

ENTREGA 6

Oscar	Andrés	Nontoa	-	202012870
Johan	David	Fajardo	-	202111390
Ana Sofia Pérez - 202113852				

ENFERMEDAD: Retinitis pigmentosa

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ¿Cuál es la base genética que relaciona la retinitis pigmentosa y la infertilidad en varones?

Objetivo general: Identificar que genes asociados a retinitis pigmentosa también se asocian a esterilidad en varones y determinar el mecanismo molecular de este fenómeno.

JUSTIFICACIÓN:

La retinitis pigmentosa es una enfermedad neurodegenerativa retinal congénita que se caracteriza por la pérdida progresiva de la visión debido a la atrofia paulatina de la retina debido a la muerte celular de los fotoreceptores (Liu et al., 2022). Esta enfermedad tiene una sintomatología característica dada por 3 signos principales: nictalopía (o ceguera nocturna), pigmentación retinal bilateral y la disminución del campo visual (pérdida de visión periférica) (Wang et al., 2023). A nivel global, esta enfermedad afecta a 1.5 millones de personas y su incidencia es muy variable, teniendo un rango de 1 persona afectada por cada 750-9000; este valor cambia dependiendo de la zona geográfica (Ducloyer et al., 2020; Kamde & Anjankar, s. f.; Liu et al., 2022; Nguyen et al., 2023). La complejidad de esta enfermedad radica en su patrón de herencia tan variado, en el gran número de variaciones genéticas que están implicadas en su patogénesis y los diferentes mecanismos biológicos implicados en su patofisiología; por ejemplo, la cascada de fototransducción, transporte y estructura ciliar, y el desarrollo retinal (Bhardwaj et al., 2022). La retinitis pigmentosa está clasificada como una ciliopatía, lo que implica una afectación del cilio primario (Adams et al., 2007). Debido al carácter poligénico de esta enfermedad, la retinitis pigmentosa también puede estar acompañada de problemas con la fertilidad en varones. Como se mencionó anteriormente, existen diferentes mecanismos biológicos como la estructura ciliar. Se ha encontrado que las mutaciones que afectan el complejo IFT, especialmente la subunidad IFT-A (gen *ift140*), lleva a algunas enfermedades como distrofia torácica asfixiante o retinitis pigmentosa (Jiang et al., 2023). Además, estudios en ratones han demostrado que mutaciones en el gen *ift140* afectan la espermatogénesis, causando infertilidad por la reducción del número de espermatozoides y de motilidad (Zhang et al., 2018).

ENSEMBL

Mediante el uso de ENSEMBL buscamos los principales genes asociados a infertilidad en varones y retinitis pigmentosa. Para esto buscamos los genes (CEP290, IFT140, RPGR y NPHP1) en humanos “Human (GRCh38.p14)” y observamos los fenotipos asociados a cada gen. Hicimos lo mismo para los genes ortólogos en rata *Rattus norvegicus*

Humanos:c

CEP290	(Centrosomal)	Protein	290)
--------	---------------	---------	------

Phenotype, disease and trait	Source(s)	Number of variants	Show/hide details
ALL variants with a phenotype annotation	-	367	Show
Annotated by HGMD	HGMD-PUBLIC ↗	28	Show
Attention deficit hyperactivity disorder	NHGRI-EBI GWAS catalog ↗	1	Show
Autosomal recessive retinitis pigmentosa	ClinVar ↗	1	Show
Cerebrospinal AB1-42 levels in normal cognition	NHGRI-EBI GWAS catalog ↗	1	Show
ClinVar: phenotype not specified	ClinVar ↗	48	Show
Coronary artery calcification	NHGRI-EBI GWAS catalog ↗	1	Show
Estimated glomerular filtration rate	NHGRI-EBI GWAS catalog ↗	2	Show
Inborn genetic diseases	ClinVar ↗	17	Show
Information processing speed	NHGRI-EBI GWAS catalog ↗	1	Show
LEBER CONGENITAL AMAUROSIS 3	ClinVar ↗	313	Show
Leber congenital amaurosis	ClinVar ↗	8	Show
RETINITIS PIGMENTOSA 94, VARIABLE AGE AT ONSET	ClinVar ↗	7	Show
Retinal dystrophy	ClinVar ↗	4	Show
Retinitis pigmentosa	ClinVar ↗	50	Show
SPATA7-Related Disorders	ClinVar ↗	3	Show

IFT140 (Intraflagellar transport 140)

Phenotype, disease and trait	Source	Allelic requirement
Autosomal dominant polycystic kidney disease	Orphanet	-
Jeune syndrome	Orphanet	-
Leber congenital amaurosis	Orphanet	-
Mainzer-Saldino Syndrome	G2P	biallelic_autosomal
Retinitis pigmentosa	Orphanet	-
RETINITIS PIGMENTOSA 80	MIM morbid	-
Saldino-Mainzer syndrome	Orphanet	-
SHORT-RIB THORACIC DYSPLASIA 9 WITH OR WITHOUT POLYDACTYLY	G2P , MIM morbid	biallelic_autosomal

RPGR (Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator)

Phenotype, disease and trait	Source	Allelic requirement
Achromatopsia	Orphanet	-
Cone rod dystrophy	Orphanet	-
Cone-rod dystrophy, X-linked 1	MIM morbid	-
MACULAR DEGENERATION, X-LINKED ATROPHIC	MIM morbid , G2P	monoallelic_X_hem
Primary ciliary dyskinesia	Orphanet	-
Primary ciliary dyskinesia-retinitis pigmentosa syndrome	Orphanet	-
Retinitis pigmentosa	Orphanet	-
RETINITIS PIGMENTOSA 3	MIM morbid , G2P	monoallelic_X_hem
RETINITIS PIGMENTOSA, X-LINKED, AND SINORESPIRATORY INFECTIONS, WITH OR WITHOUT DEAFNESS	MIM morbid	-

NPHP1 (nefrocistina 1)

Phenotype, disease and trait	Source	Allelic requirement
Bardet-Biedl syndrome	Orphanet	-
JOUBERT SYNDROME 4	MIM morbid	-
JOUBERT SYNDROME TYPE 4	G2P	biallelic_autosomal
Joubert syndrome with renal defect	Orphanet	-
Juvenile nephronophthisis	Orphanet	-
NEPHRONOPHTHISIS 1	MIM morbid	-
NEPHRONOPHTHISIS TYPE 1	G2P	biallelic_autosomal
Senior-Loken syndrome	Orphanet	-
SENIOR-LOKEN SYNDROME 1	MIM morbid	-

Ortólogos en rata:

CEP290 (Centrosomal Protein 290)

Phenotype, disease and trait	Source
Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	RGD
Bardet-Biedl Syndrome	RGD
Bardet-Biedl Syndrome 14	RGD
Blindness	RGD
cone-rod dystrophy	RGD
Congenital Anosmia	RGD
congenital disorder of glycosylation type IIe	RGD
cystic kidney disease	RGD
Developmental Disabilities	RGD
Encephalocele	RGD
fundus dystrophy	RGD
genetic disease	RGD
Holoprosencephaly 9	RGD
Intellectual Disability	RGD
Joubert syndrome	RGD
Joubert Syndrome 1	RGD
Joubert Syndrome 5	RGD
kidney disease	RGD
Leber Congenital Amaurosis	RGD
Leber Congenital Amaurosis 10	RGD
Meckel syndrome	RGD
Meckel syndrome 1	RGD
Meckel syndrome 4	RGD
Meckel syndrome 6	RGD
microcephaly	RGD
Nephronophthisis	RGD
nephronophthisis 1	RGD
Nervous System Malformations	RGD
Night Blindness	RGD
nuclear type mitochondrial complex I deficiency 20	RGD
Pathologic nystagmus	RGD
polycystic kidney disease	RGD
Retinal Degeneration	RGD
retinitis pigmentosa	RGD
Senior-Loken syndrome	RGD
Senior-Loken Syndrome 6	RGD
Spastic Ataxia	RGD
STUVE-WIEDEMANN SYNDROME 2	RGD
visceral heterotaxy	RGD

IFT140 (Intraflagellar transport 140)

Phenotype, disease and trait	Source
asphyxiating thoracic dystrophy	RGD
asphyxiating thoracic dystrophy 1	RGD
Epilepsy	RGD
fundus dystrophy	RGD
genetic disease	RGD
idiopathic generalized epilepsy	RGD
Leber Congenital Amaurosis	RGD
microcephaly	RGD
myoepithelioma	RGD
Nephronophthisis	RGD
retinitis pigmentosa	RGD
RETINITIS PIGMENTOSA 80	RGD
short-rib thoracic dysplasia 9 with or without polydactyly	RGD
Tuberous Sclerosis 2	RGD

RPGR (Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator)

Phenotype, disease and trait	Source
Autistic Disorder	RGD
Ciliary Motility Disorders	RGD
cone dystrophy	RGD
cone-rod dystrophy	RGD
congenital stationary night blindness	RGD
Dwarfism	RGD
Esophageal Atresia	RGD
fundus dystrophy	RGD
genetic disease	RGD
Hearing Loss	RGD
hepatocellular carcinoma	RGD
Leber Congenital Amaurosis	RGD
Macular Degeneration	RGD
male infertility	RGD
Neurodevelopmental Disorders	RGD
ornithine carbamoyltransferase deficiency	RGD
primary ciliary dyskinesia	RGD
Respiratory Tract Infections	RGD
Retinal Degeneration	RGD
retinitis pigmentosa	RGD
Retinitis Pigmentosa 3	RGD
syndromic X-linked intellectual disability Lubs type	RGD
X-linked atrophic macular degeneration	RGD
X-Linked Chronic Granulomatous Disease	RGD
X-linked cone-rod dystrophy 1	RGD
X-linked retinitis pigmentosa and sinorespiratory infections	RGD

NPHP1 (nefrocistina 1)

Phenotype, disease and trait	Source
Autism Spectrum Disorder	RGD
Bardet-Biedl Syndrome	RGD
Bardet-Biedl syndrome 1	RGD
Cakut	RGD
cone dystrophy	RGD
focal segmental glomerulosclerosis	RGD
focal segmental glomerulosclerosis 1	RGD
genetic disease	RGD
INTELLECTUAL DEVELOPMENTAL DISORDER, X-LINKED, SYNDROMIC, SNIJERS BLOK TYPE	RGD
Joubert syndrome	RGD
Joubert Syndrome 1	RGD
Joubert Syndrome 4	RGD
kidney disease	RGD
Leber Congenital Amaurosis	RGD
Nephronophthisis	RGD
nephronophthisis 1	RGD
Senior-Loken syndrome	RGD
Senior-Loken Syndrome 1	RGD

En conclusión, los genes que hemos analizado muestran una alta similitud entre fenotipos humanos y sus ortólogos en ratas. Estos genes están estrechamente relacionados con las ciliopatías, un grupo de trastornos que afectan entre otras cosas a la retina, como la retinitis pigmentosa, y están asociados a síndromes como el de Bardet-Biedl. Además, desempeñan un papel clave en el desarrollo y funcionamiento adecuado de los espermatozoides, lo que sugiere que variantes en estos genes pueden dar lugar tanto a la retinitis pigmentosa como a la infertilidad en varones.

ENA

Con esta herramienta buscamos los genes previamente mencionados y buscamos los proyectos relacionados con estos genes CEP290 (Centrosomal Protein 290)

Text Search

Uses EBI Search to perform a free text search across ENA data. For more detailed usage please refer to the [help & documentation section](#).

Search term:

CEP290

Search results for CEP290

- **Sequence**
 - Sequence (37)
 - Sequence (Standard) (37)
- **Coding**
 - Coding (221)
 - Coding (CON) (18)
 - Coding (Standard) (50)
 - Coding (WGS) (89)
 - Coding (TSA) (64)
- **Read**
 - Experiment (45)
 - Run (52)
- **Study**
 - Study (7)
 - Project (8)
- **Sample**
 - Sample (8)

Project

[Download ENA records:](#) [XML](#) [TSV](#)

Accession	Description/Title
PRJNA732587	Genetic compensation for cilia defects in cep290/NPHP6 mutants by upregulation of clia-associated s...
PRJNA853053	Photoreceptor survival in CEP290-retinopathy by Reserpine involves modulation of proteostasis
PRJNA787536	Danio rerio Raw sequence reads
PRJNA480264	Untreated vs. QR-110 treated retinal organoids
PRJNA896554	Variable phenotypes and penetrance between and within different zebrafish transition zone mutants
PRJEB33299	PolyA RNA-seq of Paramecium tetraurelia after IFT57 depletion
PRJEB33300	PolyA RNA-seq of Paramecium tetraurelia after MKS2/TMEM216 depletion
PRJNA824114	In vitro modeling and rescue of ciliopathy associated with mutations in IQCB1 (Nephrocystin 5) using...

IFT140 (Intraflagellar transport 140)

Text Search

Uses EBI Search to perform a free text search across ENA data. For more detailed usage please refer to the [help & documentation section](#).

Search term:

IFT140

[Search](#)

Search results for IFT140

- **Sequence**
 - Sequence (9)
 - Sequence (Standard) (9)
- **Coding**
 - Coding (186)
 - Coding (CON) (31)
 - Coding (Standard) (14)
 - Coding (WGS) (93)
 - Coding (TSA) (48)
- **Read**
 - Experiment (1)
- **Study**
 - Study (3)
 - Project (3)
- **Sample**
 - Sample (1)

Project

[Download ENA records:](#) [XML](#) [TSV](#)

Accession	Description/Title
PRJNA739643	Osteoblast-derived intraflagellar transport 140 suppresses insulin sensitivity I
PRJNA419394	Patient-iPSC-derived kidney organoids show functional validation of a ciliopathic renal phenotype
PRJNA739660	Osteoblast-derived intraflagellar transport 140 suppresses insulin sensitivity II

Items per page: 10 ▾ 1 - 3 of 3 | < < > >|

RPGR (Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator)

Text Search

Uses EBI Search to perform a free text search across ENA data. For more detailed usage please refer to the [help & documentation section](#).

Search term: RPGR

The search terms

Search results for RPGR

Category	Study	Download ENA records:
Sequence	Accession Description/Title	XML TSV
Contig set	ERP016133 A large deletion in RPGR causes XLPRA in Weimaraner dogs	
Coding	ERP106849 RNA-seq of retinal organoids derived from RPGR patient-, control- and mutation-corrected-iPSC at dif...	
Read	SRP347527 NGS data of ePE	
Study	SRP222889 Homo sapiens Raw sequence reads	
Experiment	SRP131541 NGS on the 5BP correction followed by genome editing therapy	
Project	SRP113474 Genome-wide differential DNA methylation in tropically adapted Creole cattle and their Iberian ances...	

Items per page: 10 | < < > >| 1 - 6 of 6

NPHP1 (nefrocistina 1)

Search results for NPHP1

Category	Study	Download ENA records:
Sequence	Accession Description/Title	XML TSV
Contig set	ERP136573 Transcriptional analysis of NPHP1 URECs	
Coding	ERP136574 Transcriptional analysis of Nphp1-/- KO mouse model kidneys	
Read	ERP136618 Transcriptional analysis of Nphp1-/- KO mouse model kidneys in response to Alprostadil treatment	
Study	SRP440978 Identification of renal cyst cells of type I Nephronophthisis by single-nucleus RNA sequencing	
Experiment	SRP100717 Homo sapiens Phenotype or Genotype	
Run	SRP082697 Lkb1 interacts with a cilopathy complex to regulate inflammation (RNA-Seq)	
Project	SRP170713 Mutations in NCAPG2 cause a severe neurodevelopmental syndrome that expands the phenotypic spectrum ...	
Sample	SRP100164 ZNF131 suppresses centrosome fragmentation in Glioblastoma stem-like cells through regulation of HAU...	
Sample	SRP405654 Variable phenotypes and penetrance between and within different zebrafish transition zone mutants	

En conclusión, lo que podemos observar es que los estudios realizados con los genes seleccionados se han centrado principalmente en modelos animales distintos a los humanos. No se han encontrado investigaciones que aborden la variación de estos genes en relación con síndromes y enfermedades en humanos. En cambio, la mayoría de los estudios identificados se han llevado a cabo en modelos como el pez cebra y ratones.

FAIR

El código hecho en Python para el API estará disponible como open source en el GitHub y este cuenta con su archivo README donde se explica cómo funciona. La versión de Python usada es la versión Python 3.8.10. Los datos que son exportados por el código también se dejarán abiertos al público en el GitHub. Cada entry tiene su respectivo número de acceso para futuras búsquedas. Dentro de la información del Excel que arroja el código, se encuentra la descripción de cada entry donde se hace una descripción de esta y se proporciona el PMID de algunas publicaciones relacionadas a esta información. Todos estos datos pueden ser reusados por cualquier persona que acceda al GitHub siempre y cuando se cite adecuadamente el repositorio.

En Ensembl se usa la versión “Ensembl release 112 - May 2024”. Asimismo, se usa la base de datos GRCh38. Cada búsqueda que se realice en alguna herramienta como Ensembl, ENA o PMC, los datos se dejarán actualizados como archivos abiertos al público.

EuropePMC

Búsqueda: retinitis pigmentosa AND male infertility AND ift140

1-25 of 35 results

Sort by: Relevance Times cited Date

1 2

Male infertility may be associated with *IFT140*-related autosomal recessive *retinitis pigmentosa*.

Huang L, Kellom E, Stepien K

Ophthalmic Genet, 45(3):267-270, 11 Dec 2023

IFT140 have been reported in cases of both syndromic and nonsyndromic *retinitis pigmentosa* (RP)... potential association between *IFT140*-related RP and male factor infertility may exist.

Cited by: 0 articles | PMID: 38084016

+ Add to export list

Novel *IFT140* variants cause spermatogenic dysfunction in humans.

Wang X, Sha YW, Wang WT, Cui YQ, Chen J, Yan W, Hou XT, Mei LB, Yu CC, Wang J

Mol Genet Genomic Med, 7(9):e920, 08 Aug 2019

reported six biallelic variants of *IFT140* that caused *retinitis pigmentosa* (RP) while not affecting the patient's... novel variants of *IFT140* which caused spermatogenic dysfunction and **male infertility**. Methods Whole-exome

Cited by: 11 articles | PMID: 31397098 | PMCID: PMC6732298

+ Add to export list

 Free full text in Europe PMC

Defective airway intraflagellar transport underlies a combined motile and primary ciliopathy syndrome caused by *IFT74* mutations.

Fassad MR, Rumman N, Junger K, Patel MP, Thompson J, Goggin P, Ueffing M, Beyer T, Boldt K, Lucas JS, Mitchison HM

Hum Mol Genet, 32(21):3090-3104, 01 Oct 2023

and in IFT-A genes (*IFT140*) can cause spermatogenesis defects and **male infertility** in mice (62,67–71).... problems were noted, but both patients had *retinitis pigmentosa*, which did not result in blindness but conferred

Cited by: 1 article | PMID: 37555648 | PMCID: PMC10586200

+ Add to export list

 Free full text in Europe PMC

Intraflagellar transporter protein 140 (IFT140), a component of IFT-A complex, is essential for male fertility and spermiogenesis in mice.

Zhang Y, Liu H, Li W, Zhang Z, Zhang S, Teves ME, Stevens C, Foster JA, Campbell GE, Windle JJ, Hess RA, Pazour GJ, Zhang Z

Cytoskeleton (Hoboken), 75(2):70-84, 08 Jan 2018

congenital amaurosis and retinitis pigmentosa (Bayat et al. 2017; Xu et al. 2015), and IFT140 is required for ... the *Ift140* gene was disrupted in male germ cells. IFT140 deficiency results in male infertility To test

Cited by: 26 articles | PMID: 29236364 | PMCID: PMC5809318

+ Add to export list

Free full text in Europe PMC

Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies.

Reiter JF, Leroux MR

Nat Rev Mol Cell Biol, 18(9):533-547, 12 Jul 2017

to defective clearance of lung mucus) and male infertility (owing to defective sperm locomotion)20. Less... can be observed in retinal degeneration (retinitis pigmentosa (RP)): cilium formation or length control

Cited by: 707 articles | PMID: 28698599 | PMCID: PMC5851292

+ Add to export list

Review

Free full text in Europe PMC

La proteína de transporte intraflajelar (IFT) es esencial para formación de cilios basados en microtúbulos. Esta proteína se ha reportado en distintas variantes patogénicas IFT140 asociadas a retinitis pigmentosa sindrómica y no sindrómica. La presentación sindrómica con IFT140 está asociada con el síndrome de Mainzer-Saldino y la distrofia torácica asfixiante de Jeune, estas se presentan como displasias esqueléticas con distrofia retiniana grave de aparición temprana, enfermedad renal crónica y trastornos neurológicos. También se ha asociado con variantes IFT140 no sindrómicas. Por otra parte, IFT140 también se han reportado asociadas a de infertilidad masculina y disfunción espermatogénica. Esto debido a su alto nivel de expresión de ARN en los testículos (Huang et al., 2023).

Reportes de caso

CEP290 (Centrosomal Protein 290)

En 2020, Williamson y asociados reportaron un caso de un paciente masculino de 36 años, diagnosticado con RP a los 14 años e infertilidad secundaria a los 36 años. En este reporte comentan las funciones principales del gen CEP290 y las anomalías asociadas a su afectación. El gen CEP290 codifica la proteína centrosomal nefrocistina-6 (NPHP6) que participa en el ensamblaje y la función ciliar. La afectación de este gen puede impactar órganos y generar una amplia gama de patologías ceguera, sordera,

infecciones respiratorias crónicas, enfermedades renales, cardiopatías e infertilidad. También reportan que este se encuentra asociado a múltiples síndromes. Reportaron que el paciente también presentaba el síndrome Senior-Loken (el cual incluye patologías renales) y esperma no motil.

Se pudieron identificar, y confirmar con Sanger, dos mutaciones nonsense: c.4723A>T (p.Lys1575Ter) (reportada); c.4141 G > T (p.Glu1381Ter) (novel).

Este es uno de los pocos casos que evalúa el estado reproductivo de un paciente con RP que adicionalmente relaciona mutaciones en el gen CEP290, infertilidad y enfermedad renal.

(Williamson, et al. (2020))

IFT140 (Intraflagellar transport 140)

En 2023, Huang y asociados reportaron un caso de un paciente masculino de 42 años, diagnosticado con RP a los 6 años e infertilidad secundaria a los 34 años. En este reporte comentan que, si bien se ha relacionado mutaciones en el gen IFT140 con distintas presentaciones patológicas de RP, estas mutaciones nunca se habían reportado como causantes de RP e infertilidad primaria en varones. Siendo este el primer reporte a su conocimiento en donde reconocen posibles mutaciones causantes de las dos patologías. Al evaluar la causa de la infertilidad, no se encontraron causas hormonales o físicas. Se determinó la infertilidad por la visualización de esperma no motil. Luego, con secuenciación NGS, identificaron las dos siguientes variables patogénicas que no habían sido descritas previamente: c.4040 + 1 G>A y c.1252 G>C, p. (Ala418Pro). Describen que este fue el primer reporte de caso que relaciona estas dos patologías concurrentes y mutaciones patogénicas de IFT140.

(Huang, et al. 2023)

RPGR (Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator)

En 2008, Brunner y asociados realizan reportes de resultados encontrados en ratones, en donde hacen una explicación sobre el gen RPGR y su impacto en la visión.

En este reporte exponen que este gen es ligado al cromosoma X (recesivo), en donde causa de RP a través de la degradación de la retina. También, reportaron que la sobreexpresión de RPGR producía infertilidad en ratones debido a defectos en el ensamblaje de flagelos. Lo cual se podía presentar como la desorganización de estructuras accesorias o como la ausencia total de flagelo.

(Brunner et al., 2008)

Este caso, al igual que el siguiente, no se presenta en humanos, sino en ratones, ya que en ellos es más fácil estudiar los impactos de mutaciones en este tipo de genes. En el estudio de la RP es poco usual que revisen en el paciente si hay algún tipo de infertilidad, por lo cual, incluso si se reportan variantes patogénicas del gen, no se presentan las asociaciones al fenotipo de infertilidad, lo cual limita la investigación.

NPHP1 (nefrocistina 1)

En 2008, Jiang y asociados reportaron variantes patogénicas para el gen NPHP1 en ratones. En este se describe el rol del gen NPHP1 y su impacto en la fertilidad. En este reportan variantes patogénicas que produce la enfermedad renal terminal (ESKD) e infertilidad y disfunción espermática. Estos resultados se obtienen con mutaciones puntuales en el gen para ver el impacto en la expresión y en el producto final del gen. Estos reportes existen únicamente en ratones. Si bien se hipotetiza que en humanos también es posible, no está determinado.

(Jiang et al., 2008)

API

Se construyó un script de Python que extrae la información de un API URL desde Uniprot. En primer lugar, se realizó la búsqueda “(SPATA7 OR IFT140)+AND+human” en Uniprot (se generaron 108 resultados), se generó el URL, este se introdujo en el código y se obtuvo la información en un formato .json. De esto, se trajeron los números de acceso, el nombre de la proteína y la función de esta, junto a otros comentarios. Finalmente, el código exporta estos datos en un archivo .xlsx para una mejor manipulación y organización para el usuario.

	A	B	C	D
	Número de acceso	Nombre de proteína		Función
1	0	ESPY46	Intraflagellar transport protein 140 homolog	Component of the IFT complex A (IFT-A), a complex required for retrograde ciliary transport and entry into cilia of G protein-coupled receptors (GPCRs) (By similarity). Plays a pivotal role in proper development and function of ciliated cells through its role in cilogenesis and/or cilium maintenance (PubMed:22282555). Required for the development and maintenance of the outer segments of rod and cone photoreceptor cells. Plays a role in maintenance and the delivery of opsin to the outer segment of photoreceptor cells
2	1	O15259	Nephrocystin-1	Together with BCAR1 it may play a role in the control of epithelial cell polarity (By similarity). Involved in the organization of apical junctions in kidney cells together with NPHP4 and RCPGPIPLMPHP2 (By similarity). Does not seem to be strictly required for cilogenesis (By similarity). Seems to be involved in PTK2/BPKY2 to cell maturation axis, thereby initiating phosphorylation of PTK2/BPKY2 and PTK2/BPKY2-dependent signaling (By similarity). May play a role in the regulation of intraflagellar transport (IFT) during cilia assembly. Required for normal retina development (By similarity). In connecting photoreceptor cilia influences the movement of some IFT proteins such as IFT88 and WDR33. Involved in spermatogenesis (By similarity)
3	2	O43822	Cilia- and flagella-associated protein 410	Plays a role in cilia formation and/or maintenance (By similarity). Plays a role in the regulation of cell morphology and cytoskeletal organization (PubMed:21534987). Involved in DNA damage repair (PubMed:26290430)
4	3	O75161	Nephrocystin-4	Involved in the organization of apical junctions; the function is proposed to implicate a NPBP1-4-8 module (PubMed:19755384, PubMed:21565511). Does not seem to be strictly required for cilogenesis (PubMed:21565511). Required for building functional cilia. Involved in the organization of the subapical actin network in multiciliated epithelial cells. Seems to recruit INT to basal bodies of motile cilia which subsequently interacts with actin-modifying proteins such as DAAM1 (By similarity). In cooperation with INVS may down-regulate the canonical Wnt pathway by promoting the Wnt-PCP pathway by regulating expression and subcellular location of disheveled proteins. Stabilizes protein levels of JADE1 and promotes its translocation to the nucleus leading to cooperative inhibition of canonical Wnt signaling (PubMed:21493478, PubMed:22654112). Acts as a negative regulator of the Hippo pathway by association with LATS1 and modifying LATS1-dependent phosphorylation and localization of VwTR1/TAZ (PubMed:1555462)
5	4	Q3UGF1	WD repeat-containing protein 19	As component of the IFT complex A (IFT-A), a complex required for retrograde ciliary transport and entry into cilia of G protein-coupled receptors (GPCRs), it is involved in cilia function and/or assembly (Probable). Essential for functional IFT-A assembly and ciliary growth (GPCRs) (By similarity). Associates with the BBSome complex to mediate ciliary transport (PubMed:22322173)
6	5	Q7Z4L5	Tetratricopeptide repeat protein 21B	Component of the IFT complex A (IFT-A), a complex required for retrograde ciliary transport and entry into cilia of G protein-coupled receptors (GPCRs). Essential for retrograde trafficking of IFT-1, IFT-B and GPCRs (PubMed:27332437). Negatively modulates the SHH signal transduction (By similarity)
7	6	O8RMN3	WD repeat-containing protein 35	As a component of the IFT complex A (IFT-A), a complex required for retrograde ciliary transport and entry into cilia of G protein-coupled receptors (GPCRs), it is involved in cilogenesis and cilius protein trafficking (PubMed:21739369). May promote C5323 activation and/or assembly (GPCRs) (By similarity)

De esta forma, se lograron identificar nuevas proteínas y nuevos genes involucrados tanto en retinitis pigmentosa, como en procesos relacionados con la espermatogénesis:

Q9R0A3	Spermatogenesis-associated protein 7 homolog	Involved in the maintenance of both rod and cone photoreceptor cells (By similarity). Required for photoreceptor-specific localization of proximal connecting cilium (CC) proteins RPGR, AHI1, NPHP1, NPHP4, and RPGRIP1 at the distal CC, a photoreceptor-specific extension of the primary cilium transition zone (By similarity). Maintenance of protein localization at the photoreceptor-specific distal CC is essential for normal microtubule stability and to prevent photoreceptor degeneration (By similarity)
--------	--	--

EVA

En esta herramienta buscamos las variantes que se reportan para los genes anteriormente mencionados.

CEP290 (Centrosomal protein 290)

Variant Browser

Search the EVA variant warehouse using any combination of the filtering options on the left hand-side.
Search results can be exported in CSV format and individual variants can be further investigated using the in-depth Variant Data tab found below the main results table.

Filter

Variants found								
Variants 1 - 10 of 2985								
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	Most Severe Protein Substitution Score	
							Sift	
12	88044150	-	T/C	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	
12	88044193	-	G/T	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	
12	88044226	-	-CGTC	INS	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	
12	88044227	-	G/C	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	
12	88044252	-	T/C	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	
12	88044254	-	G/A	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	
12	88044284	-	A/G	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	
12	88044325	-	A/C	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	
12	88044395	-	C/G	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	
12	88044403	-	T/A	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF

Variant Data

Annotation Files Genotypes Population Statistics

Population Statistics

Classification Recombination status: All SNPs in this consequence class have 'most_severe' but exactly ALT not known'. This is a temporary solution whilst we work with the VCF specification team to better describe these complex cases.

IFT140 (Intraflagellar transport 140)

Variant Browser

Search the EVA variant warehouse using any combination of the filtering options on the left hand-side.
Search results can be exported in CSV format and individual variants can be further investigated using the in-depth Variant Data tab found below the main results table.

Filter

Variants found								
Variants 1 - 10 of 518								
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	Most Severe Protein Substitution Score	
							Sift	
16	1505430	-	G/A	SNV	synonymous_variant	-	-	
16	1505436	-	G/A	SNV	synonymous_variant	-	-	
16	1505443	-	C/T	SNV	missense_variant	0.964	0	
16	1505454	-	C/T	SNV	synonymous_variant	-	-	
16	1505506	-	G/-	DEL	frameshift_variant	-	-	
16	1505514	-	C/T	SNV	synonymous_variant	-	-	
16	1505526	-	T/A	SNV	synonymous_variant	-	-	
16	1505536	-	G/T	SNV	missense_variant	0.007	0.28	
16	1505540	-	C/T	SNV	missense_variant	0.006	0.35	
16	1505541	-	G/A	SNV	synonymous_variant	-	-	

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF

Variant Data

Annotation Files Genotypes Population Statistics

Population Statistics

Population frequency data. N.B. '-' in the genotype denotes 'not reference but exact ALT not known'. This is a temporary solution whilst we work with the VCF specification team to better describe these complex cases.

RPGR (Retinitis pigmentosa GTPase regulator)

Variant Browser

Search the EVA variant warehouse using any combination of the filtering options on the left hand-side.
Search results can be exported in CSV format and individual variants can be further investigated using the in-depth Variant Data tabs found below the main results table.

Filter

Reset Search

Variants found								Variants 1 - 10 of 72		
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	Sift	View		
X	38264735	-	A/C	SNV	intron_variant	-	-	SIFT		
X	38266690	-	T/A	SNV	intron_variant	-	-	SIFT		
X	38268768	-	G/A	SNV	intron_variant	-	-	SIFT		
X	38269635	-	T/C	SNV	synonymous_variant	-	-	SIFT		
X	38272228	-	T/A	SNV	intron_variant	-	-	SIFT		
X	38273375	-	A/G	SNV	intron_variant	-	-	SIFT		
X	38273743	-	A/T	SNV	non_coding_transcript_exon_variant	-	-	SIFT		
X	38273982	-	T/G	SNV	intron_variant	-	-	SIFT		
X	38275043	-	G/A	SNV	intron_variant	-	-	SIFT		
X	38277830	-	T/C	SNV	intron_variant	-	-	SIFT		

Results per Page: 10 Export as CSV Export as VCF [beta](#)

Variant Data

Annotation Files Genotypes Population Statistics

Population Statistics

Population frequency data. N.B. '*' in the genotype denotes 'not reference but exact ALT not known'. This is a temporary solution whilst we work with the VCF specification team to better describe these complex cases.

NPHP1 (nefrocistina 1)

European Variation Archive

Home Submit Data Study Browser Variant Browser GA4GH API RS Release Help Feedback

EVA VARIANT BROWSER

Variant Browser

Search the EVA variant warehouse using any combination of the filtering options on the left hand-side.
Search results can be exported in CSV format and individual variants can be further investigated using the in-depth Variant Data tabs found below the main results table.

Filter

Reset Search

Variants found								Variants 1 - 100 of 473		
Chr	Position	Variant ID	Alleles	Class	Most Severe Consequence Type	PolyPhen2	Sift	View		
1	3000829	-	C/T	SNV	intergenic_variant	-	-	SIFT		
1	3001637	-	C/T	SNV	intergenic_variant	-	-	SIFT		
1	3001683	-	A/C	SNV	intergenic_variant	-	-	SIFT		
1	3002480	-	T/C	SNV	intergenic_variant	-	-	SIFT		
1	3002750	-	G/A	SNV	intergenic_variant	-	-	SIFT		
1	3002807	-	A/G	SNV	intergenic_variant	-	-	SIFT		
1	3003058	-	A/C	SNV	intergenic_variant	-	-	SIFT		
1	3003059	-	A/T	SNV	intergenic_variant	-	-	SIFT		
1	3003105	-	G/A	SNV	intergenic_variant	-	-	SIFT		
1	3004246	-	G/A	SNV	intergenic_variant	-	-	SIFT		

Results per Page: 100 Export as CSV Export as VCF [beta](#)

Variant Data

Annotation Files Genotypes Population Statistics

En conclusión, en esta ocasión utilizamos la herramienta EVA para identificar las variantes en los genes previamente seleccionados. No obstante, no fue posible realizar la búsqueda y filtrado de información por fenotipos específicos. Debido a esta limitación, los resultados obtenidos no son útiles para el propósito planteado en este momento.

Expression Atlas

Se observó la expresión de los genes propuestos. Elegimos ver únicamente resultados en organismos maduros y machos

CEP290 (Centrosomal protein 290)

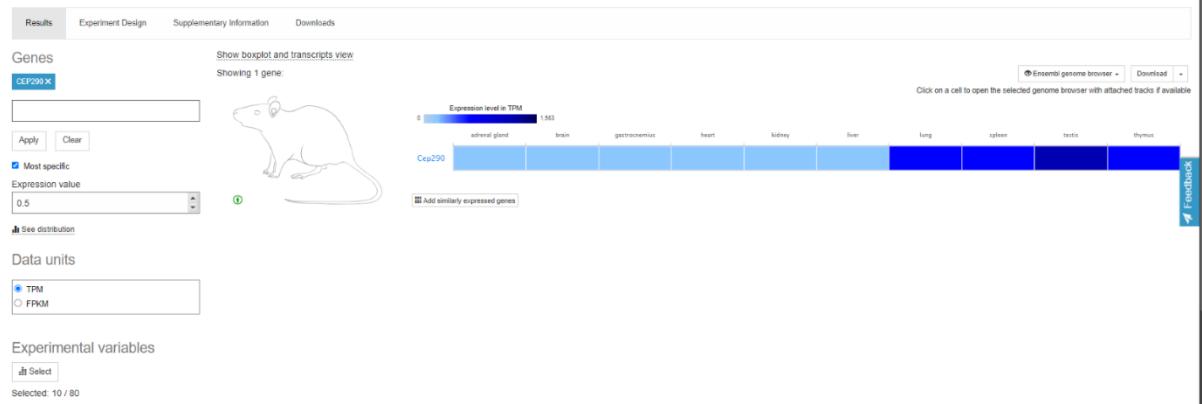
A rat RNA-Seq transcriptomic Bodymap across eleven organs and four developmental stages

RNA-Seq mRNA baseline

Organism: *Rattus norvegicus*

Publication:

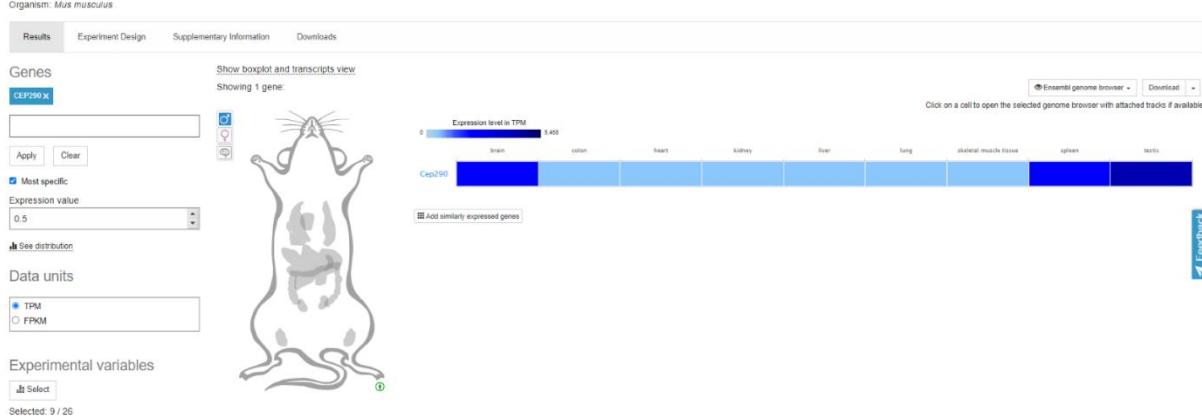
Yu Y, Fuscoe JC, Zhao C, Guo C, Jia M et al. (2014) A rat RNA-Seq transcriptomic BodyMap across 11 organs and 4 developmental stages.



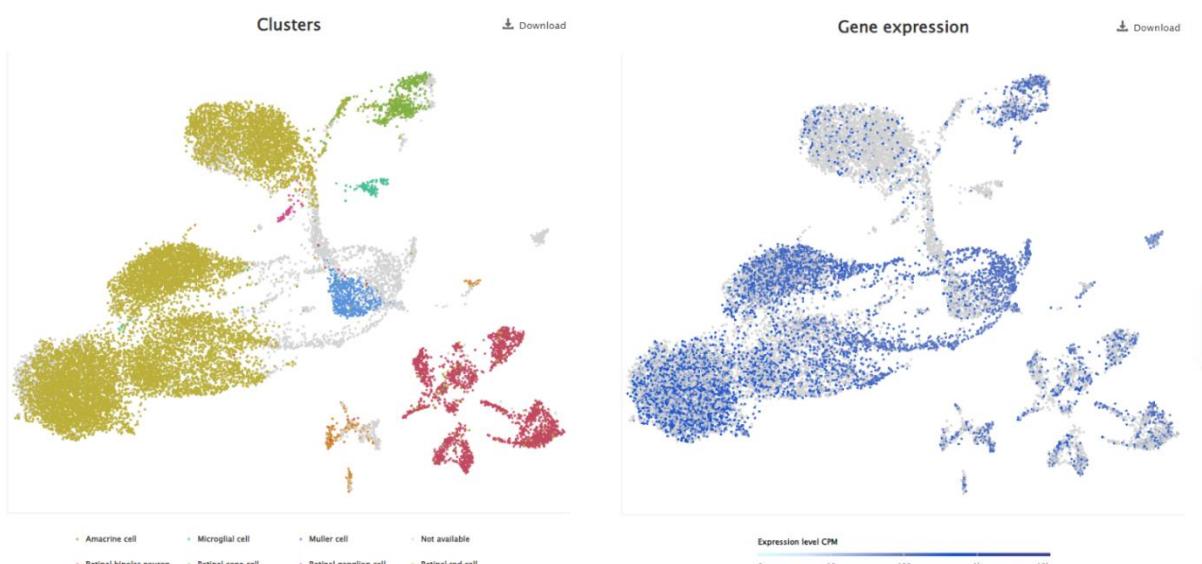
Strand-specific RNA-seq of nine mouse tissues

RNA-Seq mRNA baseline

Organism: *Mus musculus*



En Single cell Expression

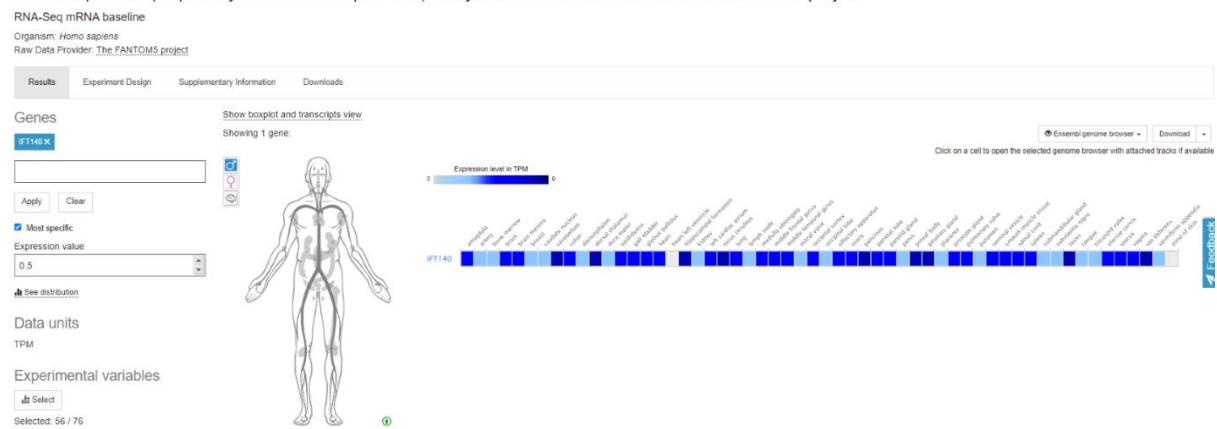


(Lukowski et al., 2019)

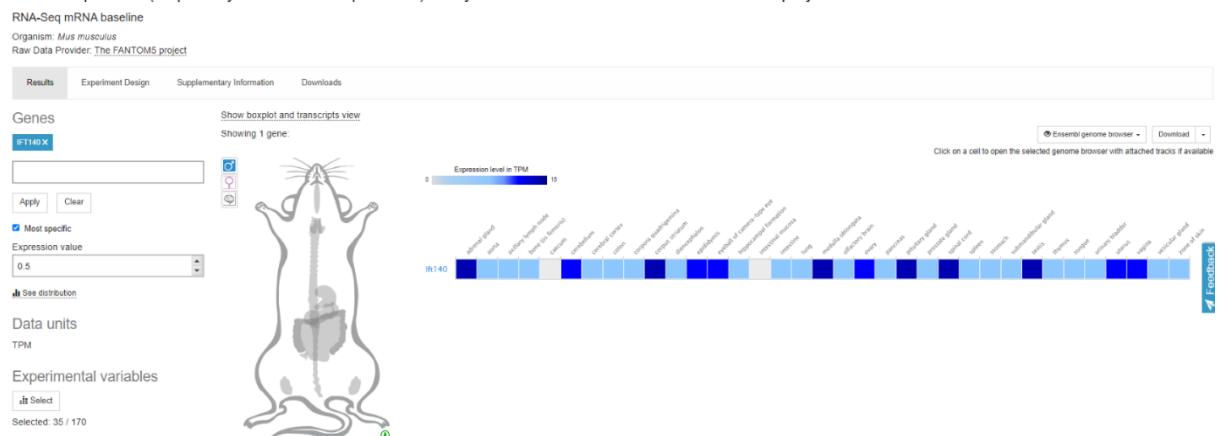
En esta representación podemos observar que la expresión es alta en los bastones, sin embargo, en las áreas grises nos encontramos a otras células de la retina, lo que nos indica que no tienen un nivel alto de transcripción de estos genes. También se evidencia transición de este gen en algunas neuronas bipolares de retina, pero no en todas. No se encontraron experimentos para testículos ni espermatozoides.

IFT140 (Intraflagellar transport 140)

RNA-Seq CAGE (Cap Analysis of Gene Expression) analysis of human tissues in RIKEN FANTOM5 project



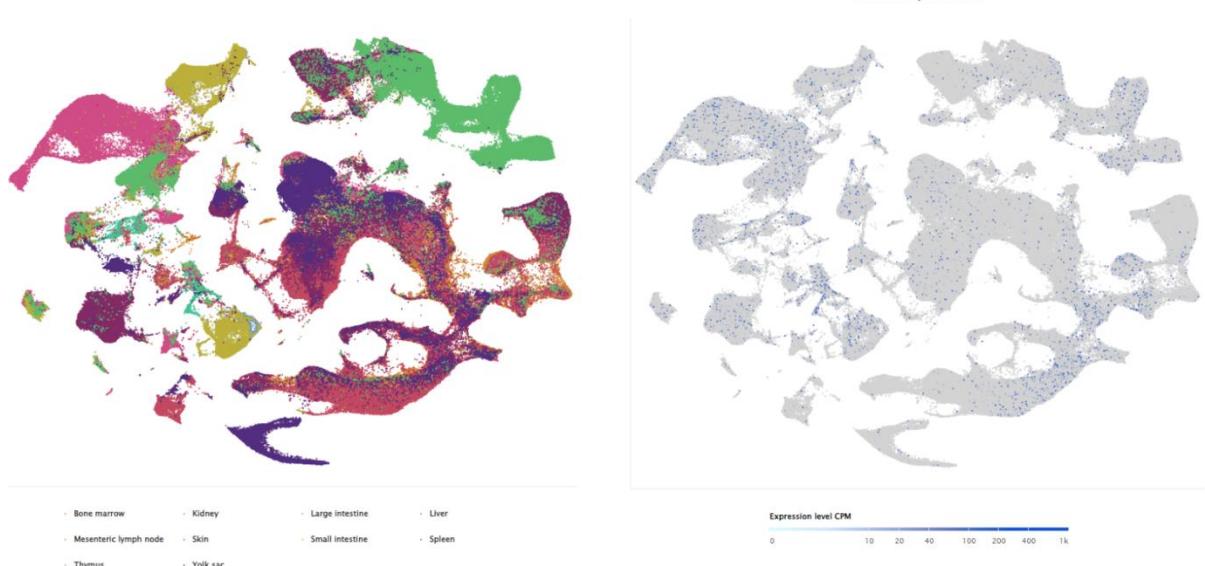
RNA-Seq CAGE (Cap Analysis of Gene Expression) analysis of mice tissue in RIKEN FANTOM5 project



A rat RNA-Seq transcriptomic Bodymap across eleven organs and four developmental stages



En Single cell Expression



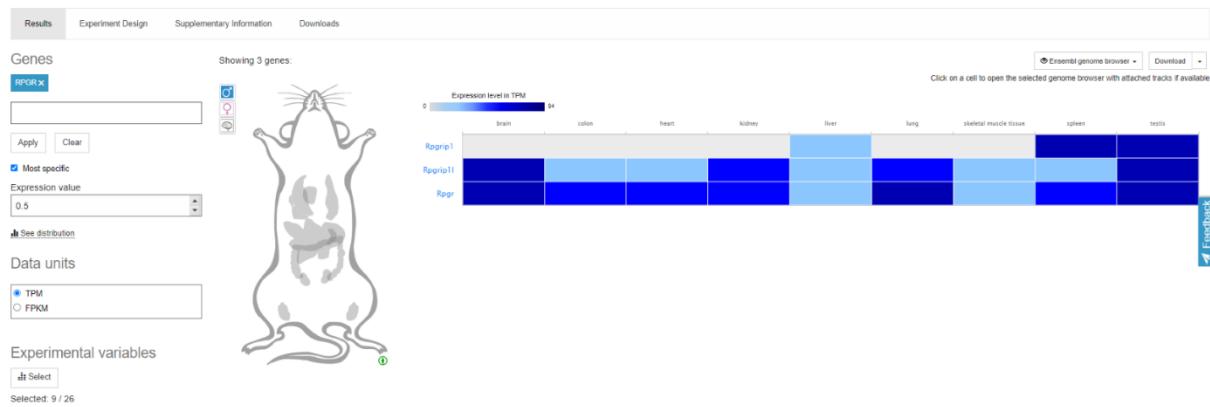
(Suo et al., 2022)

En este estudio en humanos podemos observar que los lugares en donde hay más expresión de este gen son tejidos como fibroblastos, enterocitos, nefronas renales, células dendríticas, células con muchas mitocondrias. Sin embargo, no se reporta específicamente en células de retina ni en testículos. Sin embargo, como en los tejidos previamente mencionados también hay presencia de cilios, se vuelve interesante considerar que puede haber una transcripción diferencial en retina y testículos, sin embargo no se encuentra reportada en estos estudios.

RPGR (Retinitis pigmentosa GTPase regulator)

Strand-specific RNA-seq of nine mouse tissues

RNA-Seq mRNA baseline
Organism: *Mus musculus*

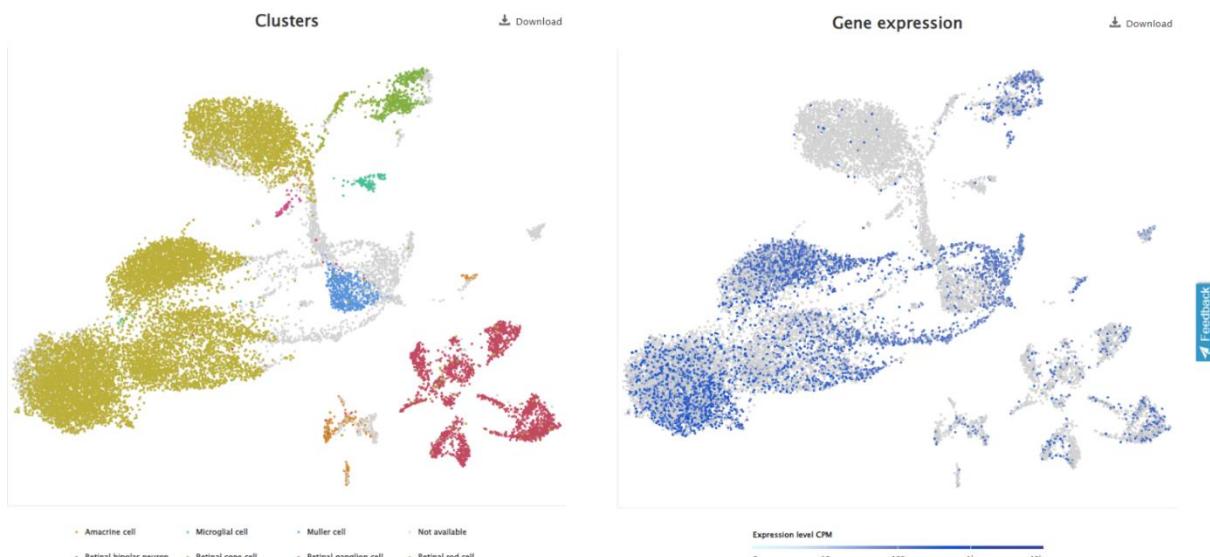


A rat RNA-Seq transcriptomic Bodymap across eleven organs and four developmental stages

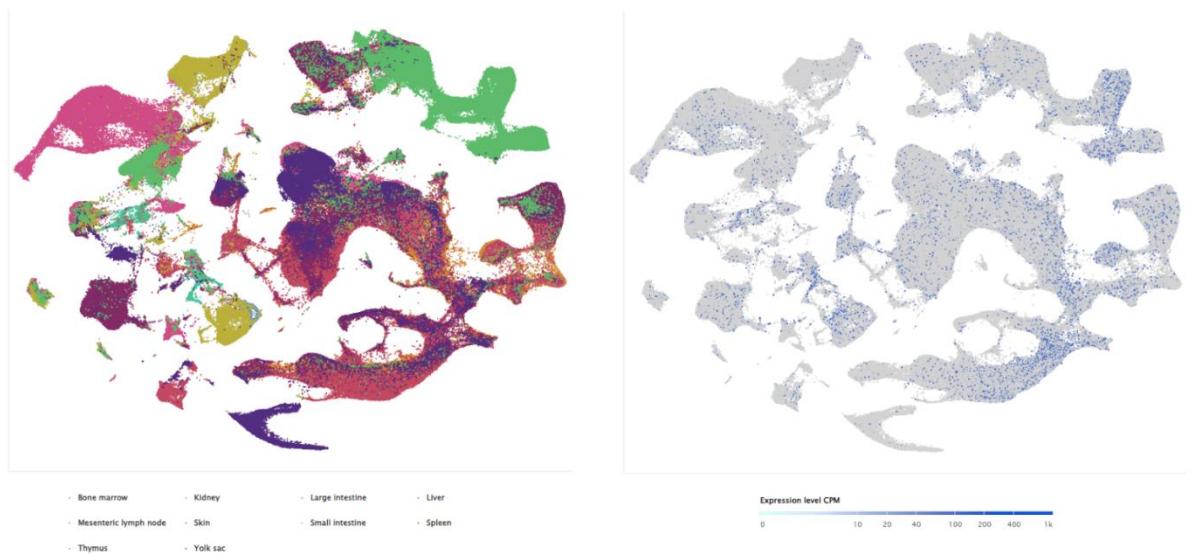
RNA-Seq mRNA baseline
Organism: *Rattus norvegicus*
Publication: Yu Y, Fuscoe JC, Zhao C, Guo C, Jia M et al. (2014) *A rat RNA-Seq transcriptomic BodyMap across 11 organs and 4 developmental stages*.



En Single cell Expression



(Lukowski et al., 2019)



(Suo et al., 2022)

Se observar que los lugares en donde hay más expresión de este gen son tejidos como fibroblastos, enterocitos, nefronas renales, células dendríticas, timocitos. Se reporta específicamente en células de retina, pero no en testículos.

NPHP1 (nefrocistina 1)

RNA-Seq CAGE (Cap Analysis of Gene Expression) analysis of mice tissue in RIKEN FANTOM5 project

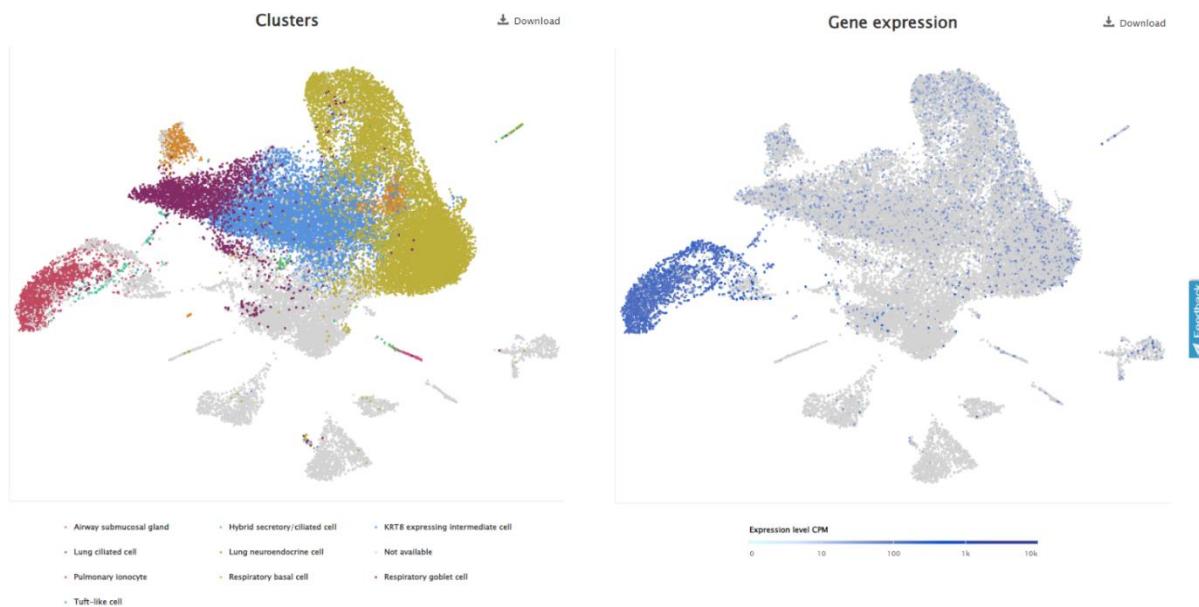
RNA-Seq mRNA baseline

Organism: *Mus musculus*

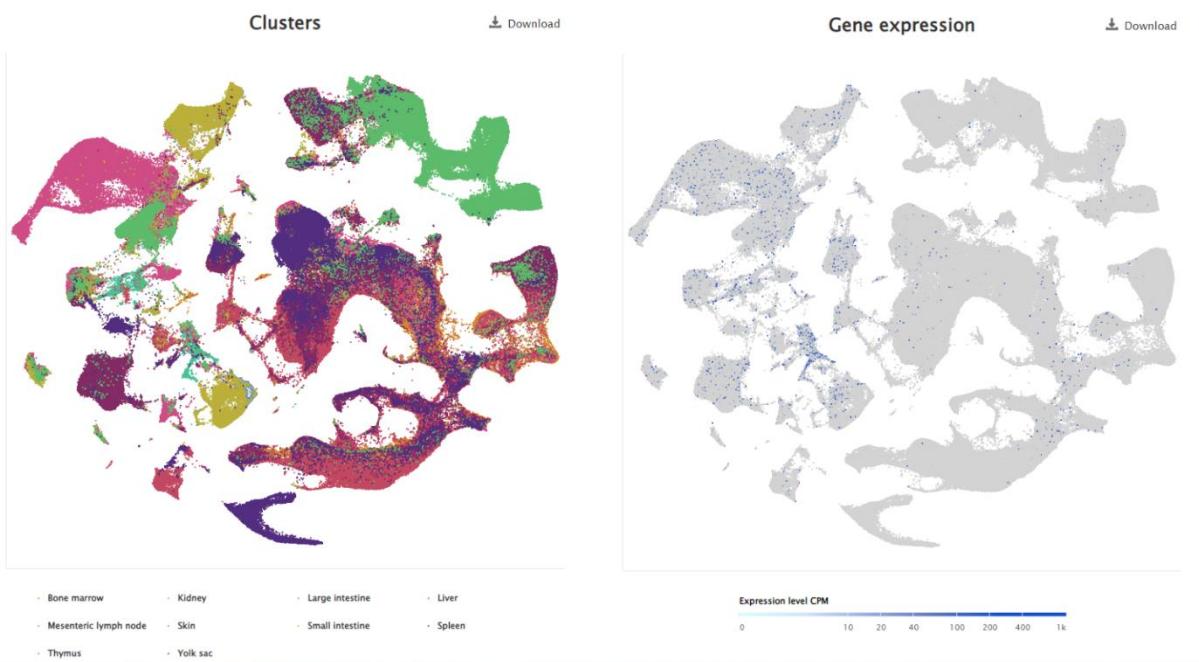
Raw Data Provider: The FANTOM5 project



En Single cell Expression



(Goldfarbmuren et al., 2020)



(Suo et al., 2022)

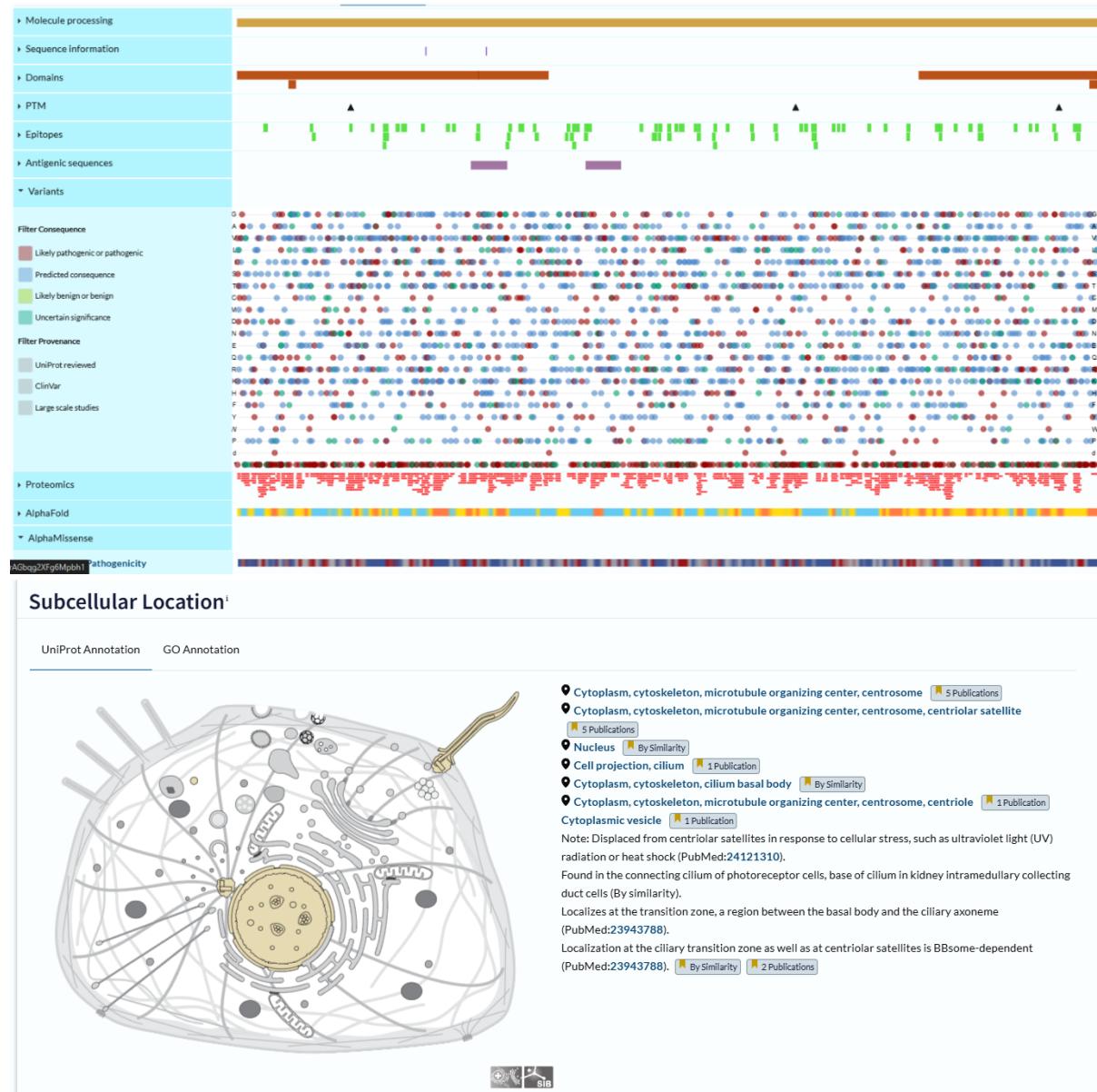
Se evidencia una alta expresión en las células ciliadas de los pulmones, nefronas y en algunas células del hígado. Sin embargo, no se encuentra mucha información sobre la expresión de este gen en retina o en testículos

Uniprot

- Centrosomal protein 290 (CEP290)

Participa en las etapas iniciales y finales de la formación de cilios, regulando la transición de vesículas y el reclutamiento de proteínas esenciales como RAB8A y PCM1 en los centrosomas. Además, contribuye a la correcta localización de proteínas en los

fotorreceptores retinianos y al transporte ciliar. En la zona de transición ciliar, forma parte de un complejo que asegura la composición de la membrana ciliar y regula la entrada del complejo BBSome a los cilios, lo que es clave para la ciliogénesis en tejidos específicos. También activa la transcripción mediada por ATF4.



- Proteína transportadora intraflagelar 140

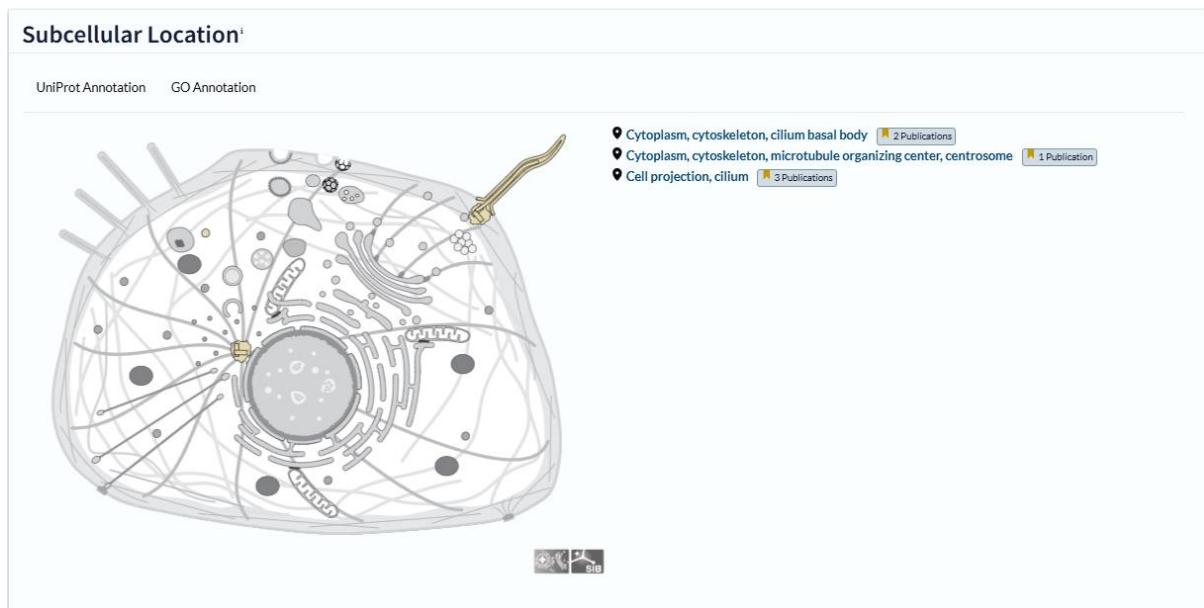
Es un componente del complejo IFT-A, esencial para el transporte retrógrado en cilios y la entrada de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) en estos.

Desempeña un papel fundamental en el desarrollo y funcionamiento adecuado de las células ciliadas mediante su rol en la ciliogénesis y/o mantenimiento del cilio.

Es necesario para el desarrollo y mantenimiento de los segmentos externos de las células fotorreceptoras de bastones y conos, y para la entrega de opsina a estos segmentos (Por similitud)

Requerida para el mantenimiento y la formación de cilios. Esta proteína está asociada a patologías como retinitis pigmentosa y síndrome de Bardet-Biedl. De acuerdo con el heatmap de patogenicidad, este cuenta con varias zonas donde hay una probabilidad alta de presentarse una mutación missense y generar patologías importantes:

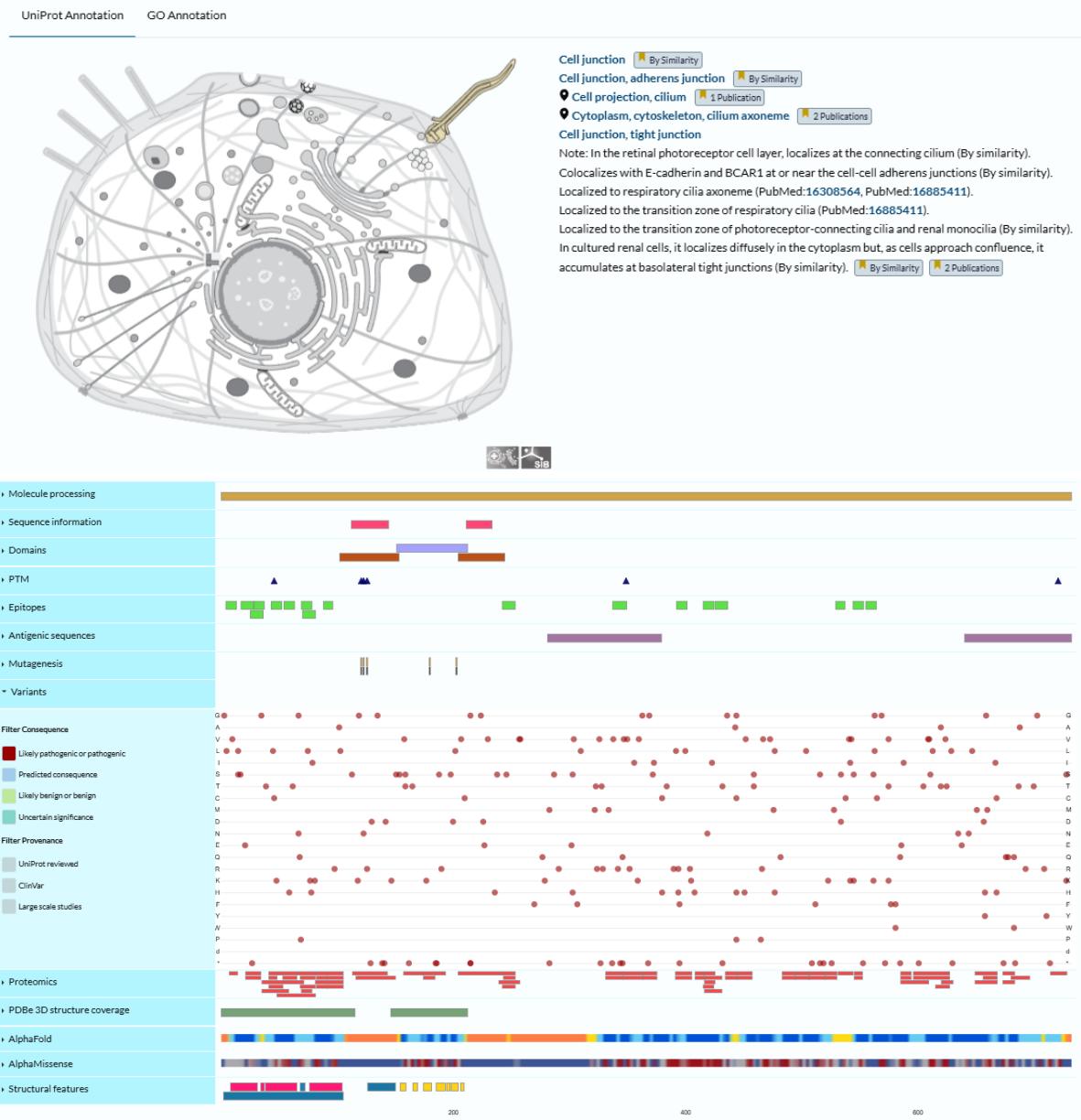




- Nefocistina 1 (NPHP1)

Junto con BCAR1, podría participar en el control de la polaridad de células epiteliales. Con NPHP4 y RPGRIP1L/NPHP8, contribuye a la organización de las uniones apicales en células renales, aunque no parece ser estrictamente necesario para la ciliogénesis. Ayuda en el reclutamiento de PTK2B/PYK2 en adhesiones de la matriz celular, activando su fosforilación y señalización. Podría regular el transporte intraflagelar (IFT) durante la formación de cilios y es necesario para el desarrollo normal de la retina. En los cilios fotorreceptores, influye en el movimiento de proteínas IFT como IFT88 y WDR19, y también participa en la espermatogénesis.

Subcellular Location¹

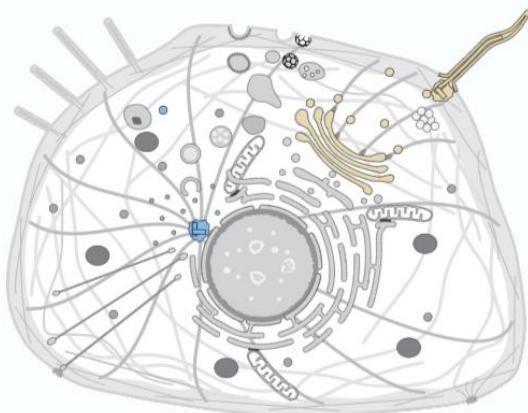


- Regulador GTPasa de la retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X

Podría actuar como un factor liberador de nucleótidos de guanina y participar en la ciliogénesis regulando los filamentos de actina y la contractilidad celular. Es importante para la integridad de los fotorreceptores y puede desempeñar un papel clave en la espermatogénesis y el transporte intraflagelar. También podría estar involucrado en la organización de microtúbulos y en la regulación del transporte en cilios primarios.

Subcellular Location¹

UniProt Annotation GO Annotation



📍 Cytoplasm, cytoskeleton, flagellum axoneme [By Similarity](#)

📍 Golgi apparatus [1 Publication](#)

📍 Cell projection, cilium [By Similarity](#)

Note: In the retinal photoreceptor cell layer, localizes at the connecting cilium (By similarity).

Colocalizes with WHRN in the photoreceptor connecting cilium (By similarity).

Colocalizes with CEP290 in the photoreceptor connecting cilium (By similarity).

Colocalizes with RPRGRIP1 in the photoreceptor connecting cilium (By similarity). [By Similarity](#)

Isoform 6

📍 Cytoplasm, cytoskeleton, microtubule organizing center, centrosome

📍 Cytoplasm, cytoskeleton, cilium basal body

📍 Cytoplasm, cytoskeleton, cilium axoneme



Se reporta que afectaciones en este pueden dar origen a una distrofia retiniana ligada al cromosoma X, que forma parte de las retinopatías pigmentarias. La retinitis pigmentosa se caracteriza por depósitos de pigmento en la retina visibles en el fondo de ojo y la pérdida primaria de células fotorreceptoras de bastones, seguida de la pérdida secundaria de conos. Los pacientes presentan ceguera nocturna y pérdida del campo visual en la zona media periférica. Con el tiempo, pierden el campo visual periférico y, eventualmente, la visión central. En RP3, los hombres afectados presentan un fenotipo grave, mientras que las mujeres portadoras muestran un rango amplio de síntomas, desde asintomáticas hasta retinitis pigmentosa severa. Las mujeres heterocigotas pueden presentar una degeneración coroideorretiniana única, caracterizada por la ausencia de defectos visuales y una apariencia brillante y dorada alrededor de la mácula, conocida como reflejo retiniano tipo tapetal.

De acuerdo con el visor de variantes, una buena cantidad de sus variantes son de interés clínico. En su mayoría, representan el hallazgo de retinitis pigmentosa, distrofia retinal y disquinesia

ciliar

primaria.



InterPro

- Proteína transportadora intraflagelar 172

Superfamilias homólogas

R IPR001680 WD40 repeat ★

InterPro entry ⓘ

Overview

Proteins 883k

Domain Architectures 19k

Short name	WD40_rpt
Overlapping homologous superfamilies	H WD40/YVTN repeat-like-containing domain superfamily (IPR015943) H WD40-repeat-containing domain superfamily (IPR036322)

Estas repeticiones funcionan como plataformas de ensamblaje de complejos proteicos como, por ejemplo, los complejos de proteínas G.

- Repetición tetratricopeptídica de la proteína 21A

F IPR040364 Tetratricopeptide repeat protein 21A/21B

InterPro entry ⓘ

Short name

TTC21A/TTC21B

Involucrado en el transporte ciliar, ensamblaje y regula el tráfico de este.

- Regulador GTPasa de la retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X

F IPR051709 **Ubiquitin ligases and GTPase regulators**
InterPro entry 

Esta familia de ubiquitinas ligasas, como los reguladores GTPasa están involucrados en la ciliogénesis, mantenimiento ciliar, organización microtubular, integridad de los fotoreceptores y también está involucrada en la espermatogénesis.

- Proteína 7 asociada a la espermatogénesis

Q9P0W8 **Spermatogenesis-associated protein 7**
UniProtKB/Swiss-Prot protein 

Overview	Short name	SPAT7_HUMAN
Entries 1	Length	599 amino acids
AlphaFold 1	Species	Homo sapiens (Human)
Sequence	Proteome	UP000005640
Similar Proteins 1k	Gene	SPATA7

Involucrado en el mantenimiento de conos y bastones en la retina, previene la degradación de los fotoreceptores. Fue identificado por primera vez en los espermatoцитos humanos.

- Nefrocistina 1

D IPR030642 **Nephrocystin-1, SH3 domain**
InterPro entry 

Regula la adhesión celular y la organización del citoesqueleto. Tiene un rol en el transporte intraflagelar de los fotoreceptores y en los últimos pasos de la morfogénesis de los espermatozoides en ratones.

En general, estas proteínas contienen repeticiones, motivos o pertenecen a familias de proteínas de complejos proteicos que regular la ciliogénesis, su transporte y su mantenimiento. Se ha logrado encontrar que están involucradas tanto en retinitis pigmentosa, como en algún paso de la espermatogénesis. Sin embargo, no se encontró información que relacione directamente su efecto en ambos casos (retinitis pigmentosa y espermatogénesis).

PDBe

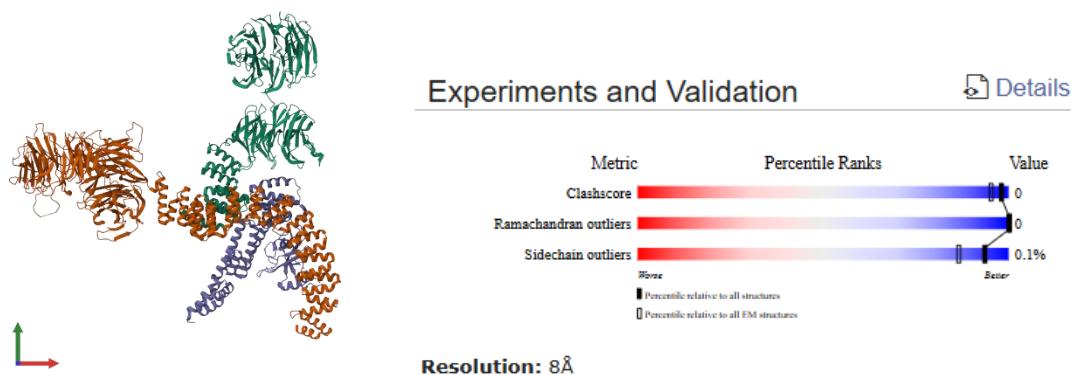
CEP290 (Centrosomal Protein 290)

The screenshot shows the PDBe search interface. At the top, there is a search bar with "Gene name : CEP290" and an "Advanced search" button. Below the search bar is a navigation menu with tabs: "Entries" (which is highlighted in green), "Macromolecules", "Compounds", and "Protein families". A yellow banner at the bottom of the menu area says "No Entries Found!".

Para el gen CEP290 no fue posible encontrar información de entradas, macromoléculas, compuestos o familias de proteínas.

IFT140 (Intraflagellar transport 140)

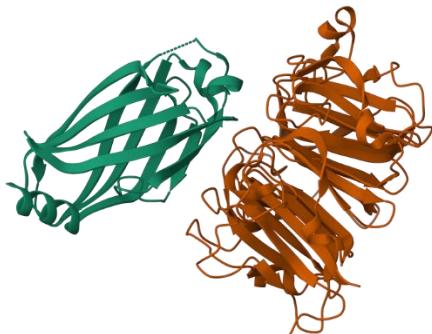
PDBe > 8bbf



En general, los scores obtenidos son bastante buenos, especialmente en los scores de Ramachandran y Sidechain. Los Ramachandran outliers miden si hay torsiones estrechas inusuales en los ángulos de la cadena y los Sidechain scores dan cuenta de los rotámeros no comunes no presentes en la estructura. En general, estos valores son bajos, indicando una baja o nula presencia de estas estructuras inusuales.

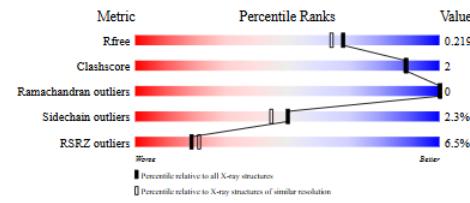
RPGR (Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator)

PDBe > 4jhp



Experiments and Validation

[Details](#)



X-ray source: SLS BEAMLINE X10SA

Spacegroup: C2

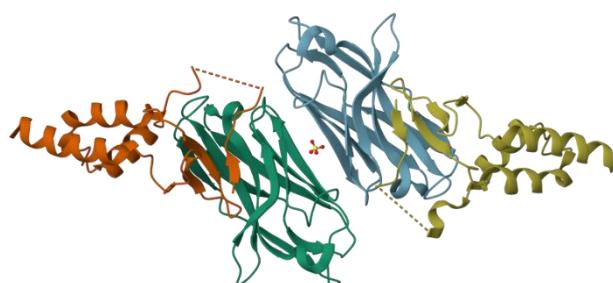
Unit cell: a: 133,83 Å b: 58,78 Å c: 92,11 Å
α: 90° β: 123,32° γ: 90°

R-values: R 0,201 R work 0,2 R free 0,221

A diferencia de la anterior estructura, esta tiene una menor calidad. Por ejemplo, el score Rfree (qué tan precisos son los datos experimentales contrastados con las coordenadas atómicas) tiende a ser un poco alto, pero no implica que sea una estructura errónea. El Clashscore y el Ramachandran siguen teniendo un score bajo, lo cual es positivo, ya que no hay presencia de rotaciones inusuales en la cadena. Ahora bien, el porcentaje de Sidechain outliers y RSRZ outliers es un poco alta, implicando que hay rotámeros inusuales en la estructura (Sidechain) y la convergencia entre el modelo atómico y los datos espaciales reales tienden a ser bastante grande.

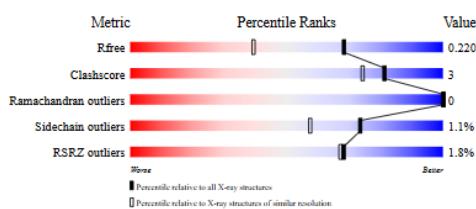
NPHP1 (nefrocistina 1)

PDBe > 7o06



Experiments and Validation

[Details](#)



X-ray source: DIAMOND BEAMLINE I04

Spacegroup: P2₁

Unit cell: a: 50,852 Å b: 70,734 Å c: 61,969 Å
α: 90° β: 90,09° γ: 90°

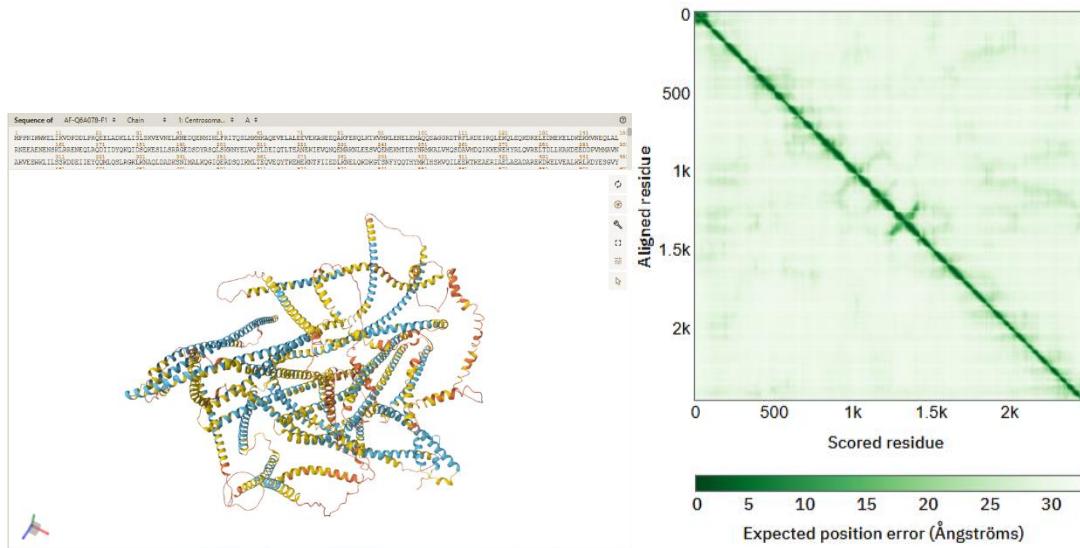
R-values: R 0,182 R work 0,18 R free 0,211

En este caso, la estructura tiene una buena resolución si se compara los percentiles relativos a todas las estructuras halladas por medio de rayos X, con los percentiles relativos a las estructuras halladas por medio de rayos X de la misma resolución. En este

caso, la estructura tiene un buen ajuste entre las coordenadas atómicas del modelo y los datos experimentales, la cantidad de outliers, en general, están en un percentil bastante bajo y la convergencia entre el modelo atómico y los datos especiales tienen bastante concordancia.

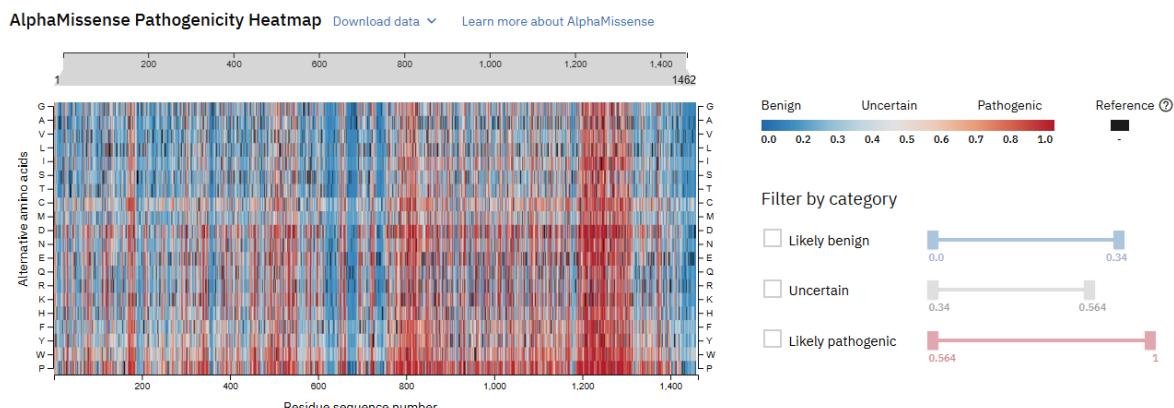
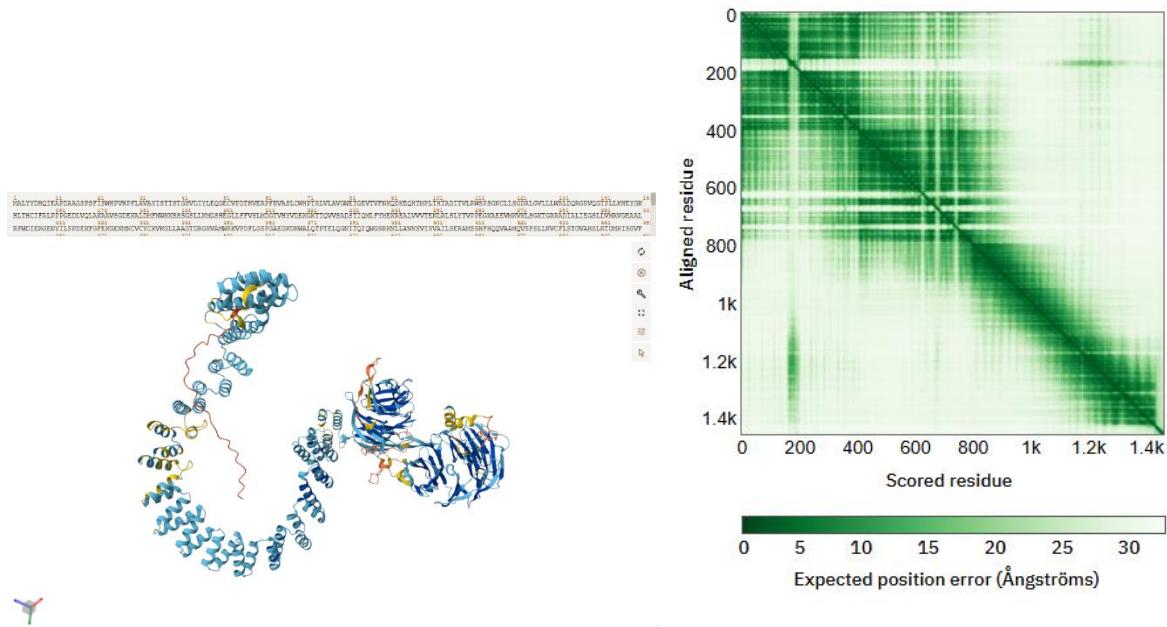
AlphaFold

- CEP290 (Centrosomal Protein 290)

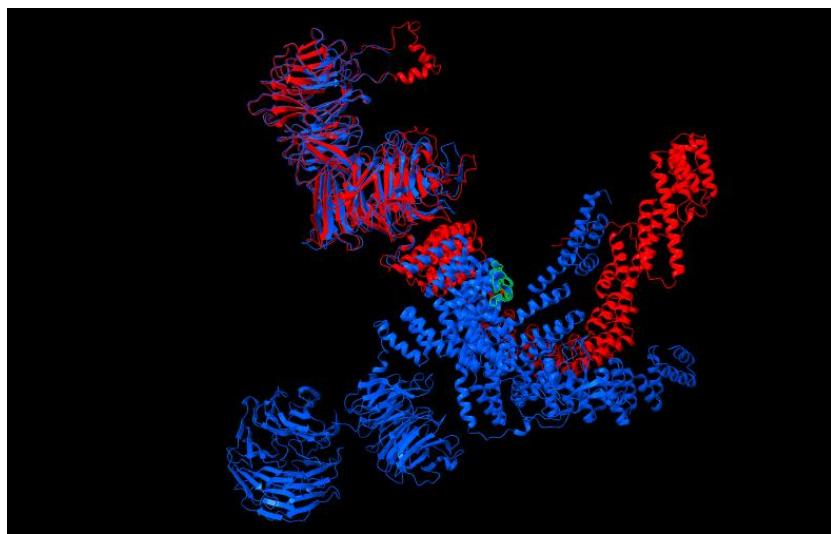


En el caso de esta proteína, observamos que su estructura predicha mediante AlphaFold no tiene una alta calidad, lo cual se refleja en el gráfico PAE. Como podemos ver, el puntaje obtenido para cada residuo en relación con otros residuos (excepto consigo mismo) es muy bajo. Además, para esta proteína no se dispone de información proporcionada por AlphaMissense. Además, no se logra hacer una comparación entre el modelo generado con AlphaFold y el modelo hallado mediante rayos X, ya que no se encontró la estructura real de la proteína en las bases de datos.

- IFT140 (Intraflagellar transport 140)

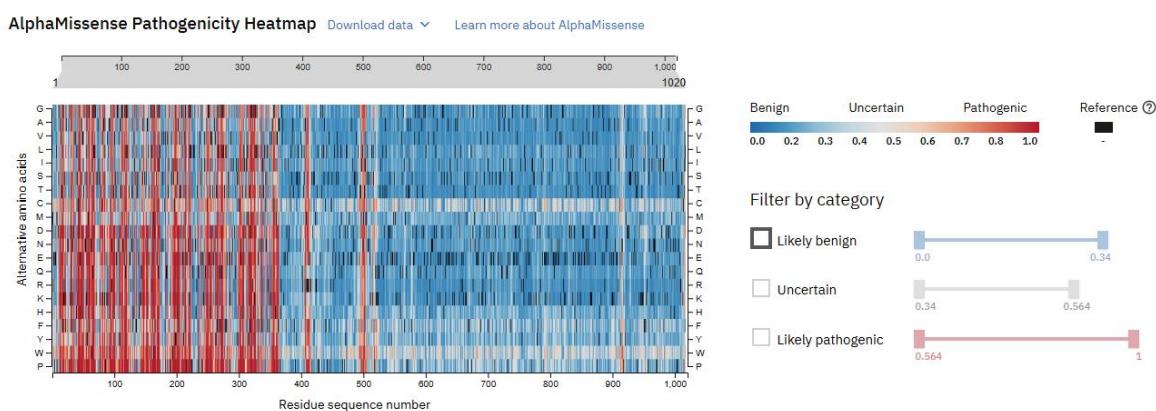
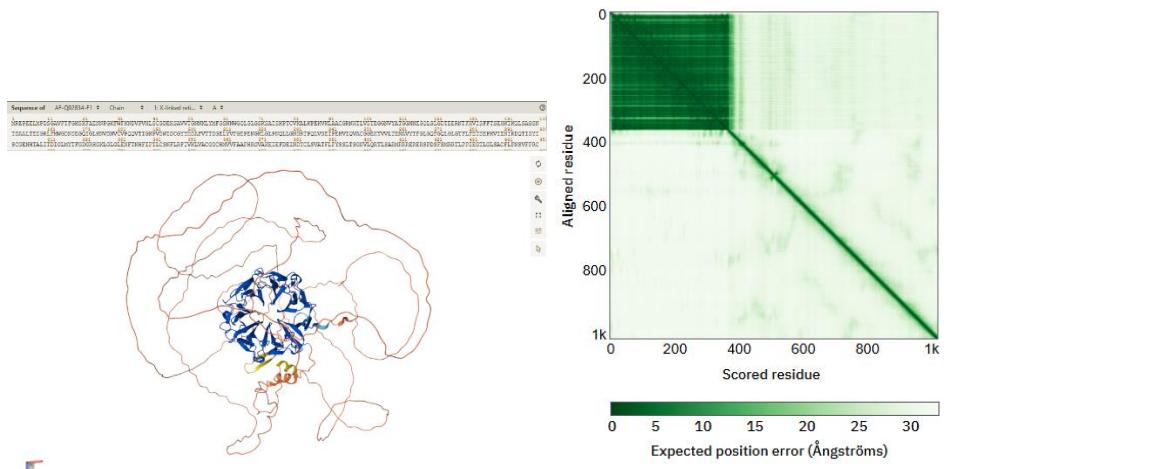


Para esta proteína, podemos observar que la mayoría de los residuos presenta un puntaje relativamente alto en relación con los demás, como se refleja en el gráfico PAE y en la representación tridimensional a color proporcionada por AlphaFold. Además, AlphaFold reporta posibles variantes patogénicas, las cuales aparecen agrupadas en clústeres bien diferenciados que podrían estar relacionados con dichas variantes. En este caso, se destacan varios clústeres, en particular entre los residuos 1,300 y 1,400, así como alrededor del residuo 800, entre otros. **Lo anterior se puede observar en la siguiente comparación entre el modelo predicho (AlphaFold) en color rojo y el modelo real (estructura encontrada mediante rayos X) en color azul.**

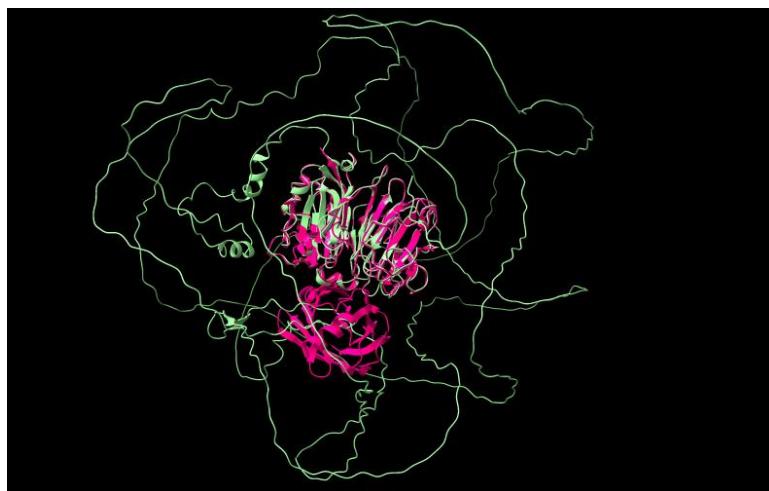


En general, se puede apreciar un buen match entre la proteína predicha y la real entre los residuos 1 y alrededor del 800. Sin embargo, existe una buena parte de la proteína, más allá del residuo 900 donde Alphafold no predice completamente la estructura.

- RPGR (Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator)

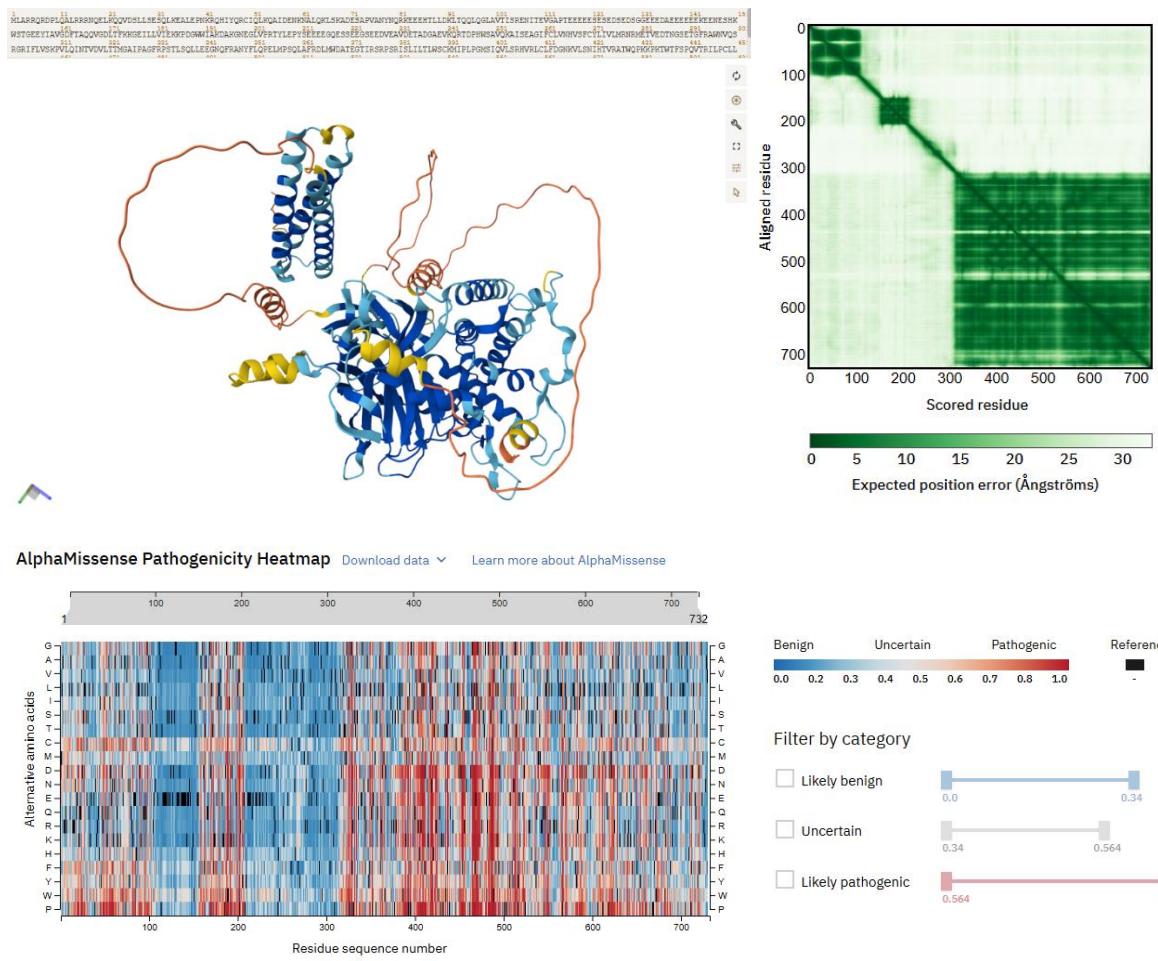


En esta proteína, el primer segmento de la predicción estructural muestra una alta calidad, resaltada en color azul en la representación 3D, lo que indica una estructura confiable en esa región. Esto también se confirma en el gráfico PAE, que muestra puntajes bajos en los primeros residuos de la proteína, señalando alta precisión en la predicción. Sin embargo, después de esta sección estructural bien definida, tanto la representación estructural como el gráfico PAE muestran una disminución en la exactitud de la predicción tridimensional. Esto podría deberse a la falta de lecturas suficientes para esa región o a la presencia de una región intrínsecamente desordenada. AlphaMissense respalda esto al indicar que las variantes probablemente patogénicas se encuentran principalmente en los primeros residuos y disminuyen su patogenicidad a medida que avanzamos hacia la región con predicciones de menor calidad. **Este mismo fenómeno se puede ver en la siguiente comparación entre la estructura predicha con AlphaFold (verde) y la estructura hallada mediante rayos X (fucsia).**



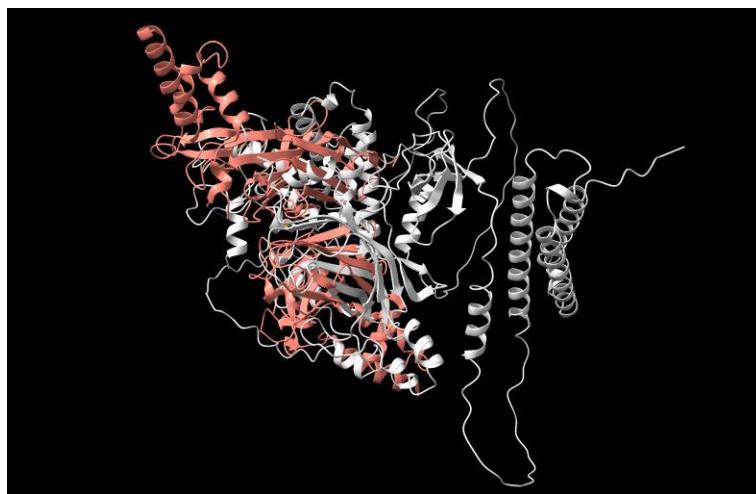
En este caso, AlphaFold logró predecir muy acertadamente la primera subunidad de la proteína. Sin embargo, la segunda subunidad no la tomó como tal, sino que continuó la estructura de la primera subunidad que es representada por la cadena suelta que se encuentra rodeando la proteína. Es posible que la versión de AlphaFold usada para la predicción no esté entrenada para dímeros.

- NPHP1 (nefrocistina 1)

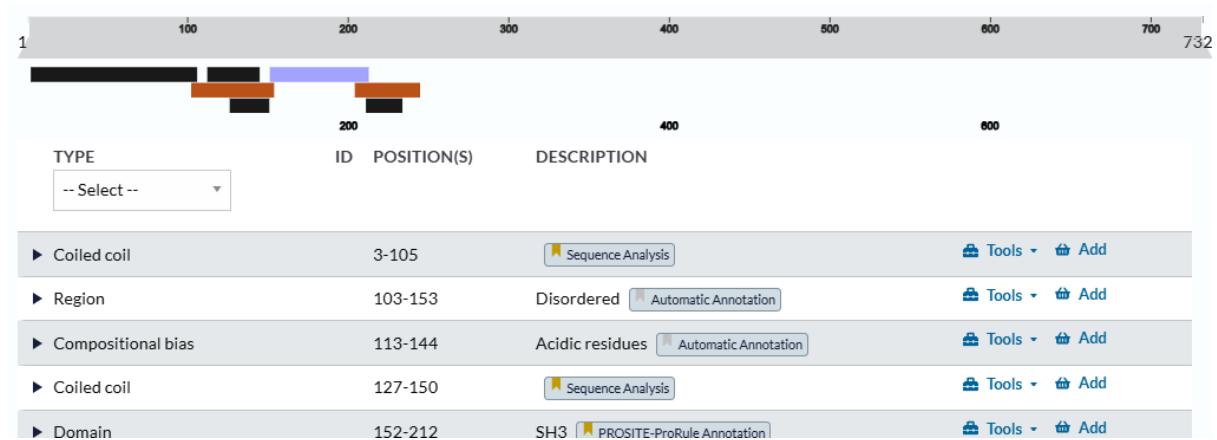


En este caso, observamos algo similar a lo evidenciado en la proteína RPGR. En los datos estructurales, se pueden identificar lecturas con alta calidad en su predicción, destacadas en color azul, las cuales están respaldadas por el gráfico PAE que muestra un puntaje bajo. Esto indica que la secuencia está bien predicha en su estructura. También se encuentran regiones donde la predicción es deficiente, señaladas en rojo o con puntajes muy altos en el gráfico. Estas zonas parecen correlacionarse con el análisis de AlphaMissense sobre patogenicidad, ya que las regiones con mejor definición estructural son las que tienen mayor probabilidad de albergar variantes patogénicas.

Para ambas proteínas, las regiones con bajo puntaje podrían representar áreas intrínsecamente desordenadas. Esto sugiere que el impacto de las mutaciones en estos lugares tiende a ser menor, ya que estos residuos de aminoácidos podrían estar más relacionados con la flexibilidad de la proteína que con un núcleo activo o una parte esencial para su funcionamiento. **Estas regiones con bajo puntaje se pueden observar en la siguiente imagen donde la cadena rosada es la cadena hallada usando rayos X y la cadena blanca es la predicha usando AlphaFold.**



Existen zonas de alto puntaje entre los residuos 106 y 116 aproximadamente. Además, en la estructura predicha, AlphaFold no tiene un buen alineamiento en los primeros residuos que es donde se encuentran los principales dominios de la proteína como se observa a continuación:



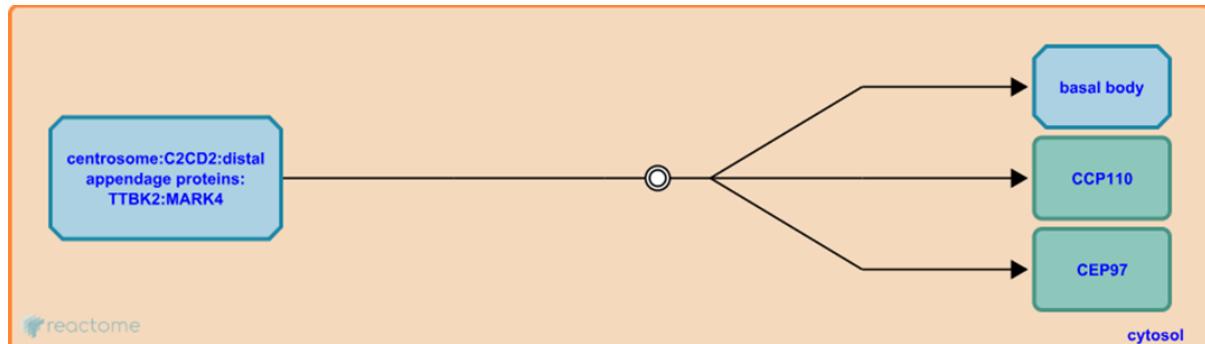
Reactome

CEP290 (Centrosomal Protein 290)

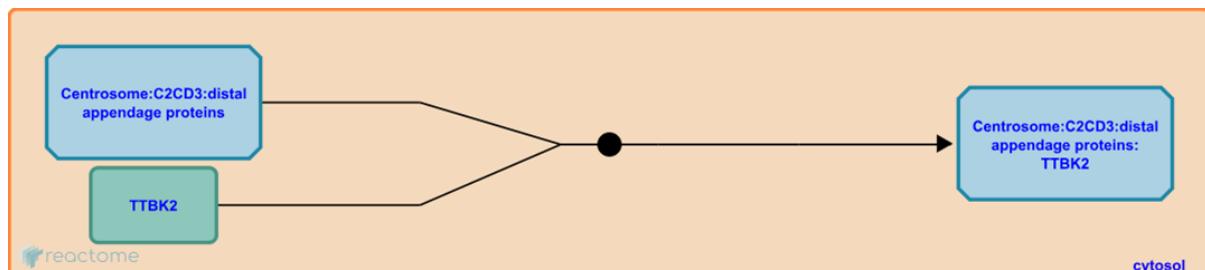
Protein (3 results from a total of 3)

● CEP290	Identifier: R-HSA-6806291 Compartment: extracellular region	Species: Homo sapiens Primary external reference: UniProt: CEP290: O15078
● CEP290	Identifier: R-HSA-6799524 Compartment: specific granule lumen	Species: Homo sapiens Primary external reference: UniProt: CEP290: O15078
● CEP290	Identifier: R-HSA-380275 Compartment: cytosol	Species: Homo sapiens Primary external reference: UniProt: CEP290: O15078

Se encontraron dos reacciones que se generan en el citosol de las células. Estas se presentan durante el ensamblaje del cilio, específicamente en el anclaje del cuerpo basal a la membrana plasmática. La primera reacción que describen es una de disociación en la que CP110 y CEP97 se disocian del centríolo.



El otro proceso del ensamblaje del cilio primario es el anclaje del cuerpo basal a la membrana plasmática. En este proceso las proteínas del apéndice distal reclutan TTBK2, que se encarga de retirar a CCP110 del centríolo para que se pueda formar un cilio. TTBK2 también recluta proteínas de transporte intraflagelar (IFT) lo cual contribuye a la extensión del axonema ciliar. Las mutaciones en TTBK2 interrumpen la ciliogénesis y están asociadas con el desarrollo de la ataxia espinocerebelosa (enfermedades neurológicas hereditarias).



IFT140 (Intraflagellar transport 140)

Protein (2 results from a total of 2)

• IFT140

Identifier: R-HSA-5625345
Compartment: ciliary tip

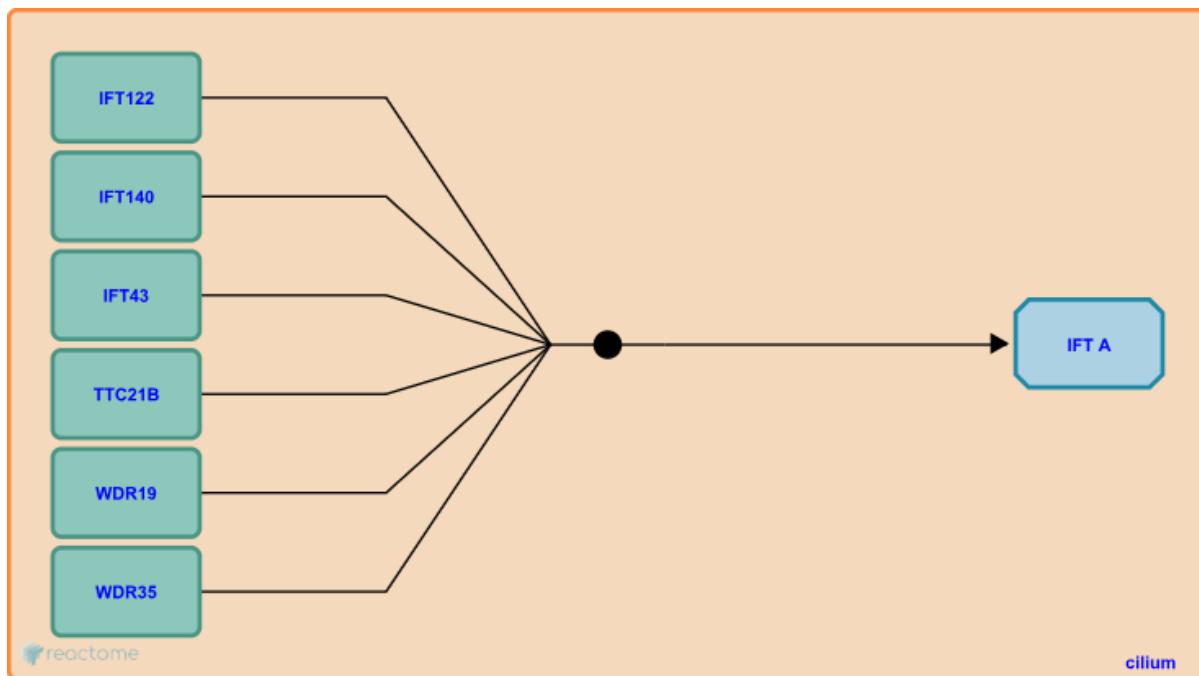
Species: Homo sapiens
Primary external reference: UniProt: [IFT140: Q96RY7](#)

• IFT140

Identifier: R-HSA-5610382
Compartment: cilium

Species: Homo sapiens
Primary external reference: UniProt: [IFT140: Q96RY7](#)

Reportan que la proteína se encuentra en el cilio en la punta de este.



Se encontró una reacción de ensamblaje del complejo IFT A en el cual se encuentra la proteína IFT140. Esta proteína hace parte de las 6 proteínas que conforman el complejo (WDR19/IFT144, IFT140, IFT122, TTC21B/IFT139, WDR35/IFT121 e IFT43) e interacciona con TULP3. Este complejo IFTA se encarga de reclutar al complejo IFTB y proteínas motoras y de carga ciliar. Desafortunadamente, se desconocen los detalles de las interacciones proteína-proteína dentro del complejo, así como el proceso de ensamblaje dentro de la célula humana.

RPGR (Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator)

Protein (1 results from a total of 1)

● RPGRIP1L

Identifier: R-HSA-5610418

Compartment: cytosol

Species: Homo sapiens

Primary external reference: UniProt: [RPGRIP1L: Q68CZ1](#)

Reaction (1 results from a total of 1)

► RAB8A,10,13,14 exchange GDP for GTP

Identifier: R-HSA-2255343

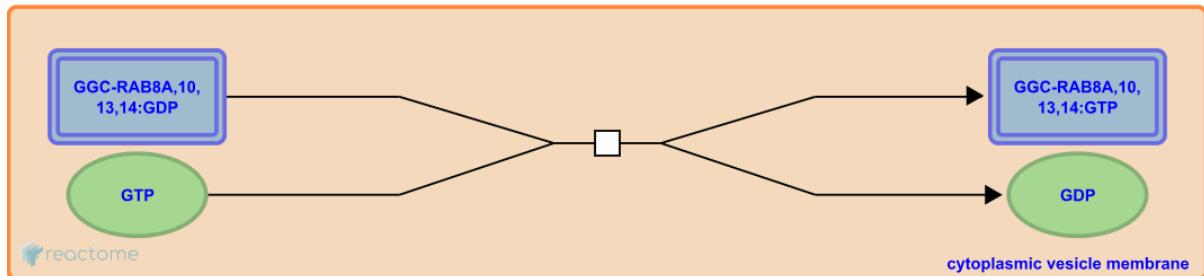
Species: Homo sapiens

Compartment: cytoplasmic vesicle membrane

RAB8A/10/13/14 release GDP and bind GTP to yield the active complex. Guanine nucleotide exchange factors (GEFs) stimulate the reaction. GTPase-activating proteins (GAPs) oppose the reaction by stimulating... [Read more](#)

Para el gen RPGR no se encontraron resultados específicos. Se encontró resultados para la proteína RPGRIP1L (también conocida como: FTM, NPHP8) que se encuentra en cuerpo basal ciliar, en el citosol de las células. Esta proteína hace parte del complejo NPHP y hace parte de los reguladores del cuerpo basal ciliar. Por otra parte, la reacción que describe es la "RAB8A,10,13,14 intercambian GDP por GTP" en donde se da la

transición que se da en membrana de la vesícula citoplasmática. En esta RAB8A/10/13/14 liberan GDP y unen GTP para dar generar un complejo activo. En la literatura de referencia, presentan el artículo "Interaction of retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR) with RAB8A GTPase: implications for cilia dysfunction and photoreceptor degeneration" por Peranen y otros en 2010.

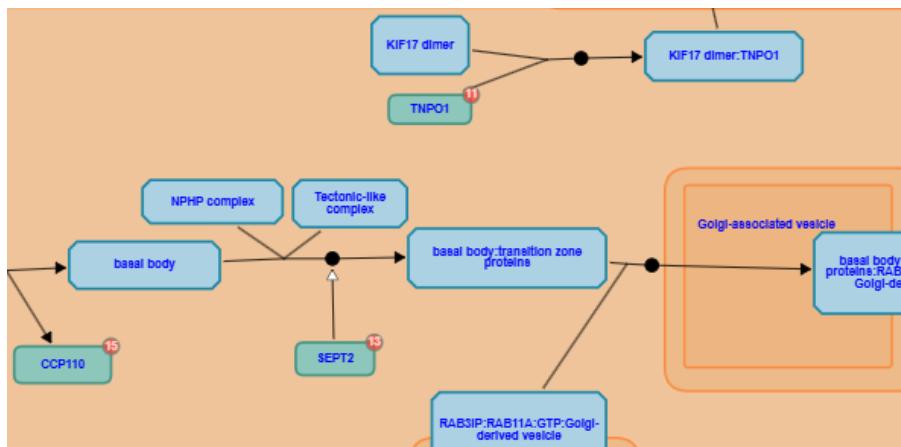


NPHP1 (nefrocistina 1)

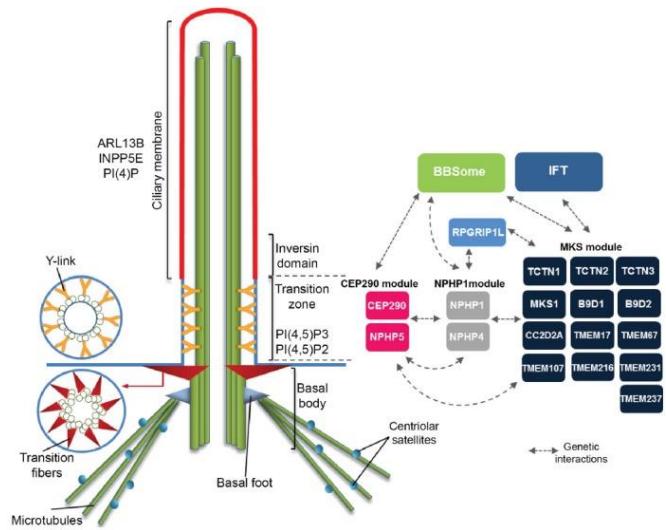
● NPHP1 [cytosol]

Stable Identifier	R-HSA-5626654
Type	Protein [EntityWithAccessionedSequence]
Species	Homo sapiens
Compartment	cytosol
Synonyms	NPH1

Se reporta que esta proteína se encuentra en el citosol.



La proteína NPHP1 forma parte del complejo NPHP, el cual es la zona de transición, en la base del cilio, entre el interior y el exterior del cilio.

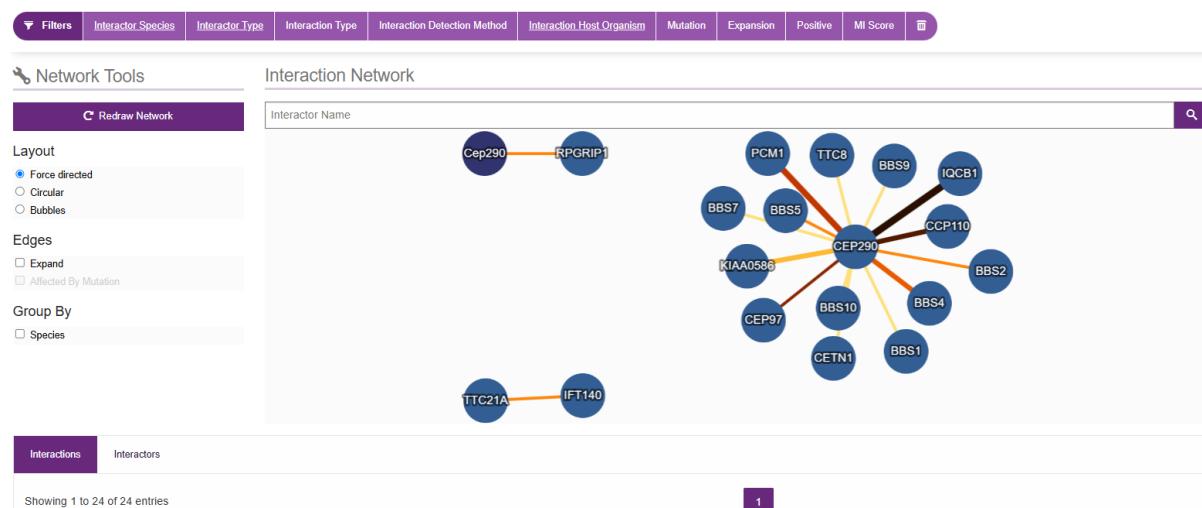


Esta zona de transición es importante para el ensamblaje del cilio (compartimentalización) y la regulación, y flujo de señales entre el exterior y el interior del cilio. También, ayuda a regular la composición proteica del compartimento ciliar (Gonçalves et al., 2017).

IntAct

Buscando las proteínas CEP290, IFT140, RPGR y NPHP1 y filtrando por humanos, interacciones entre proteínas y la interacción con el organismo como “RPE retinal pigment epithelium cell14”, “TERT-RPE1 retinal pigmented epithelial cell”, “mus musculus retina” y “Human sperm” Los resultados fueron los siguientes:

Search for CEP290 IFT140 RPGR NPHP1



En este caso, después de realizar una búsqueda grupal, hicimos una búsqueda individual para cada una de las proteínas; sin embargo, no obtuvimos más resultados que los obtenidos en la búsqueda grupal.

También se identificaron diferentes modelos animales, pero las relaciones entre estos no proporcionaron más información de la que ya teníamos para los humanos.

Con la información obtenida, ahora podemos confirmar que las proteínas CEP290 y RPGR están relacionadas e interactúan entre sí. Además, podemos concluir que la proteína CEP290 interactúa con múltiples proteínas BBS, lo cual sugiere que está involucrada directamente en el complejo conocido como BBSome.

Referencias

- Adams, N. A., Awadein, A., & Toma, H. S. (2007). The retinal ciliopathies. *Ophthalmic genetics*, 28(3), 113-125.
- 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
- Ducloyer, J.-B., Meur, G. L., Cronin, T., Adjali, O., & Weber, M. (2020). La thérapie génique des rétinites pigmentaires héréditaires. *médecine/sciences*, 36(6-7), Article 6-7. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020095>
- Goldfarbmuren, K. C., Jackson, N. D., Sajuthi, S. P., Dyjack, N., Li, K. S., Rios, C. L., ... & Seibold, M. A. (2020). Dissecting the cellular specificity of smoking effects and reconstructing lineages in the human airway epithelium. *Nature communications*, 11(1), 2485.
- Gonçalves, J., Gonçalves, J., & Pelletier, L. (2017). The Ciliary Transition Zone: Finding the Pieces and Assembling the Gate. *Molecules and Cells*, 40(4), 243-253. <https://doi.org/10.14348/molcells.2017.0054>
- Huang, et al. (2023). Male infertility may be associated with IFT140-related autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genetics*, Vol. 45. <https://doi.org/10.1080/13816810.2023.2291672>
- Jiang, M., Palicharla, V. R., Miller, D., Hwang, S.-H., Zhu, H., Hixson, P., Mukhopadhyay, S., & Sun, J. (2023). Human IFT-A complex structures provide molecular insights into ciliary transport. *Cell Research*, 33(4), 288-298. <https://doi.org/10.1038/s41422-023-00778-3>
- Kamde, S. P., & Anjankar, A. (s. f.). Retinitis Pigmentosa: Pathogenesis, Diagnostic Findings, and Treatment. *Cureus*, 15(10), e48006. <https://doi.org/10.7759/cureus.48006>

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>

Lukowski, S. W., Lo, C. Y., Sharov, A. A., Nguyen, Q., Fang, L., Hung, S. S., ... & Wong, R. C. (2019). A single-cell transcriptome atlas of the adult human retina. *The EMBO journal*, 38(18), e100811.

Nguyen, X.-T.-A., Moekotte, L., Plomp, A. S., Bergen, A. A., van Genderen, M. M., & Boon, C. J. F. (2023). Retinitis Pigmentosa: Current Clinical Management and Emerging Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/ijms24087481>

Suo, C., Dann, E., Goh, I., Jardine, L., Kleshchevnikov, V., Park, J. E., ... & Teichmann, S. A. (2022). Mapping the developing human immune system across organs. *Science*, 376(6597), eab00510.

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

Zhang, Y., Liu, H., Li, W., Zhang, Z., Zhang, S., Teves, M. E., Stevens, C., Foster, J. A., Campbell, G. E., Windle, J. J., Hess, R. A., Pazour, G. J., & Zhang, Z. (2018). Intraflagellar Transporter Protein 140 (IFT140), a component of IFT-A complex, is Essential for Male Fertility and Spermiogenesis in Mice. *Cytoskeleton (Hoboken, N.J.)*, 75(2), 70-84. <https://doi.org/10.1002/cm.21427>