

RETINITIS PIGMENTOSA Y SU RELACIÓN CON LA ESTERILIDAD EN VARONES

ANA PÉREZ, OSCAR NONTOA, JOHAN FAJARDO

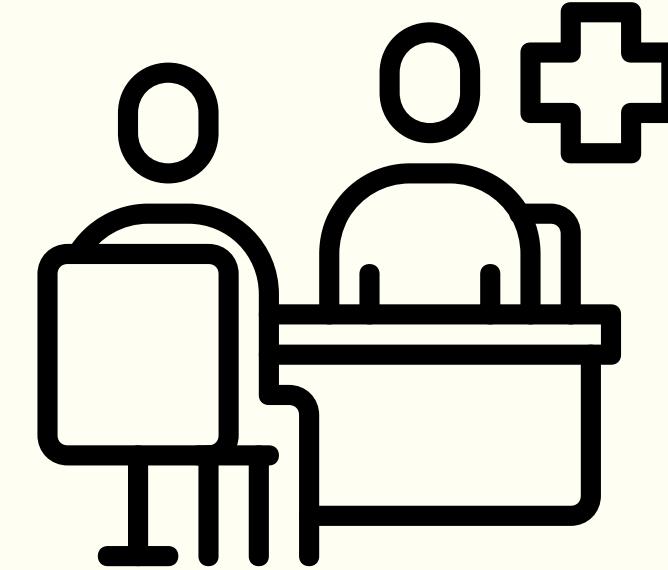
Características de la RP



- 1 Multiples patologías
- 2 Degeneración progresiva de la retina
- 3 Ciliopatía
- 4 Hereditaria (AD, AR y ligada al X)
- 5 Crónica

Prevalencia

Afecta aproximadamente a 1 de cada 750-9000 personas en todo el mundo.



Manifestaciones clínicas

- Bilateral
- Pérdida de visión nocturna
- Disminución del campo visual (Visión de túnel)
- Degeneración de los fotorreceptores (bastones y conos)
- Pigmentación retinal

Relación entre Retinitis Pigmentosa y Esterilidad en Varones

- +50 genes asociados a RP
- Existe RP síndromica (ej. Bardet-Biedl, Kearns-Sayre y el síndrome de Usher), que pueden comprometer órganos sexuales
- RP ligada al cromosoma X puede correlacionarse con alteraciones testiculares y oligospermia (poca producción de esperma).

Genes en común

Buscamos genes que fueran comunes para ambos fenotipos RP y Esterilidad en varones. Esto se hizo para humano y para rata.

1

CEP290
(Centrosomal protein 290)

2

IFT140
(Intraflagellar transport
140)

3

RPGR
(Retinitis pigmentosa
GTPase regulator)

Reporte de genes

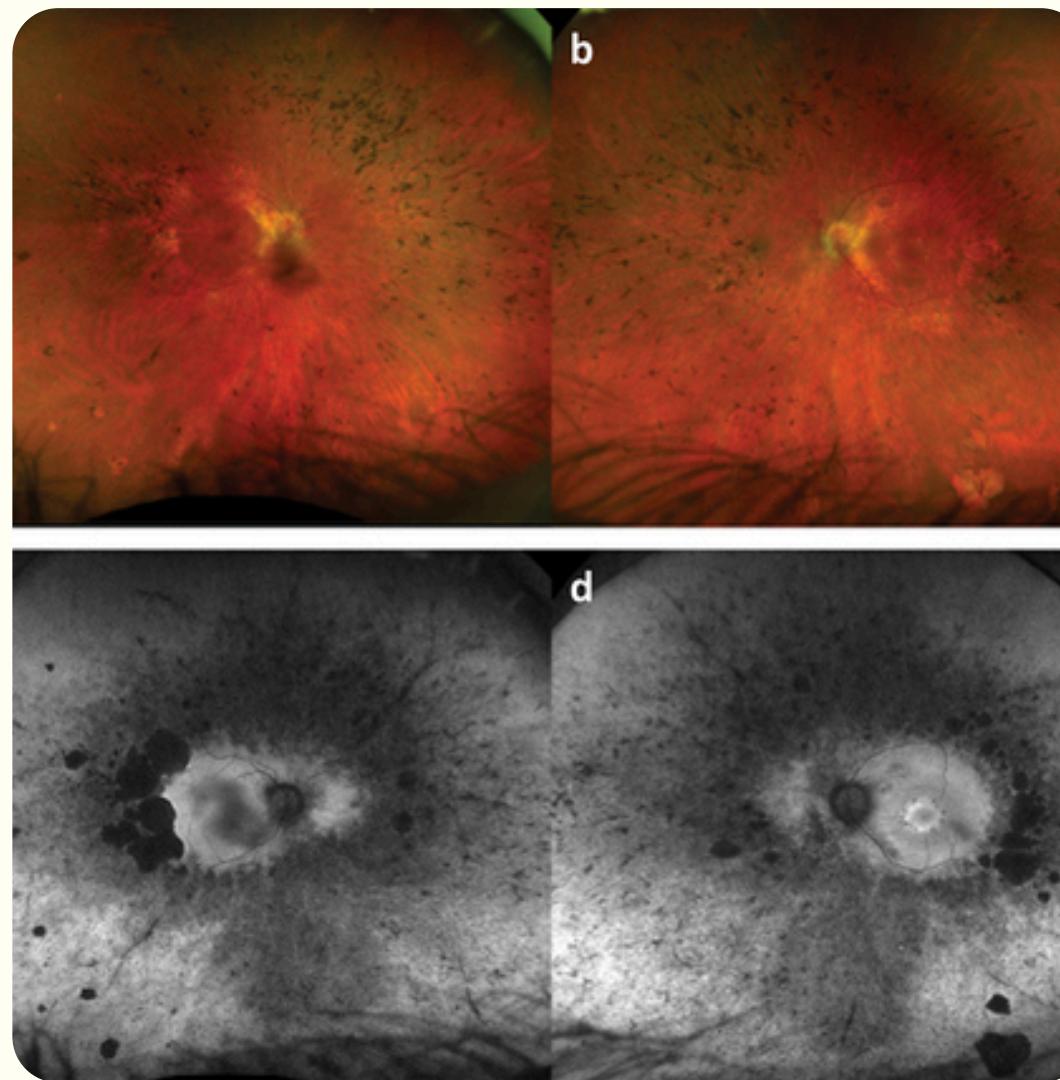
CEP290 (Centrosomal protein 290)



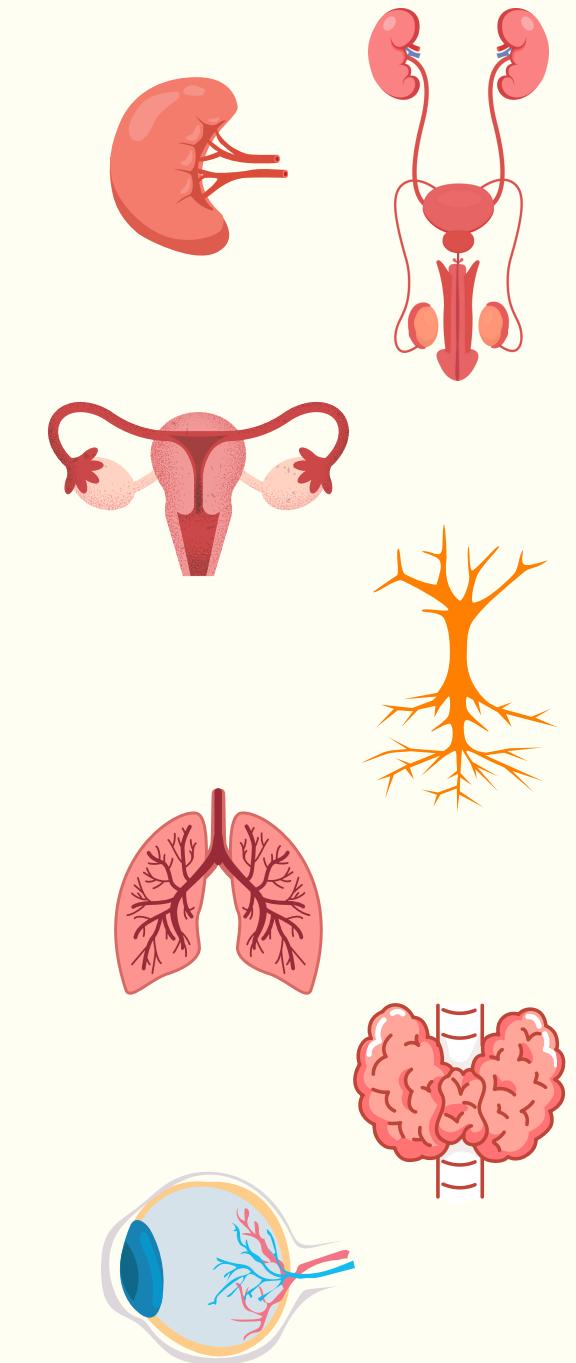
- Paciente masculino de 36 años
 - 2 mutaciones nonsense
 - c.4723A>T (p.Lys1575Ter) (reportada)
 - c.4141 G > T (p.Glu1381Ter) (novel)
 - Diagnosticado con RP a los 14 años
 - Infertilidad secundaria a los 36 años

Reporte de genes

IFT140 (Intraflagellar transport 140)

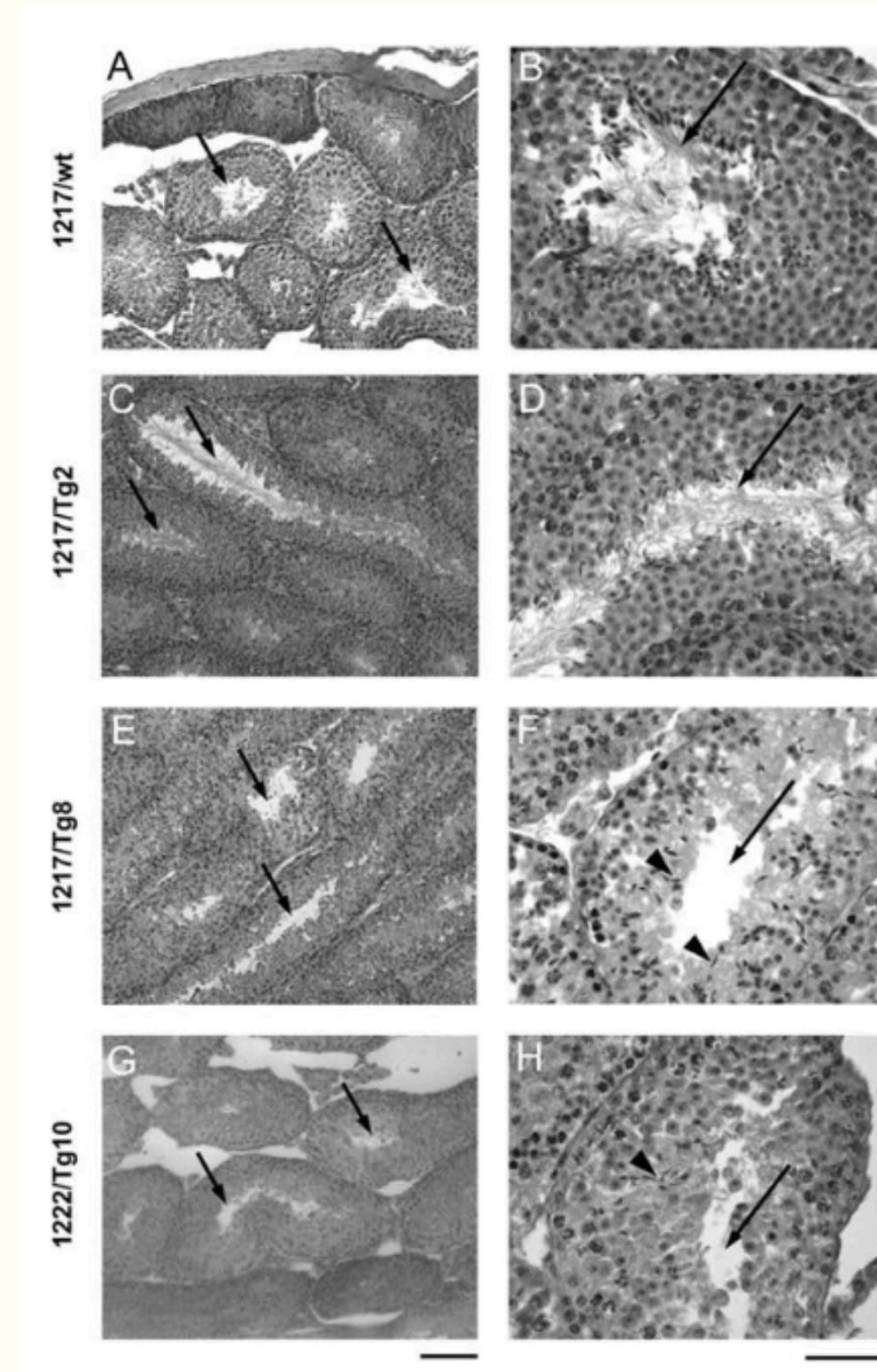


- Variantes patogénicas
 - RP
 - Infertilidad y disfunción espermática
 - Niveles de ARN en testículos
- Paciente masculino de 42 años
 - 2 variantes patogénicas
 - c.4040 + 1 G>A
 - c.1252 G>C, p. (Ala418Pro)
 - Diagnosticado con RP a los 6 años
 - Infertilidad primaria a los 34 años



Reporte de genes

RPGR (Retinitis pigmentosa GTPase regulator)

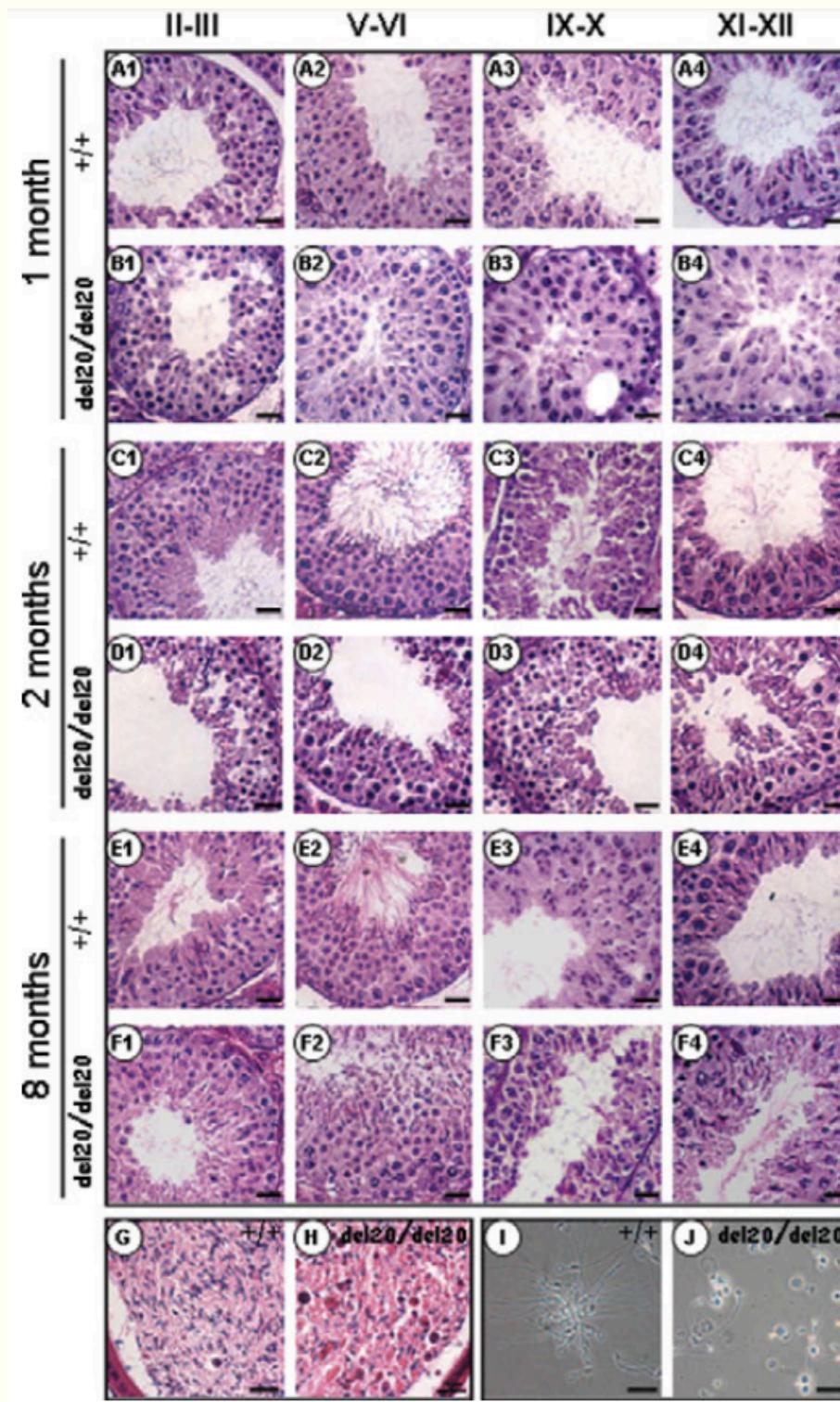


- Ligado al cromosoma X
 - Causante de RP recesiva del cromosoma x
 - Responsable de degradacion de la retina
- Sobreeexpresión de RPGR -> Infertilidad en ratones debido a defectos en el ensamblaje de flagelos.
 - Desorganización de estructuras accesorias
 - Ausencia total de flagelo

(Brunner et al., 2008)

Reporte de genes

NPHP1 (nefrocistina 1)



- Variantes patogénicas
 - Enfermedad renal terminal (ESKD)
 - Infertilidad y disfunción espermática (Ratones)
- Únicamente existe reporte en ratones, se hipotetiza que en humanos también es posible; sin embargo, no está determinado

FAIR

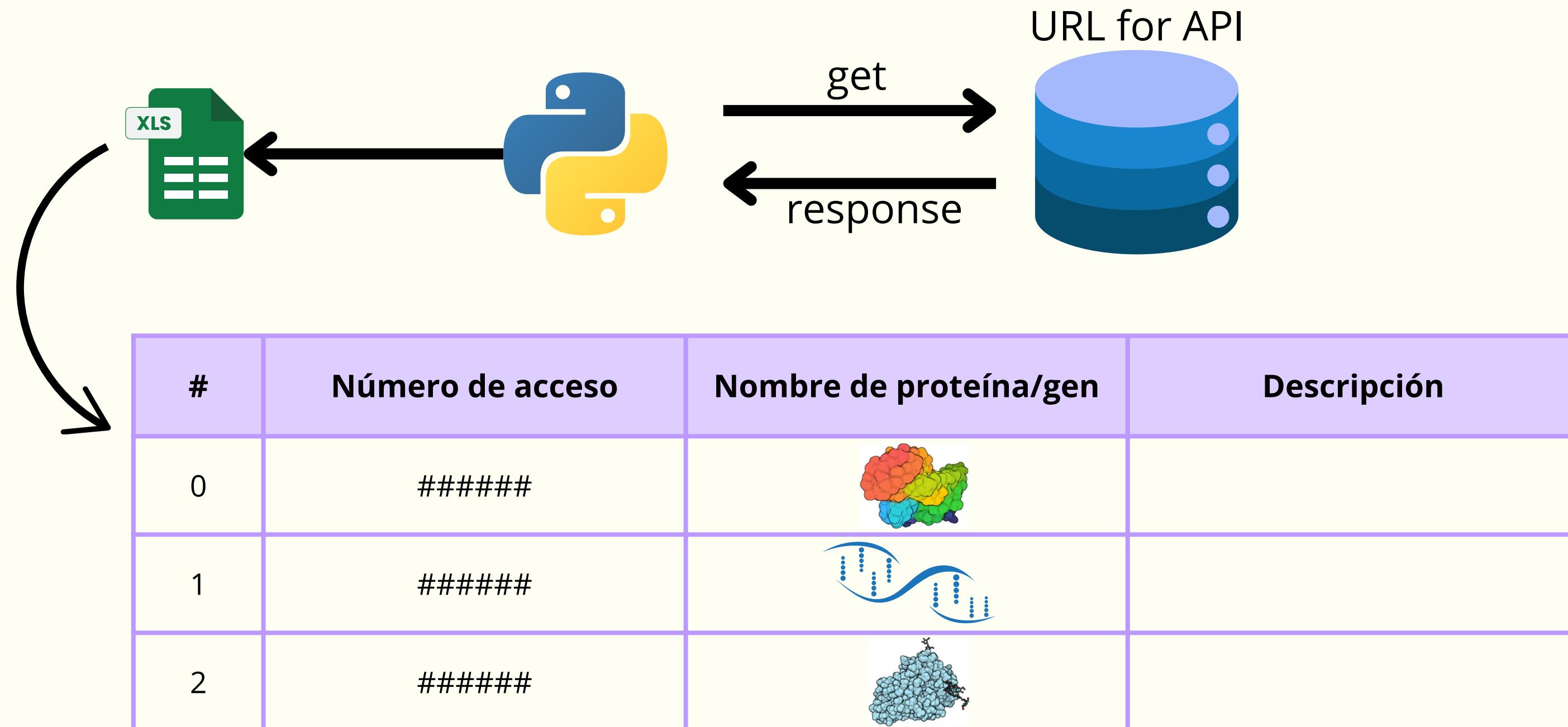


<https://github.com/OscarNontoa/EBI-EMBL-Retinitis-Pigmentosa>

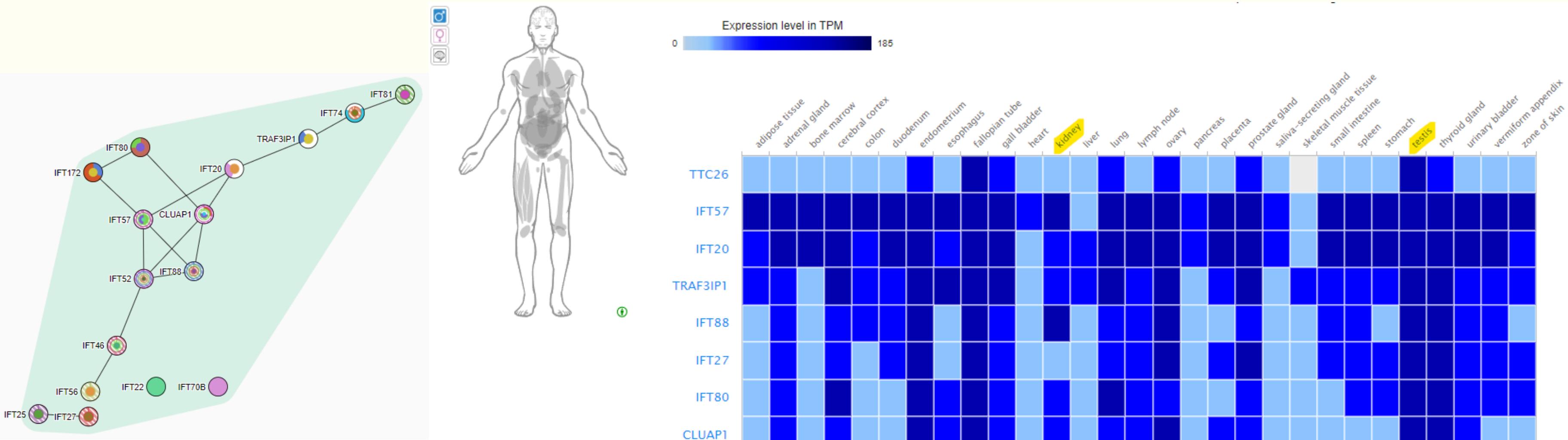
- Disponibilidad del script de Python para uso del API (open-source)
- El script de Python contiene un README -> descripción del script
- Versión de Python: Python 3.8.10
- Disponibilidad de los resultados obtenidos para su reuso (.xlsm)
- **Requerimiento:** citación del repositorio
- Especificación de la versión de los programas que se usan y de sus bases de datos correspondientes (Ensembl release 112 - May 2024 / GRCh38)



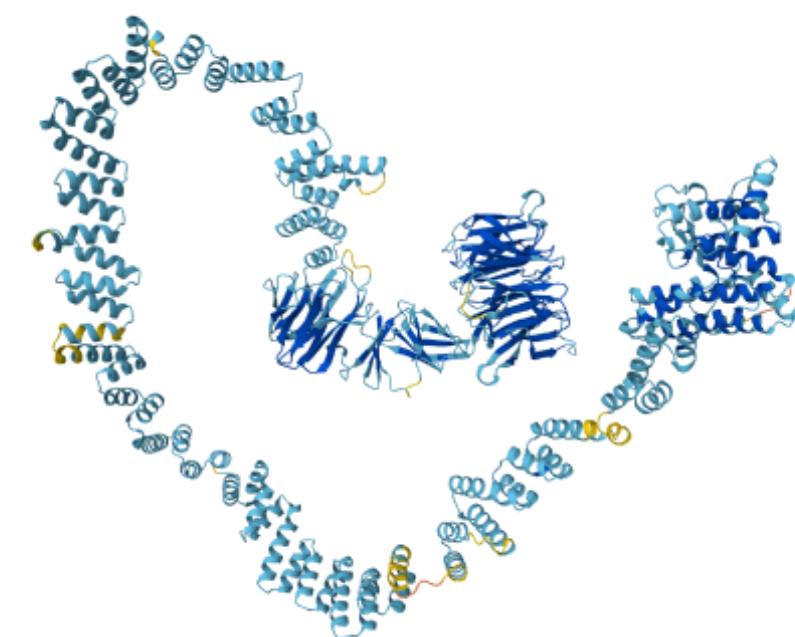
API



Asociaciones del gen CEP290



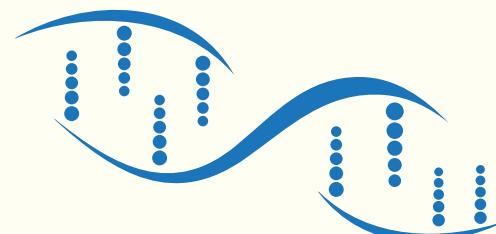
Proteina
transportadora
intraflagelar 172



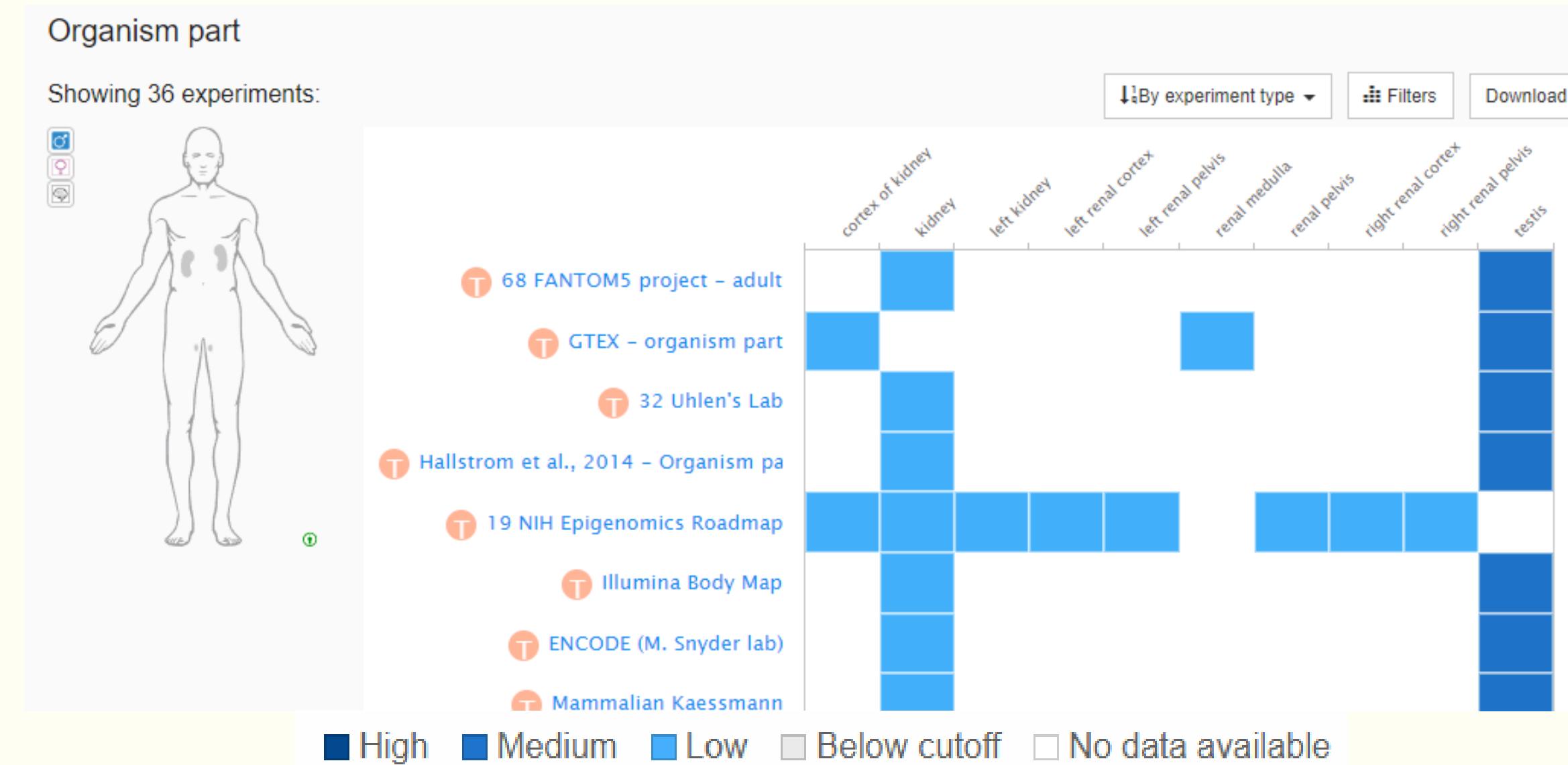
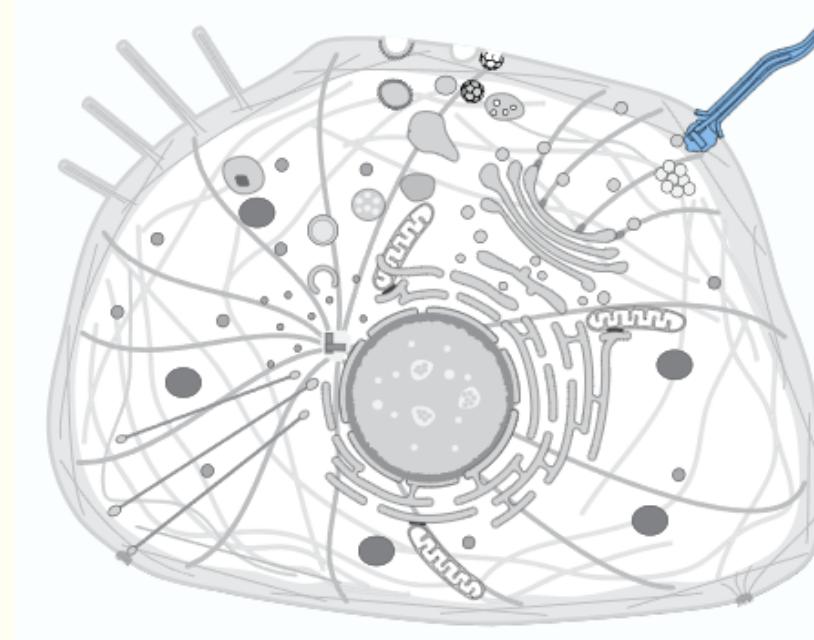
- Enfermedades asociadas**
- Distrofia torácica asfixiante
 - Retinitis pigmentosa)
 - Síndrome de Bardet-Biedl
(hipogonadismo y
retinopatía pigmentaria)

Relación gen TTC21 con IFT140

Gen TTC21A



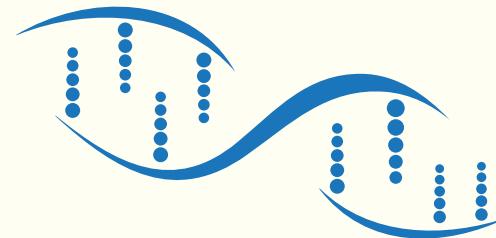
- Desarrollo de la espermátida
- Movilidad del espermatozoide
- Interactúa con el gen IFT140
- Desarrollo ciliar



**Expresión diferencial
importante en riñón y en los
ojos**

Relación del gen RPGR

Gen RPGR



- Involucrado en la ciliogénesis
- Protección de fotoreceptores
- Procesos de transporte intraflagelar
- Espermatogénesis
- Interactúa con SPATA7

Regulador GTPasa de la retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X

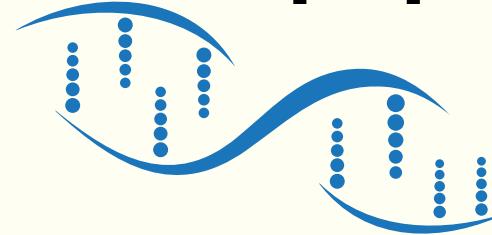


Enfermedades asociadas

- Retinitis pigmentosa 3
- Sordera
- Infecciones sinorespiratorias
- Distrofia de conos y bastones
- Degeneración macular

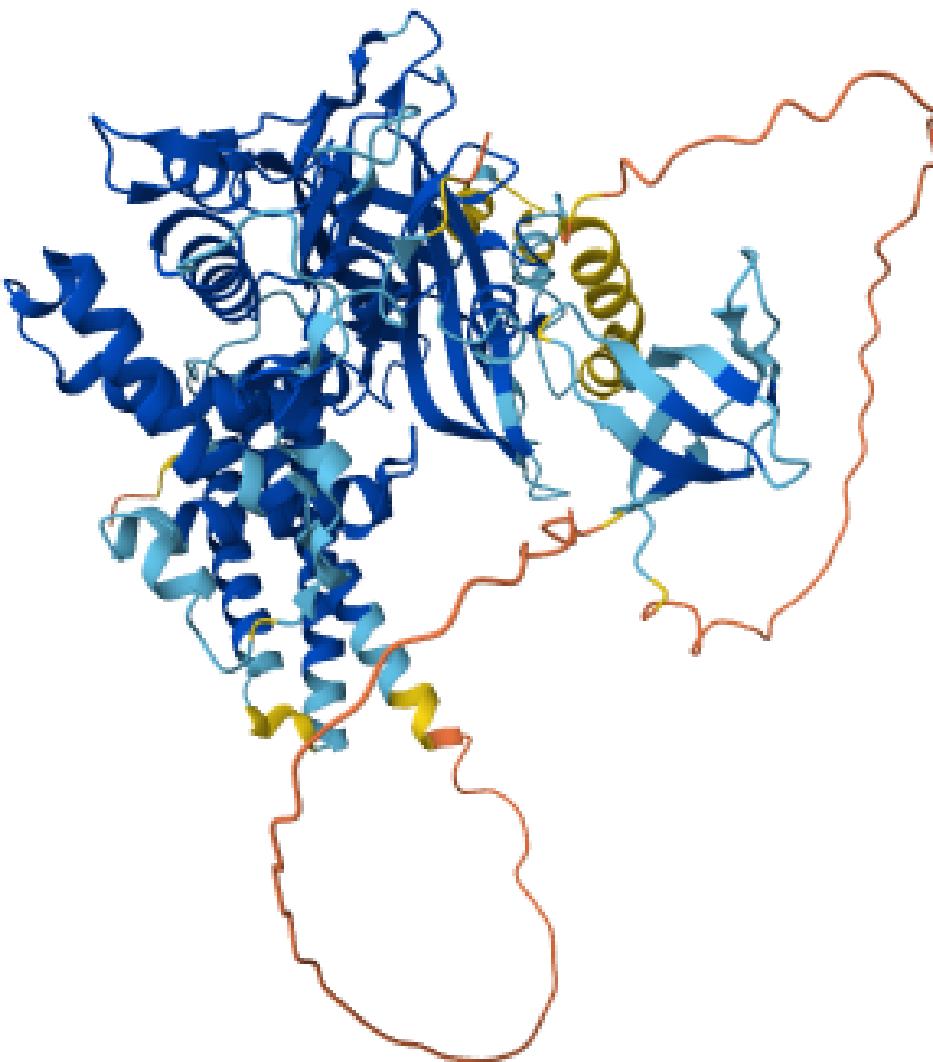
Asociaciones del gen NPHP1

Gen Nphp1



- Uniones apicales del riñón
- Regular intraflagelar durante la ciliogénesis
- Desarrollo de la retina
- Espermatogénesis
- Interactúa con SPATA7 y con el complejo IFT

Nefrocistina 1



Enfermedades asociadas

- Nefronoptisis
- Defectos en la localización de la rodopsina (degradación retinal)
- Infertilidad

Dificultades durante el desarrollo

- La RP es un grupo de enfermedades y es difícil abordar síndromes que tienen RP como síntoma
- En los reportes de caso de RP, en general no se suele hacer énfasis en la función reproductiva del individuo
- Es necesario recurrir a modelos animales para dar una mejor aproximación

Conclusión

- En ciertos síndromes asociados con RP, se observa disfunción testicular debido a mutaciones que afectan la función ciliar, crucial para la reproducción.
- Identificar las variantes de los pacientes les puede brindar herramientas para la toma de decisiones de vida
- En este momento no existe tratamiento para esta patología, sin embargo, la terapia génica puede ser considerada en el futuro

Referencias

- Georgiou, M., Hashem, S. A., Varela, M. D., & Michaelides, M. (2021). Gene therapy in X-linked retinitis pigmentosa due to defects in RPGR. *International Ophthalmology Clinics*, 61(4), 97-108.
- Brunner, S. (2008). Functional analysis of the Retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR) gene (Doctoral dissertation, University of Zurich).
- Ankleshwaria, C., Prajapati, B., Parmar, S., Rathod, V., Patel, H., Dhorajiya, D., ... & Chauhan, M. (2022). Bardet-Biedl Syndrome Presenting in Adulthood. *Indian Journal of Nephrology*, 32(6), 633-636.
- Huang, L., Kellom, E., & Stepien, K. (2023). Male infertility may be associated with IFT140-related autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genetics*, 45(3), 267–270. <https://doi.org/10.1080/13816810.2023.2291672>
- Williamson, M., Traboulsi, E., & DeBenedictis, M. (2020). Investigation of CEP290 genotype-phenotype correlations in a patient with retinitis pigmentosa, infertility, end-stage renal disease, and a novel mutation. *Ophthalmic Genetics*, 41(2), 171–174. <https://doi.org/10.1080/13816810.2020.1744017>
- Jiang, S. T., Chiou, Y. Y., Wang, E., Lin, H. K., Lee, S. P., Lu, H. Y., ... & Li, H. (2008). Targeted disruption of Nphp1 causes male infertility due to defects in the later steps of sperm morphogenesis in mice. *Human Molecular Genetics*, 17(21), 3368-3379.

Referencias

- Wang, H.-H., Chen, N., & Wang, N.-K. (2023). Introduction and Discovery of Retinitis Pigmentosa. En S. H. Tsang & P. M. J. Quinn (Eds.), *Retinitis Pigmentosa* (pp. 1-14). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2651-1_1
- Bhardwaj, A., Yadav, A., Yadav, M., & Tanwar, M. (2022). Genetic dissection of non-syndromic retinitis pigmentosa. *Indian Journal of Ophthalmology*, 70(7), 2355-2385. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_46_22
- Adams, N. A., Awadein, A., & Toma, H. S. (2007). The retinal ciliopathies. *Ophthalmic genetics*, 28(3), 113-125.
- Liu, W., Liu, S., Li, P., & Yao, K. (2022). Retinitis Pigmentosa: Progress in Molecular Pathology and Biotherapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/ijms23094883>