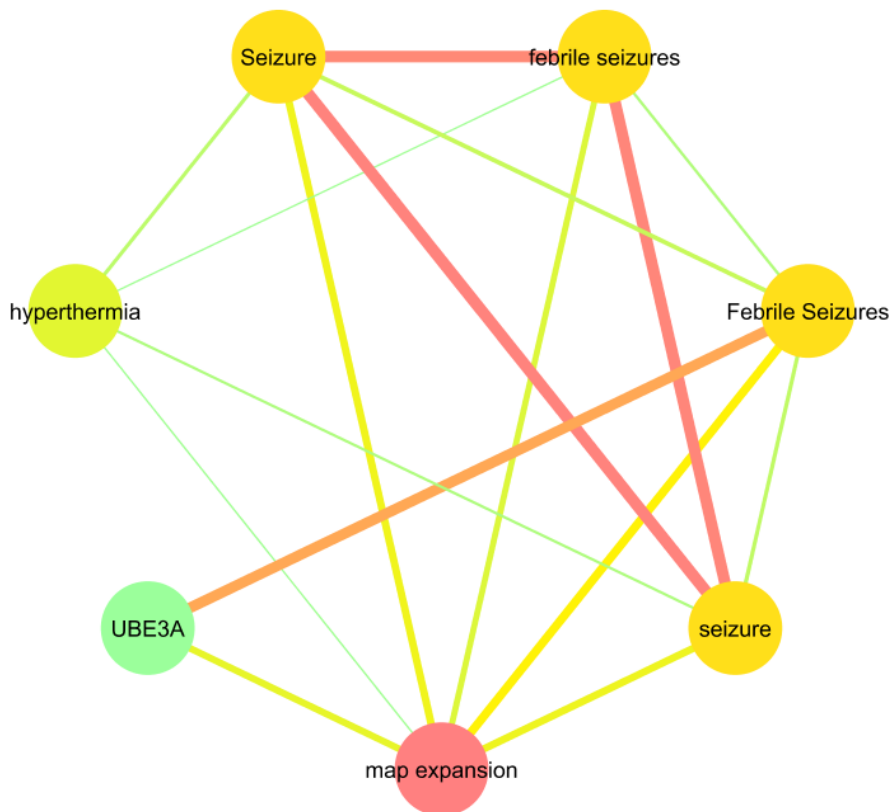
#### 6.5.22. Red EGDINAN "map expansion"

El nodo de mayor grado es "map expansion" (6), seguido de los nodos "Seizure", "Febrile Seizures", "febrile seizures" y "seizure" (5).

La relación de mayor similitud es "Seizure" con "seizure" (0.998), seguida de "febrile seizures" con "seizure" (0.997), "Seizure" y "seizures" (0.995). La primera relación después de las conformadas por los términos en torno a "seizure" es "UBE3A" con "Febrile Seizures" (0.979).

El coeficiente de clusterización de la red es 0.867.





**Imagen 21 Red EGDINAN de asociación de "Dna-methylation" y "map expansion"**

### **6.6. Prueba de evidencia**

Para explicar las redes de asociación se hace uso de las pruebas de evidencia mediante *contextSearch()*, aplicado a todos los términos de cada red EGNAN y EGDINAN.

Por practicidad y limitaciones en el número máximo de páginas del presente trabajo no se presentan todas las pruebas de evidencia en abstracts, solo algunas, a modo de ilustración. Lo cual, no implica que haya sido necesario aplicar la prueba de evidencia para explicar cada una de las redes en su contexto.

No obstante como adjunto al trabajo se entregan los resultados obtenidos en las pruebas de evidencia.

Por otro lado junto con la prueba de evidencia se muestra su identificador en el archivo .tex, para facilitar su búsqueda dentro del mismo si fuera necesario.

#### **6.6.1. Red EGDINAN "angiogenesis"**

Se han encontrado 4916 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "angiogenesis\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
Angiogenesis	neurological deficits, ischemic stroke, Ischemic Stroke, Stroke, HDAC2	[ 1 ] Chondroitinase ABC (ChABC) has been shown to promote neuroplasticity and may ameliorate <b>neurological deficits</b> caused by disease or trauma.  [ 204 ] Thus, understanding the role of histone deacetylase 2 ( <b>HDAC2</b> ) in the pathophysiological process of <b>stroke</b> -induced functional loss may provide a novel strategy for stroke recovery.  [ 1487 ] Blocking blood ow in the brain leads to <b>ischemic stroke</b> , and deprives neurons of oxygen and energy.

Tabla 45 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "angiogenesis"

### 6.6.2. Red EGDINAN "anisotropy"

Se han encontrado 188205 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "anisotropy\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
Anisotropy	"AL", "ABR", "memory formation and impairment", "DRD2", "PTHS", "language impairment", "trauma", "Pitt-Hopkins syndrome", "intellectual disability", "T", "antennal lobe", "aggression", "dependence", "DES", "movement sleep", "different strategy", "WT", "FMR1", "neurological disorders", "white matter", "TDG", "aggressive", "DM", "ALS2"	[ 3 ] Human haploinsufficiency of the transcription factor Tcf4 leads to a rare autism spectrum disorder called <b>Pitt-Hopkins syndrome ( PTHS )</b> , which is associated with severe <b>language impairment</b> and development delay.  [ 36 ] Some evidence implicates methylation of the promoter regions of the <b>DRD2</b> and HTR2A genes in schizophrenia and mood disorders as well.  [ 89 ] Fragile X syndrome (FraX), caused by the loss-of-function of one gene ( <b>FMR1</b> ), is the most common inherited form of both mental retardation and <b>autism spectrum disorders</b> .

Tabla 46 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "anisotropy"

### 6.6.3. Red EGDINAN "astrocyte"

Se han encontrado 6496 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "astrocyte\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
astrocyte	GFAP, glial, oligodendrocyte, microglia, myelin, SP1	<p>[ 2 ] In deaf rats, the Fos response was accompanied by a massive increase of <b>GFAP</b> indicating astrocytic hypertrophy, and a local activation of <b>microglial</b> cells identified by IBA1.</p> <p>[ 12 ] Histological and molecular studies showed a significantly increased level of glial brillary acidic protein ( <b>GFAP</b> ) expression in the ACC after peripheral neuropathy, and neither MCS treatment nor ZIP administration affected this increase.</p> <p>[ 264 ] Following perturbations to peripheral myelinating <b>glial</b> cells, centrally derived <b>oligodendrocyte</b> progenitor cells (OPCs) ectopically exit the spinal cord and myelinate peripheral nerves in <b>myelin</b> with CNS characteristics.</p>

Tabla 47 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "astrocyte"

#### 6.6.4. Red EGDINAN "axon branching"

Se han encontrado 5135 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "axon\_branching\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
Axon branching	JAG1, BCL11A, mental illnesses, anxiety, mental disorder, psychiatric, SIRT1, neuronal networks, psychiatric disorders, TDG, aggressive	<p>[ 3 ] Conversely, the canonical antagonist, Dkk-1, increased <b>anxiety</b> and inhibited spatial memory recall.</p> <p>[ 8 ] On these basis, in recent years it has been hypothesised a central role for microRNA modulation and expression regulation in many brain disorders, including neurodegenerative disorders and <b>mental illnesses</b> .</p> <p>[ 534 ] <b>Aggressive</b> and dissociative symptoms are more thoroughly characterized, reacting increasing evidence that reactions to trauma often reach beyond the domains of fear and <b>anxiety</b> (these latter domains were emphasized in DSM-IV).</p>

Tabla 48 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "axon branching"

### 6.6.5. Red EGDINAN “axon diameter”

Se han encontrado 8717 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo “axon\_diameter\_proof\_of\_evidence.tex”.

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
Axon diameter	SSTR4, inherited epigenetic, modification, ADAM17, ACE2, KY, Alzheimer's Disease, cognitive impairment, GSK3B, HTR2A, memory loss, AD, Dementia, cognitive decline, MAPT, Brain Diseases, Neurodegeneration, memory dysfunction	[ 3 ] The study is aiming 1.To assess a promoter region methylation in gene for somatostatin receptor subtype-4 ( <b>SSTR4</b> ), a receptor for somatostatin, a neurotransmitter engaged in neuroplasticity and memory formation, in patients with <b>AD</b> ;  [ 159 ] Most oxidative stress localizes to the synapse, and synapse loss is the basis of <b>cognitive decline</b> in <b>AD</b> .  [ 579 ] Blocking entry of peripheral macrophages into the CNS was reported to increase amyloid burden in an <b>AD</b> mouse model.

Tabla 49 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "axon diameter"

### 6.6.6. Red EGDINAN “axon sprouting”

Se han encontrado 128369 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo “axon\_sprouting\_proof\_of\_evidence.tex”.

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
Axon sprouting	DES, trauma, WT, T, language impairment, AL, anisotropy, neurological, disorders, white matter, aggressive, neuronal excitability, IS, neuronal networks, fiber organization, necrosis, SIN3A, Amnesia, NAIP, ALS2, autism spectrum disorder, aggressive behavior, FMR1, different strategy, TET1, Pitt-Hopkins syndrome, memory formation and impairment, DM, homologous area	[ 45 ] Thus, this study demonstrates that physiological neuronal IKK/NF-κB signaling is necessary and sufficient to protect neurons from <b>trauma</b> consequences.  [ 626 ] These findings together suggest that <b>SIN3A</b> has a critical role in regulation of synaptic plasticity and might act as a potential therapeutic target to rescue memory decline during <b>amnesia</b> and other neuropsychiatric pathologies  [ 115301 ] Treatment with <b>DES</b> resulted in increased CaMKII autophosphorylation and Ca(2+)-independent activity in the hippocampus and cortex of male mice.

	adaptation, compensatory masquerade, ABR, sleep-related disorders, cross modal, embryonic health, Neuroplasticity remodels, different degrees of sensory, cortical remodeling, TACR3, amnesic, PTHS	
--	---	--

**Tabla 50 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "axon sprouting"**

**6.6.7. Red EGDINAN "dendritic branching"**

Se han encontrado 127526 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "dendritic\_branching\_proof\_of\_evidence.tex".

<b>Término</b>	<b>Co-ocurrentes</b>	<b>Evidencia en abstracts</b>
Dendritic branching	sleep deprivation, IS, aggressive behavior, aggressive, neurobehavioral, abnormalities, neurobehavioral deficits, WT, T, Amnesic, DM, Aggression, Trauma, cognitive dysfunction, neurological disorders, behavioral abnormalities, sleep loss, AL, neuronal excitability, synaptogenesis, amnesia, memory disorders	[ 8 ] The link between sleep and the epigenome is only beginning to be elucidated, but clear evidence exists that epigenetic alterations occur following <b>sleep deprivation</b> .  [ 30 ] Structural synaptic plasticity has high memory capacity and can explain graded <b>amnesia</b> , catastrophic forgetting, and the spacing effect.  [ 499 ] PTSD-DID (left: 10.19%; right: 11.37%) and PTSD-only with a history of childhood <b>traumatization</b> (left: 7.11%; right: 7.31%) had significantly smaller global hippocampal volume relative to HC.

**Tabla 51 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "dendritic branching"**

**6.6.8. Red EGDINAN "fiber organization"**

Se han encontrado 122532 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "fiber\_organization\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
Fiber organization	sleep-related disorders, PTHS, homologous area adaptation, compensatory masquerade, embryonic health, Neuroplasticity remodels, different degrees of sensory, cortical remodeling, TACR3, cross modal, Pitt-Hopkins syndrome, different strategy, TET1, ALS2, memory formation and impairment, NAIP, FMR1, SIN3A, ABR, TDG, autism spectrum disorder, antennal lobe, packing density, T, Hyper- and Hypomethylation, Amnesia, WT, MTR, aggressive behavior, Autism Spectrum Disorder, Anisotropy, theta burst stimulation, neurobehavioral, abnormalities, amnesic, axon sprouting, DES, Aggressive, Trauma, TBS, sleep deprivation,	[ 1 ] Knockdown of the cytosine demethylase <b>TET1</b> or inhibition of RNA polymerase blocked the increased membrane excitability caused by DNMT inhibition, suggesting that this effect was mediated by subsequent cytosine demethylation and de novo transcription.  [ 2 ] Human haploinsufficiency of the transcription factor Tcf4 leads to a rare autism spectrum disorder called Pitt-Hopkins syndrome ( <b>PTHS</b> ), which is associated with severe language impairment and development delay.  [ 60178 ] The neuroimaging results suggested that the ongoing <b>cortical remodeling</b> process after contralateral C-7 nerve transfer could last for a long period; at least for 5 years.

Tabla 52 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "fiber organization"

#### 6.6.9. Red EGDINAN "glial"

Se han encontrado 5767 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "glial\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
glial	GFAP, microglia, astrocyte, oligodendrocyte, myelin, SP1	[ 13 ] The increase in <b>GFAP</b> (88%) and Iba-1 (72%) induced by KA was totally prevented by HX pre-treatment, underlying a relevant anti-inflammatory action of the anticholinesterasic drug.  [ 96 ] Communication between neurons and <b>microglia</b> , resident immune cells of the central nervous system, is crucial for optimal regulation of behavior and physiology.

Tabla 53 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "glial"

#### 6.6.10. Red EGDINAN "microglia"

Se han encontrado 7505 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo

“microglia\_proof\_of\_evidence.tex”. No aporta valor añadido con respecto a la red “glial”.

#### 6.6.11. Red EGDINAN “myelin”

Se han encontrado 7764 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo “myelin\_proof\_of\_evidence.tex”.

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
myelin	Oligodendrocyte, SP1, glial, microglia, GFAP, astrocyte, FASD	[ 3 ] After peak myelination, gradual <b>oligodendrocyte</b> death and <b>myelin</b> degeneration in aging were associated with pronounced internode loss and <b>myelin</b> debris accumulation within <b>microglia</b> .  [ 4 ] M6 neurons in turn provide input to a <b>SP1</b> 3 neurons, prolonging potentiation of MBy>M6 synapses over time periods that match short-term memory.

Tabla 54 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "myelin"

#### 6.6.12. Red EGDINAN “neurogenesis”

Se han encontrado 91 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo “neurogenesis\_proof\_of\_evidence.tex”.

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
neurogenesis	GNMT, neurogenesis impairment, DNMT3A, cognitive-emotional functions, Amyotrophic Lateral Sclerosis, early life stress	[ 1 ] <b>GNMT</b> regulates intracellular levels of SAMe, which is a universal methyl donor implied in almost all methylation reactions and, thus, of prime importance for DNA methylation.  [ 2 ] Recent evidence suggests a strong relationship between MDD and neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), <b>Amyotrophic Lateral Sclerosis</b> (ALS), as well as natural processes of aging.

Tabla 55 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "neurogenesis"

#### 6.6.13. Red EGDINAN “oligodendrocyte”

Se han encontrado 8398 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo “oligodendrocyte\_proof\_of\_evidence.tex”.

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
oligodendrocyte	Glial, GFAP, microglia, astrocyte, myelin, SP1, FASD	[ 128 ] Schwann cell phenotypes are recognized by the expression of S100, <b>glial</b> fibrillary acidic protein ( <b>GFAP</b> ), myelin basic protein (MBP), Sox10, GAP43, and p75NTR markers.  [ 567 ] <b>FASD</b> -associated neurobehavioral, structural, and functional abnormalities in young adolescent brains may be mediated by sustained inhibition of insulin/IGF-1 signaling needed for cell survival, neuronal plasticity, and <b>myelin</b> maintenance.

Tabla 56 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "oligodendrocyte"

#### 6.6.14. Red EGDINAN "packing density"

Se han encontrado 8398 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "packing\_density\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
Packing density	Pitt-Hopkins syndrome, Amnesia, fiber organization, PTHS, aggressive behavior, sleep deprivation, WT, autism spectrum disorder, sleep loss, T, Amnesic, behavioral abnormalities, neurobehavioral deficits, FMR1, memory formation and impairment, sleep-related disorders, cross modal, TET1, neurobehavioral abnormalities, embryonic health, Neuroplasticity remodels, different degrees of sensory, cortical remodeling, homologous area adaptation, compensatory masquerade, TACR3, different strategy, ALS2, NAIP, antennal lobe, SIN3A, ABR, Aggressive, MTR	[ 3 ] Fragile X syndrome (FXS) is an intellectual disability and the most common genetic cause of <b>autism spectrum disorder</b>  [ 5 ] These findings together suggest that <b>SIN3A</b> has a critical role in regulation of synaptic plasticity and might act as a potential therapeutic target to rescue memory decline during <b>amnesia</b> and other neuropsychiatric pathologies.

Tabla 57 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "packing density"

#### 6.6.15. Red EGDINAN "synaptogenesis"

Se han encontrado 119714 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "synaptogenesis\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
---------	---------------	------------------------



synaptogenesis	Necrosis, Trauma, brain disorders, neurological disorders, WT, development delay, brain disease, neuronal networks, aggressive behavior, white matter, behavioral abnormalities, DM, IS, mental disorder, AL, brain diseases, amnesic, aggressive, REST, T, dendritic branching, overdose, Autism Spectrum Disorder, neurodegenerative diseases	[ 10 ] We recently demonstrated that <b>REST</b> is a transcriptional repressor critical for the downscaling of intrinsic excitability in cultured hippocampal neurons subjected to prolonged elevation of electrical activity.  [ 28 ] Psychological factors such as post <b>traumatic</b> stress or pain-related fear may impact the course and the treatability of CRPS.
----------------	---	---

Tabla 58 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "synaptogenesis"

#### 6.6.16. Red EGDINAN "white matter"

Se han encontrado 124316 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "white\_matter\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
White matter	Necrosis, Trauma, neuronal networks, neurological disorders, synaptogenesis, axon sprouting, WT, Autism Spectrum Disorder, AL, autism spectrum disorder, T, REST, Anisotropy, grey matter, NAIP, aggressive behavior	[ 2 ] We generated knock-in mice that lack <b>NAIP</b> of MeCP2 and found that they performed better in hippocampus-dependent memory tests, presented enhanced long-term potentiation at two synapses in the hippocampus and showed increased excitatory <b>synaptogenesis</b> .  [ 70 ] Dendritic spine and synapse impairments are features of many <b>neurological disorders</b> , including <b>autism spectrum disorder</b> , schizophrenia, and Alzheimer's disease.

Tabla 59 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "white matter"

#### 6.6.17. Red EGDINAN "grey matter"

Se han encontrado 126555 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "grey\_matter\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
---------	---------------	------------------------

Grey matter	Necrosis, use disorder, DPP10, Trauma, Aggressive, Cancer, IS, AL, DES, T, WT, Cancers, OPRM1, SIN3A, neuronal networks, orbitofrontal cortex, ABR, Anisotropy, neurological disorders, white matter, autism spectrum disorder, RELN	<p>[ 2 ] Although environmental and genetic factors contribute to the etiology of alcohol <b>use disorders</b>, it is ethanol's actions in the brain that explain (1) acute ethanol-related behavioral changes, such as stimulant followed by depressant effects, and (2) chronic changes in behavior, including escalated use, tolerance, compulsive seeking, and dependence.</p> <p>[ 128 ] HSP is mediated in part by tumor <b>necrosis</b> factor alpha (TNF<math>\alpha</math>), which is released locally from reactive astrocytes early after <b>trauma</b> in response to chronic neuronal inactivity.</p>
-------------	--	--

Tabla 60 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "grey matter"

6.6.18. Red EGDINAN "compensatory masquerade"

Se han encontrado 122277 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "compensatory\_masquerade\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
Compensatory masquerade	homologous area adaptation, embryonic health, different degrees of sensory, cortical remodeling, Neuroplasticity remodels, TACR3, sleep-related disorders, cross modal, different strategy, ALS2, TET1, memory formation and impairment, fiber organization, PTHS, NAIP, SIN3A, ABR, FMR1, Pitt-Hopkins syndrome, TDG, antennal lobe, autism spectrum disorder, Hyper and Hypomethylation, Autism Spectrum Disorder, Anisotropy, T, MTR, WT, theta burst stimulation, packing density, amnesia, TBS, DES, aggressive behavior, neurobehavioral abnormalities, axon sprouting, aggressive, trauma, amnesic	<p>[ 2 ] Knocking down the cytosine demethylase <b>TET1</b> also blocked the upscaling effects of RG108.</p> <p>[ 14533 ] Theta-burst stimulation (<b>TBS</b>) generated LTP of the synaptically-evoked spike probability in pyramidal cells, and in a bistratified cell and two unidentified fast-spiking interneurons.</p>

Tabla 61 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "compensatory masquerade"

6.6.19. Red EGDINAN "cross modal"

Se han encontrado 122273 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "cross\_modal\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
---------	---------------	------------------------

Cross modal	embryonic health, Neuroplasticity remodels, different degrees of sensory cortical, remodeling, TACR3, homologous area adaptation, compensatory masquerade, sleep-related disorders, different strategy, TET1, ALS2, memory formation and impairment, PTHS, fiber organization, NAIP, SIN3A, FMR1, Pitt-Hopkins syndrome, ABR, TDG, antennal lobe, autism spectrum disorder, Hyper- and Hypomethylation, MTR, Autism Spectrum Disorder, Anisotropy, T, WT, packing density, theta burst stimulation, aggressive behavior, DES, Amnesia, TBS, Aggressive, neurobehavioral abnormalities, trauma, axon sprouting, amnesic, DPP10	[ 27 ] Altered blood BDNF levels have been frequently identified in people with <b>autism spectrum disorders</b> (ASD).  [ 3 ] Our results suggest that <b>NAIP</b> of MeCP2 is required for modulating dynamic functions of the adult mouse brain
-------------	---	--

Tabla 62 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "cross modal"

6.6.20. Red EGDINAN "different strategy"

Se han encontrado 123841 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "different\_strategy\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
Different strategy	ALS2, TET1, cross modal, homologous area adaptation, compensatory masquerade, embryonic health, Neuroplasticity remodels, different degrees of sensory cortical, remodeling, TACR3, sleep-related disorders, memory formation and impairment, PTHS, fiber organization, NAIP, SIN3A, FMR1, ABR, Pitt-Hopkins syndrome, antennal lobe, TDG, autism spectrum disorder, Hyper- and Hypomethylation, MTR, Anisotropy, Autism Spectrum Disorder, T, WT, packing density, DES, aggressive behavior, trauma, theta burst stimulation, amnesia, axon sprouting, aggressive, neurobehavioral abnormalities, DPP10, AL, Amnesic, TBS	[ 17 ] Identifying the mechanisms of activity-dependent neuronal plasticity is crucial to finding therapeutic interventions in the myriad of disorders where it is disrupted, such as Fragile X syndrome, Rett syndrome, epilepsy, major depressive disorder, and <b>autism spectrum disorder</b>  [ 31 ] Here, we report that an acoustic stimulation (100 dB SPL, white noise) induced TTS in mice, with the maximal <b>ABR</b> threshold elevations seen on the 4(th) day after noise exposure.

Tabla 63 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "different strategy"

6.6.21. Red EGDINAN "homologous area adaptation"

Se han encontrado 122277 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "homologous area adaptation\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
Homologous area adaptation	compensatory masquerade, embryonic health, Neuroplasticity remodels, different degrees of sensory, cortical remodeling, TACR3, sleep-related disorders, cross modal, different strategy, ALS2, TET1, memory formation and impairment, fiber organization, PTHS, NAIP, SIN3A, ABR, FMR1, Pitt-Hopkins syndrome, TDG, antennal lobe, autism spectrum disorder, Hyper- and Hypomethylation, Autism Spectrum Disorder, Anisotropy, T, MTR, WT theta burst stimulation, packing density, amnesia, TBS, DES, aggressive behavior, neurobehavioral abnormalities, axon sprouting, aggressive, trauma, amnesic	[ 1 ] Silencing of <b>SIN3A</b> in <b>amnesic</b> mice reduced the binding of HDAC2 at neuronal immediate early genes (IEGs) promoter, but did not change the expression of HDAC2.  [ 4027 ] l-arginine, TNF- $\alpha$ , NT-4/5 and GPX-1 can be markers of depression severity in both males and females with first depressive episode with or without posttraumatic stress disorder.

Tabla 64 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "homologous area adaptation"

#### 6.6.22. Red EGDINAN "map expansion"

Se han encontrado 91 pruebas de evidencia, algunas de las cuales se pueden ver en la Tabla 45. Para obtener una información más detallada puede consultarse el archivo adjunto al presente trabajo "map\_expansion\_proof\_of\_evidence.tex".

Término	Co-ocurrentes	Evidencia en abstracts
Compensatory masquerade	Febrile Seizures, Seizure, Seizure, UBE3A, febrile seizures, hyperthermia	[ 5 ] ASD-like symptoms were recapitulated in mice by overexpressing <b>UBE3A</b> in the prefrontal cortex or by administration of an ALDH1A antagonist, whereas RA supplements significantly alleviated excessive <b>UBE3A</b> dosage-induced ASD-like phenotypes.  [ 11 ] We then show that Nifedipine has a dose-dependent protective effect against axon initial segment displacement and increased <b>seizure</b> susceptibility.

Tabla 65 Prueba de evidencia para la red EGDINAN "map expansion"

## 7. Discusión y conclusiones

En primer lugar, se hará una discusión de los resultados generales (apartados 6.1, 6.2 y 6.3) y seguidamente de los resultados particulares de cada red de asociación (apartados 6.4, 6.5, 6.6).

De los resultados obtenidos para los siete corpus secundarios, se puede afirmar que los tres factores epigenéticos de la neuroplasticidad de mayor presencia en la bibliografía científica (PubMed) son la acetilación de histonas, la metilación de ADN y la metilación de histonas, lo que parece indicar que la carga investigadora está mayormente centrada, hasta el momento, en estos tres factores citados.

Es destacable que entre los 10 términos más frecuentes de todas las categorías epigenéticas estudiadas, el término “memoria” está siempre presente salvo en dos categorías: La Fosforilación de histonas y mRNA. Lo cual permite hipotetizar que el proceso cognitivo de la memoria es el más estudiado por la neuroepigenética, hasta el momento, seguramente como fin en sí mismo y como efecto colateral del estudio de trastornos neuropsicológicos que implican un deterioro de este proceso cognitivo (eg.: Enfermedad de Alzheimer, Accidentes cerebro-vasculares Trastorno de Estrés Posttraumático)

Por otro lado, los genes de mayor frecuencia y presentes en todas las categorías son BDNF y HDAC2, ocupando siempre los dos primeros puestos en las frecuencias de aparición, a excepción de la metilación del ADN, en cuyo caso HDAC2 se ve relegado al sexto puesto, ocupando el segundo lugar el gen CA1.

Se sabe que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) ayuda a mantener la supervivencia de las neuronas existentes y estimula el crecimiento y diferenciación de nuevas neuronas (neurogénesis) y sinapsis (sinaptogénesis) (Acheson et al., 1995; E. J. Huang & Reichardt, 2001; Stevens & Littleton, 2011). Así mismo, BDNF ha sido vinculado con enfermedades psiquiátricas como la depresión (Brunoni et al., 2008; Dwivedi, 2009), esquizofrenia (Xiu et al., 2009), trastorno obsesivo-compulsivo (Maina et al., 2010), bulimia nerviosa (Kaplan et al., 2008, p. 4) y anorexia nerviosa (Mercader et al., 2007); y enfermedades neurológicas como Alzheimer (Zuccato & Cattaneo, 2009), Huntington (Zajac et al., 2010), síndrome de Rett (Zeev et al., 2009) y demencia (Arancio & Chao, 2007). BDNF está activo en el prosencéfalo basal, hipocampo y cortex, áreas vitales para el aprendizaje, la memoria y pensamiento superior (Yamada & Nabeshima, 2003).

Además, la sobreexpresión de HDAC2 ha sido vinculada con el cáncer colorectal (B. H. Huang et al., 2005) y su infraexpresión con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma severo y fibrosis quística (Barnes et al., 2005).

CA1 es gen codificante de la enzima del mismo nombre (anhidrasa carbónica), y bajos niveles de ésta han sido vinculados a patologías tales como calcificación cerebral, acidosis tubular renal, osteoporosis (Hu et al., 1992),

Alzheimer (Marcus et al., 2006), retraso mental severo (Strisciuglio et al., 1998) y demencia vascular (Zarow et al., 2005)

Los términos más frecuentes en la categoría de metilación de ADN aplicada sobre cada una de las categorías de la neuroplasticidad propuestas, son precisamente dos de los genes citados: BDNF y CA1.

Se puede hipotetizar a partir de los resultados mostrados en la Tabla 16 y Tabla 17 que la mayor carga bibliográfica recae sobre BDNF, las células gliales (“glial”, “astrocyte” y “microglia”), neurogénesis, anhidrasa carbónica 3 (CA3), factor de crecimiento nervioso (NGF) y sobre la proteína precursora amiloidea (APP); asociada ésta última a la sinaptogénesis (Priller et al., 2006), la regulación de la neuroplasticidad (Turner et al., 2003) y enfermedad de Alzheimer (O’Brien & Wong, 2011; Zhang et al., 2011)

Cabe mencionar que el término “T” se ha obviado de los análisis, puesto que durante el desarrollo de este trabajo se ha identificado lo que parece ser un bug del paquete de minería de textos usado (pubmed.mineR), ya que identifica la aparición de todas las T mayúsculas, sean éstas ligadas al gen T (proteína brachyury), linfocitos T o no (eg.: al comienzo de una palabra que comienza en “T”). Evitando así sesgos en las interpretaciones.

Cuando además se combinan los términos representativos de los genes, junto con las enfermedades vinculadas a la metilación del ADN y las categorías de la taxonomía de la neuroplasticidad propuesta, se obtiene que el término de mayor frecuencia es “MCI” (Mild Cognitive Impairment), referido principalmente al deterioro cognitivo leve previo a la enfermedad de Alzheimer (Grundman et al., 2004). Seguido de términos que tienen que ver con el dolor físico (“pain”), depresión, enfermedad de Alzheimer (“AD”) y accidente cerebro vascular (“stroke”) (ver Tabla 18 y Tabla 19)

Entre las enfermedades/patologías/síntomas más frecuentes asociados a todas las categorías epigenéticas usadas en la búsqueda (ver Tabla 21) se encuentran aquellos asociados a la memoria (“memory”), aprendizaje (“learning”) y procesos cognitivos en general (“cognitive”, “intellectual”); patologías psiquiátricas (“psychiatric”, “depressive”, “depression”, “anxiety”, “autism”, “schizophrenia”, “behavioral”, “psychotic”, “stress”, “anxiety-”, “abuse”); patologías neurológicas (“neurodegenerative”, “neurological”, “neuronal”, “brain”, “neural”, “sleep”, “hungtinton”, “alzheimer”, “epilepsy”, “parkinson”) y cerebrovasculares (“stroke”, “glioblastoma”, “rett”, “rtt”).

En cuanto a las redes de asociación, las conclusiones que podemos obtener pueden tener la forma de hipótesis, ya que, permiten el descubrimiento de nuevas relaciones entre términos que pueden no estar vinculados a investigaciones previas (posibles descubrimientos). Así mismo, en otras ocasiones confirman investigaciones científicas reflejadas en las bases de datos científicas. El tipo de conclusión que obtenemos puede confirmarse en ocasiones, en las pruebas de evidencia mostradas para cada red en el apartado 6.6.

La red representativa de la angiogénesis ( ver apartados 6.4.1 y 6.5.1) parece estar vinculada principalmente con el accidente cerebro-vascular y éste mayormente relacionado con déficits neurológicos y el gen HDAC2. Así mismo es una red de una alta cohesión, puesto que presenta un coeficiente de clustering de 1, lo que se puede interpretar como que los términos de esta red están fuertemente relacionados.

La anisotropía (apartados 6.5.2 y 6.6.2) se relaciona mayormente con trastornos del lenguaje y de la memoria; seguidos de trastornos del sueño, desórdenes del espectro autista y el síndrome de Pitt-Hopkins. El mayor valor de similitud lo obtiene con el gen DRD2 (dopamine receptor D2) y cabe mencionar la dopamina D2 es el principal receptor para gran parte de las drogas antipsicóticas (Madrás, 2013). Al mismo tiempo parece tener relevancia en todas las categorías de la neuroplasticidad funcional, a excepción de la expansión de mapeo (map expansion).

Los astrocitos están vinculados con la proteína GFAP, puesto que es en este tipo de células una de las zonas donde se encuentra expresada. Así mismo como célula glial, se encuentran relacionados con los términos propios (glial, microglia, etc.). Cabe mencionar además, la aparición del factor de transcripción SP1 en la red, vinculado a la expresión génica que ocurre en el desarrollo temprano de los organismos.

La ramificación del axón (axon branching) está relacionada principalmente con trastornos psiquiátricos y desórdenes de la conducta con agresividad. Además tiene una fuerte relación (ver Imagen 4) con el gen JAG1, vinculado con el síndrome de Alagille (Shimizu et al., 2001), y dicho gen tiene una fuerte asociación con el gen BCL11A vinculado a la translocación cromosómica (Satterwhite et al., 2001).

El diámetro del axón está relacionado con la enfermedad de Alzheimer, y toda la sintomatología subyacente asociada con la pérdida de memoria asociada a la enfermedad. Al mismo tiempo tiene un alto valor de asociación con los genes SSTR4 y ADAM17; al mismo tiempo estos genes tienen una fuerte relación con el nodo "inherited epigenetic modification", lo cual permite sugerir como hipótesis que los cambios epigenéticos que repercuten en estos dos genes son heredables.

Finalmente, el brote del axon (axon sprouting) está principalmente asociado con el trauma, ya sea éste significativo de trauma físico (eg.: accidente) o como consecuencia de un trastorno de estrés postraumático. Al mismo tiempo también está relacionado con el síndrome de Pitt-Hopkins, amnesia, comportamiento agresivo, trastornos del sueño, desórdenes del espectro autista y accidente cerebro-vascular. Además el mayor grado de similitud con el gen DES vinculado con la miocardiopatía (Dalakas et al., 2000; Ojrzyńska, Bilińska, Franaszczyk, Płoski, & Grzybowski, 2017)

## 8. Bibliografía

- 2017 MEDLINE/PubMed Baseline: 26,759,399 Citations Found [WWW Document], n.d. URL [https://www.nlm.nih.gov/bsd/licensee/2017\\_stats/2017\\_LO.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/licensee/2017_stats/2017_LO.html) (accessed 3.5.18).
- Acheson, A., Conover, J.C., Fandl, J.P., DeChiara, T.M., Russell, M., Thadani, A., Squinto, S.P., Yancopoulos, G.D., Lindsay, R.M., 1995. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature* 374, 450–453. <https://doi.org/10.1038/374450a0>
- Acree, B., Hansen, E., Jansa, J., Shoub, K., n.d. Comparing and Evaluating Cosine Similarity Scores, Weighted Cosine Similarity Scores, & Substring Matching 25.
- Adkins, L., 2010. *Coaching Agile Teams: A Companion for ScrumMasters, Agile Coaches, and Project Managers in Transition*, Edición: 1. ed. Addison-Wesley Professional, Upper Saddle River, NJ.
- Arancio, O., Chao, M.V., 2007b. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 17, 325–330. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.03.013>
- Azmitia, E.C., 2007. Serotonin and Brain: Evolution, Neuroplasticity, and Homeostasis, in: *International Review of Neurobiology, The Pharmacology of Neurogenesis and Neuroenhancement*. Academic Press, pp. 31–56. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)77002-7](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)77002-7)
- Barnes, P.J., Adcock, I.M., Ito, K., 2005. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur. Respir. J.* 25, 552–563. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00117504>
- Barros, S.P., Offenbacher, S., 2009. Epigenetics. *J Dent Res* 88, 400–408. <https://doi.org/10.1177/0022034509335868>
- Beel, J., Gipp, B., Langer, S., Breitinger, C., 2016. Research-paper recommender systems: a literature survey. *Int J Digit Libr* 17, 305–338. <https://doi.org/10.1007/s00799-015-0156-0>
- Bock, C., 2009. Epigenetic biomarker development. *Epigenomics* 1, 99–110. <https://doi.org/10.2217/epi.09.6>
- Borrelli, E., Nestler, E.J., Allis, C.D., Sassone-Corsi, P., 2008. Decoding the Epigenetic Language of Neuronal Plasticity. *Neuron* 60, 961–974. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.012>
- Bravo, À., Piñero, J., Queralt-Rosinach, N., Rautschka, M., Furlong, L.I., 2015. Extraction of relations between genes and diseases from text and large-scale data analysis: implications for translational research. *BMC Bioinformatics* 16, 55. <https://doi.org/10.1186/s12859-015-0472-9>
- Brunoni, A.R., Lopes, M., Fregni, F., 2008. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 11, 1169–1180. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009309>
- Bullmore, E., Sporns, O., 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience* 10, 186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Burggren, W., 2016. Epigenetic Inheritance and Its Role in Evolutionary Biology: Re-Evaluation and New Perspectives. *Biology (Basel)* 5. <https://doi.org/10.3390/biology5020024>
- Caeyenberghs, K., Clemente, A., Imms, P., Egan, G., Hocking, D.R., Leemans, A., Metzler-Baddeley, C., Jones, D.K., Wilson, P.H., 2018. Evidence for Training-Dependent Structural Neuroplasticity in Brain-Injured Patients: A Critical



- Review: Neurorehabilitation and Neural Repair.  
<https://doi.org/10.1177/1545968317753076>
- Capuzzi, S.J., Thornton, T.E., Liu, K., Baker, N., Lam, W.I., O'Banion, C.P., Muratov, E.N., Pozefsky, D., Tropsha, A., 2018a. Chemotext: A Publicly Available Web Server for Mining Drug-Target-Disease Relationships in PubMed. *J Chem Inf Model* 58, 212–218. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00589>
- Capuzzi, S.J., Thornton, T.E., Liu, K., Baker, N., Lam, W.I., O'Banion, C.P., Muratov, E.N., Pozefsky, D., Tropsha, A., 2018b. Chemotext: A Publicly Available Web Server for Mining Drug-Target-Disease Relationships in PubMed. *J Chem Inf Model* 58, 212–218. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00589>
- Cholewa-Waclaw, J., Bird, A., Schimmelmänn, M. von, Schaefer, A., Yu, H., Song, H., Madabhushi, R., Tsai, L.-H., 2016. The Role of Epigenetic Mechanisms in the Regulation of Gene Expression in the Nervous System. *J. Neurosci.* 36, 11427–11434. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2492-16.2016>
- Cockell, S., n.d. *Bioinformatics Tools for Epigenetics Studies* 29.
- Cohn, M., 2005. *Agile Estimating and Planning*, Edición: 1. ed. Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ.
- Cortés-Mendoza, J., Díaz de León-Guerrero, S., Pedraza-Alva, G., Pérez-Martínez, L., 2013. Shaping synaptic plasticity: the role of activity-mediated epigenetic regulation on gene transcription. *Int. J. Dev. Neurosci.* 31, 359–369. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2013.04.003>
- Dalakas, M.C., Park, K.-Y., Semino-Mora, C., Lee, H.S., Sivakumar, K., Goldfarb, L.G., 2000. Desmin Myopathy, a Skeletal Myopathy with Cardiomyopathy Caused by Mutations in the Desmin Gene. *New England Journal of Medicine* 342, 770–780. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003163421104>
- Deans, C., Maggert, K.A., 2015. What Do You Mean, “Epigenetic”? *Genetics* 199, 887–896. <https://doi.org/10.1534/genetics.114.173492>
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., May, A., 2004. Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature* 427, 311–312. <https://doi.org/10.1038/427311a>
- Duffau, H., 2006. Brain plasticity: From pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *Journal of Clinical Neuroscience* 13, 885–897. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.11.045>
- Duncan, E.J., Gluckman, P.D., Dearden, P.K., 2014. Epigenetics, plasticity, and evolution: How do we link epigenetic change to phenotype? *J. Exp. Zool. (Mol. Dev. Evol.)* 322, 208–220. <https://doi.org/10.1002/jez.b.22571>
- Dupont, C., Armant, D.R., Brenner, C.A., 2009. Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical Perspective. *Semin Reprod Med* 27, 351–357. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237423>
- Dwivedi, Y., 2009. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat* 5, 433–449.
- Egger, G., Liang, G., Aparicio, A., Jones, P.A., 2004c. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 429, 457–463. <https://doi.org/10.1038/nature02625>
- Enhancing venetoclax activity in acute myeloid leukemia by co-targeting MCL1 | Leukemia [WWW Document], n.d. URL <https://www.nature.com/articles/leu2017243> (accessed 6.5.18).
- EpiFactors: a comprehensive database of human epigenetic factors and complexes [WWW Document], n.d. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4494013/> (accessed 4.14.18).

- Epigenetics and Neuroplasticity - Evidence and Debate, Volume 128 - 1st Edition [WWW Document], n.d. URL <https://www.elsevier.com/books/epigenetics-and-neuroplasticity-evidence-and-debate/akbarian/978-0-12-800977-2> (accessed 2.28.18).
- Fagiolini, M., Jensen, C.L., Champagne, F.A., 2009. Epigenetic influences on brain development and plasticity. *Current Opinion in Neurobiology* 19, 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.05.009>
- Feinerer, I., Hornik, K., Meyer, D., 2008. Text Mining Infrastructure in R. *Journal of Statistical Software* 25. <https://doi.org/10.18637/jss.v025.i05>
- Felling, R.J., Song, H., 2015. Epigenetic mechanisms of neuroplasticity and the implications for stroke recovery. *Exp. Neurol.* 268, 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.09.017>
- Fingerman, I.M., McDaniel, L., Zhang, X., Ratzat, W., Hassan, T., Jiang, Z., Cohen, R.F., Schuler, G.D., 2011. NCBI Epigenomics: a new public resource for exploring epigenomic data sets. *Nucleic Acids Res.* 39, D908-912. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq1146>
- Gage, F.H., 2004. Structural plasticity of the adult brain. *Dialogues Clin Neurosci* 6, 135–141.
- Gores, G.J., Kaufmann, S.H., 2012. Selectively targeting Mcl-1 for the treatment of acute myelogenous leukemia and solid tumors. *Genes Dev* 26, 305–311. <https://doi.org/10.1101/gad.186189.111>
- Graesser, A., Karnavat, A., Pomeroy, V., 2000. Latent Semantic Analysis Captures Causal, Goal-oriented, and Taxonomic Structures.
- Grafman, J., 2000. Conceptualizing functional neuroplasticity. *J Commun Disord* 33, 345–355; quiz 355–356.
- Grafman, Jordan, 2000. Conceptualizing functional neuroplasticity. *Journal of Communication Disorders* 33, 345–356. [https://doi.org/10.1016/S0021-9924\(00\)00030-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9924(00)00030-7)
- Grafman, J., Litvan, I., 1999. Evidence for Four Forms of Neuroplasticity, in: *Neuronal Plasticity: Building a Bridge from the Laboratory to the Clinic, Research and Perspectives in Neurosciences*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 131–139. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-59897-5\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-642-59897-5_9)
- Grafman, J., Zahn, R., Wassermann, E., 2010. Brain damage: Functional reorganization. *Encyclopedia of Neuroscience* 327–331. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00560-X>
- Greally, J.M., 2018. A user's guide to the ambiguous word “epigenetics” [WWW Document]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.135>
- Grundman, M., Petersen, R.C., Ferris, S.H., Thomas, R.G., Aisen, P.S., Bennett, D.A., Foster, N.L., Jack, C.R., Galasko, D.R., Doody, R., Kaye, J., Sano, M., Mohs, R., Gauthier, S., Kim, H.T., Jin, S., Schultz, A.N., Schafer, K., Mulnard, R., van Dyck, C.H., Mintzer, J., Zamrini, E.Y., Cahn-Weiner, D., Thal, L.J., Alzheimer's Disease Cooperative Study, 2004. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch. Neurol.* 61, 59–66. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.1.59>
- Guil, S., Esteller, M., 2009. DNA methylomes, histone codes and miRNAs: tying it all together. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 41, 87–95. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.09.005>
- Halusková, J., 2010. Epigenetic studies in human diseases. *Folia Biol. (Praha)* 56, 83–96.

- Homayouni, R., Heinrich, K., Wei, L., Berry, M.W., 2005. Gene clustering by latent semantic indexing of MEDLINE abstracts. *Bioinformatics* 21, 104–115. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bth464>
- Hossain, M.S., Gresock, J., Edmonds, Y., Helm, R., Potts, M., Ramakrishnan, N., 2012. Connecting the Dots between PubMed Abstracts. *PLOS ONE* 7, e29509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029509>
- Hu, P.Y., Roth, D.E., Skaggs, L.A., Venta, P.J., Tashian, R.E., Guibaud, P., Sly, W.S., 1992. A splice junction mutation in intron 2 of the carbonic anhydrase II gene of osteopetrosis patients from Arabic countries. *Hum. Mutat.* 1, 288–292. <https://doi.org/10.1002/humu.1380010404>
- Huang, B.H., Laban, M., Leung, C.H.-W., Lee, L., Lee, C.K., Salto-Tellez, M., Raju, G.C., Hooi, S.C., 2005. Inhibition of histone deacetylase 2 increases apoptosis and p21Cip1/WAF1 expression, independent of histone deacetylase 1. *Cell Death Differ.* 12, 395–404. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401567>
- Huang, C.-C., Lu, Z., 2016. Community challenges in biomedical text mining over 10 years: success, failure and the future. *Brief. Bioinformatics* 17, 132–144. <https://doi.org/10.1093/bib/bbv024>
- Huang, E.J., Reichardt, L.F., 2001. Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. *Annu Rev Neurosci* 24, 677–736. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
- Ignatow, G., Mihalcea, R.F., 2017. *An Introduction to Text Mining: Research Design, Data Collection, and Analysis*, 1 edition. ed. SAGE Publications, Inc, Los Angeles.
- Inbar-Feigenberg, M., Choufani, S., Butcher, D.T., Roifman, M., Weksberg, R., 2013. Basic concepts of epigenetics. *Fertil. Steril.* 99, 607–615. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.117>
- Jablonka, E., 2013. Epigenetic inheritance and plasticity: The responsive germline. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 111, 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2012.08.014>
- Kaplan, A.S., Levitan, R.D., Yilmaz, Z., Davis, C., Tharmalingam, S., Kennedy, J.L., 2008. A DRD4/BDNF gene-gene interaction associated with maximum BMI in women with bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 41, 22–28. <https://doi.org/10.1002/eat.20474>
- Keller, T.A., Just, M.A., 2016. Structural and functional neuroplasticity in human learning of spatial routes. *NeuroImage* 125, 256–266. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.015>
- Keverne, E.B., Pfaff, D.W., Tabansky, I., 2015. Epigenetic changes in the developing brain: Effects on behavior. *PNAS* 112, 6789–6795. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501482112>
- KHAN, E., n.d. *Addressing Bioinformatics Big Data Problems using Natural Language Processing: Help Advancing Scientific Discovery and Biomedical Research* 8.
- Kim, J.K., Samaranyake, M., Pradhan, S., 2009. Epigenetic mechanisms in mammals. *Cell Mol Life Sci* 66, 596–612. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8432-4>
- Kolassa, I.-T., Elbert, T., 2007. Structural and functional neuroplasticity in relation to traumatic stress. *Current Directions in Psychological Science* 16, 321–325. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00529.x>
- Kühn, S., Gleich, T., Lorenz, R.C., Lindenberger, U., Gallinat, J., 2014. Playing Super Mario induces structural brain plasticity: gray matter changes resulting

- from training with a commercial video game. *Molecular Psychiatry* 19, 265–271. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.120>
- Larsen, S.N., n.d. THE PLASTICITY OF THE BRAIN – AN ANALYSIS OF THE CONTEMPORARY TASTE FOR AND LIMITS TO NEUROPLASTICITY LA PLASTICITE DU CERVEAU – UNE ANALYSE SUR L'ENGOUEMENT ACTUEL ET LES LIMITES DE LA NEUROPLASTICITÉ 28.
- Lester, B.M., Conradt, E., Marsit, C., 2016. Introduction to the Special Section on Epigenetics. *Child Dev* 87, 29–37. <https://doi.org/10.1111/cdev.12489>
- Li, P., Legault, J., Litcofsky, K.A., 2014. Neuroplasticity as a function of second language learning: anatomical changes in the human brain. *Cortex* 58, 301–324. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.05.001>
- Lim, S.J., Tan, T.W., Tong, J.C., 2010. Computational Epigenetics: the new scientific paradigm. *Bioinformatics* 4, 331–337.
- Lövdén, M., Bäckman, L., Lindenberger, U., Schaefer, S., Schmiedek, F., 2010. A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity. *Psychol Bull* 136, 659–676. <https://doi.org/10.1037/a0020080>
- Lövdén, M., Wenger, E., Mårtensson, J., Lindenberger, U., Bäckman, L., 2013. Structural brain plasticity in adult learning and development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, CNTRICS: Modeling psychosis related cognition in animal systems to enhance translational research + Life-Span Plasticity of Brain and Behavior: A Cognitive Neuroscience Perspective 37, 2296–2310. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.014>
- Lu, Q., Qiu, X., Hu, N., Wen, H., Su, Y., Richardson, B.C., 2006. Epigenetics, disease, and therapeutic interventions. *Ageing Res. Rev.* 5, 449–467. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2006.07.001>
- Luedtke, D.A., Niu, X., Pan, Y., Zhao, J., Liu, S., Edwards, H., Chen, K., Lin, H., Taub, J.W., Ge, Y., 2017. Inhibition of Mcl-1 enhances cell death induced by the Bcl-2-selective inhibitor ABT-199 in acute myeloid leukemia cells. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2, 17012. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.12>
- Madras, B.K., 2013. History of the discovery of the antipsychotic dopamine D2 receptor: a basis for the dopamine hypothesis of schizophrenia. *J Hist Neurosci* 22, 62–78. <https://doi.org/10.1080/0964704X.2012.678199>
- Maguire, E.A., Spiers, H.J., Good, C.D., Hartley, T., Frackowiak, R.S., Frackowiak, R.S.J., Burgess, N., 2003. Navigation Expertise and the Human Hippocampus: *Hippocampus* 13, 208–217.
- Maina, G., Rosso, G., Zanardini, R., Bogetto, F., Gennarelli, M., Bocchio-Chiavetto, L., 2010. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve obsessive-compulsive patients: a case-control study. *J Affect Disord* 122, 174–178. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.07.009>
- Malik, V., Ghalan, M., Sangwan, S., n.d. *International Journal of Advanced Research in Computer Science (IJARCS)*.
- Marcus, D.L., Strafaci, J.A., Freedman, M.L., 2006. Differential neuronal expression of manganese superoxide dismutase in Alzheimer's disease. *Med. Sci. Monit.* 12, BR8-14.
- McClung, C.A., Nestler, E.J., 2008. Neuroplasticity mediated by altered gene expression. *Neuropsychopharmacology* 33, 3–17. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301544>
- Medvedeva, Y.A., Lennartsson, A., Ehsani, R., Kulakovskiy, I.V., Vorontsov, I.E., Panahandeh, P., Khimulya, G., Kasukawa, T., Drabløs, F., 2015. EpiFactors: a

- comprehensive database of human epigenetic factors and complexes. Database (Oxford) 2015. <https://doi.org/10.1093/database/bav067>
- Mehler, M.F., 2008. Epigenetic principles and mechanisms underlying nervous system functions in health and disease. *Prog. Neurobiol.* 86, 305–341. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.10.001>
- Mercader, J.M., Fernández-Aranda, F., Gratacòs, M., Ribasés, M., Badía, A., Villarejo, C., Solano, R., González, J.R., Vallejo, J., Estivill, X., 2007. Blood levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with several psychopathological symptoms in anorexia nervosa patients. *Neuropsychobiology* 56, 185–190. <https://doi.org/10.1159/000120623>
- Min, S., Lee, B., Yoon, S., 2017. Deep learning in bioinformatics. *Brief. Bioinformatics* 18, 851–869. <https://doi.org/10.1093/bib/bbw068>
- Mychasiuk, R., 2015. Epigenetics of Brain Plasticity and Behavior, in: *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. pp. 848–851. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097086-8.55058-2>
- Nakov, P., Popova, A., Mateev, P., 2001. Weight functions impact on LSA performance, in: *EuroConference RANLP'2001 (Recent Advances in NLP)*. pp. 187–193.
- Neves, M., Leser, U., 2015. Question answering for Biology. *Methods, Text mining of biomedical literature* 74, 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2014.10.023>
- O'Brien, R.J., Wong, P.C., 2011. Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease. *Annu Rev Neurosci* 34, 185–204. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613>
- Ojrzyńska, N., Bilińska, Z.T., Franaszczyk, M., Płoski, R., Grzybowski, J., 2017. Restrictive cardiomyopathy due to novel desmin gene mutation. *Kardiol Pol* 75, 723. <https://doi.org/10.5603/KP.2017.0129>
- Packard, A., 1981. Taxonomy is older than thinking: Epigenetic decisions. *Behavioral and Brain Sciences* 4, 296–297. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00008980>
- Pearson-Fuhrhop, K.M., Cramer, S.C., 2010a. Genetic influences on neural plasticity. *PM R* 2, S227-240. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.09.011>
- Petanceska, S.S., Coleman, P.D., 2015a. Welcome to Neuroepigenetics. *Neuroepigenetics* 1, 1. <https://doi.org/10.1016/j.nepig.2014.12.001>
- Pittenger, C., Duman, R.S., 2008. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 33, 88–109. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301574>
- Pletscher-Frankild, S., Pallegà, A., Tsafou, K., Binder, J.X., Jensen, L.J., 2015. DISEASES: Text mining and data integration of disease–gene associations. *Methods, Text mining of biomedical literature* 74, 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2014.11.020>
- Portela, A., Esteller, M., 2010. Epigenetic modifications and human disease. *Nature Biotechnology* 28, 1057–1068. <https://doi.org/10.1038/nbt.1685>
- Priller, C., Bauer, T., Mitteregger, G., Krebs, B., Kretschmar, H.A., Herms, J., 2006. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *J. Neurosci.* 26, 7212–7221. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1450-06.2006>
- Przybyła, P., Shardlow, M., Aubin, S., Bossy, R., Eckart de Castilho, R., Piperidis, S., McNaught, J., Ananiadou, S., 2016. Text mining resources for the life sciences. Database (Oxford) 2016. <https://doi.org/10.1093/database/baw145>

- QuickGO::Term GO:0040029 [WWW Document], n.d. URL <https://www.ebi.ac.uk/QuickGO/GTerm?id=GO:0040029#term=history> (accessed 3.17.18).
- Qureshi, I.A., Mehler, M.F., 2018. Epigenetic mechanisms underlying nervous system diseases. *Handb Clin Neurol* 147, 43–58. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00005-1>
- Qureshi, I.A., Mehler, M.F., 2014. An evolving view of epigenetic complexity in the brain. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 369. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0506>
- Rani, J., Shah, A.R., Ramachandran, S., 2015c. pubmed.mineR: An R package with text-mining algorithms to analyse PubMed abstracts. *Journal of Biosciences* 40, 671–682. <https://doi.org/10.1007/s12038-015-9552-2>
- Ravi, B., Kannan, M., 2013. Epigenetics in the nervous system: An overview of its essential role. *Indian J Hum Genet* 19, 384–391. <https://doi.org/10.4103/0971-6866.124357>
- Robertson, K.D., 2002. DNA methylation and chromatin – unraveling the tangled web. *Oncogene* 21, 5361–5379. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205609>
- Robinson, J.S. and D., n.d. Text Mining with R.
- Rodriguez, R.M., Suarez-Alvarez, B., Lavín, J.L., Mosén-Ansorena, D., Baragaño Raneros, A., Márquez-Kisinousky, L., Aransay, A.M., Lopez-Larrea, C., 2017. Epigenetic Networks Regulate the Transcriptional Program in Memory and Terminally Differentiated CD8+ T Cells. *J. Immunol.* 198, 937–949. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601102>
- Rogers, K., 2010. *The Brain and the Nervous System*. The Rosen Publishing Group.
- Russell, S., Norvig, P., 2016. *Artificial Intelligence: A Modern Approach*, Global Edition, Edición: 3. ed. Pearson Higher Education, Boston Columbus Indianapolis New York San Francisco.
- Sadakierska-Chudy, A., Filip, M., 2015. A comprehensive view of the epigenetic landscape. Part II: Histone post-translational modification, nucleosome level, and chromatin regulation by ncRNAs. *Neurotox Res* 27, 172–197. <https://doi.org/10.1007/s12640-014-9508-6>
- Sasmita, A.O., Kuruvilla, J., Ling, A.P.K., 2018. Harnessing Neuroplasticity: Modern Approaches and Clinical Future. *Int. J. Neurosci.* 1–40. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1466781>
- Satterwhite, E., Sonoki, T., Willis, T.G., Harder, L., Nowak, R., Arriola, E.L., Liu, H., Price, H.P., Gesk, S., Steinemann, D., Schlegelberger, B., Oscier, D.G., Siebert, R., Tucker, P.W., Dyer, M.J., 2001. The BCL11 gene family: involvement of BCL11A in lymphoid malignancies. *Blood* 98, 3413–3420.
- Shamsi, M.B., Firoz, A.S., Imam, S.N., Alzaman, N., Samman, M.A., 2017. Epigenetics of human diseases and scope in future therapeutics. *Journal of Taibah University Medical Sciences* 12, 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2017.04.003>
- Shimizu, K., Chiba, S., Saito, T., Kumano, K., Takahashi, T., Hirai, H., 2001. Manic Fringe and Lunatic Fringe Modify Different Sites of the Notch2 Extracellular Region, Resulting in Different Signaling Modulation. *J. Biol. Chem.* 276, 25753–25758. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103473200>
- Sokolova, O.O., Shtark, M.B., Lisachev, P.D., 2010. [Neuronal plasticity and gene expression]. *Usp Fiziol Nauk* 41, 26–44.

- Soldatos, T.G., Perdigo, N., Brown, N.P., Sabir, K.S., O'Donoghue, S.I., 2015. How to learn about gene function: text-mining or ontologies? *Methods, Text mining of biomedical literature* 74, 3–15. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2014.07.004>
- Stevens, R.J., Littleton, J.T., 2011. Synaptic growth: dancing with adducin. *Curr. Biol.* 21, R402-405. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.04.020>
- Strisciuglio, P., Hu, P.Y., Lim, E.J., Ciccolella, J., Sly, W.S., 1998. Clinical and molecular heterogeneity in carbonic anhydrase II deficiency and prenatal diagnosis in an Italian family. *J. Pediatr.* 132, 717–720.
- Su, G., Morris, J.H., Demchak, B., Bader, G.D., 2014. BIOLOGICAL NETWORK EXPLORATION WITH CYTOSCAPE 3. *Curr Protoc Bioinformatics* 47, 8.13.1-8.13.24. <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0813s47>
- Sweatt, J.D., 2013a. The Emerging Field of Neuroepigenetics. *Neuron* 80. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.023>
- Tchurikov, N.A., 2005. Molecular mechanisms of epigenetics. *Biochemistry Mosc.* 70, 406–423.
- Teh, T.-C., Nguyen, N.-Y., Moujalled, D.M., Segal, D., Pomilio, G., Rijal, S., Jabbour, A., Cummins, K., Lackovic, K., Blombery, P., Thompson, E., Ekert, P.G., Lessene, G., Glaser, S.P., Huang, D.C.S., Roberts, A.W., Guthridge, M.A., Wei, A.H., 2018. Enhancing venetoclax activity in acute myeloid leukemia by co-targeting MCL1. *Leukemia* 32, 303–312. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.243>
- Tollefsbol, T.O. (Ed.), 2012. *Epigenetics in human disease*, 1st ed. ed. Elsevier/AP, Amsterdam ; Boston.
- Turner, B.M., 2007. Defining an epigenetic code [WWW Document]. *Nature Cell Biology*. <https://doi.org/10.1038/ncb0107-2>
- Turner, P.R., O'Connor, K., Tate, W.P., Abraham, W.C., 2003. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog. Neurobiol.* 70, 1–32.
- Valdés-Tovar, M., Estrada-Reyes, R., Solís-Chagoyán, H., Argueta, J., Dorantes-Barrón, A.M., Quero-Chávez, D., Cruz-Garduño, R., Cercós, M.G., Trueta, C., Oikawa-Sala, J., Dubocovich, M.L., Benítez-King, G., 2018. CIRCADIAN MODULATION OF NEUROPLASTICITY BY MELATONIN: A TARGET IN THE TREATMENT OF DEPRESSION. *Br. J. Pharmacol.* <https://doi.org/10.1111/bph.14197>
- Voss, P., Thomas, M.E., Cisneros-Franco, J.M., de Villers-Sidani, É., 2017. Dynamic Brains and the Changing Rules of Neuroplasticity: Implications for Learning and Recovery. *Front Psychol* 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01657>
- Wachtel, R.E., Dexter, F., 2013. Difficulties and challenges associated with literature searches in operating room management, complete with recommendations. *Anesth. Analg.* 117, 1460–1479. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182a6d33b>
- Watanabe, Y., Maekawa, M., 2016. Epigenetic basis of neuronal plasticity: Association with R/G-band boundaries on human chromosomes. *Neuroepigenetics* 7, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.nepiq.2016.08.001>
- Wei, C.-H., Kao, H.-Y., Lu, Z., 2013. PubTator: a web-based text mining tool for assisting biocuration. *Nucleic Acids Res.* 41, W518-522. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt441>
- Weinhold, B., 2006. *Epigenetics: The Science of Change*. *Environ Health Perspect* 114, A160–A167.
- What Do You Mean, “Epigenetic”? | Genetics [WWW Document], n.d. URL <http://www.genetics.org/content/199/4/887> (accessed 3.29.18).

- Winter, D.J., 2017. rentrez: An R package for the NCBI eUtils API. Open Access 8.
- Woldemichael, B.T., Bohacek, J., Gapp, K., Mansuy, I.M., 2014. Epigenetics of memory and plasticity. *Prog Mol Biol Transl Sci* 122, 305–340. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420170-5.00011-8>
- Xiu, M.H., Hui, L., Dang, Y.F., Hou, T.D., Zhang, C.X., Zheng, Y.L., Chen, D.C., Kosten, T.R., Zhang, X.Y., 2009. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 1508–1512. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.08.011>
- Yamada, K., Nabeshima, T., 2003. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J. Pharmacol. Sci.* 91, 267–270.
- Yandell, M.D., Majoros, W.H., 2002. Genomics and natural language processing. *Nature Reviews Genetics* 3, 601–610. <https://doi.org/10.1038/nrg861>
- Ye, Z., Tafti, A.P., He, K.Y., Wang, K., He, M.M., 2016. SparkText: Biomedical Text Mining on Big Data Framework. *PLOS ONE* 11, e0162721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162721>
- Younesi, E., Toldo, L., Müller, B., Friedrich, C.M., Novac, N., Scheer, A., Hofmann-Apitius, M., Fluck, J., 2012. Mining biomarker information in biomedical literature. *BMC Med Inform Decis Mak* 12, 148. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-12-148>
- Zajac, M.S., Pang, T.Y.C., Wong, N., Weinrich, B., Leang, L.S.K., Craig, J.M., Saffery, R., Hannan, A.J., 2010. Wheel running and environmental enrichment differentially modify exon-specific BDNF expression in the hippocampus of wild-type and pre-motor symptomatic male and female Huntington's disease mice. *Hippocampus* 20, 621–636. <https://doi.org/10.1002/hipo.20658>
- Zaremba, S., Ramos-Santacruz, M., Hampton, T., Shetty, P., Fedorko, J., Whitmore, J., Greene, J.M., Perna, N.T., Glasner, J.D., Plunkett, G., Shaker, M., Pot, D., 2009. Text-mining of PubMed abstracts by natural language processing to create a public knowledge base on molecular mechanisms of bacterial enteropathogens. *BMC Bioinformatics* 10, 177. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-10-177>
- Zarow, C., Vinters, H.V., Ellis, W.G., Weiner, M.W., Mungas, D., White, L., Chui, H.C., 2005. Correlates of hippocampal neuron number in Alzheimer's disease and ischemic vascular dementia. *Ann. Neurol.* 57, 896–903. <https://doi.org/10.1002/ana.20503>
- Zatorre, R.J., Fields, R.D., Johansen-Berg, H., 2012. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nature Neuroscience* 15, 528–536. <https://doi.org/10.1038/nn.3045>
- Zeev, B.B., Bebbington, A., Ho, G., Leonard, H., de Klerk, N., Gak, E., Vecsler, M., Vecsler, M., Christodoulou, J., 2009. The common BDNF polymorphism may be a modifier of disease severity in Rett syndrome. *Neurology* 72, 1242–1247. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345664.72220.6a>
- Zeng, Z., Shi, H., Wu, Y., Hong, Z., 2015a. Survey of Natural Language Processing Techniques in Bioinformatics. *Comput Math Methods Med* 2015, 674296. <https://doi.org/10.1155/2015/674296>
- Zhang, Y., Sarkar, I.N., Chen, E.S., 2014. PubMedMiner: Mining and Visualizing MeSH-based Associations in PubMed. *AMIA Annu Symp Proc* 2014, 1990–1999.
- Zhang, Y., Thompson, R., Zhang, H., Xu, H., 2011. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain* 4, 3. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-4-3>



- Zuccato, C., Cattaneo, E., 2009. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol* 5, 311–322. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.54>
- Zweigenbaum, P., Demner-Fushman, D., Yu, H., Cohen, K.B., 2007. Frontiers of biomedical text mining: current progress. *Brief Bioinform* 8, 358–375. <https://doi.org/10.1093/bib/bbm045>