

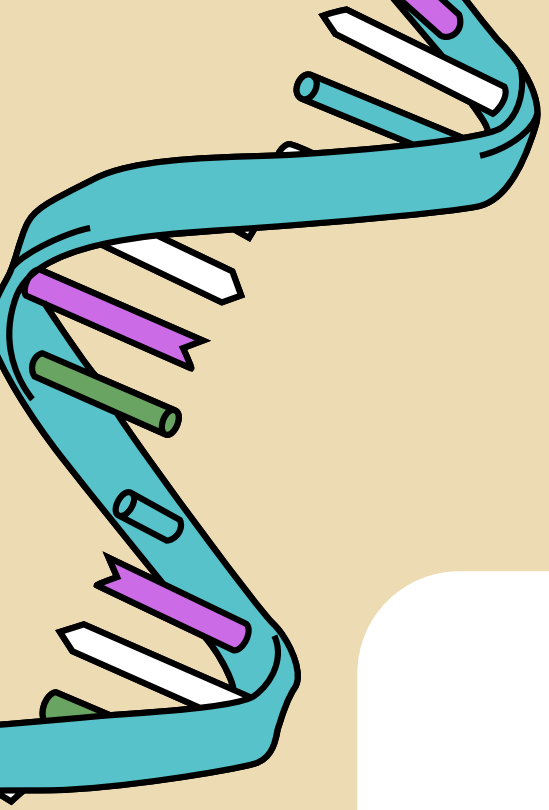


MUSCULAR- GUARDIAN

GENÓMICA
COMPUTACIONAL

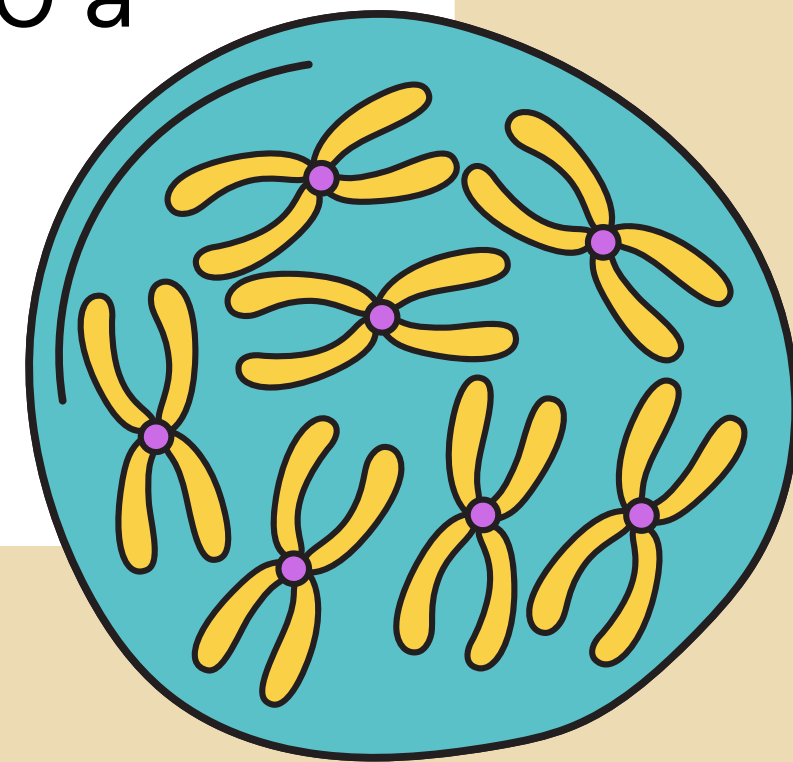
METODOLOGÍAS PARA LA DETECCIÓN Y PREVENCIÓN DE LA DISTROFÍA MUSCULAR.
USANDO MARCADORES GENÉTICOS Y ANÁLISIS DE ORF'S





La Distrofía Muscular

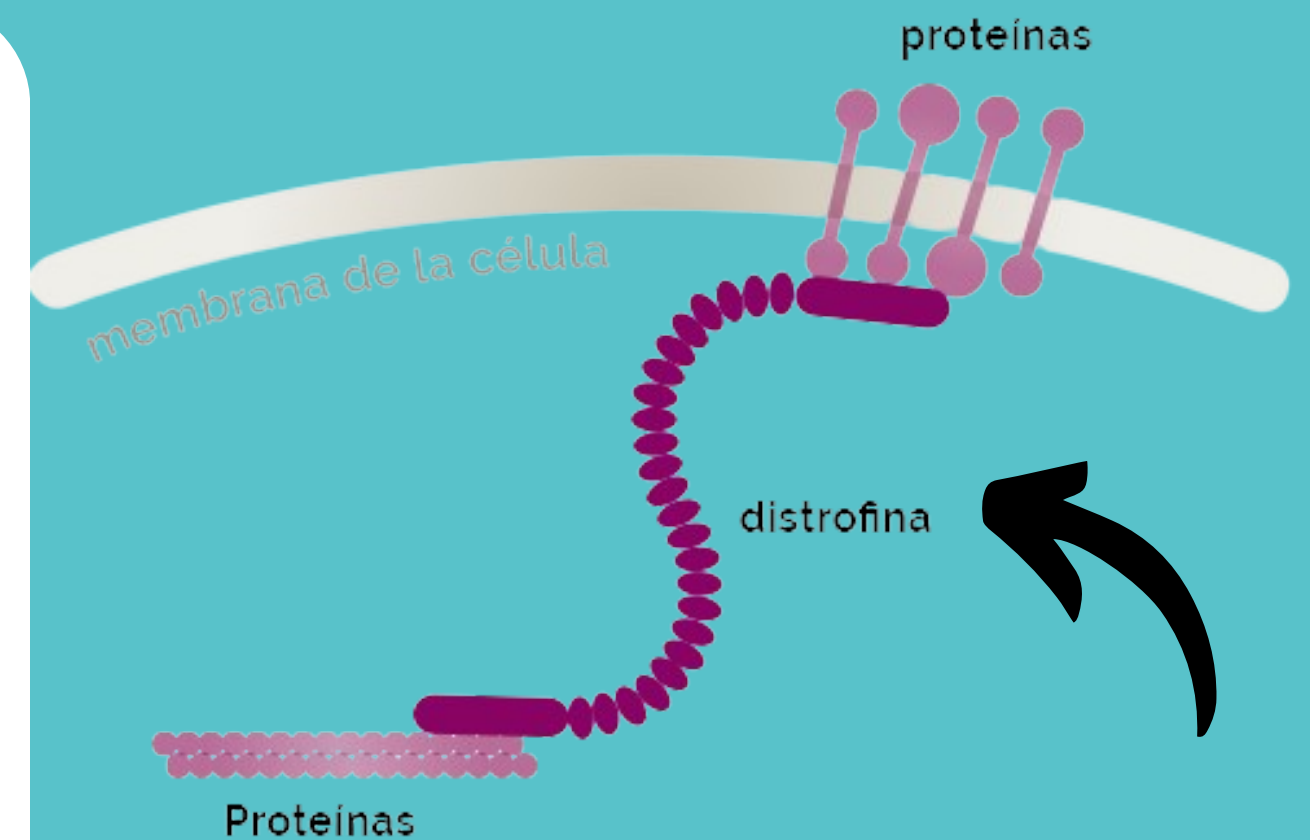
- Dificultades o retrasos en el movimiento
- Dificultades o retrasos no físicos:
- Enfermedad irreversible, el tejido muscular desaparecido, ya no se puede "corregir".
- Afecta principalmente a los hombres; 1 de cada 3,500 a 5,000 niños nacidos en todo el mundo.
- Baja expectativa de vida.





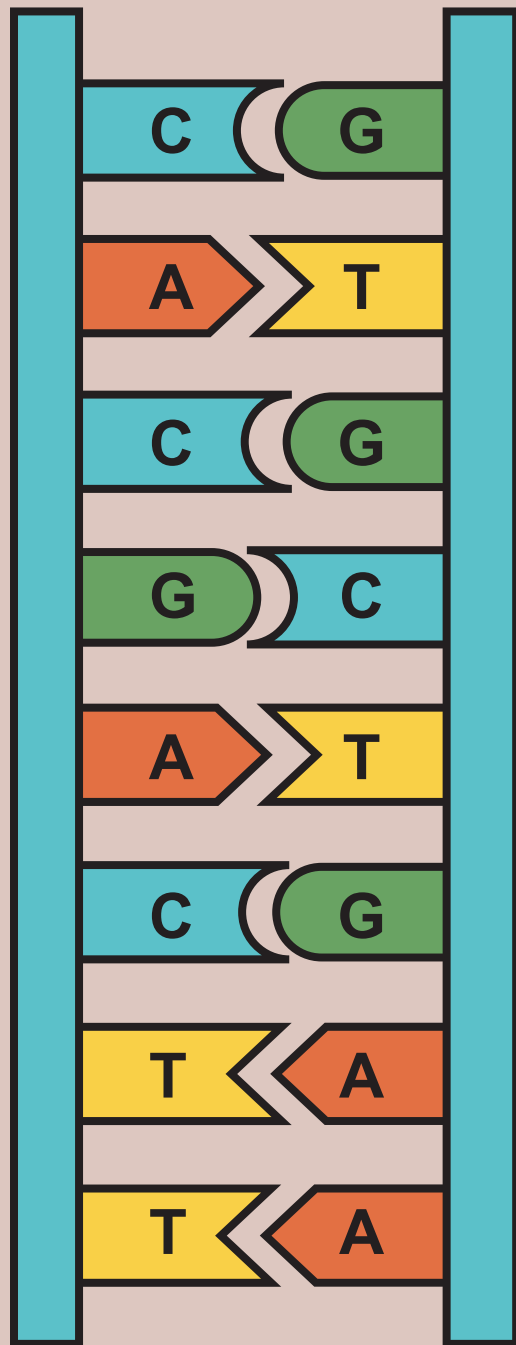
Distrofina

Proteína que se encuentra en las células musculares. Fortalecen y protegen las fibras musculares de lesiones cuando los músculos se contraen y se relajan, se codifica desde el gen **DMD**.



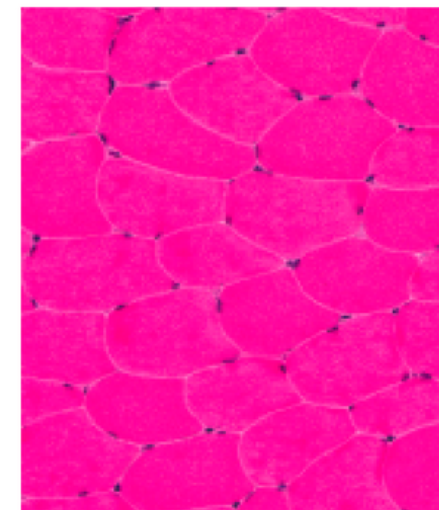
Conecta la estructura de soporte interna de la célula, con la “piel” externa de la célula,

Distrofia muscular de Duchenne (DMD)

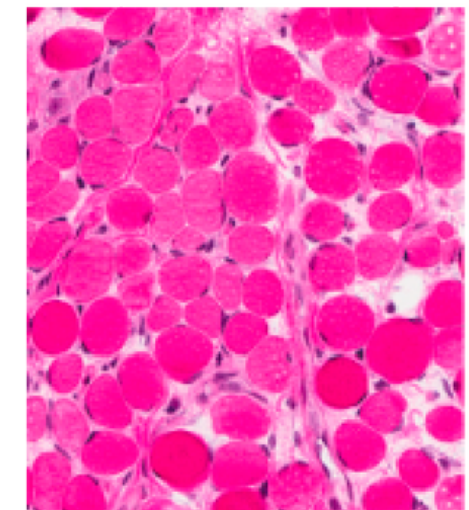


- Deleciones en el gen DMD, provocando deficiencia de distrofina, donde faltan uno o más exones, donde el resto de los exones no se pueden unir adecuadamente.
- Las células musculares se dañan y, eventualmente, son reemplazadas por tejido cicatricial y grasa mediante fibrosis.

Tejido muscular sin DMD

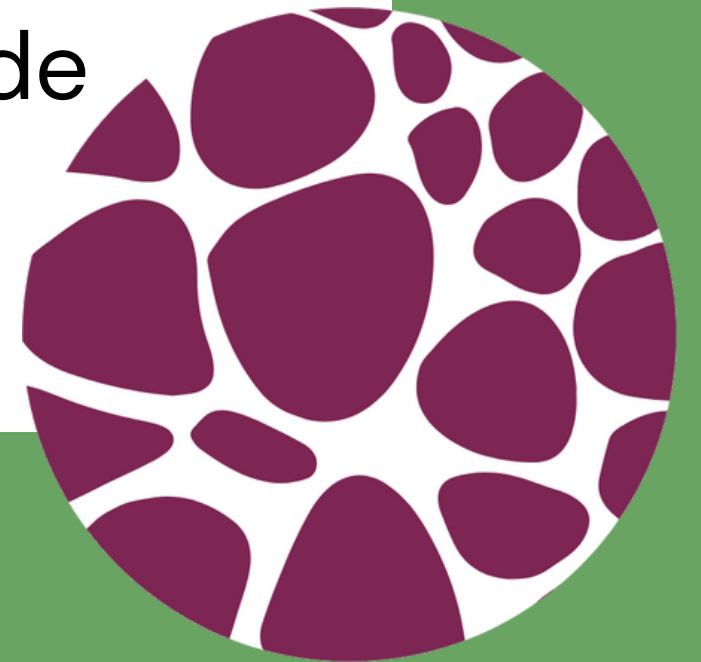


Tejido muscular con DMD



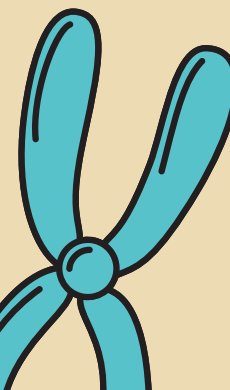
La Importancia de la Distrofina.

- La falta de distrofina funcional puede provocar pérdida muscular continua e irreversible.
- Presencia de 0.002 % de la proteína muscular total
- Pequeñas cantidades se asocian con función cardíaca y pulmonar más prolongadas y supervivencia en comparación con la ausencia de distrofina.



Nuestro Enfoque (ORF)



- Trabajamos con la información del gen DMD. Examinando la secuencia de ADN del gen DMD para identificar secciones que podrían convertirse en proteínas, ("marcos de lectura abiertos", ORFs). Buscamos segmentos que comienzan con un código de inicio y terminan con un código de parada en la secuencia de ADN.
 - Luego, cuenta cuántos de estos segmentos tienen un tamaño particular, ya que los segmentos más largos tienen más probabilidades de ser relevantes.
 - Por último, compara los resultados con la información de ORFfinder para evaluar la precisión del código en la identificación de segmentos de interés.
- 

Identificando Marcadores Genéticos

- Para agudizar la eficacia de nuestra solución, se propone utilizar el siguiente modelo como complemento a los resultados anteriores del análisis del gen DMD.
- Vamos a implementar una red neuronal para clasificar y identificar secuencias de ADN asociadas al gen DMD. Utilizando los niveles de creatina quinasa y piruvato quinasa.
- Evaluamos la precisión del modelo y visualizamos los resultados mediante una matriz de confusión y una gráfica de dispersión.



Resultados : Buscando ORF's

Los resultados indican que se encontraron 44921 ORF totales, 16680 ORF no espurios con una probabilidad de error menor que 0.05, 13661 ORF no espurios con una probabilidad de error menor que 0.01 y 77 ORF reales.

A partir de estos resultados, se puede concluir:

La secuencia de ADN analizada tiene alta diversidad de ORF, puede tener muchos genes potenciales.

hay menos falsos positivos. Esto significa que se puede ajustar el nivel de probabilidad de error para filtrar los ORF.

El número de ORF reales es muy bajo en comparación con el número total de ORF, lo que indica que la mayoría de los ORF encontrados son artefactos o ruido.

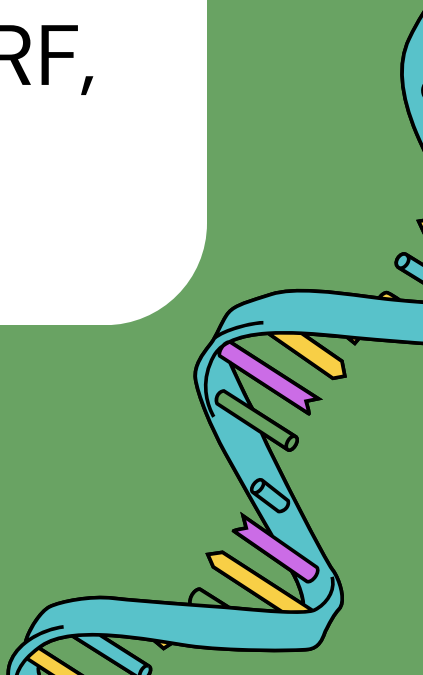
```
GGCAGTAATAGAATGCTTTCAGGAAGATGACAGAATCAGGAGAAAGATGCTGTTTTGCACTATCTTGATTTGTTACAGCAGCCAACTTATTGGCA
```

```
a) Número de ORFs viables: 44921
```

```
b) Número de ORFs no espurios con probabilidad < 0.05: 16680
```

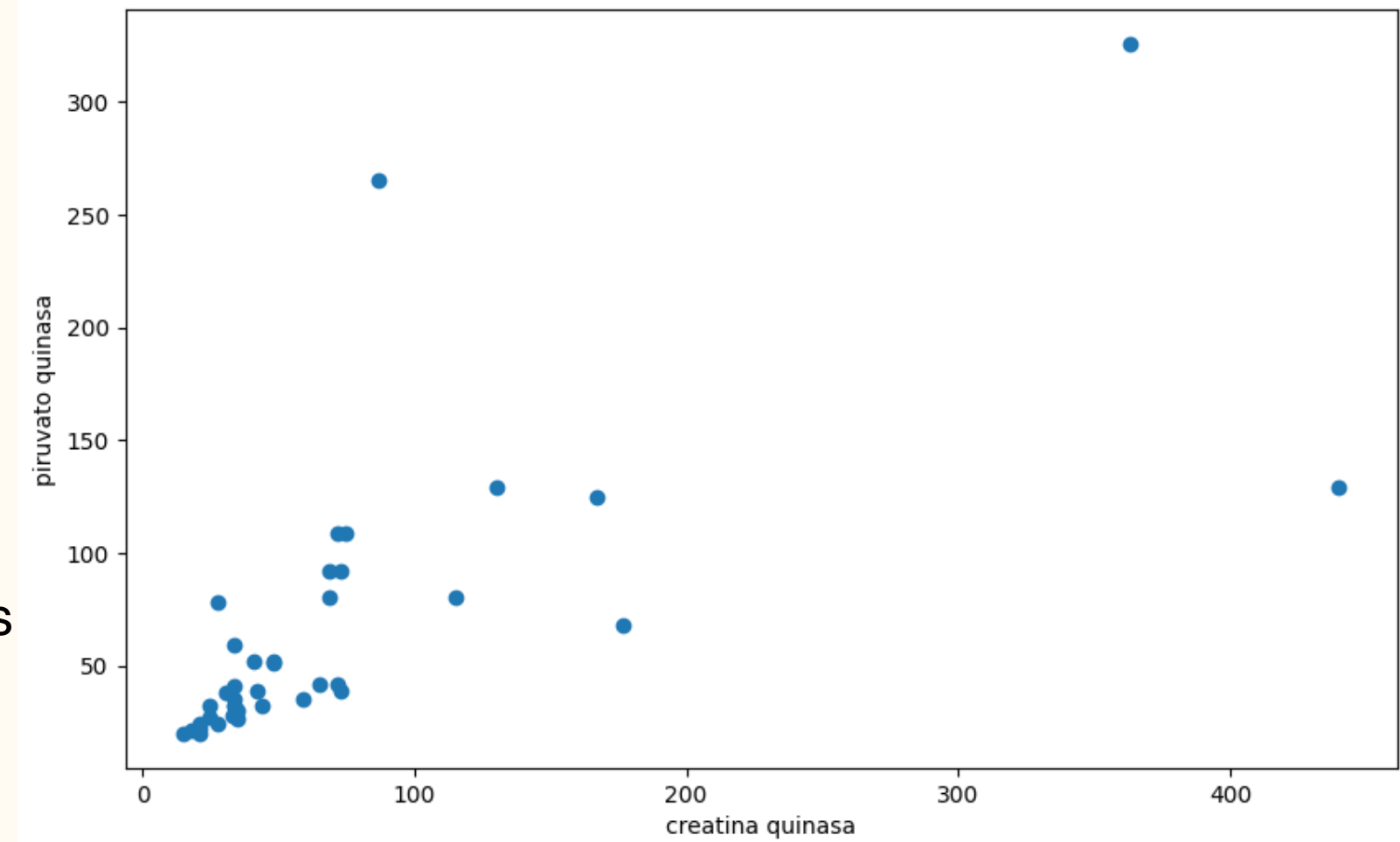
```
c) Número de ORFs no espurios con probabilidad < 0.01: 13661
```

```
e) Número de ORFs reales: 77
```



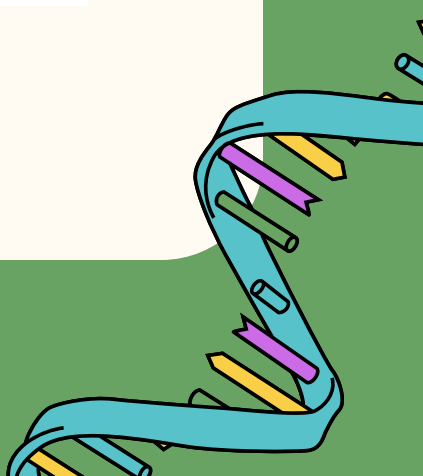
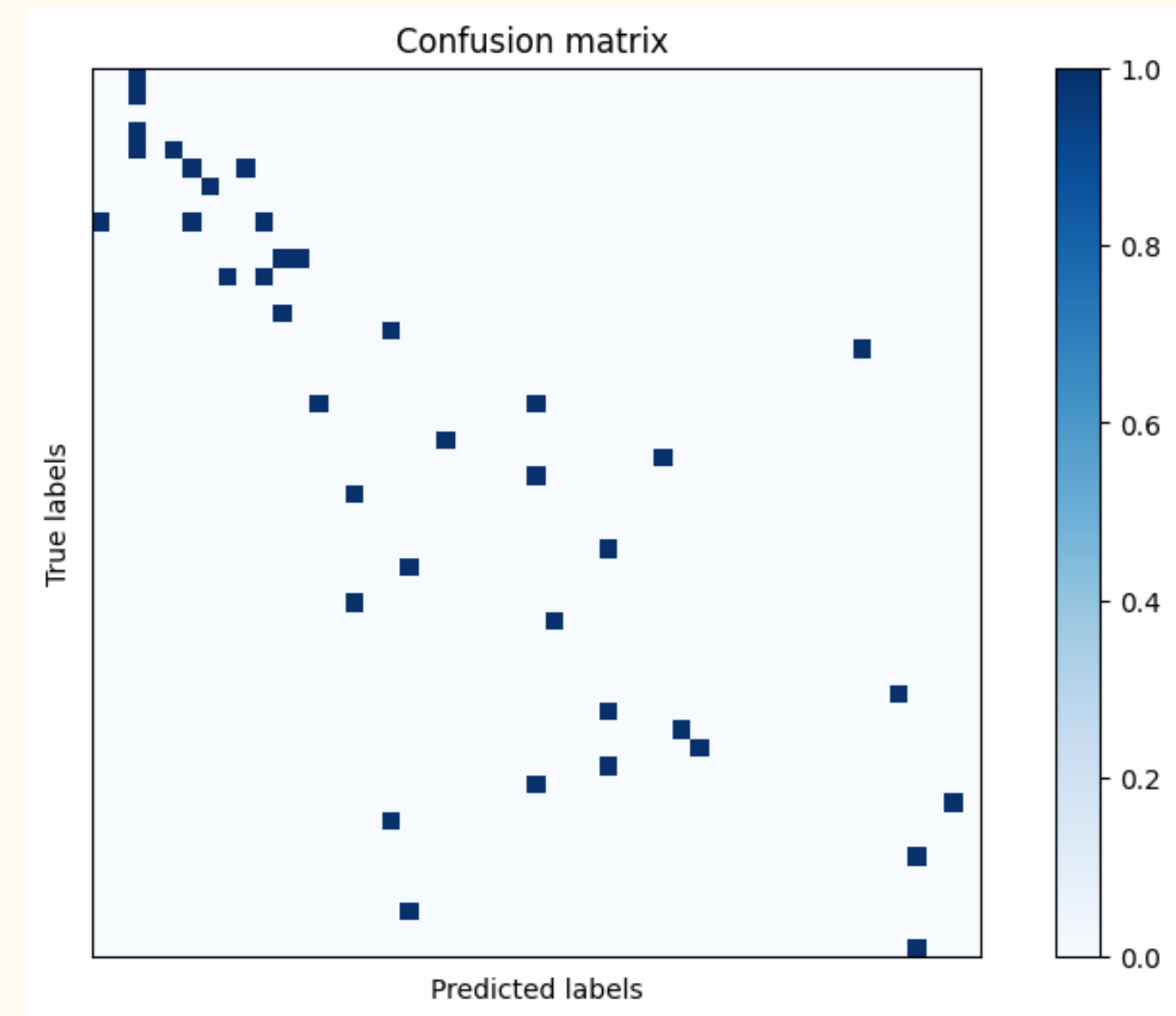
Resultados : Marcadores Genéticos

- Existe correlación positiva entre los niveles de ck y pk, es decir, que a mayor ck, mayor pk. Esto puede deberse a que ambas enzimas están involucradas en el mismo proceso metabólico.
- Por el contrario, dado que nuestro conjunto de datos se trata de pacientes ya diagnosticados, los bajos índices en estas enzimas indicando problemas en los tejidos musculares por las bajas proporciones de ck y pk.



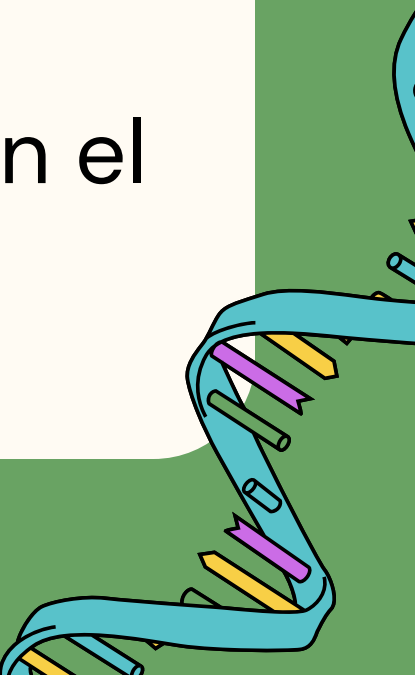
Resultados : MArcadores Genéticos

- Se puede concluir que el modelo tiene bastante precisión, esto tiene sentido, dado que estamos analizando datos de personas ya diagnosticadas.



Conclusiones

- Nuestro proyecto está planteado como un mecanismo de apoyo en el diagnóstico y prevención de la Distrofía muscular (DMD en este caso), por ello empleamos dos diferentes aproximaciones posibles, con el fin de lograr un diagnóstico más acertado.
- Podemos concluir que los resultados de ambos programas, pueden ser de gran utilidad mientras más datos se introduzcan, tanto de manera independiente como ambos algoritmos funcionando de manera complementaria.
- Además la ausencia de distrofina es un indicador muy claro, pero que sumado a los marcadores genéticos, seleccionados por su relación con el desarrollo muscular, pueden funcionar como un buen método para identificar pacientes con DMD.



REFERENCIAS

- Duchenne.com. (s. f.). ¿Qué es la distrofina? Recuperado el 11 de diciembre de 2023, de 1
- Duchenne Spain. (s. f.). La distrofina. Recuperado el 11 de diciembre de 2023, de 2
- GARD. (2019, 18 de julio). Distrofia muscular de Duchenne. Recuperado el 11 de diciembre de 2023, de 3
- Duchenne Spain. (s. f.). Distrofia. Recuperado el 11 de diciembre de 2023, de 4
- Rodríguez, M. A., & Natera, J. (2014). Distrofia muscular de Duchenne. Anales de Pediatría Continuada, 12(6), 287–292.
- NCBI. (s. f.). DMD dystrophin [Homo sapiens (human)]. Recuperado el 11 de diciembre de 2023, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE199659>
- NCBI. (s. f.). GSE199659: RNA-seq of human skeletal muscle from Duchenne muscular dystrophy patients and healthy controls. Recuperado el 11 de diciembre de 2023, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1756>