



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSGRADOS
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA

**Abordaje Genómico de las Ataxias Autosómicas Recesivas como
Herramienta para el Diagnóstico Clínico**

Tesis de Posgrado

Para obtención de Diploma de Alta Especialidad Médica
en Enfermedades Hereditarias

Presenta

Dr. Pablo Arturo Acosta Méndez

Tutor de tesis

Dr. Leonardo Flores Lagunes



Ciudad de México, Noviembre del 2024

Número de registro: 2018/37

Contenido	
Abreviaturas	3
1 Resumen	4
2 Introducción	5
3 Antecedentes	7
4 Justificación	16
5 Planteamiento del problema	17
6 Hipótesis	18
7 Objetivo General	19
7.1 Objetivos específicos	19
8 Materiales y Métodos	19
9 Resultados clínicos	21
9.1 Resultados de Inteligencia Artificial	46
10 Discusión	50
10.1 Ataxias Ligadas al cromosoma X	50
10.2 Ataxias Autosómicas Dominantes <i>De Novo</i>	51
10.3 Ataxias Autosómicas Recesivas	52
10.4 Evaluación de Inteligencia Artificial	53
11 Conclusiones	54
12 Referencias	55

Abreviaturas

ARCA: Ataxias Autosómicas Recesivas

CES: Secuenciación de Exoma Clínico

FRDA: Ataxia de Friedreich

IRM: Resonancia Magnética Cerebral

DNN: Red Neuronal Profunda

DNA: Ácido desoxirribonucleico

NGS: Secuenciación de Siguiete Generación

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

SCA: Ataxia espinocerebelosa

VUS: Variante de Significado Incierto

VB: Variante Benigna

VP: Variante Patogénica

WES: Secuenciación de Exoma Completo

WGS: Secuenciación de Genoma Completo

1 Resumen

Introducción: La evaluación de pacientes con ataxia cerebelar progresiva es clínicamente desafiante debido a la heterogeneidad genética y fenotípica de estos trastornos. El rendimiento diagnóstico de Secuenciación de Exoma Completo (WES) o Secuenciación de Exoma Clínico (CES) para Ataxias de origen genético es cercano al 33%. La integración de la Inteligencia Artificial (IA) en la Genómica Clínica ha permitido avances significativos en el refinamiento de los diagnósticos clínicos en escenarios complejos.

Justificación: Las ataxias de origen genético son un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos caracterizados por la pérdida progresiva de la coordinación motora. Estas condiciones, aunque raras, tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y presentan un desafío para el diagnóstico debido a su heterogeneidad clínica. El abordaje genómico es una herramienta poderosa para mejorar el diagnóstico clínico-molecular de las Ataxias monogénicas. Permite la identificación rápida y precisa de variantes genéticas causales. Además, tiene el potencial de acortar el tiempo de diagnóstico y reducir la incertidumbre para los pacientes y sus familias, así como proporcionar información crítica para el manejo y tratamiento personalizado. El conocimiento de las variantes específicas presentes en la población puede contribuir al desarrollo de estrategias de prevención y asesoramiento genético más efectivas.

Hipótesis: El rendimiento diagnóstico de exoma en pacientes con Ataxia de origen genético será similar al de la literatura. La inteligencia artificial como red neuronal profunda será de utilidad para la predicción de disfagia.

Objetivos: Identificar variantes genéticas asociadas a condiciones monogénicas autosómicas recesivas en pacientes con ataxias. Crear modelo de Inteligencia Artificial que prediga disfagia.

Materiales y métodos: Se reanalizó exoma clínico y/o completo en 100 pacientes con diagnóstico de Ataxia. Se estableció un diagnóstico monogénico. Se desarrolló una inteligencia artificial con los datos de secuenciación de tales pacientes para predecir disfagia.

Resultados: Se obtuvo un rendimiento diagnóstico de ataxia de causa genética de 51%. Se creó una Inteligencia Artificial (Red Neuronal Profunda) con un total de parámetros de 3,076,387 con una precisión de más del 95% para predecir disfagia.

Conclusiones: El rendimiento diagnóstico de WES ante un reanálisis para diagnóstico de Ataxias de origen genético es del 51%. Esta es la primera investigación que desarrolla una Inteligencia Artificial con base en los datos de WES en pacientes mexicanos con una arquitectura única con una alta especificidad de predicción de un evento clínico.

Palabras clave: Ataxias Hereditarias. Inteligencia Artificial. DeepLearning.

2 Introducción

Las ataxias hereditarias representan un grupo de condiciones genéticas con predominante afección neurológica caracterizadas por una neurodegeneración progresiva del sistema nervioso, que provoca una pérdida gradual de la coordinación motora y otras funciones neurológicas. La naturaleza heterogénea de estas enfermedades, tanto a nivel genético como clínico, dificulta el diagnóstico temprano y preciso, afectando el manejo y el pronóstico de los pacientes¹. En los últimos años, el avance en las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) ha permitido una mejor caracterización del espectro genético de estas patologías, proporcionando una herramienta fundamental para el diagnóstico molecular². Las ataxias familiares son consideradas enfermedades raras, con una prevalencia estimada de aproximadamente 1 a 5 por cada 100,000 personas, y son causadas por variantes genéticas en regiones codificantes y no codificantes³.

Un estudio sobre la secuenciación clínica del exoma (CES) destaca la efectividad del uso del enfoque trio-CES, que incluye la secuenciación simultánea del paciente y de ambos padres, permitiendo una identificación más sensible de variantes de novo y heterocigotas compuestas. Esta metodología mostró una mayor tasa de diagnóstico molecular del 31% en comparación con el 22% obtenido mediante CES solo del paciente (proband-CES). Los resultados de este estudio, que incluyó 814 pacientes, resaltan que el trio-CES es particularmente efectivo para condiciones genéticas altamente heterogéneas, como los retrasos del desarrollo, mejorando así la precisión del diagnóstico y facilitando la identificación de variantes causales⁴.

A pesar de los avances en las técnicas de secuenciación, existen limitaciones significativas en el diagnóstico de las ataxias hereditarias. Un estudio reciente ha mostrado que la tasa de diagnóstico utilizando la secuenciación del exoma completo (WES, por sus siglas en inglés) en pacientes con ataxias cerebelares y otros trastornos neurológicos se ha estabilizado en un techo cercano al 50%, lo cual indica que estas metodologías, aunque útiles, no son suficientes para identificar todas las causas genéticas subyacentes. Esta limitación subraya la necesidad de una evaluación genómica más integral, incluyendo la secuenciación del genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés), que permita una identificación más amplia

de variantes estructurales complejas y variantes en regiones no codificantes del DNA. En el mismo estudio, se reporta que de una cohorte de 260 pacientes, se identificaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas en aproximadamente el 25% de los casos, mientras que el 23% presentó variantes de significado incierto (VUS, por sus siglas en inglés)⁵.

La evaluación de pacientes con ataxia cerebelar progresiva es clínicamente desafiante debido a la heterogeneidad genética y fenotípica de estos trastornos. Existen más de 60 condiciones neurogenéticas distintas que pueden causar ataxia cerebelar primaria, y adicionalmente cerca de 300 condiciones genéticas que pueden incluir la ataxia cerebelar como un hallazgo clínico. La introducción de la secuenciación ha permitido realizar evaluaciones genéticas de amplio espectro como parte del abordaje clínico detallado, logrando un diagnóstico definitivo en el 21% de los pacientes y sugiriendo un posible diagnóstico en más de un tercio de los casos. Estos hallazgos destacan el papel importante de la CES en la evaluación genética de pacientes con ataxias, tanto en aquellos con antecedentes familiares como en los casos de inicio esporádico en la edad adulta⁶.

La clasificación clínica de las ataxias es esencial para adaptar las estrategias de diagnóstico y tratamiento a la presentación específica de cada paciente. Las ataxias pueden clasificarse en causas adquiridas y hereditarias. Entre las hereditarias, se distinguen las de inicio en la infancia, las de inicio en la adolescencia, y las ataxias autosómicas recesivas o dominantes. Los estudios han demostrado que las ataxias hereditarias representan la mayoría de los casos en la niñez, mientras que en adultos predominan las ataxias de inicio esporádico y las autosómicas dominantes. Esta clasificación permite un enfoque clínico más preciso, facilitando la planificación de intervenciones específicas y optimizando el manejo del paciente^{6,7}.

3 Antecedentes

La ataxia es un síndrome neurológico caracterizado por una disfunción cerebelar que conlleva una pérdida de la coordinación motora, resultando en inestabilidad y dificultad para ejecutar movimientos alternados con precisión. Los signos clínicos incluyen alteraciones de la marcha, dismetría (dificultad para juzgar distancias en los movimientos), disdiadocinesia (dificultad para realizar movimientos alternados), hipotonía, disartria cerebelosa (dificultad en la articulación del lenguaje) y anomalías de los movimientos sacádicos oculares. Estos síntomas reflejan una disfunción en las vías cerebelosas responsables del control motor fino y la integración sensorial.

Anatomía del Cerebelo.

El cerebelo se encuentra en la fosa posterior del cráneo, compartiendo espacio con el tallo cerebral y el cuarto ventrículo. Está dividido en varias estructuras funcionales clave: el lóbulo anterior, el lóbulo posterior, la amígdala cerebelosa, el flóculo y el nódulo. Desde una perspectiva funcional, el cerebelo recibe aferencias de distintas fuentes:

- Aferencias espinales o espinocerebelosas: Reciben información de los núcleos espinales y contribuyen al control de los sistemas motores descendentes.
- Aferencias pontinas o pontocerebelosas: Involucradas en la planeación y programación del movimiento.
- Aferencias vestibulares: Participan en el balance y la función oculomotora⁸.

Síndromes clínico cerebelosos

- Síndrome cerebeloso hemisférico: Disritmia, dismetría, hipotonía y nistagmo con punto neutro.
- Síndrome cerebeloso vermiano rostral: Hipotonía y distaxia, sin disritmia ni nistagmo.
- Síndrome del vermis caudal: Hipotonía o alteración en las piernas, nistagmo variable.
- Síndrome pancerebeloso: Disfunción motora generalizada que afecta tronco, brazos, piernas y movimientos oculares.

Estos síndromes reflejan la complejidad funcional del cerebelo y la diversidad de síntomas que pueden surgir según la región afectada⁹.

Clasificación de ataxias:

- **Ataxia con Neuropatía Sensorial Pura:** Este grupo se caracteriza por la degeneración de neuronas sensoriales periféricas, principalmente en los ganglios de la raíz dorsal, lo que resulta en una pérdida sensorial propioceptiva que afecta la estabilidad y la coordinación motora.
- **Ataxia con Neuropatía Axonal Sensomotora:** Este grupo se caracteriza por la degeneración axonal de los nervios sensoriales y motores, afectando tanto las vías largas sensoriales como las motoras, predominantemente en las extremidades inferiores. Esta combinación de disfunciones sensoriales y motoras hace que estas ataxias sean particularmente complejas.
- **Ataxia sin Neuropatía:** Este grupo, conocido como ataxia "pura", se distingue por la ausencia de neuropatía periférica, lo que permite diferenciarlo claramente de los grupos anteriores. Los síntomas se limitan principalmente a la disfunción cerebelar¹.

Estas categorías clínicas permiten distinguir entre los fenotipos de ataxia y orientar las estrategias diagnósticas y terapéuticas. Esta comprensión detallada es esencial para la selección de pruebas diagnósticas adecuadas y la planificación de tratamientos específicos para cada paciente.

Etiologías de la Ataxia

Las causas de ataxia se pueden dividir en adquiridas y genéticas, lo cual proporciona un marco comprensivo sobre la heterogeneidad etiológica de estas condiciones. Distinguir entre estas dos categorías permite diferenciar las ataxias tratables mediante intervención directa y aquellas que requieren un manejo genético específico.

- **Causas Adquiridas:** Las ataxias adquiridas pueden manifestarse de forma aguda, subaguda o crónica y, en la mayoría de los casos, requieren un manejo urgente debido a la naturaleza potencialmente reversible de sus causas subyacentes.

- Agudas: Las causas incluyen evento vascular cerebral, neuroinfección, deficiencia de vitamina B1, e intoxicación por fármacos (como carbamazepina y fenitoína). Estas etiologías requieren una intervención inmediata para evitar secuelas neurológicas permanentes.
- Subagudas o Crónicas: Incluyen condiciones como tumores cerebelosos, síndrome paraneoplásico, y enfermedades autoinmunes como la Esclerosis Múltiple. Estas causas suelen requerir un enfoque diagnóstico y terapéutico multidisciplinario¹.
- Causas Genéticas: Las ataxias de origen genético presentan una gran variabilidad fenotípica y pueden ser de herencia autosómica dominante, ligada al cromosoma X, o autosómica recesiva. Incluso pueden ser mitocondriales

Patrones de Herencia de Ataxias monogénicas.

Las ataxias de origen genético se clasifican de acuerdo con el patrón de herencia. Esta clasificación es útil para delimitar el tipo de ataxia desde la elaboración del árbol genealógico en la consulta médica.

Patrón autosómico dominante

Se han registrado 39 genes que comprenden 44 ataxias espinocerebelosas (SCA) autosómicas dominantes. Se pueden dividir en dos grandes grupos aquellos debidos a repetidos de trinucleótidos y los que son por cambios de un solo nucleótido. En su mayoría son expansiones del trinucleótido CAG en estado heterocigoto¹⁰. Dentro de las SCA más frecuentes a descartar se encuentran la SCA 1, 2, 3, 6, 7 y 17, en la literatura se sugiere que en caso de ser negativas a las antes mencionadas se consideren la SCA 10, 12, 36 y 37¹¹. Las ataxias con este patrón de herencia suelen manifestarse en la edad adulta, alrededor de los 35 años, y se repiten en generaciones sucesivas sin diferenciar por sexo.

En la parte clínica es posible que sean sobrelapados los cuadros clínicos por repetidos de trinucleótidos de aquellos que son por variantes de un solo nucleótido (SNV). La principal diferencia radica en la edad de presentación ya que en los casos

de SNV tienen una presentación pediátrica con una evolución más lenta que en el caso de los repetidos de trinucleótidos.

En los últimos años se han descrito nuevos genes que se han asociado a SCA. Uno de ellos es el gen *DAB1* en una región intrónica con una expansión de un pentanucleótido siendo responsable de la SCA 37 en este caso se sugiere una correlación negativa entre la edad de inicio y el tamaño de los repetidos. ATTTC.

Además del tamaño de los repetidos se han desarrollado biomarcadores con la intención de detectar más información respecto a la fisiopatología de estas condiciones. Por dar un ejemplo es interesante notar que en la SCA2 se encuentra un incremento de eotaxina asociada con un ambiente proinflamatorio; por otro lado en la localización del cerebelo se ha encontrado una disminución en los niveles de ciertos metabolitos incluyendo el triptófano.

Los esfuerzos en las investigaciones acerca de las SCA han derivado en diversos ensayos clínicos que llevan a opciones terapéuticas como Riluzole.

Patrón autosómico recesivo

La Sociedad Internacional de Desordenes del Movimiento y Parkinson ha propuesto como nomenclatura para las ataxias autosómicas recesivas ARCA. Lo anterior es una propuesta para incluir los principales 59 diagnósticos genéticos. Estas condiciones suelen tener un inicio temprano y una progresión gradual, afectando tanto el sistema nervioso central como el periférico. Estas condiciones son más prevalentes en poblaciones con alta consanguinidad^{1,12}.

La condición más frecuente con patrón autosómico recesivo es la Ataxia de Friedreich un desorden multisistémico que suele iniciar antes de los 25 años. La causa de esta condición es la expansión bialélica de GAA en el primer intrón del gen *FXN*. En 2% de los casos puede encontrarse una expansión en un alelo y una SNV en el otro alelo. Este gen es importante en la homeostasis del hierro a nivel mitocondrial¹³.

La segunda ARCA más común es la Ataxia Telangectasia casada por SNV en el gen *ATM*. Clínicamente se caracteriza por telangectasias, apraxia oculomotora y distonía. En 90% de los pacientes se pueden detectar niveles de Alfa-feto proteína

elevados (>100 mcg/L). Es conocido que a los portadores de variantes patogénicas en este gen tienen una predisposición genética al cáncer. *ATM* codifica a una proteína con el mismo nombre que tiene una respuesta celular a alteraciones en DNA y mantenimiento de estabilidad de genoma.¹⁴

A diferencia de los ejemplos anteriores, no todas las ARCA comienzan en la infancia. En el caso de la Paraplejía Espástica tipo 7 que comienza alrededor de la cuarta década de la vida, caracterizada por Parkinsonismo, Deterioro cognitivo y atrofia cerebelosa lentamente progresiva. Se pueden encontrar en algunos casos hiperintensidades en secuencias T2 de la resonancia magnética cerebral. En específico la variante de cambio de aminoácido de Alanina por Valina en la posición 510 ha sido asociada con un inicio cerebeloso tardío¹¹.

Patrón Ligado al Cromosoma X

El Síndrome de ataxia-temblor asociado al síndrome del X frágil (FXTAS) es el más conocido de este grupo. Se caracteriza por depresión, ansiedad, Parkinsonismo y deterioro cognitivo. Es causado por una premutación en la región 5' por una expansión de tripletes de más de 200 veces de CGG. FXTAS puede empeorar sus síntomas con antipsicóticos y anti dopaminérgicos, lo cual exacerba el Parkinsonismo. En cuanto a los fenotipos que presentan son un temblor de intención que posteriormente lleva a una ataxia cerebelosa, pueden cursar con atrofia de múltiples sistemas. Se han reportado inclusiones dentro de los núcleos de los astrocitos caracterizados como ubiquitina positivos¹⁵.

Además de este fenotipo que se considera el más común existen otros fenotipos que podrían sobrelaparse con otras características clínicas como la discapacidad intelectual o la epilepsia de difícil control. Al hacer una revisión en OMIM acerca de estas condiciones de ataxia ligada al X nos arroja por lo menos 61 fenotipos en cuyo resumen clínico se incluye la Ataxia.

Uno de estos fenotipos es la discapacidad intelectual ligada al cromosoma X tipo Billuart (OMIM #300486) causado por SNV en la Oligofrenina-1 (OPHN1) una proteína codificada por el gen *OPHN1* localizado en el cromosoma Xq12, y cuyas variantes patogénicas se asocian con la discapacidad intelectual ligada al X, que afecta principalmente a varones. Esta proteína actúa como un activador de la Rho-

GTPasa, un regulador clave en la dinámica del citoesqueleto neuronal, fundamental para el desarrollo y mantenimiento de las sinapsis neuronales. En estudios de familias afectadas, se ha observado que las variantes en *OPHN1* no solo afectan la cognición, sino que también pueden provocar disfunciones motoras y manifestaciones epilépticas, así como una marcha atáxica¹⁶.

Estudios recientes han demostrado que la proteína OPHN1 está involucrada no solo en la arquitectura de las sinapsis neuronales, sino también en la plasticidad sináptica, un proceso crucial para el aprendizaje y la memoria. La alteración en esta proteína debilita la comunicación entre neuronas, afectando la capacidad de formar nuevas conexiones sinápticas, lo cual es esencial para el desarrollo cognitivo. Estas alteraciones en la sinapsis y en el desarrollo cerebral explican, en parte, el fenotipo sindrómico característico de OPHN1, en el cual se ha reportado hipoplasia cerebelosa¹⁷.

Otra condición genética conocida como Síndrome de Raynaud-Claes (#OMIM 300114) entra en el grupo de trastornos considerados del neurodesarrollo caracterizado por ataxia progresiva, alteraciones cerebrales, alteraciones del lenguaje, discapacidad intelectual y convulsiones.

El fenotipo clínico de los pacientes incluye no solo discapacidad intelectual y epilepsia, sino también cambios progresivos en el comportamiento, como agresividad y conductas autistas. En mujeres portadoras, la expresión clínica varía considerablemente, sin correlacionarse con el patrón de inactivación del cromosoma X, lo cual sugiere la existencia de otros factores moduladores de la expresión fenotípica. Esta variabilidad clínica y la falta de correlación con el patrón de inactivación son aspectos que continúan siendo objeto de estudio para entender completamente el impacto de las mutaciones en *CLCN4*¹⁸.

El Síndrome de Síndrome de Raynaud-Claes es causado por variantes en el gen *CLCN4*, localizado en el cromosoma X, codifica una proteína que actúa como un intercambiador de cloruro e hidrógeno (CLC-4), relevante en la regulación del pH y el potencial electroquímico en los compartimentos endosomas. Mutaciones en *CLCN4* se han relacionado con discapacidad intelectual de tipo sindrómico y desórdenes neuropsiquiátricos, que incluyen desde el autismo hasta la epilepsia

refractaria. Esta proteína contribuye a la homeostasis iónica de las neuronas, esencial para la transmisión sináptica. Variantes en este gen producen un fenotipo variable, con manifestaciones más severas en varones y una amplia heterogeneidad en mujeres debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X.

Las mutaciones en *CLCN4* suelen ser de tipo missense, frameshift o de splicing, y han demostrado tener un impacto significativo en la función de la CLC-4 al reducir la capacidad de intercambio iónico, lo que conlleva a alteraciones en la excitabilidad neuronal. Estudios funcionales han mostrado que las variantes patogénicas de *CLCN4* afectan el transporte de iones en modelos celulares, lo que contribuye a la disfunción sináptica observada en individuos afectados. Esta alteración en el intercambio de cloruro e hidrógeno puede resultar en desequilibrios en la señalización neuronal, que son particularmente críticos en etapas tempranas del desarrollo cerebral, explicando así las manifestaciones cognitivas y conductuales que se observan en pacientes¹⁹.

Abordaje clínico de ataxias

El abordaje clínico para las ataxias comienza con una evaluación detallada del historial médico y una exploración física minuciosa.

- Imágenes por Resonancia Magnética (IRM): Se utiliza para descartar atrofias cerebelosas, lesiones estructurales y para identificar patrones específicos como CANVAS o la atrofia en el puente que sugiere atrofia multisistémica.
- Pruebas de Biomarcadores: Incluyen biometría hemática, pruebas de función hepática y renal, vitaminas en sangre (vitamina E, B1), cobre, ceruloplasmina y ácidos grasos de cadena larga. Estas pruebas ayudan a descartar deficiencias metabólicas o enfermedades mitocondriales.
- Evaluación del Líquido Ceforraquídeo (LCR): Recuento celular, glucosa, lactato-piruvato, y aminoácidos pueden ser útiles para detectar errores innatos del metabolismo o para evaluar la presencia de anticuerpos relacionados con síndromes autoinmunes paraneoplásicos.
- Pruebas Genéticas: Según los antecedentes familiares y hallazgos clínicos, se puede proceder con paneles de genes específicos, secuenciación del

exoma o del genoma completo, dependiendo del contexto clínico y los recursos disponibles^{1,3,8,9}.

Ataxia y cáncer

La ataxia-telangiectasia (A-T) es un trastorno multisistémico autosómico recesivo causado por mutaciones bialélicas en el gen *ATM*. A-T se presenta con un espectro fenotípico que varía desde una forma clásica, caracterizada por ataxia cerebelosa de inicio en la infancia, telangiectasias oculares y cutáneas, inmunodeficiencia, y una mayor susceptibilidad a cáncer, hasta una variante más leve que muestra características neurológicas menos severas y ausencia de problemas inmunológicos. La importancia del diagnóstico molecular en la A-T radica no solo en el manejo neurológico, sino también en la predicción del riesgo de cáncer, particularmente cáncer de mama en mujeres portadoras heterocigotas de variantes en *ATM*. Las manifestaciones clínicas incluyen ataxia progresiva, distonía, neuropatía sensoriomotora y un riesgo incrementado de neoplasias hematológicas y sólidas. Las correlaciones genotipo-fenotipo han revelado que las variantes sin sentido y de cambio de marco generalmente se asocian con la forma clásica de A-T, mientras que las variantes de cambio de sentido y de splicing tienden a dar lugar a fenotipos más leves¹⁴.

Secuenciación de Exoma como herramienta diagnóstica

La secuenciación del exoma clínico (CES) ha emergido como una herramienta poderosa para el diagnóstico de desórdenes genéticos complejos, incluyendo las ataxias cerebelares. En estudios recientes, el CES ha demostrado ser especialmente útil en casos donde la heterogeneidad genética impide el diagnóstico mediante métodos convencionales. Un estudio llevado a cabo en la UCLA mostró que la CES, cuando se realiza como trio-CES (secuenciación simultánea del paciente y ambos padres), tiene una tasa de diagnóstico del 31%, significativamente mayor que el 22% obtenido mediante proband-CES (secuenciación solo del paciente). Esta metodología es particularmente efectiva para identificar variantes de novo y heterocigotas compuestas, las cuales son difíciles de detectar sin la inclusión de la secuenciación de los padres.

En otro estudio realizado en el Reino Unido, se utilizó la NGS para identificar variantes patogénicas en una cohorte de pacientes con ataxias heterogéneas que no habían sido diagnosticadas. En aquellos casos donde se identificó la variante genética, el tiempo para alcanzar el diagnóstico varió entre 3 y 35 años, con un promedio de 18.1 años. Esto demuestra no solo la complejidad de estos trastornos, sino también la capacidad del NGS para reducir significativamente la llamada "odisea diagnóstica".

La CES también se ha demostrado útil en la evaluación de ataxias de inicio esporádico. Un estudio realizado en un centro de referencia para ataxias mostró que la CES proporcionó un diagnóstico definitivo en el 21% de los casos y sugirió un posible diagnóstico en más de un tercio de los pacientes evaluados, guiando así la evaluación fenotípica adicional y el diagnóstico. Esta evidencia respalda el uso de la CES como parte del algoritmo estándar para la evaluación genética de pacientes con ataxia cerebelar crónica, tanto en aquellos con antecedentes familiares como en casos esporádicos^{2,4-6}.

Inteligencia Artificial en la Genómica

La integración de la Inteligencia Artificial (IA) en la Genómica Clínica ha permitido avances significativos en el refinamiento de los diagnósticos clínicos en escenarios complejos. Se ha demostrado que el uso de redes neuronales profundas (DNN por sus siglas en inglés) permiten identificar datos clínicos complicados como son las huellas dactilares y mejorar la detección temprana de un diagnóstico monogénica como es el síndrome de Kabuki²⁰.

Por otro lado, estudios a grande escala con ordenes de magnitud de datos de millones han desarrollado herramientas computacionales para la clasificación de variantes genéticas a través de modelos de aprendizaje automático o machine learning. El modelo logró reclasificar 57.4% de las variantes que se encontraban como variantes de significado incierto (VUS por sus siglas en inglés)²¹.

Los dos ejemplos presentados son modelos altamente predictivos en aquellos lugares de escasos recursos que no tienen acceso a estudios moleculares pero que modelos de IA podrían dar un acercamiento al diagnóstico molecular o a un desenlace clínico^{20,21}.

4 Justificación

Las ataxias de origen genético son un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos caracterizados por la pérdida progresiva de la coordinación motora. Estas condiciones, aunque raras, tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y presentan un desafío considerable para el diagnóstico debido a su heterogeneidad clínica. En este contexto, el abordaje genómico es una herramienta poderosa para mejorar el diagnóstico clínico-molecular de las Ataxias monogénicas. Permite la identificación rápida y precisa de variantes genéticas causales. Además, tiene el potencial de acortar el tiempo de diagnóstico y reducir la incertidumbre para los pacientes y sus familias, así como proporcionar información crítica para el manejo y tratamiento personalizado. El conocimiento de las variantes específicas presentes en la población puede contribuir al desarrollo de estrategias de prevención y asesoramiento genético más efectivas.

5 Planteamiento del problema

Las ataxias de origen genético constituyen un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos que se caracterizan por la pérdida progresiva de la coordinación motora. Aunque son condiciones poco frecuentes, tienen un impacto profundo en la calidad de vida de los pacientes, afectando su capacidad para realizar actividades cotidianas y disminuyendo considerablemente su autonomía. La heterogeneidad clínica y genética de estas ataxias representa un reto significativo para los profesionales de la salud, haciendo que el proceso diagnóstico sea prolongado y, en muchos casos, incierto.

El abordaje genómico surge como una herramienta clave para enfrentar este desafío, permitiendo una identificación precisa y rápida de las variantes genéticas causales de las ataxias monogénicas. A pesar de los avances recientes en tecnologías de secuenciación y bioinformática, el acceso al diagnóstico temprano y certero aún es limitado, lo cual repercute negativamente en la planificación del manejo y tratamiento adecuado de los pacientes. La falta de un diagnóstico molecular oportuno no solo prolonga el sufrimiento de los pacientes y sus familias, sino que también impide la aplicación de estrategias de asesoramiento genético efectivas.

Por lo tanto, se hace necesario explorar y desarrollar un abordaje integral que permita mejorar el diagnóstico clínico-molecular de las ataxias de origen genético. Esto no solo contribuiría a reducir la incertidumbre diagnóstica, sino también a proporcionar información crucial para el manejo personalizado de los pacientes, optimizando el tratamiento y mejorando su calidad de vida. Además, el conocimiento de las variantes específicas en la población podría facilitar el desarrollo de estrategias de prevención y asesoramiento genético más efectivas, impactando de manera positiva en la salud pública.

6 Hipótesis

El rendimiento diagnóstico de exoma en pacientes con Ataxia monogénica será similar al de la literatura.

La inteligencia artificial como red neuronal profunda será de utilidad para la predicción de disfagia.

7 Objetivo General

Identificar variantes genéticas asociadas a condiciones monogénicas autosómicas recesivas en pacientes con ataxias.

7.1 Objetivos específicos

- Caracterizar socio-demográficamente
- Caracterizar clínicamente
- Determinar diagnósticos genéticos confirmados
- Determinar rendimiento diagnóstico
- Crear modelo de Inteligencia Artificial que prediga disfagia

8 Materiales y Métodos

8.1 Diseño y tipo de estudio:

8.1.2 Definiciones operacionales

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Sexo	Sexo asignado al nacimiento	Categórica dicotómica	Femenino Masculino
Edad	Número de años vividos desde la fecha de nacimiento	Cuantitativa discreta	años
Posición de variante genética	Cambio en la información genética respecto al genoma de referencia	Cuantitativa	Posición de cambio de nucleótido
Discapacidad Intelectual	Determinación psicológica de discapacidad intelectual	Categórica dicotómica	Presente o ausente

Antecedente Familiar de Ataxia	Antecedente de familiares directo de Ataxia	Categórica dicotómica	Presente o ausente
Disfagia	Dificultad a la deglución de comida o agua	Categórica dicotómica	Presente o ausente
Edad de inicio de síntomas	Edad referida de inicio de síntomas	Cuantitativa continua	años
Edad de inicio de inestabilidad	Edad referida de inicio de inestabilidad	Cuantitativa continua	años
Edad de inicio de disartria	Edad referida de inicio de disartria	Cuantitativa continua	años
Edad de inicio de rigidez	Edad referida de inicio de rigidez	Cuantitativa continua	años
Edad de inicio de Calambres	Edad referida de inicio de calambres	Cuantitativa continua	años

8.2 Criterios de selección

8.2.1 Criterios de inclusión:

Pacientes diagnosticados con ataxia referidos por un médico genetista

8.2.2 Criterios de exclusión:

Pacientes diagnosticados con FRDA

8.2.3 Criterios de eliminación

Ninguno

8.3 Tipo de muestreo: Aleatorio a conveniencia

8.4 Análisis estadístico: Los datos recolectados fueron analizados utilizando el software GraphPad Prism v.8. Se realizó análisis descriptivo para evaluar las variables clínicas. Las variables categóricas se presentaron con frecuencias relativas. Los gráficos de la Red Neuronal se procesaron en Python v.3.

9 Resultados clínicos

Del total de pacientes y sus familias solo 65 contaban con un formato clínico estandarizado que podría usarse para obtener datos clínicos relevantes básicos tales como la frecuencia por sexo.

Frecuencia por sexo

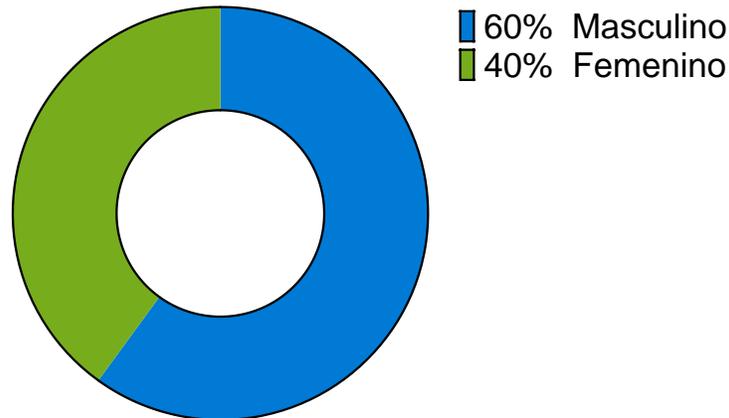


Fig. 1: Frecuencia por sexo en 65 pacientes con formato clínico estandarizado. Sexo masculino en azul con 60% y femenino con 40% en color verde.

En cuanto a la frecuencia por sexo predominó el sexo masculino con un 60% y 40% el sexo femenino. Figura 1. La distribución de las edades se evaluó por sexo sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, se puede observar que existen edades más altas en el sexo masculino. En ambas gráficas de violín se pueden observar bases anchas de estas poblaciones lo que corresponde con que la mayoría de los pacientes fueron menores de 18 años. Figura 2.

Edad de inicio de síntomas

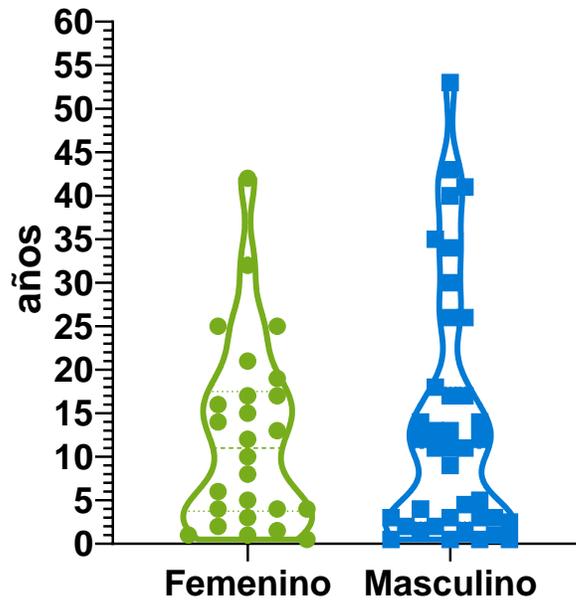


Fig. 2: Gráfico de violín con distribución de inicio de síntomas por sexo. Se representa sexo femenino en verde y sexo masculino en azul. Se representan las edades individuales en círculos para sexo femenino y cuadrados para sexo masculino. No hubo diferencia estadísticamente significativa.

Edades de inicio de síntomas

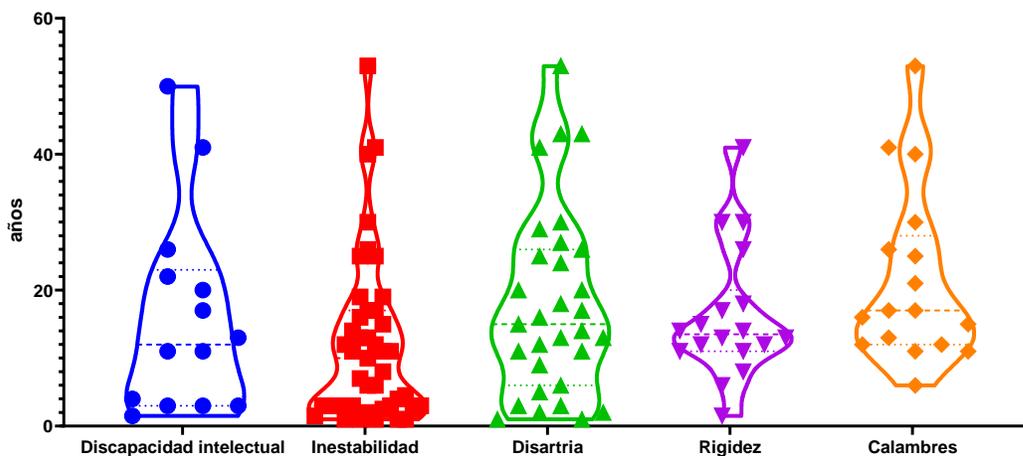


Fig. 3: Gráfico de violín con distribución de inicio de síntomas por edad independiente del sexo. Se representa en el eje de las X los diferentes fenotipos tomados en cuenta; en azul el fenotipo de discapacidad intelectual, en rojo el inicio de la inestabilidad a la marcha, en verde el fenotipo de disartria, en morado la rigidez (rueda dentada), y finalmente en color naranja la edad de inicio de calambres. En el eje de las Y se representan las edades individuales en figuras independientes dentro de las gráficas de violín se representa cada caso.

La distribución de las edades de inicio de síntomas de los cuales se capturan datos en la mayoría de los casos se representa en gráficas de violín en la Figura 3. Podemos notar que en la gráfica de Discapacidad Intelectual, Inestabilidad y

Disartria la base de la gráfica es ancha por lo que sugiere que el inicio de estos tres síntomas en la mayoría es de inicio temprano mientras que es evidente que los calambres y la rigidez son en edades posteriores. La rigidez y los calambres podrían ser secuelas de este fenotipo.

Antecedente familiar de ataxia

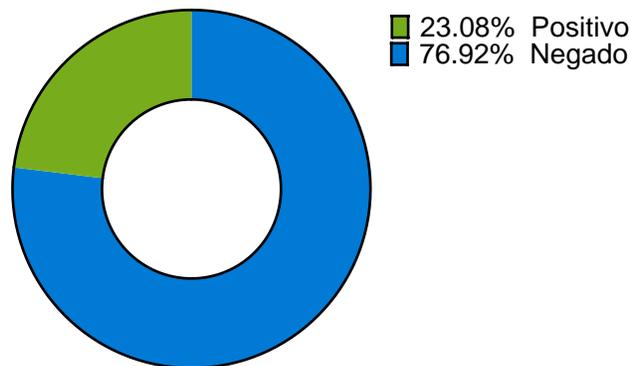


Fig. 4: Gráfico de pastel con frecuencias relativas de antecedente familiar de ataxia en los casos. Lo más frecuente fueron casos esporádicos de ataxia.

Para el fenotipo de Ataxia predominó el patrón de herencia esporádico. Lo cual es evidente con más de tres cuartos de los casos sin antecedente familiar de Ataxia Figura 4. En algunos casos hubo antecedentes familiares directos de hermanos sin padres afectados lo cual era consistente con un patrón de herencia autosómico recesivo. La mayoría de los casos contaban con otros fenotipos dentro del árbol genealógico que están relacionados con el neurodesarrollo. Un fenotipo que resalta dentro de esta investigación es el de discapacidad intelectual con una edad de inicio temprana la presentaron hasta un tercio de los pacientes. Figura 5.

Discapacidad intelectual

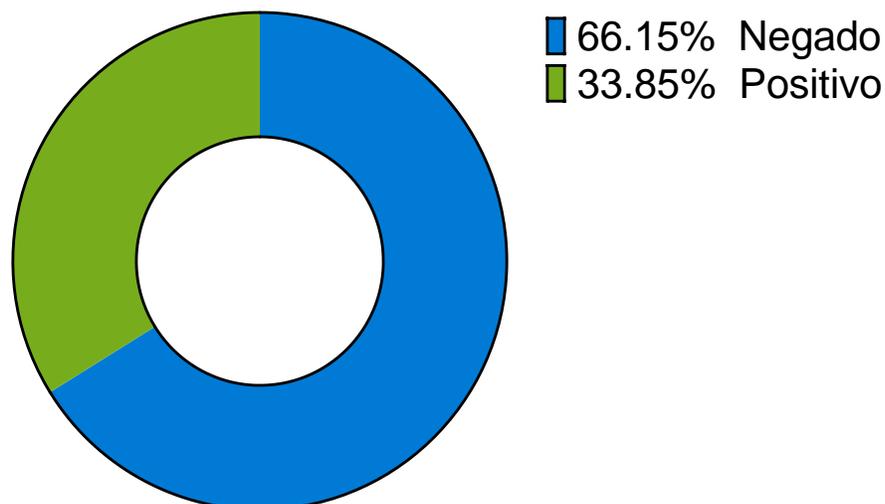


Fig. 5: Gráfico de pastel con frecuencias relativas de antecedente personal patológico de discapacidad intelectual en los casos.

Dado que la disfagia es un síntoma que puede poner en riesgo la vida misma y que es de relevancia generar estrategias para una adecuada rehabilitación y seguimiento tomamos este dato como relevante en esta investigación se presentó en un 23.08%.

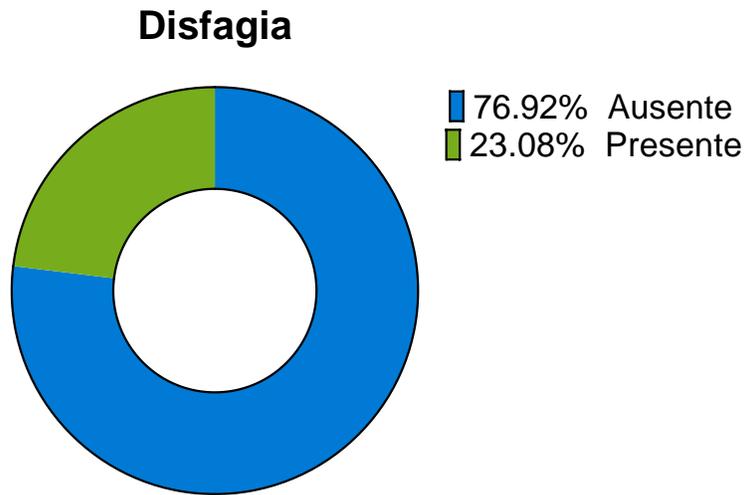


Fig. 6: Gráfico de pastel con frecuencias relativas de antecedente personal patológico de disfagia.

Se mostrarán los árboles genealógicos más representativos y se obviarán la mayoría de los casos esporádicos

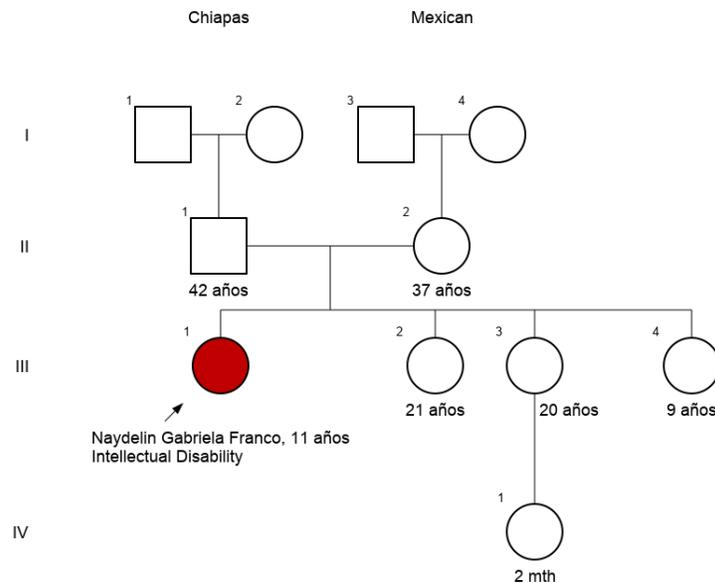


Fig. 7: Árbol genealógico de la familia G134

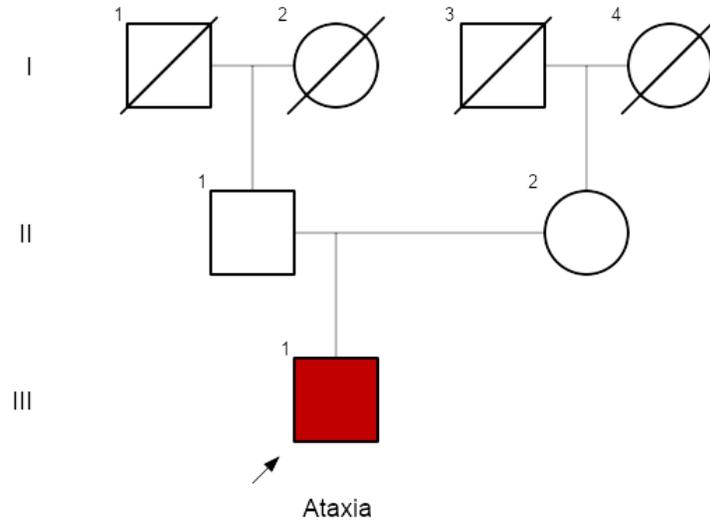


Fig. 8: Árbol genealógico de la familia G143

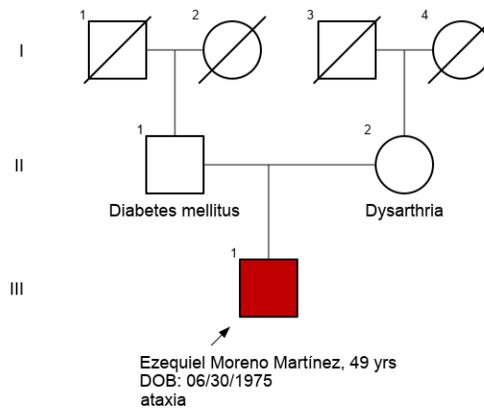


Fig. 9: Árbol genealógico de la familia G134

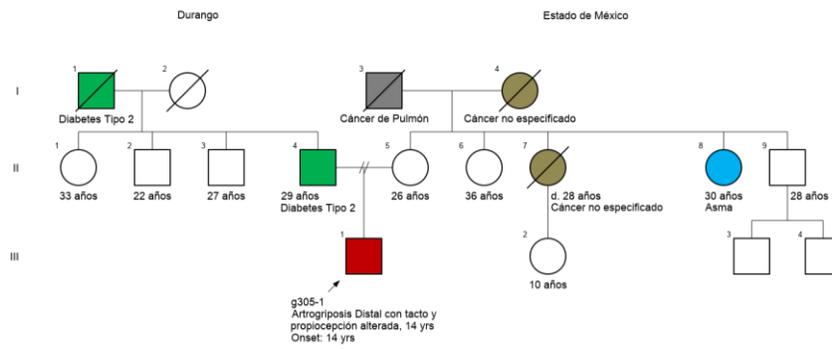


Fig. 10: Árbol genealógico de la familia G305

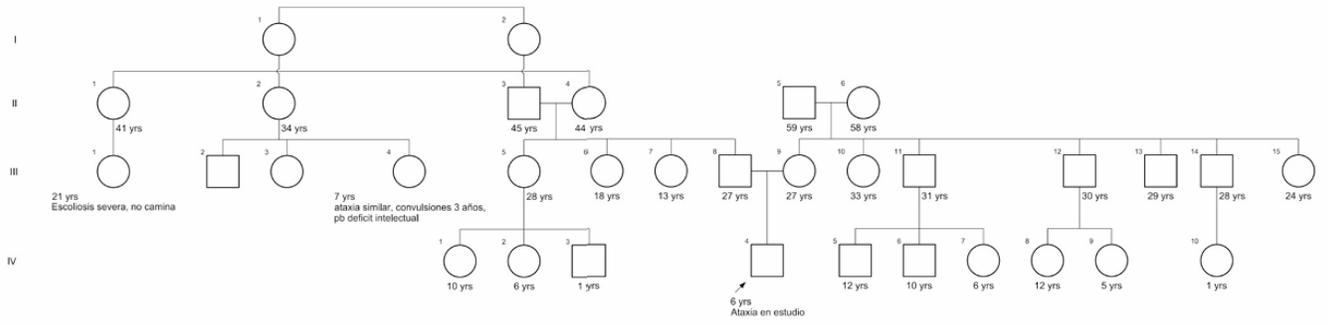


Fig. 13: Árbol genealógico de la familia G439

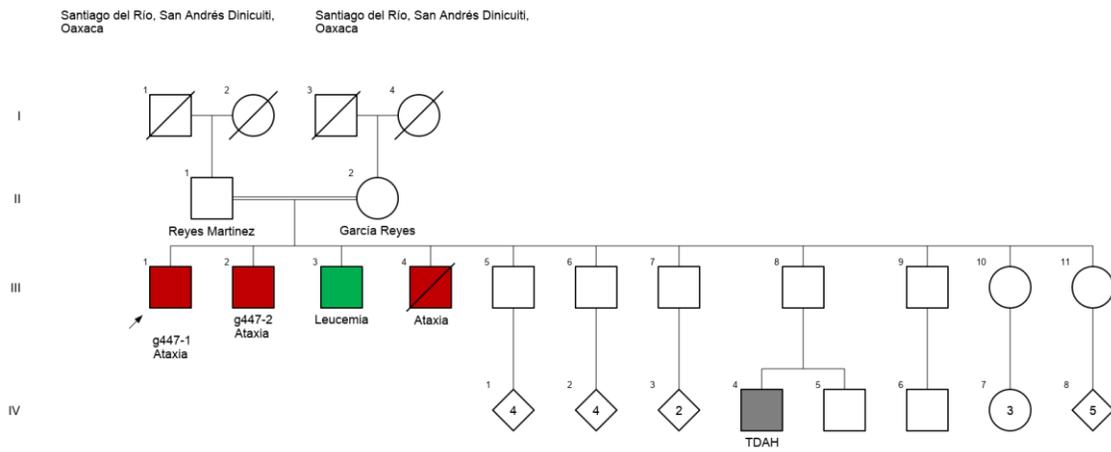


Fig. 14: Árbol genealógico de la familia G447

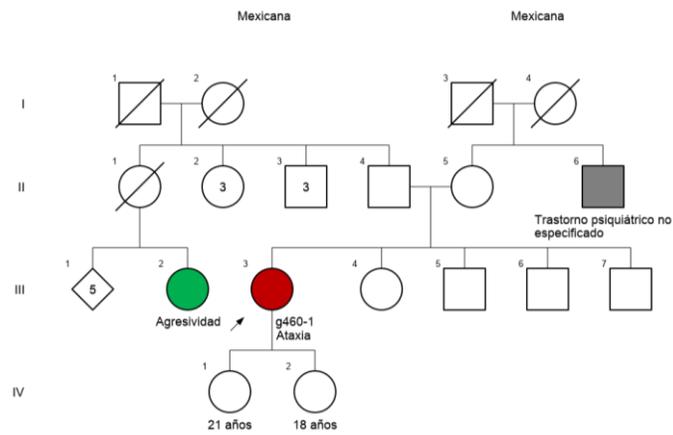


Fig. 15: Árbol genealógico de la familia G460

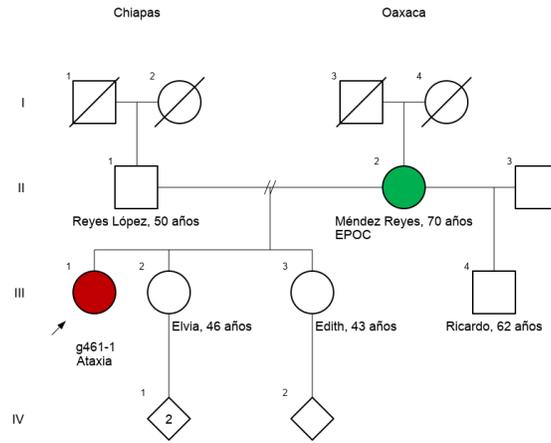


Fig. 16: Árbol genealógico de la familia G461

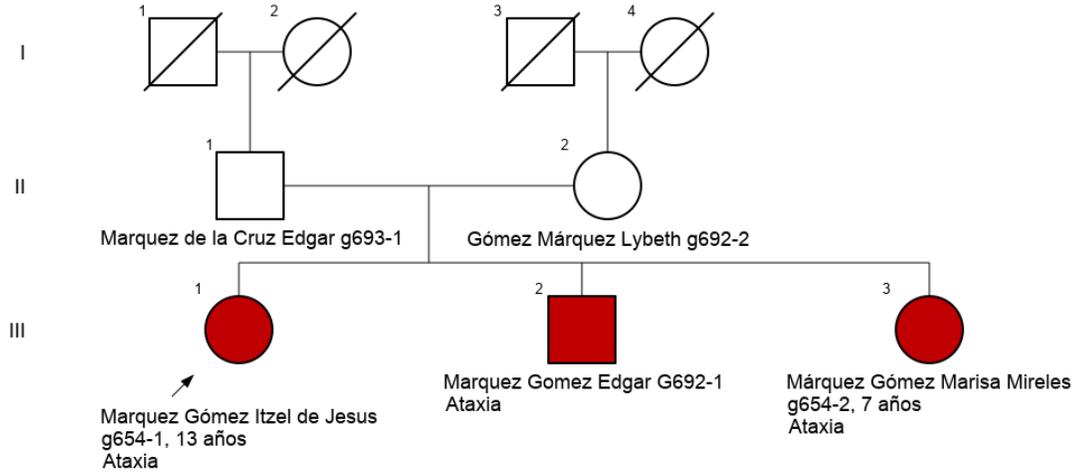


Fig. 17: Árbol genealógico de la familia G654

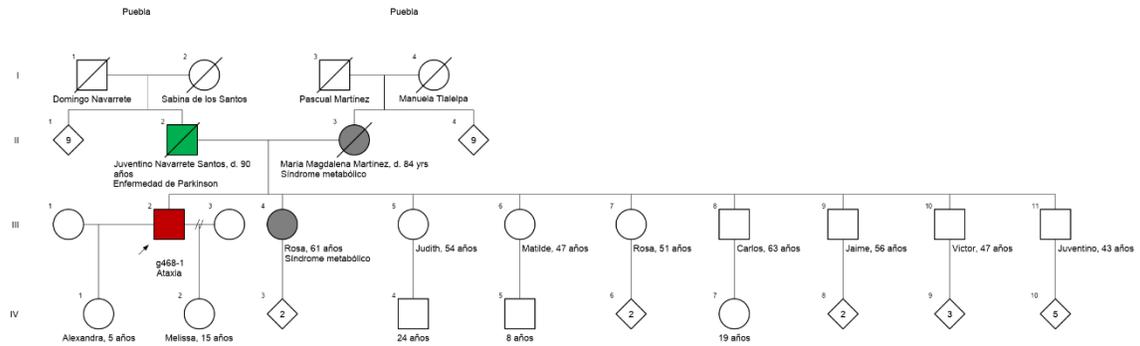


Fig. 18: Árbol genealógico de la familia G468

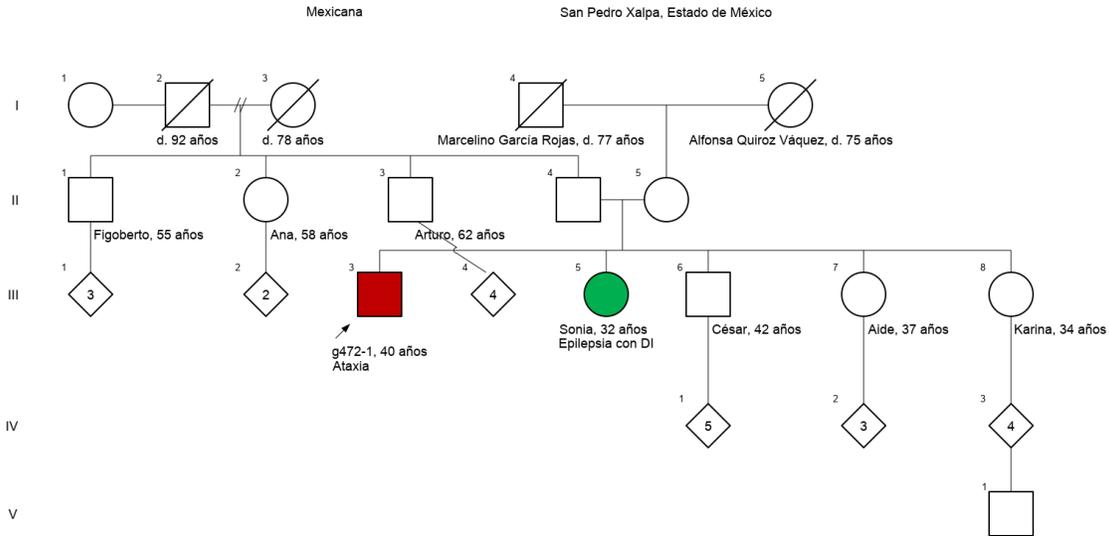


Fig. 19: Árbol genealógico de la familia G472

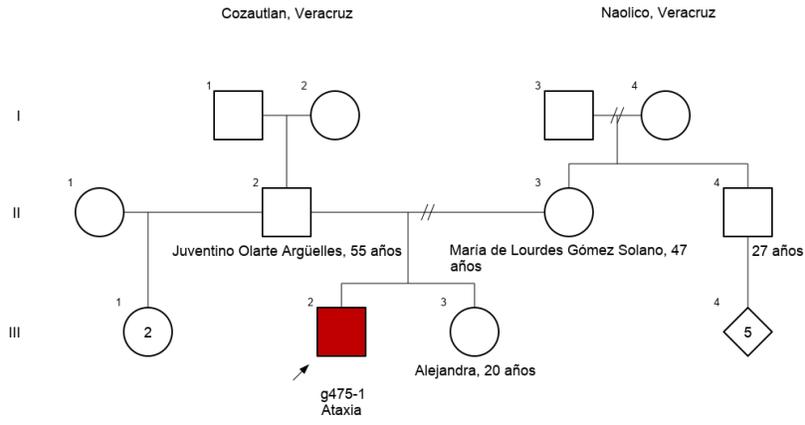


Fig. 20: Árbol genealógico de la familia G475

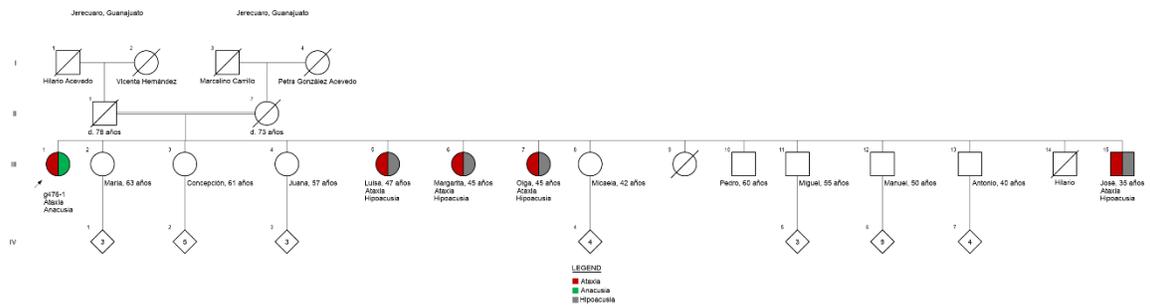


Fig. 21: Árbol genealógico de la familia G476

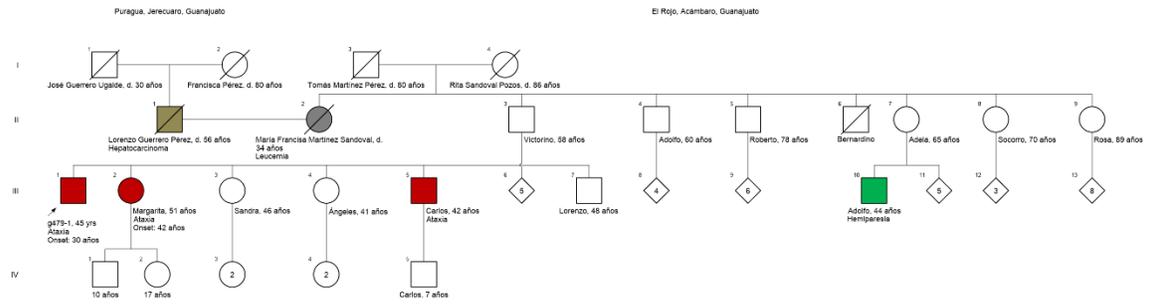


Fig. 22: Árbol genealógico de la familia G479

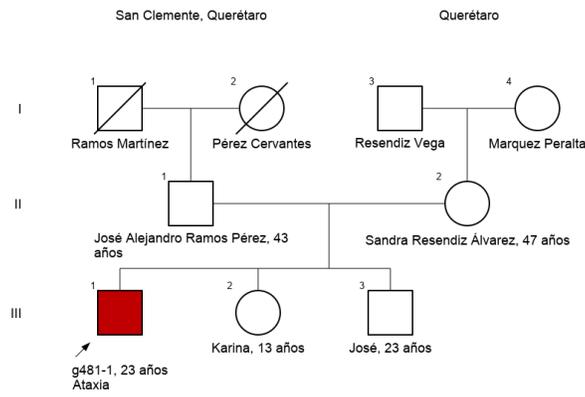


Fig. 23: Árbol genealógico de la familia G481

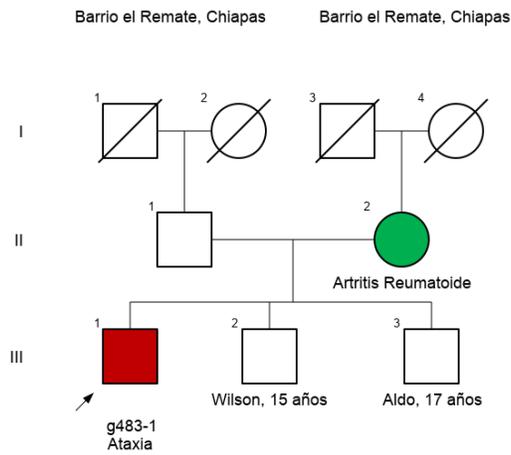


Fig. 24: Árbol genealógico de la familia G483

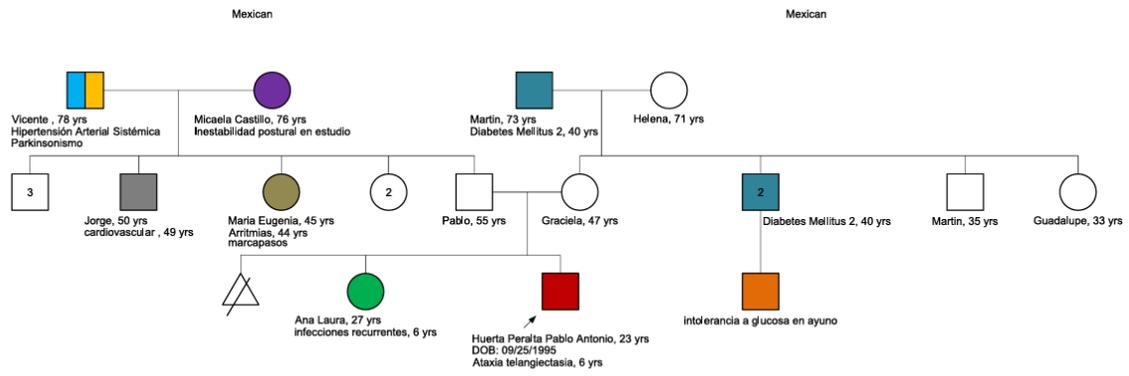


Fig. 25: Árbol genealógico de la familia G484

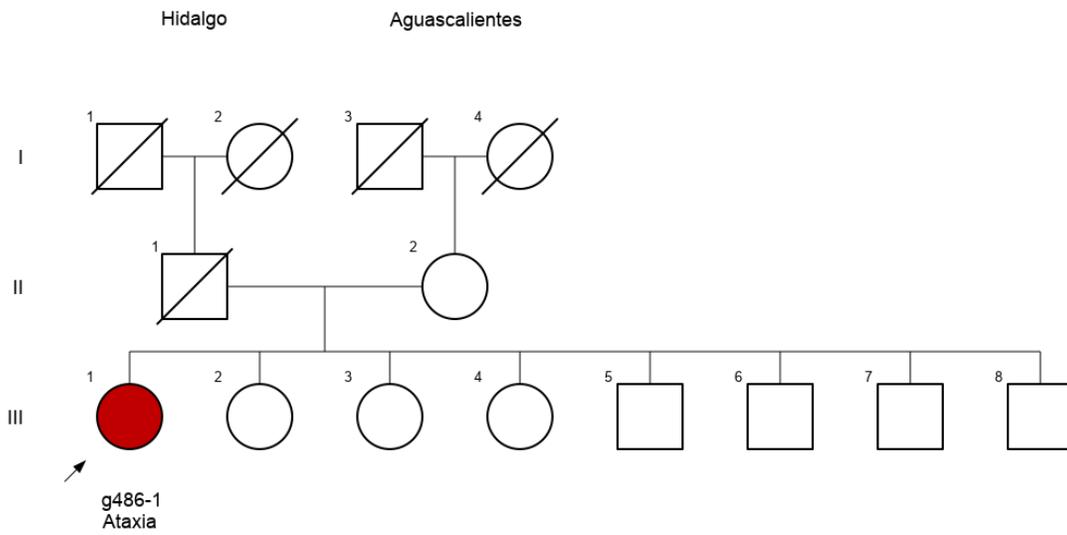


Fig. 26. Árbol genealógico de la familia G486

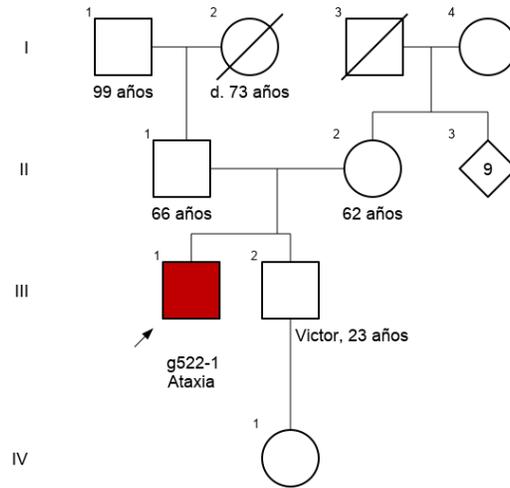


Fig. 29: Árbol genealógico de la familia G522

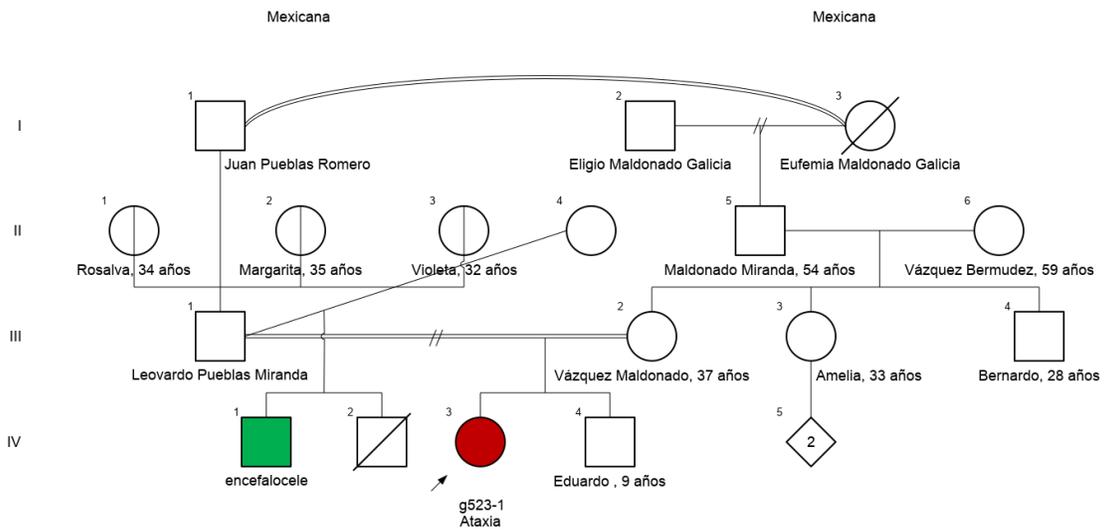


Fig. 30: Árbol genealógico de la familia G523

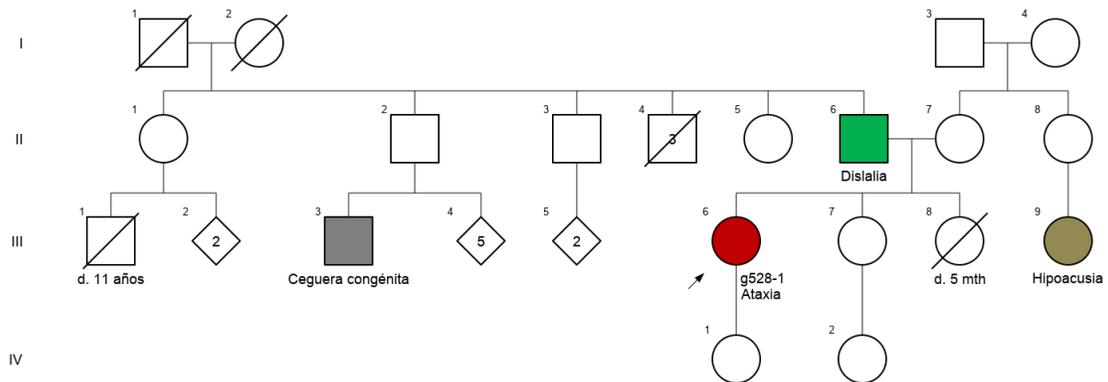


Fig. 31: Árbol genealógico de la familia G528

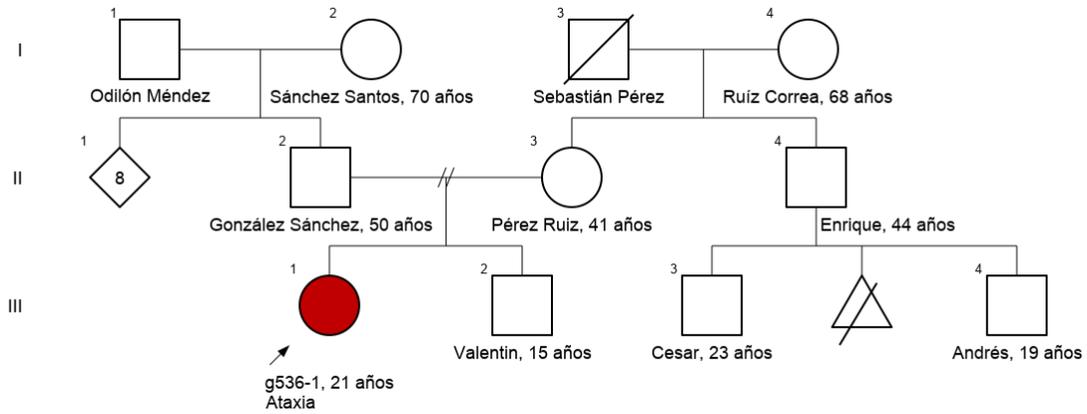


Fig. 32: Árbol genealógico de la familia G536

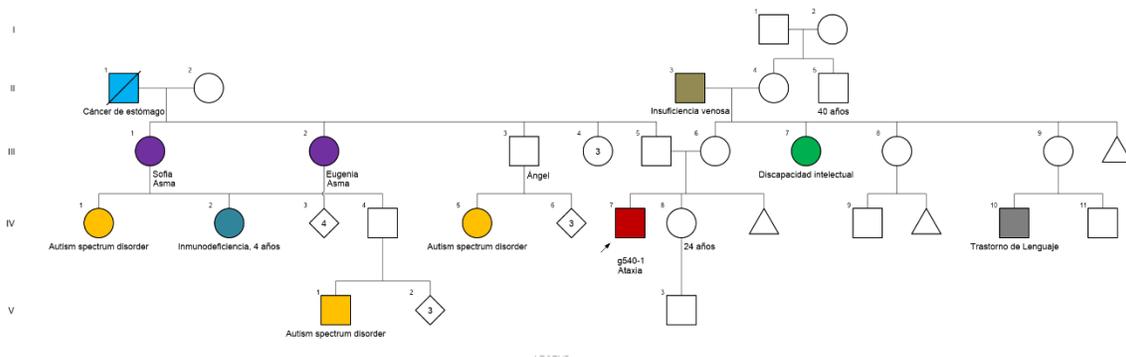


Fig. 33: Árbol genealógico de la familia G540

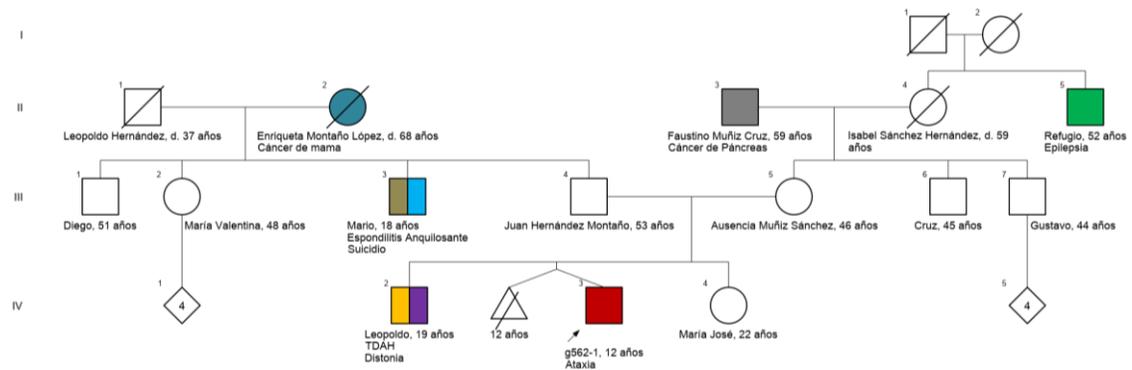


Fig. 34: Árbol genealógico de la familia G562

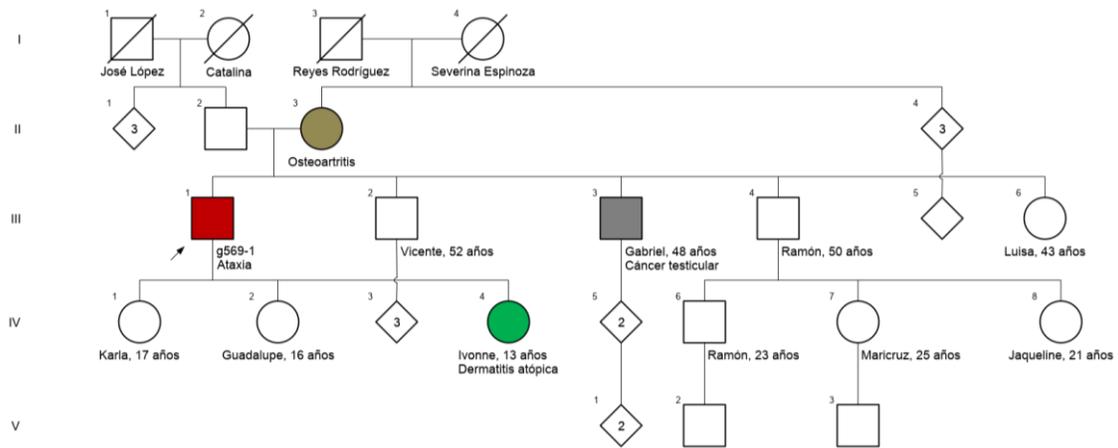


Fig. 35: Árbol genealógico de la familia G569

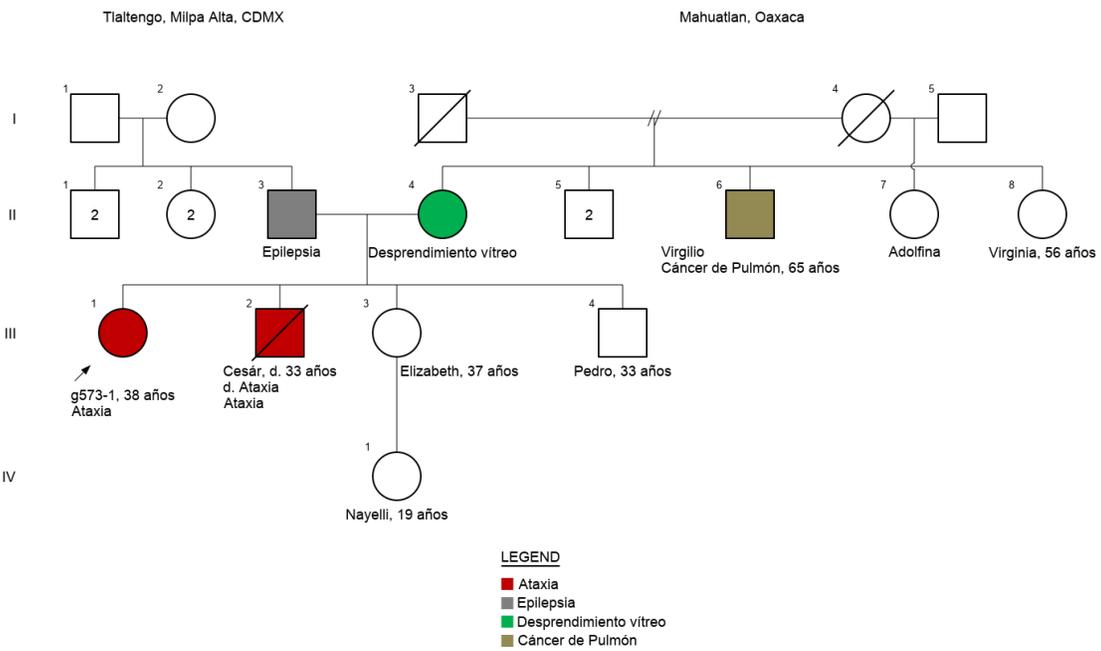


Fig. 36: Árbol genealógico de la familia G563

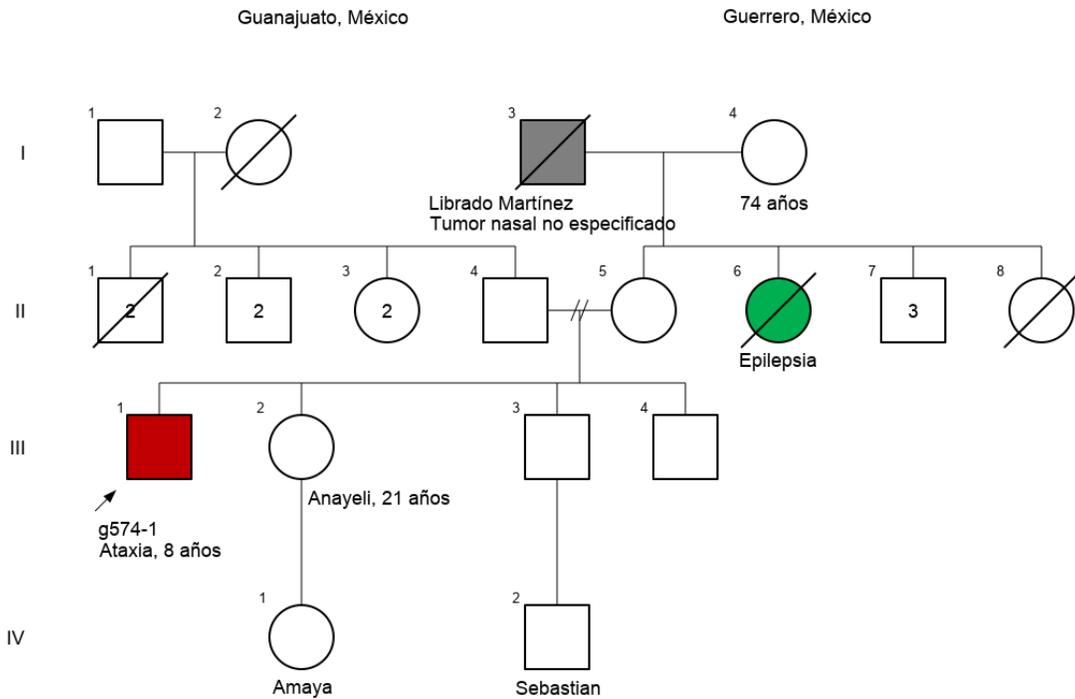


Fig. 37: Árbol genealógico de la familia G574

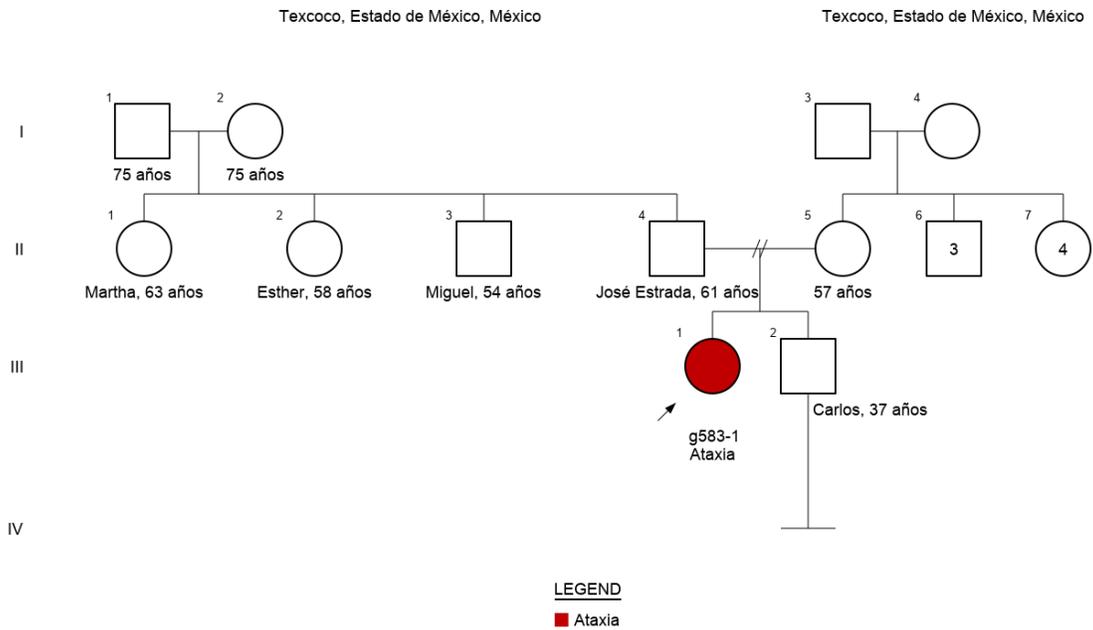


Fig. 38: Árbol genealógico de la familia G583

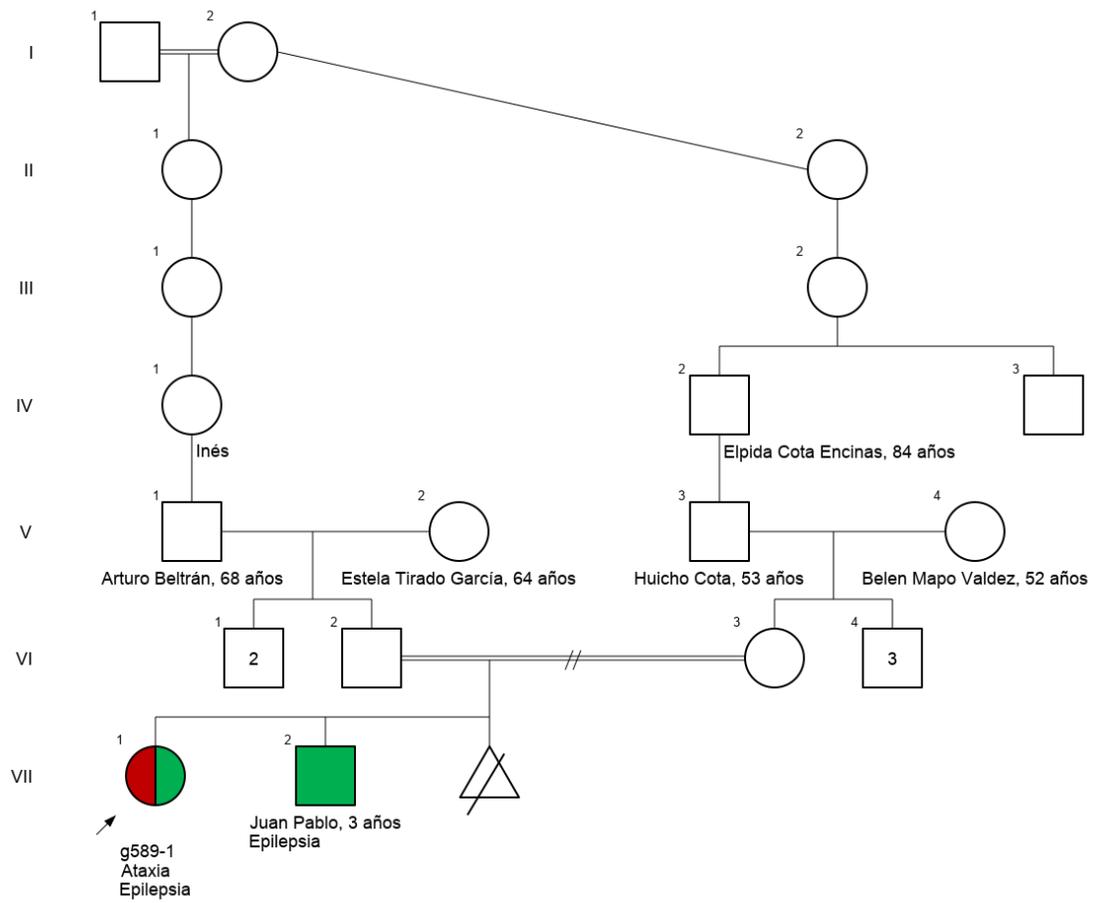


Fig. 39: Árbol genealógico de la familia G589

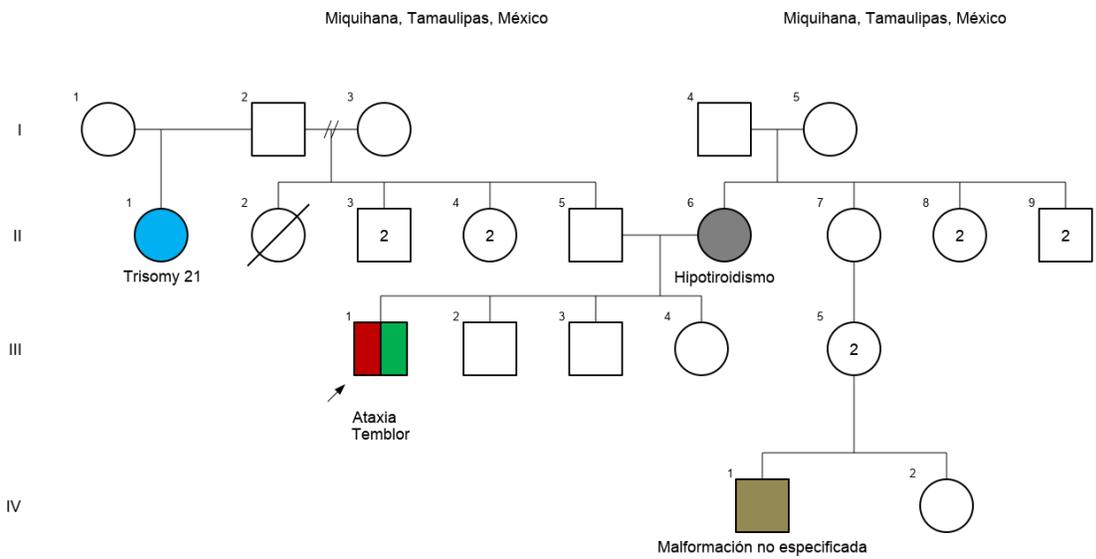


Fig. 40: Árbol genealógico de la familia G593

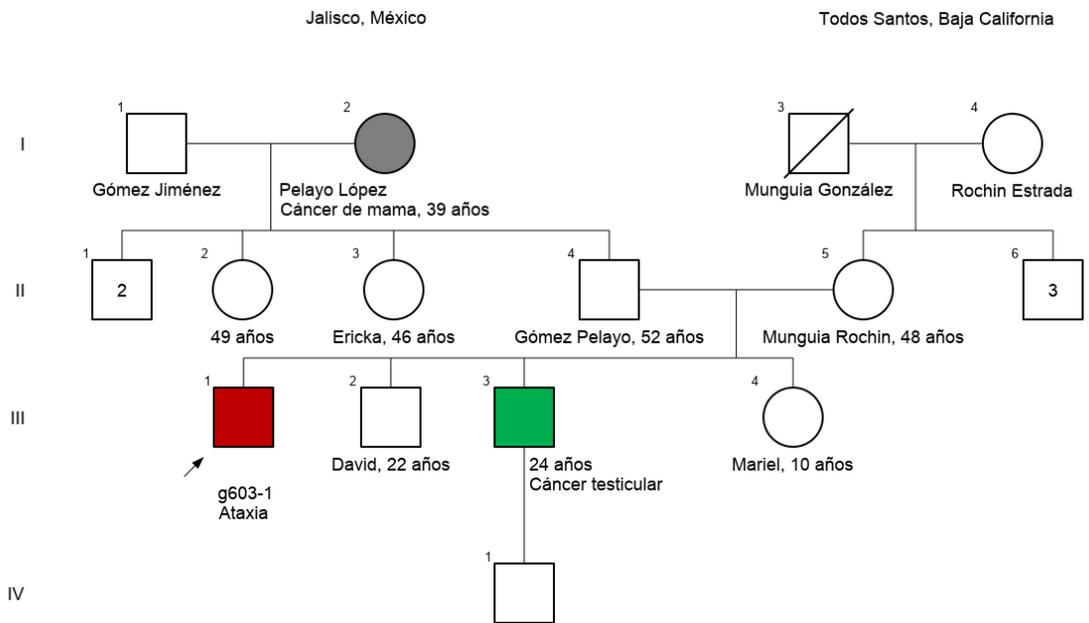


Fig. 41: Árbol genealógico de la familia G603

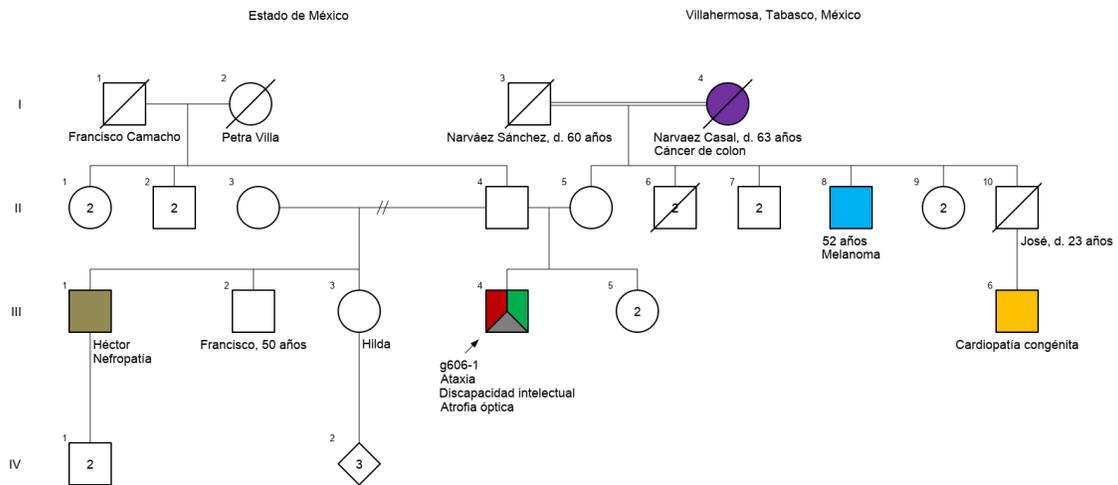


Fig. 42: Árbol genealógico de la familia G606

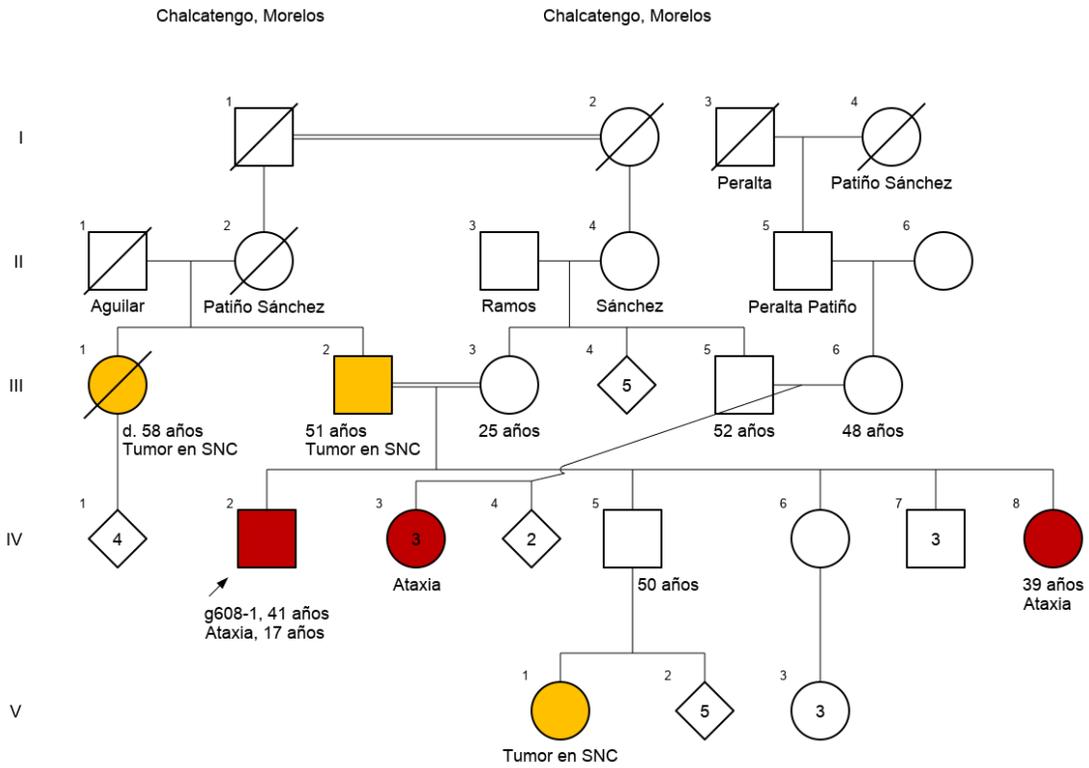


Fig. 43: Árbol genealógico de la familia G608

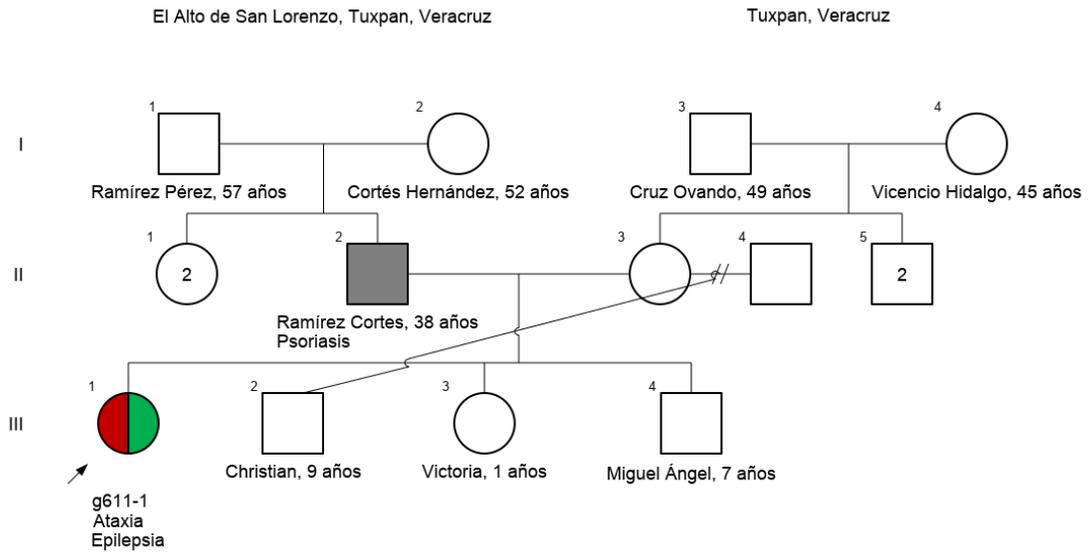


Fig. 44: Árbol genealógico de la familia G611

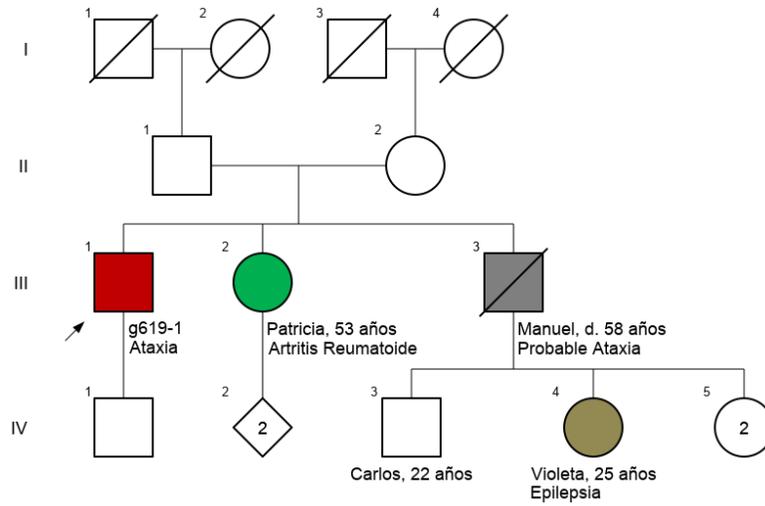


Fig. 45: Árbol genealógico de la familia G619

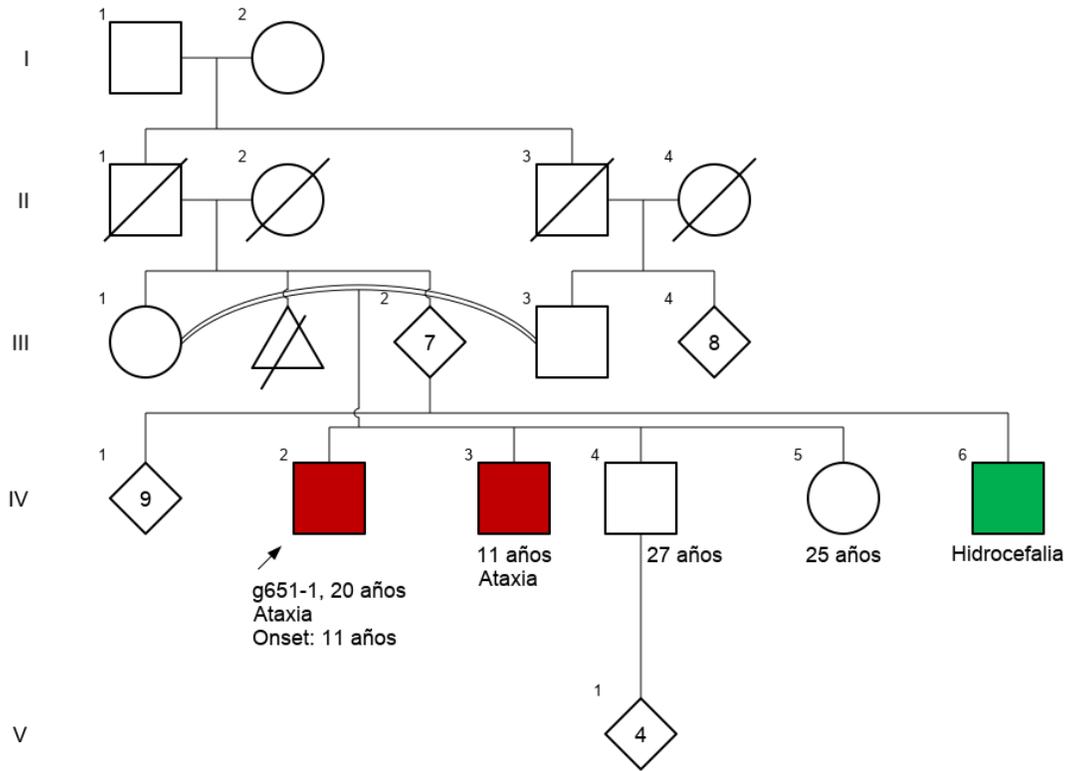


Fig. 46: Árbol genealógico de la familia G651

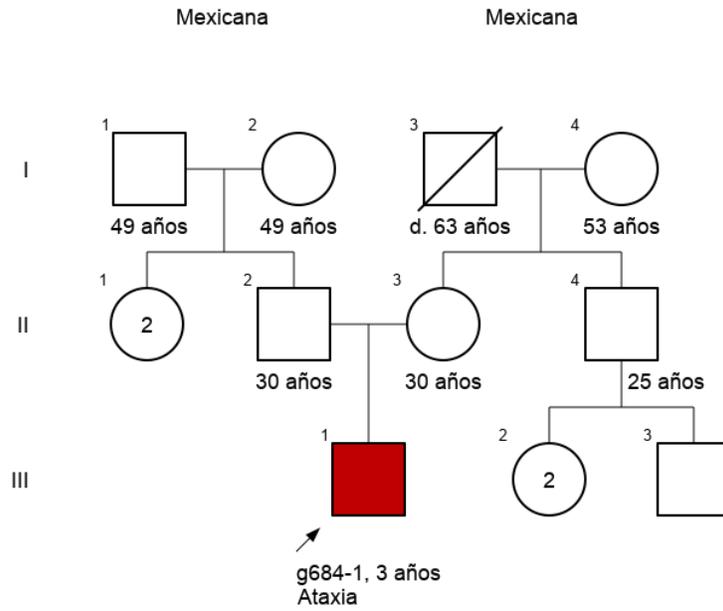


Fig. 47: Árbol genealógico de la familia G684

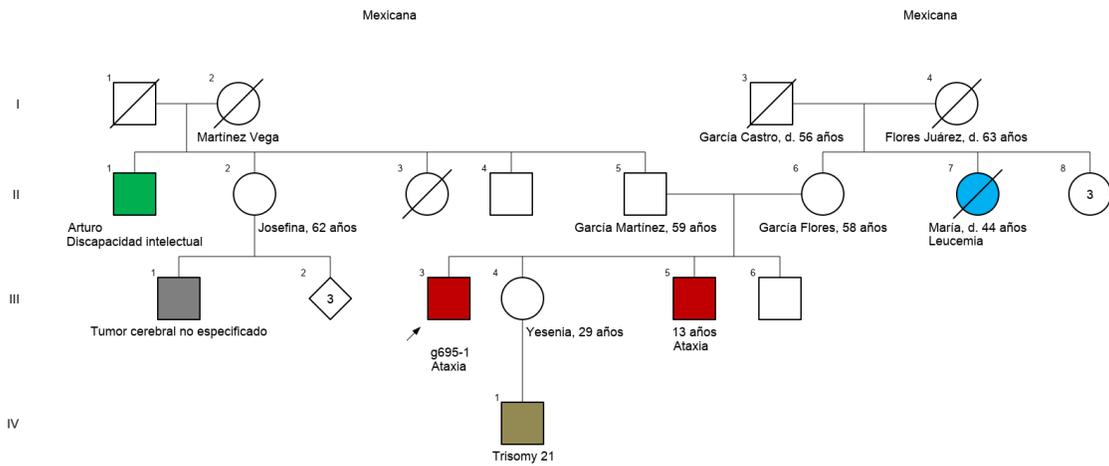


Fig. 48: Árbol genealógico de la familia G695

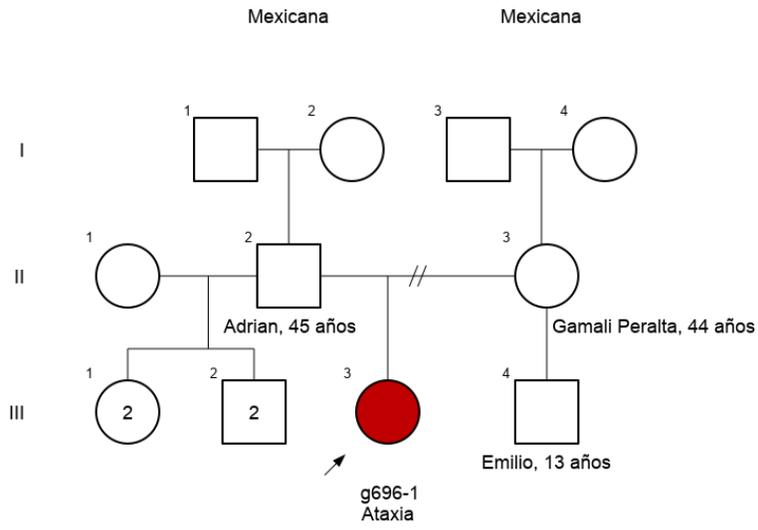


Fig. 49: Árbol genealógico de la familia G696

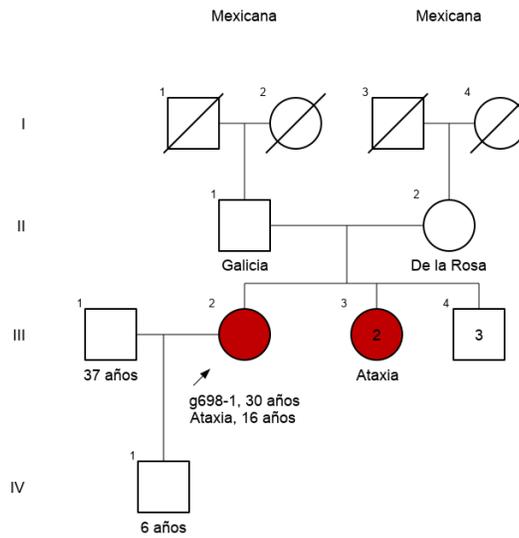


Fig. 50: Árbol genealógico de la familia G698

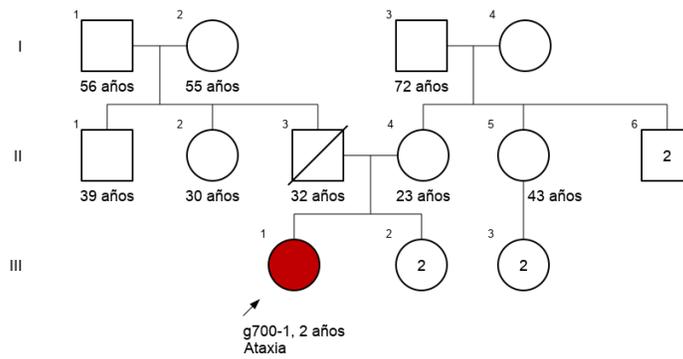


Fig. 51: Árbol genealógico de la familia G700

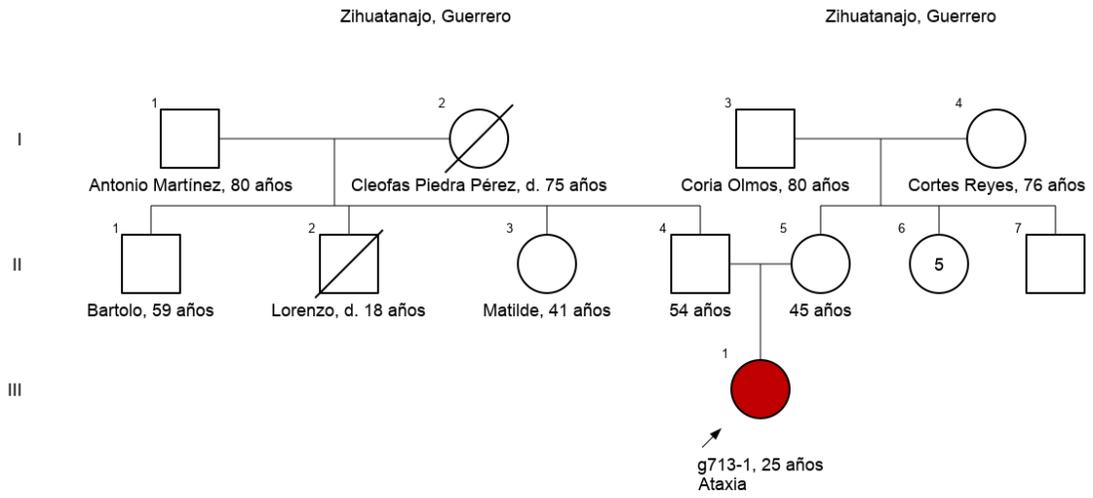


Fig. 52: Árbol genealógico de la familia G713

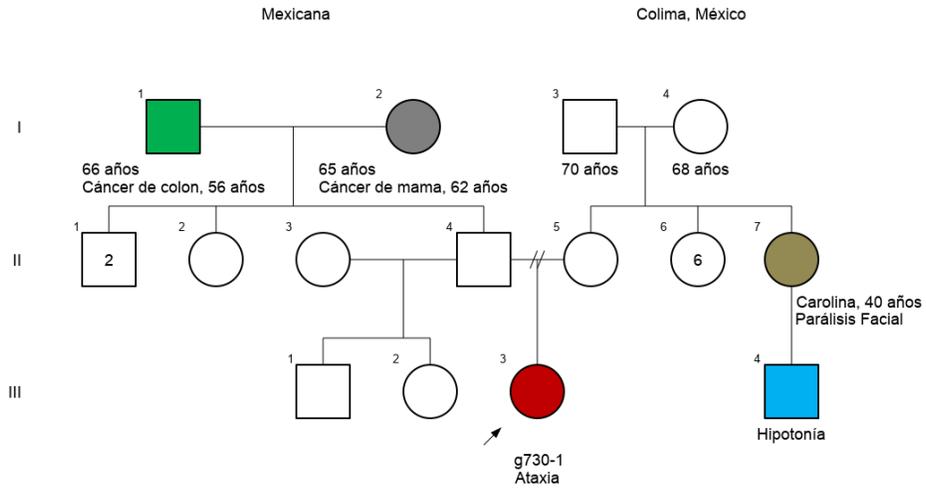


Fig. 53: Árbol genealógico de la familia G730

Tabla 1. Diagnóstico molecular de Ataxias Monogénicas

Folio paciente	Variantes	Cigocidad	ClinVar ID	ACMG
G134-1	NM_007254.4(PNKP):c.1283_1284ins23	Homocigoto	NA	VLP
G143-1	NM_000521.3(HEXB):c.[1294dupG;1514G>A]	Heterocigoto compuesto	3879 851972	VP
G175-1	NM_012090.5(MACF1):c.1724T>C	Heterocigoto	NA	VUS
G189-1	NM_024306.5(FA2H):c.984C>G	Homocigoto	NA	VLP
G210-1	NM_014946.3(SPAST):c.257T>C	Heterocigoto	NA	VUS
G244-1	NM_018489.3(ASH1L):c.2165TGG	Heterocigoto	1318533	VUS
G299-1	NM_000370.3(TTPA):c.766dupT	Homocigoto	NA	VLP
G300-1	NM_182914.3(SYNE2):c.6172A>G	Heterocigoto	855286	VUS
G305-1	NM_022068.3(PIEZO2):c.[1766delT;4700_4703delAGAA]	Heterocigoto compuesto	2572505 2431930	VP
G306-1	NM_024577(SH3TC2):c.[798T>G;884T>C]	Heterocigoto compuesto	1162982 NA	VP VUS
G372-1	NM_014363.5(SACS):c.[1201C>T;11624G>A]	Heterocigoto compuesto	843602 242492	VP VLP
G375-1	NM_001199198.3(TBC1D23):c.454A>G	Heterocigoto	2510512	VUS
G396-1	NM_001130438.3(SPATAN1):c.55C>T	Homocigoto	427111	VP
G398-1	NM_000051.3(ATM):c.[3254T>G;3370delT]	Heterocigoto compuesto	1730739 NA	VP VUS
G433-1	NM_001386298.1(CIC):c.2131C>T	Heterocigoto	NA	VUS
G439-1	NM_001374828.1(ARID1B):c.5926G>C	Heterocigoto	2155410	VUS
G447-1	NM_024678.6(NARS2):c.1039C>G	Homocigoto	2231782	VUS
G449-1	NM_001278064.1[GRM1]:c.[1955delC;delE1-2]	Heterocigoto compuesto	NA	VLP
G459-1	NM_000051.3[ATM]:c.901+1G>A	Homocigoto	186761	VP
G460-1	NM_001378964.1(CDON):c.3276+1G>T	Heterocigoto	878774	VUS
G461-1	NM_001168272.2(ITPR1):c.56C>T	Heterocigoto	NA	VUS
G464-1	NM_006493.4(CLN5):c.675G>C	Homocigoto	656269	VUS
G468-1	NM_015015.3(KDM4B):c.1270_1272dup	Heterocigoto	2433054	VUS
G472-1	NM_001114748(TMEM240):c.509C>T	Heterocigoto	161192	VP
G475-1	NM_003119.3(SPG7):c.1763C>A	Homocigoto	NA	VUS
G476-1	NM_001127649.3(PEX26):c.353C>G	Homocigoto	449363	VLP
G477-1	NM_000844.4(GRM7):c.311G>A (p.Arg104Gln)	Heterocigoto	2513825	VUS
G479-1	NM_001278055.1(SACS):c.[3395G>A;34T>G]	Heterocigoto compuesto	1343105 1343106	VLP
G480-1	NM_015560.2(OPA1):c.[2708_2711delTTAG;1146A>G]	Heterocigoto compuesto	50866	VP
G481-1	NM_000370.3(TTPA):c.744delA	Homocigoto	9136	VP
G483-1	NM_015046.7(SETX):c.15_17delTTG	Homocigoto	448306	VUS
G484-1	NM_000051.3(ATM):c.2839-1_2839delGTinsCTA	Homocigoto	NA	VLP
G486-1	NM_030923.5(TMEM163):c.752A>G	Heterocigoto	2400278	VUS
G487-1	NM_205861.3(DHDDS):c.946G>A	Heterocigoto	2166029	VUS
G493-1	NM_000414.3(HSD17B4):c.[1369A>T;755C>T]	Heterocigoto compuesto	7656 2174336	VP VUS
G508-1	NM_001288705.3(CSF1R):c.*116C>T	Heterocigoto	352118	VUS

G521-1	NM_003172.4(SURF1):c.[54+34T>C;.688C>T]	Heterocigoto compuesto	280010	VP
G522-1	NM_013245.3 (VPS4A):c.1171G>A	Heterocigoto	NA	VUS
G523-1	NM_002860.4(ALDH18A1):c.717+2T>C	Heterocigoto	NA	VLP
G527-1	NM_022445.4(TPK1):c.40A>C	Homocigoto	NA	VUS
G528-1	NM_001204831.2(ANO10):c.184C>T	Heterocigoto	NA	VLP
G536-1	NM_001165963.4(SCN1A):c.4556C>T	Heterocigoto	206839	VP
G537-1	NM_003690.5(PRKRA):c.[235+3_237del;514+2_515del]	Heterocigoto compuesto	NA	VLP
G540-1	NM_003119.4(SPG7):c.2181+2T>A	Heterocigoto	NA	VLP
G541-1	NM_001042492.3(NF1):c.373C>T	Heterocigoto	231872	VUS
G542-1	NM_001256213.1(ATP1A3):c.973C>T	Homocigoto	NA	VLP
G544-1	NM_001005742.3(GBA):c.[1093G>A;1448T>C]	Heterocigoto compuesto	4288 199044	VP VUS
G561-1	NM_001184880.2(PCDH19):c.1298T>C	Heterocigoto	NA	VLP
G562-1	NM_024596.5(MCPH1):c.[928G>A;1273T>A]	Heterocigoto compuesto	592472 158818	VUS
G569-1	NM_004797.4(ADIPOQ):c.133G>C	Heterocigoto	1189919	VUS
G570-1	NM_001080522.2(CCD2D2A):c.4742C>T	Heterocigoto	NA	VUS
G573-1	NM_018206.6(VPS35):c.506+4A>C	Heterocigoto	960311	VUS
G574-1	NM_173500[TTBK2]:c.1214_1221del	Heterocigoto	NA	VLP
G581-1	NM_213720.3(CHCHD10):c.263C>G	Heterocigoto	NA	VUS
G582-1	NM_001271420(TTC19):c.510+1G>A	Homocigoto	NA	VLP
G583-1	NM_000404.4(GLB1):c.[1580G>A;1667T>G]	Heterocigoto compuesto	1076248	VP
G584-1	NM_000404.4(GLB1):c.[2009_2010del;107A>G]	Heterocigoto compuesto	1063917	VP
G586-1	NM_014698.3(TMEM63A):c.1172A>G	Heterocigoto	NA	VUS
G589-1	NM_004523.3(KIF11):c.2297C>G	Heterocigoto	NA	VUS
G593-1	NM_001160227(SPG11):c.5158C>T	Homocigoto	406517	VP
G601-1	NM_000183.3(HADHB):c.712C>T	Homocigoto	335406	VP
G603-1	NM_003124.5(SPR):c.207C>G	Heterocigoto	566802	VUS
G604-1	NM_000291.4(PGK1):c.575A>T	Hemicigoto	NA	VUS
G606-1	NM_001244008.2(KIF1A):c.914C>T	Heterocigoto	428604	VP
G608-1	NM_015046.7(SETX):c.419_422delTGG A	Heterocigoto	NA	VLP
G611-1	NM_001846.4(COL4A2):c.4465G>A	Heterocigoto	1897655	VUS
G612-1	NM_024809.5(TCTN2):c.800_801delITG	Heterocigoto	NA	VLP
G613-1	NM_000370.3(TTPA):c.744del	Homocigoto	9136	VP
G617-1	NM_001032221(STXBP1):c.1631G>T	Heterocigoto	429757	VP
G618-1	NM_001244008(KIF1A):c.38G>A	Heterocigoto	209165	VP
G619-1	NM_021830.5(TWINK):c.677G>T	Heterocigoto	NA	VUS
G629-1	NM_023035.3(CACNA1A):c.7159A>G	Heterocigoto	NA	VUS
G643-1	NM_000352.6(ABCC8):c.3073G>A	Heterocigoto	1188506	VUS
G648-1	NM_020435.4(GJC2):c.178C>T	Heterocigoto	NA	VLP
G652-1	NM_001145853(WFS1)c.[1941C>A;.2002C>T]	Heterocigoto compuesto	1323770	VP VUS
G654-1	NM_005521.4(TLX1):c.266G>A	Homocigoto	NA	VUS

G658-1	NM_024306.5(FA2H):c.460C>T	Homocigoto	30872	VP
G659-1	NM_000051(ATM):c.[7456C>T;901+1G>A]	Heterocigoto compuesto	127445 186761	VP
G660-1	NM_032153.6(ZIC4):c.*182C>T	Heterocigoto <i>De Novo</i>	NA	VUS
G673-1	Ch5:TRIM52-AS1_MGAT1x1	Heterocigoto <i>De Novo</i>	NA	VUS
G674-1	NM_001195248.2(APTX):c.837G>A	Homocigoto	4431	VP
G682-1	NM_014008.5(CCDC22):c.100G>A	Hemicigoto	NA	VUS
G684-1	NM_001001888.4(VCX3B):c.475G>C	Hemicigoto <i>De Novo</i>	NA	VUS
G689-1	NM_014846.4(WASHC5):c.1991A>G	Heterocigoto	NA	VUS
G690-1	NM_002693.3(POLG):c.1991G>A	Heterocigoto	497733	VUS
G692-1	NM_006940.6(SOX5):c.1272T>A	Heterocigoto	NA	VUS
G694-1	NM_015046.7(SETX):c.2387_2390del	Homocigoto	959106	VP
G695-1	NM_001199107.2(TBC1D24):c.845C>G	Heterocigoto	207505	VP
G696-1	NM_183357.3(ADCY5):c.2088+1G>A	Heterocigoto	218355	VP
G697-1	NM_005573.4(LMNB1):c.1228C>T	Heterocigoto	NA	VUS
G698-1	NM_001145720.2(ZBTB8B):c.472A>T	Heterocigoto	2305908	VUS
G700-1	NM_006946.4(SPTBN2):c.5698C>T	Heterocigoto	2890046	VUS
G703-1	NM_203290.4(POLR1C):c.836G>A	Homocigoto	30811	VP
G710-1	NM_024306.5(FA2H):c.[21dup;946del]	Heterocigoto compuesto	NA	VLP
G712-1	NM_030954.4(RNF170):c.518G>T	Heterocigoto <i>De Novo</i>	NA	VUS
G713-1	NM_018082.6(POL3RB):c.228-2A>G	Heterocigoto	NA	VLP
G714-1	NM_001830.4(CLCN4):c.2038C>T	Hemicigoto	1019740	VUS
G715-1	NM_033629.6(TREX1):c.23C>T	Heterocigoto	1058471	VUS
G730-1	NM_006946.4(SPTBN2):c.1307T>C	Heterocigoto <i>De Novo</i>	450038	VLP
G734-1	NM_032634.4(PIGO):c.[36G>A;2192G>T]	Heterocigoto compuesto	1909826 1909825	VP VUS

9.1 Resultados de Inteligencia Artificial

La red neuronal profunda (DNN, por sus siglas en inglés) desarrollada en esta investigación esta diseñada para procesar las variantes genéticas de todos los cromosomas, permitiendo la detección de relaciones no lineales entre las variantes genéticas para predecir un evento clínico, en este caso la disfagia. Consta de un total de parametros de 3,076,387 de los cuales todos son entrenables. La primera capa esta compuesta por 23 nodos de entrada cada uno correspondiente a un cromosoma diferente en la siguiente tabla se describen los parámetros por nodo de entrada de la red.

Tabla 2. Descripción de capa de entrada de Red Neuronal Profunda		
Capa de entrada	Descripción	Parámetros
1	Cromosoma 1	7,281
2	Cromosoma 2	6,780
3	Cromosoma 3	4,238
4	Cromosoma 4	3,358
5	Cromosoma 5	3,683
6	Cromosoma 6	3,836
7	Cromosoma 7	4,053
8	Cromosoma 8	2,982
9	Cromosoma 9	3,853
10	Cromosoma 10	3,428
11	Cromosoma 11	4,495
12	Cromosoma 12	4,279
13	Cromosoma 13	1,656
14	Cromosoma 14	2,249
15	Cromosoma 15	2,790
16	Cromosoma 16	3,726
17	Cromosoma 17	4,657
18	Cromosoma 18	1,500
19	Cromosoma 19	4,164
20	Cromosoma 20	1,657
21	Cromosoma 21	1,353
22	Cromosoma 22	1,923
23	Cromosoma X	1,908
24	Cromosoma Y	8

Posteriormente la DNN une cada nodo de entrada con una capa densa oculta para después de ser concatenados y pasar por otras dos capas densa junto con dos de dropout para evitar el sobreentrenamiento y mejorar la generalización de la predicción. Culmina con una capa de salida que realiza la predicción final. Lo anterior se ve representado en el siguiente diagrama de la arquitectura de la red.

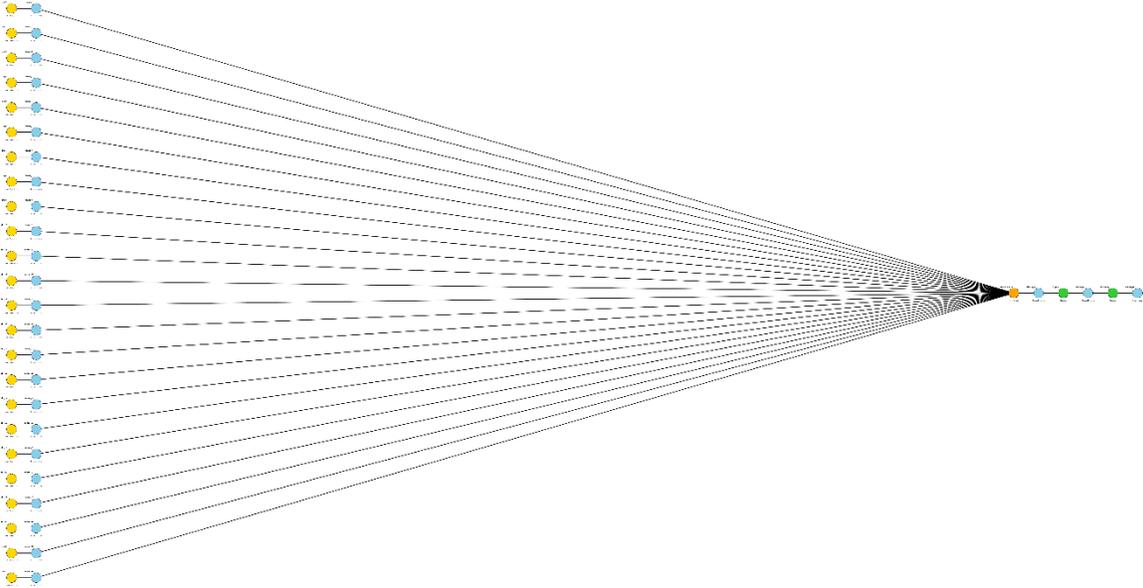


Fig. 54. Esquema de arquitectura de Red Neuronal Profunda. En círculos amarillos los nodos de variantes por cada cromosoma del 1 al 22, y el cromosoma X y Y. Cada nodo se une a una capa densa. Cada capa densa se concatena en una capa oculta seguida de una medida para evitar sobreentrenamiento.

Esto permite que en la DNN cada cromosoma se procese de forma independiente junto tomando en cuenta cada variante que pertenece a ese cromosoma. En este modelo se asume independencia de cada peso para cada variante. Las capas densas ocultas asociadas a cada cromosoma actúan como extractores de variantes, transformando los datos de entrada en representaciones más compactas y relevantes. La capa de concatenación integra estas representaciones proporcionando una base sólida para las capas posteriores que realizan la predicción final. En la figura 55 es la arquitectura desglosando el nodo 23 correspondiente al cromosoma Y donde cada arista representa una variante que es procesada siendo un total de 8 variantes: 'Y-14832620-G-T', 'Y-14888783-A-C', 'Y-14898094-A-G', 'Y-14928150-G-A', 'Y-14958218-C-T', 'Y-15026424-A-C', 'Y-

Desglose de nodo 23 Chr Y

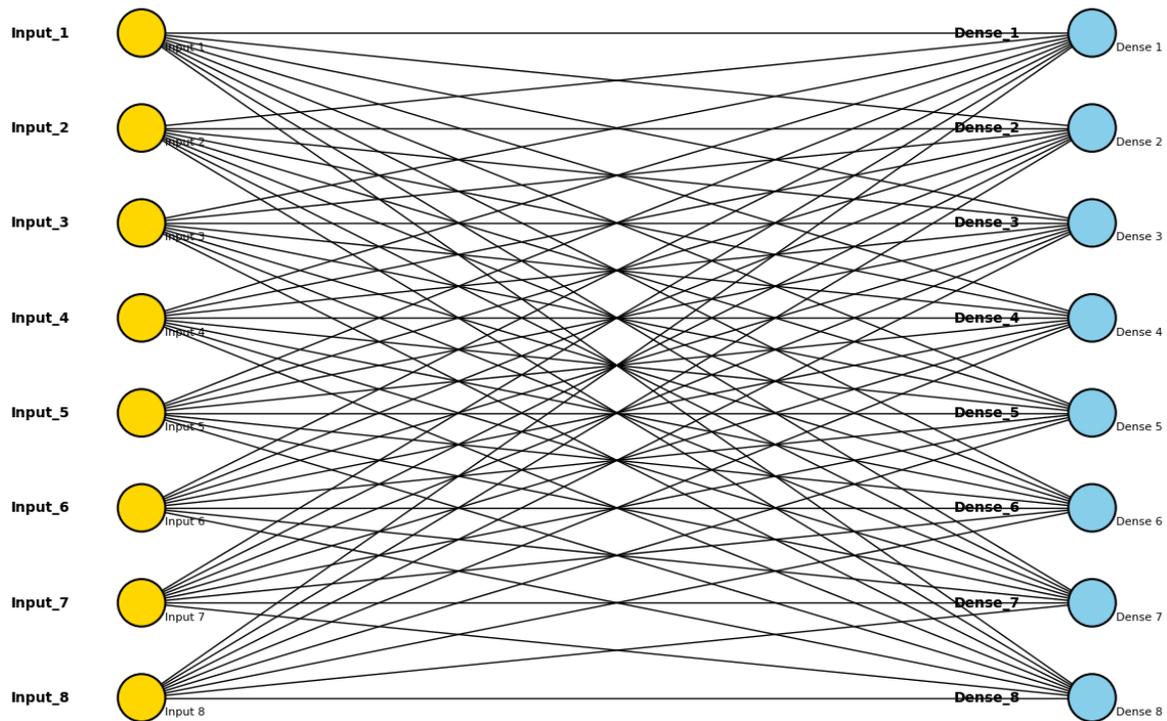


Fig. 55. Expansión de las interacciones de las variantes contenidas y procesadas en el nodo 23 correspondiente al cromosoma Y que después de introducirse como input se procesan en la siguiente capa densa.

De esta forma ilustramos la complejidad de esta DNN que podría considerarse anidada.

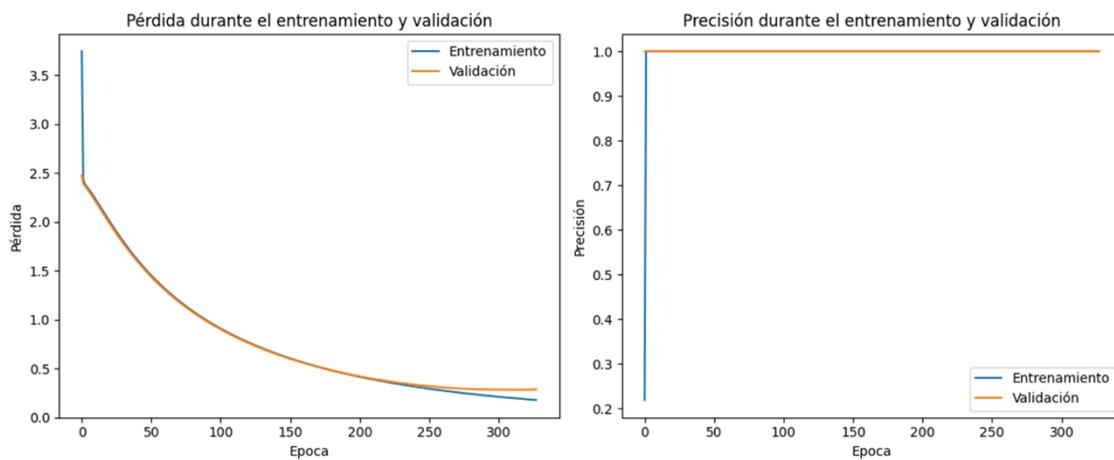


Fig. 56. Evaluación del modelo durante su entrenamiento y en la prueba con datos no antes vistos durante su entrenamiento. En ambas gráficas tanto en el entrenamiento como en la prueba el modelo tiene un buen desempeño.

10 Discusión

En este estudio se ha realizado el análisis de 100 exomas los cuales en 51 de ellos se ha establecido una causa genética confirmatoria de Ataxia. El rendimiento diagnóstico es similar al de la literatura y cuenta con variantes candidatas en algunos casos que podrían ayudar a la reclasificación de estas.

10.1 Ataxias Ligadas al cromosoma X

Caso G682. En este caso es un árbol genealógico de un caso esporádico por lo que cabe pensar en un patrón ligado al cromosoma X. El paciente tiene una variante en el gen *CCDC22*. De manera reciente se han reportado casos de hipoplasia cerebelosa y ataxia de inicio temprano con el síndrome de Ritscher-Schinzel (# OMIM 300963) que dentro de sus características presenta defectos de fosa posterior²².

Caso G684. En el árbol genealógico se puede ver un caso esporádico de un paciente con ataxia. La resonancia magnética fue normal. El gen *VCX3B* se encuentra en la región pericentromérica del cromosoma X, dado que el caso es un varón podría tratarse de un patrón de herencia ligado al cromosoma X. Se realizó la segregación de la variante en el gen *VCX3B* determinando que esta variante no esta presente en los padres por lo que se asume que es una variante genética *De Novo*. En la literatura se asoció deleciones en esta región del cromosoma X con discapacidad intelectual²³; sin embargo, el gen *VCX3B* no evidenció una alteración en la cognición, pero podríamos sospechar que el fenotipo neurológico sea distinto en este caso.

Caso G175. Caso único en la familia de inicio tardío de la ataxia no se encontró variante genética clasificada como patogénica y curada con el fenotipo de ataxia. En un primer momento se realizó CES; sin embargo, al no obtener un diagnóstico se decidió ampliar a WES. Se encontró una variante genética clasificada como patogénica en el gen *IKBKB* por un condón de paro en la glutamina de la posición 425*. Los fenotipos relacionados con este gen son de inmunodeficiencia tipo 15A (OMIM 618204) con patrón de herencia autosómico dominante. Se reportó la variante en el gen *MAFC1* asociado con alteraciones anatómicas en encéfalo

compatibles con los hallazgos en la resonancia magnética; sin embargo, continua clasificada como VUS.

10.2 Ataxias Autosómicas Dominantes *De Novo*

Caso G300. En pacientes con fenotipo neurológico que les realizaron WES y posteriormente un panel virtual se reportó en el paciente 4 la variante en el gen *SYNE2*:c.18218T>C²⁴; en este estudio se ha reportado en el paciente G300 la variante en *SYNE2*:c.6172A>G con el fenotipo de ataxia esta variante se mantiene clasificada como VUS en la base de datos de ClinVar.

Caso G439. En una cohorte de exomas en trío el fenotipo de Ataxias tuvo un alto rendimiento, de igual forma se reportó el paciente 6 con Coffin-Siris debido a variante *De Novo* en *ARID1B*:p.A1942Lfs*32, en esta cohorte de pacientes también se ha describió el paciente G439 paciente con una VUS en este gen cuyo fenotipo principal no es la Ataxia; sin embargo, podría ser una expansión del fenotipo respecto a esta nueva variante²⁵.

Se han realizado esfuerzos por el análisis de variantes genéticas en el gen *LMNB1* con un enfoque en el número de copias y no así en la secuencia sin mucho éxito^{26,27}. Sin embargo, en esta cohorte con una metodología de secuenciación con WES se reportó una variante no descrita en la literatura ni bases de datos que codifica un cambio de Arginina por Cisteína en la posición 410 en el caso G697.

Caso G698. En un árbol genealógico de una familia sin antecedentes familiares de ataxia. Se encuentran tres mujeres afectadas y un varón sano. Lo anterior sugiere un patrón ligado al X, ante el análisis de las variantes en tal gen se encontró una en el gen *FAM120C* en dos de las hijas afectadas en estado heterocigoto. Por otro lado en los tres casos afectados se encontró una variante en el gen *ZBTB8B* clasificada como una VUS cuyo cambio en la proteína es de p.Ser158Cys, lo anterior podría explicarse por un mosaicismo germinal de uno de los padres.

Caso G700 y G730. En ambas familias no relacionadas se encontró una variante en el gen *SPTBN2* de cambio de aminoácido de sentido equivocado. En el caso 730 se segregó la variante p.Met436Thr en los padres sin encontrarse por lo que se asumió *De Novo*, tal variante se encuentra en el dominio proteico de la espectrina.

La clasificación de la variante antes mencionada está clasificada en ClinVar como VLP. Por otro lado, en el caso G700 se encontró una variante del mismo tipo en la posición p.Arg1900Trp la cual se encuentra también en el dominio de espectrina. La proteína que se codifica a partir de este gen es un transportador de glutamato. La condición genética a la que se asocia cuando esta este gen alterado es a la SCA5 autosómico dominante²⁸. Se propone que alteraciones en el gen *SPTBN2* generan un cambio o ausencia en la proteína que se ve reflejado en dendritas delgadas y una neurotransmisión por glutamato alterada²⁹.

Caso G712. En este caso se realizó la segregación de la variante en el gen *RNF170:c.518C>T* sin encontrarse en los padres por lo que se asumió como una variante *De Novo*; la consecuencia en la proteína es en la posición 173. Se reportó una variante en la posición de aminoácido 173 de la proteína RNF170 con un corrimiento de marco de lectura asociado con el fenotipo de paraparesia espástica hereditaria³⁰. También se han descrito fenotipos autosómicos dominantes que podrían ser confundidos con el fenotipo de CANVAS, siendo identificado en un paciente en estado heterocigoto la variante en la posición 199 del aminoácido³¹.

Caso G713. En la literatura se describió una serie de seis pacientes con síndrome atáxico con variantes genéticas en el gen *POLR3B* las cuales fueron descritas *De Novo*. Este gen codifica para una subunidad de la RNA polimerasa tipo 3³². En nuestro caso es una variante en un sitio canónico de splicing por lo que se clasifica como probablemente patogénica.

10.3 Ataxias Autosómicas Recesivas

Caso G447 que cuenta con una variante en *NARS2:c.1039C>G* en estado homocigoto cuya consecuencia codificante es el cambio p.Leu347Val es clasificado este cambio como significado incierto; sin embargo, en la literatura se ha reportado una expansión del fenotipo respecto a este gen. En cuanto a la revisión de la literatura de los cambios relacionados con fenotipos neurológicos se han reportado las siguientes posiciones: Asn381Ser, Leu395Arg y Asn317Asn. Las posiciones antes mencionadas igual que la Leu347Val se encuentran en el sitio catalítico de la enzima³³.

Caso G480. Se reportaron dos variantes en estado heterocigoto compuesto previamente conocidas como VP en el gen *OPA1*. Sin embargo, llamó la atención en el análisis bioinformático de WES que también tiene una variante en el gen *AFG3L2:c.507A>C* la cual actualmente se encuentra clasificada como VUS. El gen *AFG3L2* está asociado con el fenotipo de SCA 28 (# OMIM 610246).

El caso G562 tiene un estado de heterocigoto compuesto con lo reportado en la literatura respecto a una familia Saudí donde el afectado tiene exactamente las mismas variantes que nuestro caso índice y de igual forma comparten el fenotipo²². Actualmente las variantes en el gen *MCPH1* se encuentran clasificadas como VUS

Caso G703. Este caso no relacionado con el caso G713 tiene asociación en la parte fisiopatológica, dado que se reportó que en aquellos paciente con síndrome de 4 H (Hipomielinización, Hipodoncia, Hipogonadismo Hipogonadotrópico) que eran negativos a VP en el gen *POLR3A* o *POLR3B* se ha descrito que tienen VP bialélicas en los genes *POLR1C*³⁴. En este caso con una variante de cambio de aminoácido en sentido equivocado de una Arginina por una Glutamina en la posición 279 en estado homocigoto siendo clasificada esta variante como VP.

10.4 Evaluación de Inteligencia Artificial

Las métricas de esta DNN han sido satisfactorias para la predicción del desenlace clínico de disfagia lo cual permitirá una evaluación externa del modelo y el mejor establecimiento de punto de corte. Agregar más pacientes en el entrenamiento de esta inteligencia artificial hará que la predicción sea más robusta y menos susceptible a error.

11 Conclusiones

El rendimiento diagnóstico de WES ante un reanálisis para diagnóstico de Ataxias de origen genético en pacientes mexicanos es del 51%.

Esta es la primera investigación que desarrolla una Inteligencia Artificial DNN con base en los datos de WES en pacientes mexicanos con una arquitectura única con una alta especificidad.

12 Referencias

1. Anheim, M., Tranchant, C. & Koenig, M. *Current Concepts The Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias*. *n engl j med* vol. 366 (2012).
2. Németh, A. H. *et al.* Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model. *Brain* **136**, 3106–3118 (2013).
3. Klockgether, T. Update on degenerative ataxias. *Current Opinion in Neurology* vol. 24 339–345 Preprint at <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32834875ba> (2011).
4. Lee, H. *et al.* Clinical exome sequencing for genetic identification of rare mendelian disorders. *JAMA - Journal of the American Medical Association* **312**, 1880–1887 (2014).
5. Ngo, K. J. *et al.* A diagnostic ceiling for exome sequencing in cerebellar ataxia and related neurological disorders. *Hum Mutat* **41**, 487–501 (2020).
6. Fogel, B. L. *et al.* Exome sequencing in the clinical diagnosis of sporadic or familial cerebellar ataxia. *JAMA Neurol* **71**, 1237–1246 (2014).
7. Fogel, B. L. Childhood cerebellar ataxia. in *Journal of Child Neurology* vol. 27 1138–1145 (2012).
8. Paul Brazis, Joseph C. Masdeu, José Biller - *Localization in Clinical Neurology-LWW* (2016).
9. Paul, C.-M. & Karina Gabriela, B.-M. *Exploración Neurológica Básica Para El Médico General*.
10. Coarelli, G., Coutelier, M. & Durr, A. *Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias: New Genes and Progress towards Treatments*. www.thelancet.com/neurology (2023).
11. Coarelli, G. *et al.* The inherited cerebellar ataxias: an update. *Journal of Neurology* vol. 270 208–222 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11383-6> (2023).
12. Adam, M. P., Feldman, J. & Mirzaa, G. M. *Hereditary Ataxia Overview*. (1998).
13. Sanjay Bidichandani, F. I. & Delatycki, M. B. *Friedreich Ataxia*. (1998).
14. Veenhuis, S., Van Os, N. & Weemaes, C. *Ataxia-Telangiectasia Summary Clinical Characteristics*. (1999).
15. Ezzell Hunter, J., Berry-Kravis, E., Hipp, H. & Todd, P. K. *FMR1 Disorders*. (1998).

16. Bergmann, C. *et al.* Oligophrenin 1 (OPHN1) gene mutation causes syndromic X-linked mental retardation with epilepsy, rostral ventricular enlargement and cerebellar hypoplasia. *Brain* **126**, 1537–1544 (2003).
17. Motosugi, N. *et al.* Effect of PCDH19 missense mutations on cell-to-cell proximity and neuronal development under heterotypic conditions. *PNAS Nexus* **3**, (2024).
18. Palmer, E. E. *et al.* De novo and inherited mutations in the X-linked gene *CLCN4* are associated with syndromic intellectual disability and behavior and seizure disorders in males and females. *Mol Psychiatry* **23**, 222–230 (2018).
19. Hu, H. *et al.* X-exome sequencing of 405 unresolved families identifies seven novel intellectual disability genes. *Mol Psychiatry* **21**, 133–148 (2016).
20. Agustsson, V. I., Bjornsson, P. A., Friðriksdóttir, A., Bjornsson, H. T. & Ellingsen, L. M. Automated Fingerprint Analysis as a Diagnostic Tool for the Genetic Disorder Kabuki Syndrome. *Genetics in Medicine Open* 101884 (2024) doi:10.1016/j.gimo.2024.101884.
21. Kobayashi, Y. *et al.* Clinical Variant Reclassification in Hereditary Disease Genetic Testing. *JAMA Netw Open* **7**, e2444526 (2024).
22. Protasova, M. S. *et al.* Novel genes bearing mutations in rare cases of early-onset ataxia with cerebellar hypoplasia. *European Journal of Human Genetics* **30**, 703–711 (2022).
23. Cuevas-Covarrubias, S. A. & González-Huerta, L. M. Analysis of the *VCX3A*, *VCX2* and *VCX3B* genes shows that *VCX3A* gene deletion is not sufficient to result in mental retardation in X-linked ichthyosis. *British Journal of Dermatology* **158**, 483–486 (2008).
24. Wang, X. *et al.* Phenotype-driven virtual panel is an effective method to analyze Wes data of neurological disease. *Front Pharmacol* **9**, (2019).
25. Farwell, K. D. *et al.* Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: Results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions. *Genetics in Medicine* **17**, 578–586 (2015).
26. Zhang, Y. *et al.* *LMNB1*-Related Adult-Onset Autosomal Dominant Leukodystrophy Presenting as Movement Disorder: A Case Report and Review of the Literature. *Front Neurosci* **13**, (2019).
27. Fogel, B. L. *et al.* Mutations in rare ataxia genes are uncommon causes of sporadic cerebellar ataxia. *Movement Disorders* **27**, 442–446 (2012).
28. Cho, E. & Fogel, B. L. A family with spinocerebellar ataxia type 5 found to have a novel missense mutation within a *SPTBN2* spectrin repeat. *Cerebellum* **12**, 162–164 (2013).

29. Perkins, E., Suminaite, D. & Jackson, M. Cerebellar ataxias: β -III spectrin's interactions suggest common pathogenic pathways. *Journal of Physiology* vol. 594 4661–4676 Preprint at <https://doi.org/10.1113/JP271195> (2016).
30. Wagner, M. *et al.* Bi-allelic variants in RNF170 are associated with hereditary spastic paraplegia. *Nat Commun* **10**, (2019).
31. Cortese, A. *et al.* Mutation in RNF170 causes sensory ataxic neuropathy with vestibular areflexia: A CANVAS mimic. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* vol. 91 1237–1238 Preprint at <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323719> (2020).
32. Djordjevic, D. *et al.* De novo variants in POLR3B cause ataxia, spasticity, and demyelinating neuropathy. *Am J Hum Genet* **108**, 186–193 (2021).
33. Vafae-Shahi, M. *et al.* Novel phenotype and genotype spectrum of NARS2 and literature review of previous mutations. *Ir J Med Sci* **191**, 1877–1890 (2022).
34. Thiffault, I. *et al.* Recessive mutations in POLR1C cause a leukodystrophy by impairing biogenesis of RNA polymerase III. *Nat Commun* **6**, (2015).