



## Semarak Proceedings of Natural and Environmental Sciences

Journal homepage:  
<https://semarakilmu.my/index.php/spnes/index>  
ISSN: 3083 - 8191



# Pengenalpastian Protein Sepunya antara Narkolepsi dan Sindrom Metabolik

## *Identification of Shared Proteins between Narcolepsy and Metabolic Syndrome*

Aniq Danial Khairani Gaspal<sup>1</sup>, Zeti Azura Mohamed Hussein<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Program Bioinformatik, Fakulti Sains dan Teknologi, Universiti Kebangsaan Malaysia, 43600 UKM Bangi, Selangor

<sup>2</sup> Jabatan Fizik Gunaan, Fakulti Sains dan Teknologi, Universiti Kebangsaan Malaysia, 43600 UKM Bangi, Selangor

### ABSTRACT

Kajian ini dilakukan untuk mengenalpasti hubung kait antara narkolepsi dan sindrom metabolik. Narkolepsi adalah gangguan neurologi kronik yang mengganggu keupayaan otak mengawal kitaran tidur dan bangun. Manakala sindrom metabolik merujuk kepada keadaan kronik yang mengganggu metabolisme dan pengawalan nutrien dalam badan disebabkan oleh keabnormalan pelbagai tapak jalan metabolik dan tindak balas imun. Walaupun kajian terdahulu yang mengaitkan narkolepsi dengan sindrom metabolik melalui HLA dan orexin, namun tiada bukti jelas yang boleh digunakan untuk memahami keadaan ini dengan lebih mendalam. Maka kajian ini telah dilakukan mengenalpasti protein sepunya antara narkolepsi dan sindrom metabolik serta interaksi yang wujud antara kedua penyakit ini. Hasil kajian ini telah berjaya mengenalpasti 17 protein berkaitan narkolepsi dan 14 protein berkaitan sindrom metabolik dan autoimun. Jaringan interaksi protein-protein telah dilakukan ke atas set data ini, dan didapati lapan protein sepunya antara narkolepsi dan sindrom metabolik telah dikenalpasti iaitu HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRB1, TNFSF4, MOG, PTPN22, PTPN11 dan ITGAM. Kajian ini menunjukkan bahawa analisis interaksi protein-protein berupaya mengenalpasti protein sepunya yang berfungsi dalam dua penyakit yang berbeza.

*This study is conducted to identify the relationship between Ankylosing Spondylitis and metabolic syndrome. Narcolepsy is a chronic neurological disorder that disturbs brain's ability to control sleep cycle. Whilst metabolic syndrome refers to the chronic metabolic disturbance and nutrient control due to various abnormalities on the metabolic pathways and immune responses. Even though there was a previous study on the relationship between AS and metabolic syndrome through the identification of HLA and orexin, but it is insufficient to understand this interaction in detail. From this study, 17 proteins related to narcolepsy and 14 proteins related to metabolic syndrome and autoimmune have been successfully identified. Protein-protein interaction analysis has been conducted and eight shared proteins have been identified, i.e. HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRB1, TNFSF4, MOG, PTPN22, PTPN11 dan ITGAM. This study demonstrates the ability of PPI analysis to identify shared proteins that are functional in two different diseases.*

**Kata Kunci:** Narkolepsi; sindrom metabolik; protein sepunya; interaksi protein-protein

**Keywords:** Narcolepsy; metabolic syndrome; common protein; protein-protein interaction

## 1. Pengenalan

Terdapat pesakit narkolepsi yang mengalami sindrom metabolik berdasarkan simptom dan disahkan oleh diagnosis klinikal, namun pengetahuan tentang komorbiditi antara narkolepsi dan

\* Corresponding author.

E-mail address: zeti.hussein@ukm.edu.my

sindrom metabolik masih kurang dan menyukarkan doktor untuk memberikan rawatan yang berkesan. Oleh itu maklumat patobiologi amat diperlukan untuk diagnosis awal dan pembangunan rawatan berkesan. Narkolepsi adalah gangguan neurologi kronik yang mengganggu keupayaan otak untuk mengawal kitaran tidur dan jaga. Narkolepsi dikategorikan dalam Gangguan Pusat Hipersomnia. Ia merujuk kepada gangguan tidur yang dialami individu yang keletihan dan memerlukan tidur yang berlebihan [9]. Terdapat dua jenis narkolepsi iaitu (a) narkolepsi jenis 1 (NT1) dan (b) narkolepsi jenis 2 (NT2). Kira-kira 0.05% daripada populasi manusia mengidap penyakit narkolepsi dan mengalami pelbagai symptom seperti mengantuk yang berlebihan pada siang hari, katapleksi, halusinasi hipnagogi, dan lumpuh tidur [10]. Manakala sindrom metabolik pula merujuk kepada keadaan kronik yang menjejaskan metabolisme dan pengawalan nutrien dalam badan dan dicirikan oleh keabnormalan pada pelbagai tapak jalan metabolik dan tindak balas imun. Gangguan ini menyebabkan pelbagai penyakit seperti obesiti, diabetes jenis 2, hati dan sindrom metabolik [1]. Terdapat pesakit sindrom metabolik yang turut mengalami narkolepsi (dan yang sebaliknya) berdasarkan simptom, namun tiada kajian yang mengkaji asosiasi penyakit-penyakit ini berdasarkan maklumat molekul. Maka, kajian ini dilakukan untuk mengenal pasti protein-protein yang terlibat dalam narkolepsi dan sindrom metabolik serta mengenal pasti protein dan tapak jalan sepunya bagi kedua-dua penyakit ini. Maklumat interaksi protein sepunya penting untuk membantu meningkatkan pemahaman molekul tentang patobiologi narkolepsi dan sindrom metabolik serta mekanisme komorbiditi antara keduanya.

Narkolepsi NT1 dicirikan oleh kekurangan oreksin (hipokretin) dalam otak, yang merupakan tindak balas autoimun terhadap jangkitan pada alel HLA kelas II DQB1\*06:02. Narkolepsi NT2 menunjukkan beberapa simptom yang sama dengan NT1 seperti mengantuk berlebihan pada siang hari dan kecenderungan tidur REM yang tinggi, tetapi NT2 tidak berasosiasi dengan katapleksi atau kekurangan oreksin dalam cecair serebrospinal [2]. Neuropeptida yang baru ditemui yang diproses daripada preprohipokretin ialah hipokretin-1 dan hipokretin-2 yang juga dikenali sebagai orexin-A dan orexin-B. Sel-sel yang mengandungi hipokretin hanya terdapat di hipotalamus lateral, tetapi ia meluas ke seluruh neuroaksis. Sistem hipokretin belum lagi diketahui memainkan peranan dalam sistem tidur biasa. Terdapat kemungkinan bahawa sel hipokretin terlibat dalam aktiviti kolinergik dan monoaminergik sepanjang kitaran tidur. Input daripada nukleus suprakiasmatik kepada neuron yang mengandungi hipokretin mungkin dapat menjelaskan kecerdasan pesakit yang bergantung pada jam [3].

Manakala sindrom metabolik disebabkan oleh ketidaknormalan atau gangguan proses kimia normal tubuh yang mempengaruhi metabolisme yang menyebabkan berbagai gejala tergantung kepada jenis gangguan. Beberapa gejala umum sindrom metabolik merangkumi tekanan darah tinggi, kadar gula darah tinggi, penumpukan lemak di sekitar pinggang, dan peningkatan kolesterol atau trigliserida yang tidak normal. Sindrom metabolik disebabkan oleh faktor-faktor seperti mutasi genetik, ketidakseimbangan hormon, dan gaya hidup [4]. Antara penyakit sindrom metabolik yang kronik dan memberi ancaman terbesar adalah obesiti, diabetes jenis dua dan penyakit kardiovaskular [4]. Obesiti boleh berlaku pada pesakit NT1 dengan penurunan atau pengurangan aktiviti siang (Kok et al. 2003). Penambahan berat badan yang dilihat pada pesakit NT1 adalah disebabkan oleh kekurangan hypocretin. Kajian terhadap haiwan menunjukkan bahawa kehilangan hypocretin tidak menyebabkan penambahan berat badan, sebaliknya kehilangan keseluruhan neuron hypocretin [5].

NT1 berkemungkinan berasosiasi dengan sindrom metabolik (MRD) yang mempunyai salah satu daripada penyakit seperti hipertensi, diabetes atau dislipidemia [6]. Kajian lepas menunjukkan bahawa MRD yang paling berkait dalam kalangan pesakit NT1 adalah hipertensi. Hipertensi boleh wujud bersama obesiti dalam pesakit NT1 yang mempunyai orexin yang rendah [7]. Pesakit dengan Narkolepsi jenis 1 (NT1) yang mempunyai sindrom metabolik biasanya mempunyai indeks jisim

badan (BMI) 10%–20% lebih tinggi daripada normal. Perubahan metabolik yang berlaku dalam pesakit NT1 masih belum diketahui dengan jelas selain berlakunya pemusnahan neuron orexin dalam NT1 [6]. (Mekanisme tepat yang menyebabkan peningkatan risiko penyakit metabolik dalam narkolepsi, terutamanya dalam NT1, masih tidak difahami sepenuhnya [7]. Walau bagaimanapun, terdapat beberapa faktor yang dicadangkan untuk menyumbang kepada hubungan ini. Satu penjelasan yang mungkin adalah gangguan dalam kitaran tidur-bangun yang normal dan perubahan dalam pengawalan selera makan dan metabolisme dalam pesakit narkolepsi. Kekurangan tidur dan tidur terputus-putus mempengaruhi faktor-faktor ini. Dalam pesakit dengan NT2, HLA-DQB1\*06:02 positif dikaitkan dengan kejadian MRD tanpa mengira umur atau jantina. Pesakit narkolepsi yang obes disebabkan oleh tahap kekurangan CSF-orexin dan boleh dikaitkan dengan keparahan obesiti [6].

Pelbagai faktor genetik dan persekitaran mempengaruhi sindrom metabolik. Pesakit-pesakit dengan NT1 lebih berisiko untuk mendapat penyakit-penyakit metabolik yang lain seperti obesiti, diabetes, dislipidemia, dan hipertensi [15]. Dilaporkan bahawa pesakit narkolepsi yang berusia lanjut, terutamanya mereka yang berumur lebih 60 tahun, mempunyai kadar kematian yang lebih tinggi. Walau bagaimanapun, belum jelas sama ada NT2 dan hipersonia idiopatik (IH) meningkatkan risiko sindrom metabolik dan kematian seperti yang diperhatikan dalam NT1. Kajian oleh Futenma *et al.*, [2] mendapati pesakit-pesakit dengan NT1 didapati mempunyai indeks jisim badan (BMI) yang lebih tinggi dan mengalami simptom berkaitan dengan sindrom metabolik (MRD) berbanding pesakit-pesakit dengan NT2 atau IH [2]. Kejadian MRD dalam gangguan spektrum narkolepsi dikaitkan dengan umur, BMI, dan kehadiran penyumbatan tidur obstruktif (OSA). Dalam NT1, umur dan BMI merupakan faktor-faktor penting yang berkaitan dengan kejadian MRD, manakala dalam NT2, BMI dan kepositifan HLA-DQB1\*06:02 merupakan faktor utama.

## 2. Kaedah

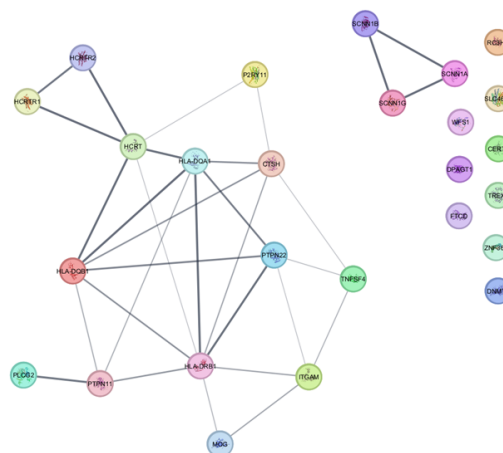
Pengenalpastian protein berkaitan Narkolepsi (pbNarkolepsi) dan protein berkaitan Sindrom Metabolik (pbSindrom Metabolik) telah dijalankan dengan pencarian berdasarkan kata kunci (*narcolepsy*, *metabolic syndrome*) dari pangkalan data kepustakaan (PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan pangkalan data biologi (UniProt [www.uniprot.org](http://www.uniprot.org) dan MalaCard [www.malacards.org](http://www.malacards.org)). Protein-protein yang telah dikenalpasti ini kemudiannya disusun semula berdasarkan maklumat anotasi seperti ontologi gen, jenis tapak jalan, interaksi protein-protein (IPP) dan koordinat kromosom.

Dalam memperlihatkan keberertian biologi tapak jalan dan protein-protein yang berasosiasi dalam kedua-dua penyakit ini, interaksi kefungsi di antara protein-protein ini mesti dicirikan dengan analisis integrasi jaringan. Untuk itu, pangkalan data STRING versi 12.0 juga telah digunakan untuk mencirikan IPP protein-protein dalam kedua-dua penyakit ini. STRING adalah pangkalan data yang digunakan untuk meramal asosiasi kefungsi antara protein dan jaringan kluster. Dalam pangkalan data ini, maklumat IPP bagi gen/protein yang diperkaya diperolehi dari eksperimen pengesahsahihan dan digabungkan dengan skor > 0.7. Gabungan ini menunjukkan skor keyakinan yang tinggi bagi interaksi yang signifikan. Nod yang mempunyai nilai <0.7 dibuang. Jaringan interaksi diperlihatkan dengan menggunakan perisian Cytoscape versi 3.10.2 (<https://cytoscape.org/>). Cytoscape merupakan pakej bioinformatik untuk visualisasi jaringan biologi dan integrasi data. CytoNCA plug-in versi 2.1.6 telah digunakan untuk menganalisa ciri topologi nod dalam jaringan IPP ini. Dalam jaringan interaksi, nod merujuk kepada gen/protein, manakala garisan merujuk kepada interaksi antara gen/protein. Untuk mengenalpasti protein hub, darjah ketersambungan jaringan dinilai dan keberertian dikira dengan menggunakan pemangkatan skor bagi

setiap nod. Protein yang mempunyai darjah pemusatan  $>5.0$  akan dikenalpasti sebagai protein hub. Seterusnya perisian MCODE (*Molecular Complex Detection Algorithm*) versi 2.0.3 telah digunakan dalam analisis pengelompokan jaringan sub rangkaian untuk mengenalpasti modul gugusan yang paling bererti. Modul yang bererti dikenalpasti berdasarkan skor pengelompokan menggunakan kriteria ini, iaitu: '*Degree cutoff = 2*', '*node score cutoff = 0.2*', '*Haircut = true*', '*Fluff = false*', '*k-core = 2*' and '*max depth = 100*'. Semakin tinggi skor pengelompokan nod, maka semakin penting fungsi biologi gugusan tersebut dan keterlibatannya dalam patogenesis penyakit. Merujuk kepada skor ambang  $>6$ , maka tiga kluster pertama dengan nilai skor pengelompokan 12.9, 10.3 dan 6.6 telah dipilih dan divisualisasikan dengan Cytoscape versi 3.10.2. Jaringan interaksi gugusan ini dibina dengan memetakan parameter darjah (*degree parameter*) kepada saiz dan warna nod. Saiz nod menunjukkan darjah keberkaitan (*connectivity degree*); bulatan besar merujuk kepada darjah keberkaitan yang tinggi yang bermaksud hubungan yang rapat. Semakin besar bulatan, gradasi warna akan bertukar dari terang kepada gelap, nilai darjah keberkaitan nod meningkat. Oleh itu, saiz nod dan perubahan gradasi warna menunjukkan nilai protein hub berdasarkan parameter darjah keberkaitan. Darjah keberkaitan protein hub yang tinggi dalam jaringan interaksi menunjukkan kepentingan protein tersebut dalam konteks kefungsiannya biologinya. Modul gugusan yang mempunyai skor nod dan darjah keberkaitan yang tinggi diandaikan sebagai gugusan yang mempunyai kefungsiannya biologi yang bererti.

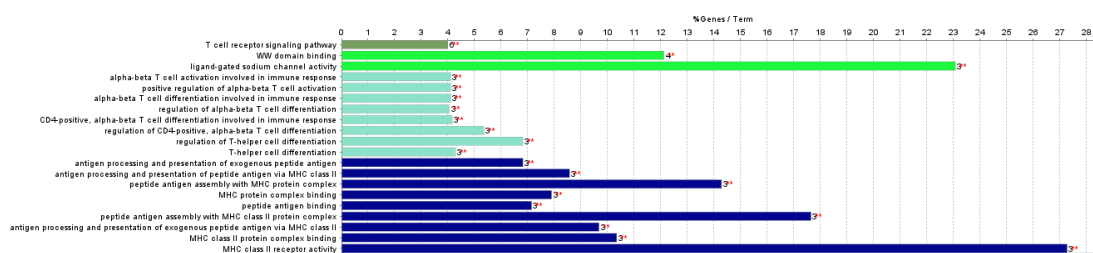
### 3. Hasil dan Perbincangan

Sebanyak tiga puluh satu protein yang berkait dengan penyakit narkolepsi dan sindrom metabolik telah dikenal pasti. Protein-protein ini dikelaskan berdasarkan maklumat anotasi seperti ontologi gen, jenis tapak jalan, interaksi protein-protein (IPP) dan koordinat kromosom. Protein unik untuk narkolepsi juga telah dikenalpasti iaitu hipokretin neuropeptida (HCRT) (O43612), protein reseptor hipokretin-I (O43613) dan reseptor hipokretin-II (O43614). Manakala 14 protein dikelaskan sebagai protein sepunya. 26 jenis protein yang berkait dengan penyakit narkolepsi dan sindrom metabolik telah dipetakan. Garis-garis yang menghubungkan protein-protein tersebut menggambarkan interaksi yang dijangka berasosiasi sesama sendiri. Ketebalan pada garis itu pula menunjukkan kekuatan interaksi antara protein-protein tersebut. Rajah 1 menunjukkan sebanyak 14 protein membentuk 28 interaksi. Selain itu, terdapat 3 protein yang mempunyai jaringan interaksi sesama sendiri yang tidak berkongsi jaringan dengan 14 protein tersebut yang menjadikan 17 protein dengan dua modul interaksi protein. Tiga protein yang berinteraksi sesama sendiri tersebut didapati merupakan protein-protein sindrom metabolik yang berasosiasi dengan autoimun yang tidak menunjukkan jaringan interaksi dengan protein-protein narkolepsi iaitu *Amiloride-sensitive sodium channel subunit alpha* (P37088), *Amiloride-sensitive sodium channel subunit beta* (P51168) dan *Amiloride-sensitive sodium channel subunit gamma* (P51170). Namun begitu, terdapat sembilan protein yang tidak mempunyai jaringan interaksi dengan mana-mana 17 protein yang tersebut. Setelah mengenalpasti protein-protein tersebut, tujuh daripada sembilan protein yang tiada jaringan interaksi adalah protein-protein sindrom metabolik yang berasosiasi dengan autoimun iaitu *Wolframin* (O76024), *Formimidoyltransferase-cyclodeaminase* (O95954), *Roquin-1* (Q5TC82), *Proton-coupled folate transporter* (Q96NT5), *UDP-N-acetylglucosamine--dolichyl-phosphate* (Q9H3H5), *Three-prime repair exonuclease 1* (Q9NSU2) dan *Ceramide transfer protein* (Q9Y5P4) manakala dua protein selebihnya adalah protein-protein narkolepsi iaitu *DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1* (P26358) dan protein *ZNF365 DISC1-binding zinc-finger* (Q70YC5).



**Rajah 1.** IPP protein sepunya narkolepsi dan sindrom metabolik

Hasil analisis pengelompokan jaringan sub rangkaian mendapati dua gugusan mempunyai IPP antara protein narkolepsi dan sindrom metabolik. *HLA class II histocompatibility antigen DRB1 beta chain* (P01911) membentuk lapan interaksi dengan protein berkaitan narkolepsi dan sindrom metabolik di mana lima protein adalah pnNarkolepsi iaitu *Hypocretin neuropeptide precursor* (O43612), *HLA class II histocompatibility antigen* (P01909), *HLA class II histocompatibility antigen, DQ beta 1 chain* (P01920), *Pro-cathepsin H* (P09668) dan *Myelin-oligodendrocyte glycoprotein* (Q16653) manakala tiga lagi merupakan pbSindrom metabolik iaitu *Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11* (Q06124), *Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 22* (Q9Y2R2) dan *Integrin alpha-M* (P11215). *HLA class II histocompatibility antigen* (P01909) membentuk empat interaksi dengan pbNarkolepsi iaitu *HLA class II histocompatibility antigen, DQ beta 1 chain* (P01920), *HLA class II histocompatibility antigen, DRB1 beta chain* (P01911), *Hypocretin neuropeptide precursor* (O43612) dan *Pro-cathepsin H* (P09668) manakala pbSindrom metabolik iaitu *Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11* (Q06124) dan *Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 22* (Q9Y2R2) membentuk interaksi dengan *HLA class II histocompatibility antigen, DQ beta 1 chain* (P01920) dan *HLA class II histocompatibility antigen* (P01909). Hasil kajian menunjukkan bahwa IPP antara pbNarkolepsi dan pbSindrom metabolik adalah kuat.



**Rajah 2.** Pengelasan protein berdasarkan fungsi biologi

Hasil analisis pengayaan untuk protein yang dikongsi antara narkolepsi dan sindrom metabolik digambarkan dalam carta jalur melalui peratusan gen. paksi x menunjukkan peratusan gen, yang berkisar daripada 0% hingga 28%, manakala paksi y menunjukkan aktiviti gen seperti tapak jalan, aktiviti dan fungsi yang berkaitan dengan proses molekul dan sistem imun. Setiap jalur mempunyai istilah tertentu, panjang menunjukkan tahap pengayaan dan kategori warna yang berbeza. Istilah hijau menunjukkan aktiviti molekul, seperti 'T cell receptor signaling pathway' dan 'WW domain

binding', biru terang menunjukkan aktiviti dan pembezaan sel imun seperti 'alpha-beta T cell activation involved in immune response' dan biru gelap menunjukkan pemprosesan antigen dan persembahan iaitu 'MHC protein complex binding'. Asterik menunjukkan kepelbagaian statistik dan dua asterik (\*\*) menunjukkan pengayaan yang sangat signifikan ( $p < 0,01$ ) dan satu asterik (\*) menunjukkan sederhana signifikan ( $p < 0,05$ ). Sebanyak 45% protein ini dikelaskan dalam 'MHC class II receptor activity' yang berperanan dalam tindak balas imun, 40% protein dikelaskan dalam 'regulation of alpha-beta T cell differentiation' yang fungsi mereka berkaitan dengan pengaktifan dan pembezaan sel T. Secara keseluruhan, penggunaan carta ini berupaya menunjukkan kaitan dengan fungsi imun dan proses sel yang juga mengenal pasti tapak jalan dan fungsi molekul penting yang boleh menyumbang kepada patofisiologi narkolepsi dan sindrom metabolik.

Hasil kajian ini telah berjaya mengenal pasti protein-protein sepunya yang terlibat secara langsung dalam penyakit narkolepsi dan sindrom metabolik dan maklumat ini digunakan untuk meningkatkan pemahaman tentang patobiologi narkolepsi serta hubung kaitnya dengan sindrom metabolik serta sangat berguna untuk diagnosis awal yang tepat dan pembangunan rawatan yang lebih lebih berkesan.

## Rujukan

- [1] Heindel, Jerrold J., Bruce Blumberg, Mathew Cave, Ronit Machtinger, Alberto Mantovani, Michelle A. Mendez, Angel Nadal et al. "Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders." *Reproductive toxicology* 68 (2017): 3-33.
- [2] Futenma, Kunihiro, Yoshikazu Takaesu, Masaki Nakamura, Kenichi Hayashida, Noboru Takeuchi, and Yuichi Inoue. "Metabolic-Syndrome-Related Comorbidities in Narcolepsy Spectrum Disorders: A Preliminary Cross-Sectional Study in Japan." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19, no. 10 (2022): 6285.
- [3] Hungs, Marcel, and Emmanuel Mignot. "Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy." *Bioessays* 23, no. 5 (2001): 397-408.
- [4] Hotamisligil, Gökhan S. "Inflammation and metabolic disorders." *Nature* 444, no. 7121 (2006): 860-867.
- [5] Hara, Junko, Masashi Yanagisawa, and Takeshi Sakurai. "Difference in obesity phenotype between orexin-knockout mice and orexin neuron-deficient mice with same genetic background and environmental conditions." *Neuroscience letters* 380, no. 3 (2005): 239-242.
- [6] Dauvilliers, Yves, Lucie Barateau, Benita Middleton, Daan R. van der Veen, and Debra J. Skene. "Metabolomics signature of patients with narcolepsy." *Neurology* 98, no. 5 (2022): e493-e505.
- [7] Mohammadi, Soheil, Fatemeh Moosaie, Amene Saghadzadeh, Maryam Mahmoudi, and Nima Rezaei. "Metabolic profile in patients with narcolepsy: a systematic review and meta-analysis." *Sleep medicine* 81 (2021): 268-284.
- [8] Hotamisligil, Gökhan S. "Inflammation and metabolic disorders." *Nature* 444, no. 7121 (2006): 860-867.
- [9] Sateia, Michael J. "International classification of sleep disorders." *Chest* 146, no. 5 (2014): 1387-1394.
- [10] Latorre, Daniela, Ulf Kallweit, Eric Armentani, Mathilde Foglierini, Federico Mele, Antonino Cassotta, Sandra Jovic et al. "T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons." *Nature* 562, no. 7725 (2018): 63-68.
- [11] The UniProt Consortium, UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023, *Nucleic Acids Research*, Volume 51, Issue D1, 6 January 2023, Pages D523–D531, <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052>
- [12] Rappaport, Noa, Michal Twik, Inbar Plaschkes, Ron Nudel, Tsippi Iny Stein, Jacob Levitt, Moran Gershoni, C. Paul Morrey, Marilyn Safran, and Doron Lancet. "MalaCards: an amalgamated human disease compendium with diverse clinical and genetic annotation and structured search." *Nucleic acids research* 45, no. D1 (2017): D877-D887. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1012>
- [13] Shannon, Paul, Andrew Markiel, Owen Ozier, Nitin S. Baliga, Jonathan T. Wang, Daniel Ramage, Nada Amin, Benno Schwikowski, and Trey Ideker. "Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks." *Genome research* 13, no. 11 (2003): 2498-2504.
- [14] Bader, Gary D., and Christopher WV Hogue. "An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks." *BMC bioinformatics* 4 (2003): 1-27.
- [15] Kok, Simon W., Sebastiaan Overeem, Tommy LS Visscher, Gert Jan Lammers, Jaap C. Seidell, Hanno Pijl, and Arend E. Meinders. "Hypocretin deficiency in narcoleptic humans is associated with abdominal obesity." *Obesity research* 11, no. 9 (2003): 1147-1154.