

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“GENOTIPIFICACIÓN DE TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA RETINA  
EN UN CENTRO DE REFERENCIA DEL NORESTE DE MÉXICO”**

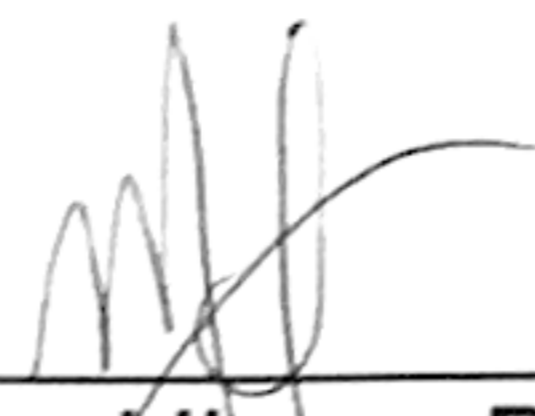
**Por**

**DR. DAVID ASHEL RODRÍGUEZ TORRES  
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

**ENERO, 2024**

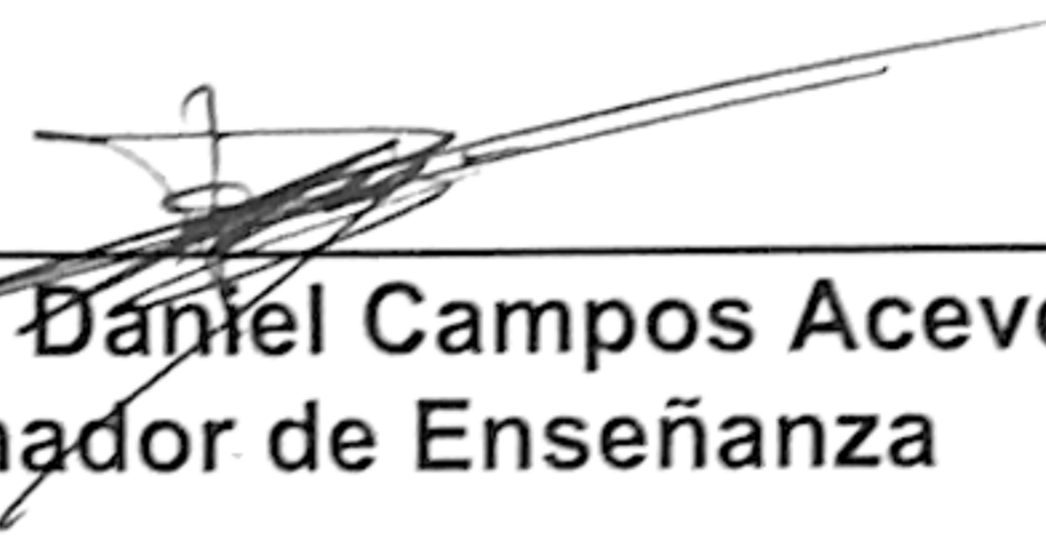
**“GENOTIPIFICACIÓN DE TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA  
RETINA”**

Aprobación de la tesis:



---

**Dra. med. Marisol Ibarra Ramírez**  
Directora de la tesis



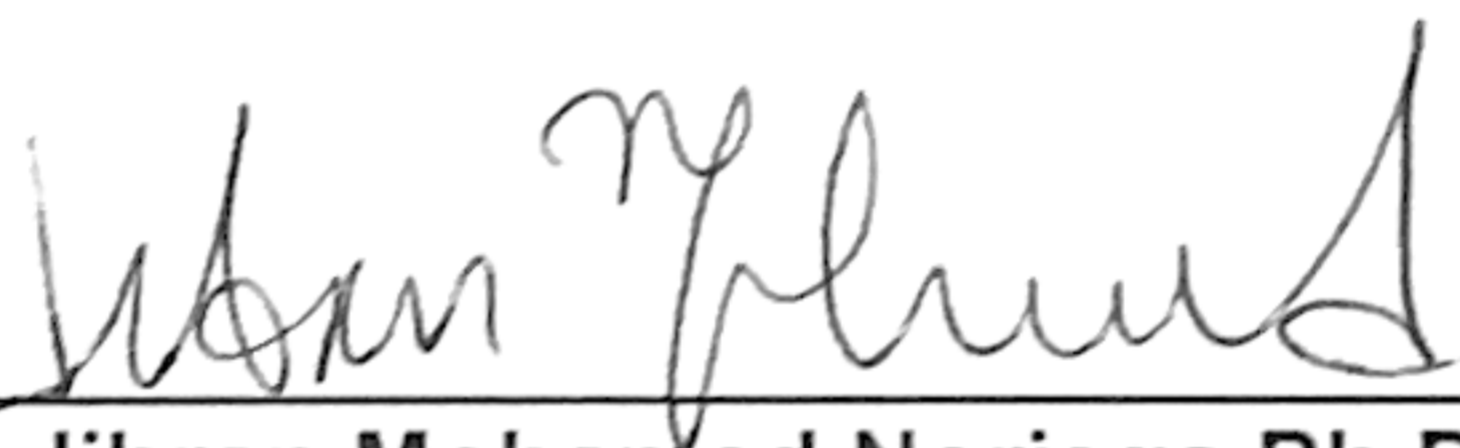
---

**Dr. med. Luis Daniel Campos Acevedo**  
Coordinador de Enseñanza



---

**Dra. med. Areli López Uriarte**  
Jefa de Servicio o Departamento



---

**Dr. Jibrán Mohamed Noriega Ph.D.**  
Co-Director



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Principalmente, agradezco a mi papá que me ha apoyado y escucharme, a su vez agradezco a mi mamá aunque no esté presente físicamente, me ha acompañado tantos años en mi camino como estudiante.

Dicen que la residencia es los amigos que haces en ella: Berty que fue una madre cuando mas lo necesitaba, Santiago que sus irreverencias me demostraban como ver la vida de una mejor manera; Andy ser mi compañera al salir de lagrimas; Andrea por ser esa persona que pone orden, y entiende mi cabeza de una manera especial; los “mijos” Ivana por nunca negarse a un café conmigo, y siempre estas dispuesta y Diego el mas sensible de todos, pero con una capacidad y corazón mas grande de lo que puedan imaginar; y sobre todo a Joel que mas que un amigo es mi hermano; por el apoyo, las pláticas, las idas a cenar, los regaños, el mejor maestro que alguien pudiera desear, gracias por tanto (perdón por tan poco), eres de las personas a las que estoy mas agradecido.

Agradezco a los pasantes que nos hicieron compañía, Ari, Ana Karen, Gaby, Angela, Teresa, Josué y Aylin, fueron grandes momentos, espero en un futuro nos veamos y seamos lo que siempre contamos.

También dicen que la especialidad te escoge a ti. Aun recuerdo al David de tercer semestre llegando a su clase con la Dra. Laura quien puso la primera semilla en mí y justo al terminar pensé “ya se que especialidad quiero”; a la Dra. Areli por permitirme entrar al departamento como becario; al Dr. Daniel por estar disponible en cualquier situación y saber escuchar las inquietudes de un residente, y la Dra. Marisol por guiarme en el camino y poner su fe en mi, y la Dra. Bety por enseñarme mas sobre el trato al paciente.

Por último, me agradezco a mí, por sobrevivir y afrontar lo difícil que puede ser una residencia, por levantar la voz cuando era necesario y por poner una cara diferente de las cosas y siempre estar en calma, deseo que esto sea el recuerdo de algo que no deseo ser, y actuar de la mejor manera en cada situación que afronto.

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN .....	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN .....	9
Capítulo III	
3. JUSTIFICACIÓN .....	34
Capítulo IV	
4. HIPÓTESIS.....	35
Capítulo V	
5. OBJETIVOS.....	36
Capítulo VI	
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
Capítulo VII	
7. RESULTADOS .....	40
Capítulo VIII	
8. DISCUSIÓN .....	56
Capítulo IX	
9. CONCLUSIÓN.....	66

Capítulo X

10. ANEXO . . . . . 67

Capítulo XI

11. BIBLIOGRAFÍA . . . . . 75

Capítulo XII

12. RESUMEN AUTOBIBLIOGRÁFICO.....84

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. FIGURA 1: ANATOMÍA DEL OJO	10
2. FIGURA 2: HISTOPATOLOGÍA DE LA RETINA	11
3. TABLA 1: GENES RELACIONADOS A IRD	14
4. FIGURA 3: EJEMPLOS DE GENES RELACIONADOS CON IRD	24
5. TABLA 2: CLASIFICACIÓN DE LAS IRD	26
6. TABLA 3: TABLA COMPARATIVA DE DIFERENTES METODOLOGIAS	32
7. FIGURA 4: DISTRIBUCIÓN DEL SEXO	41
8. FIGURA 5: DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD	41
9. FIGURA 6: DISTRIBUCIÓN DE VARIANTES	43
10. FIGURA 7: DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE GENES	44
11. FIGURA 8: DISTRIBUCIÓN DE TIPO DE VARIANTES	45
12. FIGURA 9: DISTRIBUCIÓN DEL TIPO DE HERENCIA	46
13. FIGURA 10: DISTRIBUCIÓN DEL TIPO DE CIGOSIDAD	46
14. FIGURA 11: DISTRIBUCIÓN DE LOS ALELOS DE PORTADOR	47
15. FIGURA 12: DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DE CASOS NO RESUELTOS	48
16. TABLA 4: GENOTIPOS Y FENOTIPOS REPRESENTATIVOS	49
17. TABLA 5: COMPARACIÓN DE POBLACIONES EN IRD	61

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics**

**AD: Autosómico Dominante**

**ADN: Ácido desoxirribonucleico**

**AO: Albinismo oculocutáneo**

**AR: Autosómico Recesivo**

**B: Benignas**

**EIM: Errores innatos del metabolismo**

**IRD: Distrofias de retina hereditarias.**

**LB: Probablemente benignas**

**LP: Probablemente patogénicas**

**LX: Ligado a X**

**P: Patogénicas**

**RFLP: Fragmentos de restricción de longitud telomérica**

**RP: Retinitis pigmentosa**

**SA: Síndrome de Alström**

**SBB: Síndrome de Bardet-Biedl**

**SJ: Síndrome de Joubert**

**SS: Síndrome de Stickler**

**USH: Síndrome de Usher**

**VUS: Variantes de significado incierto**

**WES: Secuenciación del exoma completo**

**WGS: Secuenciación del genoma completo**

## Capítulo I

### Resumen

#### Introducción:

Las distrofias de retina hereditarias (IRD) son un grupo heterogéneo de enfermedades, caracterizadas por degeneración progresiva de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario de la retina, como grupo tienen una incidencia de 1 en 2000, son una causa común de pérdida de la visión o disminución de la agudeza visual irreversible en la infancia y en adultos jóvenes en algunas selectas poblaciones, siendo que del 20-25% pertenecen a jóvenes en edad laboral.

#### Metodología:

Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional. Se incluyeron los pacientes que acudieron de forma consecutiva entre enero del 2020 y agosto del 2023 al departamento de oftalmología del Hospital Universitario y a posteriormente a Genética para la realización del estudio diagnóstico.

#### Resultados:

Se incluyeron 101 pacientes, el 57% eran hombres y el 43% eran mujeres, el 54.5% fueron menores de edad y 45.5% fueron mayores de edad. Se identificaron 42.4% variantes patogénicas. La confirmación del diagnóstico molecular fue de 44.6%, y se reportaron 17.8% en estado de portador. El síndrome de Usher fue el diagnóstico más frecuente reportado en el 20%.

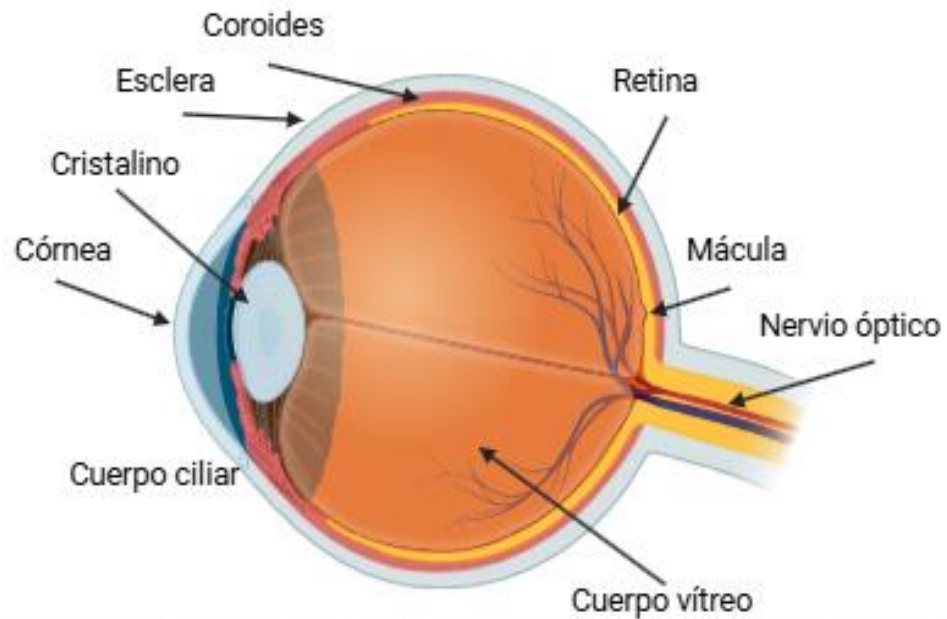
#### Conclusiones:

En este estudio se pudo caracterizar a la población, con un rendimiento diagnóstico de 44.6%. Síndrome de Usher por *USH2A*, síndrome de Stickler y Albinismo Oculocutáneo fueron las enfermedades más frecuentes reportadas en este estudio.



### **1.1 Definición**

Las distrofias de retina hereditarias (IRD) son un grupo heterogéneo de enfermedades, caracterizadas por degeneración progresiva de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario de la retina, como grupo tienen una incidencia de 1 en 2000 (Liu et al., 2020a). La retina es un tejido sensible a la luz que comprende seis tipos de neuronas: fotorreceptores (conos y bastones) células horizontales, bipolares, amacrinas y ganglionares de la retina (Figura 1 y 2). La función principal de los fotorreceptores es convertir el estímulo lumínico en una respuesta eléctrica, iniciada por los cilios, segmento externo de la retina, cuya principal función es la captación de fotones (Chen et al., 2021a), la disfunción o muerte de este tipo celular es la causa más común al presentar el fenotipo de IRD (Du et al., 2024).



**Figura 1: Anatomía del ojo.** La figura muestra la estructura básica del ojo humano, señalando las principales partes anatómicas. Se observan la córnea, que cubre la parte frontal del ojo; el cristalino, que enfoca las imágenes en la retina; y la retina, que captura las imágenes y las envía al cerebro a través del nervio óptico, la mácula el punto con mayor visión; y nervio óptico.

Imagen realizada en BioRender. [www.BioRender.com](http://www.BioRender.com)

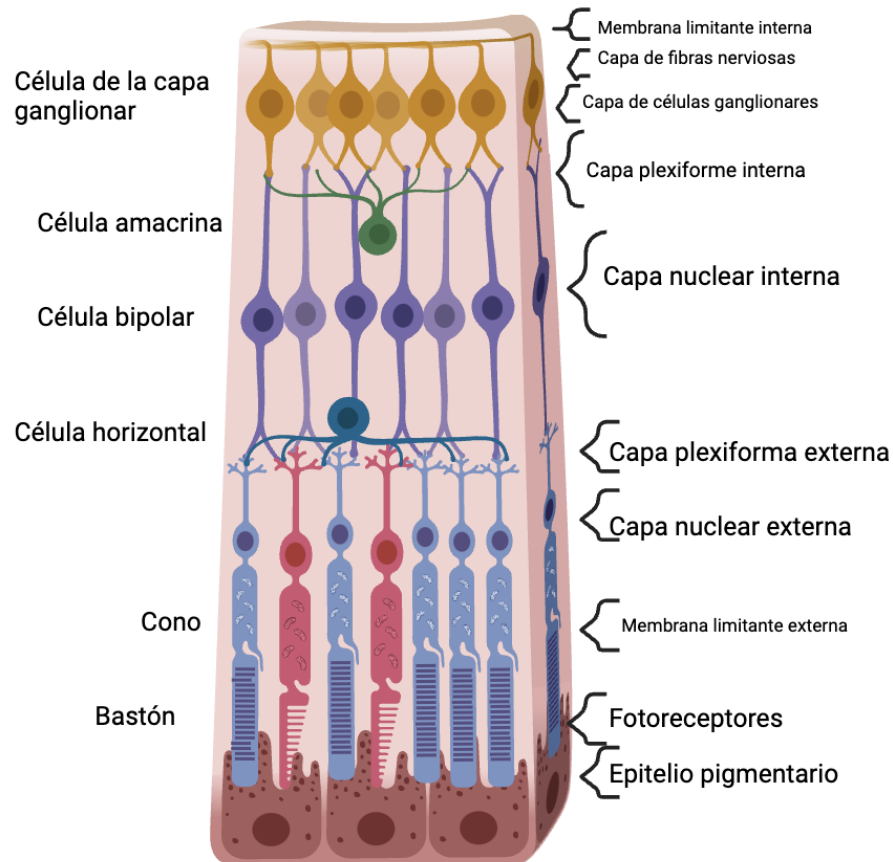


Figura 2: Histopatología de la retina. En esta imagen se representan las 10 capas de la retina.

Imagen creada por [www.biorender.com](http://www.biorender.com)

## 1.2 Epidemiología

Tienen una incidencia de 1 en 2000 como grupo, Más de 340 genes se han asociado a IRD (RETNET <https://sph.uth.edu/retnet/> última actualización el 07 de octubre del 2022), estos se han encontrado con herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada a X, mitocondrial y digénica.(Battaglia Parodi et al., 2015a, Du et al., 2024). Jauregi et al., describe que el 24% de los niños con discapacidad visual, presentan una distrofia hereditaria de retinas.

En una cohorte realizada en México en el Instituto “Conde de Valenciana” donde se incluyeron 143 individuos mexicanos y latino americanos en la cual se mostró una tasa de diagnóstico del 66% se investigaron 199 genes

relacionados con IRD, que demostró la población mexicana es heterogénea tanto clínica como molecularmente, en la misma cohorte señalaba los diagnósticos moleculares más comúnmente encontrados son la distrofia de conos y bastones, seguida por retinitis pigmentosa aquí mismo se encontró que los genes más frecuentemente encontrados son *USH2A* y *ABCA4* (Villanueva-Mendoza et al., 2021,). Lo anterior similar con literatura en otras poblaciones, donde el gen *ABCA4* se encuentra hasta en el 26.3%, y *USH2A* en el 11.2% (Villanueva-Mendoza et al., 2021, Zenteno et al., 201).

En el estado de Nuevo León se estima una prevalencia de 2850 individuos afectados con alguna enfermedad relacionada con la retina hereditaria, de acuerdo con su población y a la prevalencia en México. Villafuerte-de la Cruz et al., realizaron un estudio en el estado de Nuevo León en 126 pacientes con IRD en donde se detectó que *USH2A* representa el 27% de su población. A su vez, se ha descrito en México de acuerdo con Villanueva-Mendoza la tasa de diagnóstico por género es de 58.3% en hombres y 41.7% en mujeres; a diferencia en el noroeste del país que presentan una tasa de 56% y 44% respectivamente (Villafuerte-De la Cruz et al., 2024).

### **1.3 Fisiopatología de las distrofias hereditarias de retina.**

Para que la retina se encuentre en su mejor forma, se utilizan numerosas proteínas, y variantes en genes que codifican a estas proteínas llevan a desarrollar IRD. Amaurosis congénita de Leber, LCA), retinitis pigmentosa (RP) y enfermedad de Stargardt (SD) son las formas más comunes de IRD. (Du et al., 2024, Dias et al., 2018)

La fisiopatología de los individuos con IRD, es altamente compleja y heterogénea. Entre ellos existe solapamiento de fenotipos, por lo que se puede inferir que las vías comunes llevan a presentar el mismo fenotipo clínico, aunque la diversidad entre individuos es variable y con múltiples diferencias (Figura 3) (Dias et al., 2018). Ante esto, el conocer la localización y función de los genes asociados con algún tipo de IRD, lleva a un mejor entendimiento de

los signos clínicos presentes, además de una mejor caracterización tanto clínica como molecular. (Dias et al., 2018, Du et al., 2024).

En 1923 se descubrió el primer modelo animal de retinitis pigmentosa. Es hasta 1980 que el desarrollo en las pruebas moleculares llevó a la identificación de genes responsables de enfermedades retinianas (D.Albert, 2019) (S.Broadgate et al, 2017)

El primer gen identificado fue *CYBB* en 1986, esto permitió que en las siguientes generaciones se identificaran cada vez más, gracias a estudios de ligamiento, posicionamiento clonal, pero el proyecto del genoma humano permitió que la tecnología molecular se desarrollara una velocidad mayor (S. Broadgate et al, 2017).

Posterior a la finalización del proyecto del genoma humano, en los 2000s se identificaron más de 20 genes relacionados con distrofias de retina, además iniciaron la identificación de vías moleculares relacionadas con la fisiopatología de la enfermedad. (A. Rattner et al, 1999) (D. Albert et al, 2019)

Las primeras técnicas están representadas por el southern blot (evolucionando a fragmentos de restricción de longitud polimórfica (RFLP)) y la secuenciación por Sanger (primera generación); ambas permitían la búsqueda de genes candidatos y realizar diagnósticos más complejos; lamentablemente su procesamiento era hasta en ese momento lento y existía poca información sobre nuevas enfermedades, sobre todo por la necesidad de identificar el posicionamiento génico mediante análisis de ligamiento (S. Daiger et al. 2023, S. Broadgate et al. 2017).

Posteriormente con el desarrollo de la secuenciación de segunda generación, permitió el análisis de masivo de genes, ante esto, se eliminaba la necesidad de los análisis de ligamiento. (Christina Zeitz et al. 2024).

La secuenciación del genoma completo mediante técnicas de alto rendimiento como la secuenciación masiva en paralelo y más recientemente la secuenciación de 3era generación, que permite el análisis de fragmentos largos, profundiza el análisis de variantes estructurales y regiones no

codificantes, esto enriquece el descubrimiento de nuevas variantes y genes candidatos (K. Carss et al. 2017) (P. Francis et al. 2006).

Actualmente, la tecnología genómica nos ha permitido el desarrollo de terapias génicas como el futuro prometedor para el tratamiento de IRD. En 2017 se aprobó por la FDA el primer tratamiento para amaurosis congénita de Leber con un vector de adenovirus para lograr la corrección de la variante en el gen *RPE65* y se comercializa con el nombre de Luxturna es la primera terapia aprobada (Prado D.A, 2020). Ahora, se llevan a cabo múltiples ensayos clínicos, explorando estrategias para edición génica en diferentes fenotipos clínicos, esto lleva un futuro prometedor para tratamientos más efectivos y el manejo de estas enfermedades complejas (T. Ben Yosef, 2022) (M. Georgiou et al., 2021) (Monica L Hu et al., 2021)

Las distrofias retinianas se asocian con mutaciones en más de 300 genes, los cuales codifican proteínas esenciales para la estructura, función y mantenimiento de los fotorreceptores, el epitelio pigmentario retiniano y otros componentes retinianos. Los genes implicados en estas condiciones pueden clasificarse según su función molecular, como los relacionados con la fototransducción (*RHO*, *GNAT1*, *PDE6A*), el mantenimiento del ciclo visual (*RPE65*, *LRAT*), la arquitectura celular (*CRB1*, *PRPH2*) y el transporte intracelular (*ABCA4*, *MYO7A*). El fenotipo es dependiente del gen y su función celular, llevando a degradaciones del epitelio pigmentario, distrofias de los cilios, defectos en canales iónicos o transporte enzimático llevarán a desarrollar fenotipos altamente complejos y con expresividad variable.

**Tabla 1: Genes relacionados a IRD**

Se enlistan genes, y se describe la proteína y se agrupan por su función de manera general y específica.

Gen	Locus	Proteína	Función	
		<b>Fototraducción</b>		
<b>RHO</b>	3q22.1	Rodopsina	Fotopigmentos	
<b>OPN1MW</b>	Xq28	Opsina de los conos, sensible a la luz verde (longitud de onda media)		
<b>OPN1SW</b>	7q32.1	Opsina de los conos, sensible a la luz azul (longitud de onda corta)		
<b>NAT1</b>	3p21.31	Subunidad alfa de la transducina específica de bastones	Proteínas G	
<b>GNAT2</b>	1p13.1	Subunidad alfa de la transducina específica de conos		
<b>GNB1</b>	1p36.33	Subunidad beta 1 de la transducina		
<b>GNB3</b>	12p13.31	Subunidad beta 3 de la transducina		
<b>GNGT1</b>	7q21.3	Subunidad gamma 1 de la transducina específica de bastones		
<b>GNGT2</b>	17q21.2	Subunidad gamma 2 de la transducina específica de conos		
<b>PDE6A</b>	5q31.2	Fosfodiesterasa 6A, subunidad alfa (bastones)		Fotodiesterasas
<b>PDE6B</b>	4p16.3	Fosfodiesterasa 6B, subunidad beta (bastones)		
<b>PDE6C</b>	10q23.33	Fosfodiesterasa 6C, subunidad alfa (conos)		
<b>PDE6D</b>	2q37.1	Fosfodiesterasa 6D, subunidad delta		

<b>PDE6H</b>	12p12.3	Fosfodiesterasa 6H, subunidad gamma (conos)	
<b>PDE6A</b>	5q31.2	Fosfodiesterasa 6A, subunidad alfa (bastones)	
<b>GUCY2D</b>	17p13.1	Guanilato ciclasa específica de retina (GC-E)	Ciclasa de GMP
<b>GUCA1A</b>	6p21.1	Proteína activadora de guanilato ciclasa 1A (GCAP1)	
<b>GUCA1B</b>	6p21.1	Proteína activadora de guanilato ciclasa 1B (GCAP2)	
<b>CNGA1</b>	4q32.1	Canal catiónico activado por nucleótidos cíclicos A1 (bastones)	Canales iónicos
<b>CNGB1</b>	16q21	Canal catiónico activado por nucleótidos cíclicos B1 (bastones)	
<b>CNGA3</b>	2q11.2	Canal catiónico activado por nucleótidos cíclicos A3 (conos)	
<b>CNGB3</b>	8q21.3	Canal catiónico activado por nucleótidos cíclicos B3 (conos)	
<b>GS9</b>	17q24.1	Regulador de la señalización GTPasa 9	Proteínas reguladoras
<b>R9AP</b>	19q13.11	Proteína ancladora de RGS9	
<b>GRK1</b>	13q34	Rodopsina quinasa	
<b>SAG</b>	2q37.1	Arrestina de bastones (S-antígeno)	
<b>Auxiliares en la fototraducción</b>			
<b>RPE65</b>	1p31.3	Isomerasa específica del epitelio pigmentario de la retina (RPE65)	Reciclaje del cromóforo



<b><i>RDH5</i></b>	12q13.2	Retinol deshidrogenasa 5	
<b><i>RDH11</i></b>	14q24.1	Retinol deshidrogenasa 11	
<b><i>AIPL1</i></b>	17p13.2	Proteína semejante a aril hidrocarburo-interactor 1 (AIPL1)	Estabilidad y localización
<b><i>PRPH2</i></b>	6p21.1	Periferina 2	
<b><i>ROM1</i></b>	11q12.3	Rod outer segment membrane protein 1 (ROM1)	
<b><i>AIPL1</i></b>	17p13.2	Proteína semejante a aril hidrocarburo-interactor 1 (AIPL1)	

#### **Estructura de los fotorreceptoras**

<b><i>PRPH2</i></b>	6p21.1	Periferina 2 (PRPH2)	Discos de segmentos
<b><i>ROM1</i></b>	11q12.3	Rod outer segment membrane protein 1 (ROM1)	
<b><i>CEP290</i></b>	12q21.32	Centrosomal protein of 290 kDa (CEP290)	Cilios conectores
<b><i>RPGR</i></b>	Xp11.4	Retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR)	
<b><i>BBS1</i></b>	11q13.2	Bardet-Biedl syndrome 1 protein	
<b><i>BBS2</i></b>	16q12.2	Bardet-Biedl syndrome 2 protein	
<b><i>BBS4</i></b>	15q24.1	Bardet-Biedl syndrome 4 protein	
<b><i>BBS5</i></b>	2q31.1	Bardet-Biedl syndrome 5 protein	
<b><i>BBS10</i></b>	12q21.2	Bardet-Biedl syndrome 10 protein	
<b><i>BBS12</i></b>	4q27	Bardet-Biedl syndrome 12 protein	
<b><i>CEP290</i></b>	12q21.32	Centrosomal protein of 290 kDa (CEP290)	
<b><i>CRB1</i></b>	1q31.3	Proteína 1 asociada a Crumbs	Uniones intracelulares
<b><i>USH2A</i></b>	1q41	Usherina	
<b>Mantenimiento del epitelio pigmentario de la retina</b>			
<b><i>MERTK</i></b>	2q13	Receptor tirosina quinasa Mer	Fagocitosis de los segmentos externos
<b><i>LRAT</i></b>	4q32.1	Lecitin-retinol aciltransferasa	

<b>RPE65</b>	1p31.3	Isomerasa específica del epitelio pigmentario de la retina (RPE65)	Ciclo visual
<b>RDH5</b>	12q13.2	Retinol deshidrogenasa 5	
<b>RDH11</b>	14q24.1	Retinol deshidrogenasa 11	
<b>ALDH1A3</b>	15q26.3	Aldehído deshidrogenasa 1A3	
<b>BEST1</b>	11q12.3	Bestrofina 1	Integridad del epitelio pigmentario
<b>TYR</b>	11q14.3	Tirosinasa	
<b>CLDN19</b>	1p34.2	Claudina-19	Uniones estrechas
<b>TJP1</b>	15q13.1	Proteína de unión estrecha ZO-1	
<b>OCLN</b>	5q13.2	Ocludina	Union de tipo gap
<b>GJB2</b>	13q12.11	Conexina 26	
<b>GJB6</b>	13q12.11	Conexina 30	
<b>GJA1</b>	6q22.31	Conexina 43	
<b>Matriz extracelular</b>			
<b>PROM1</b>	4p15.32	Prominina-1	Adhesión y soporte
<b>COL18A1</b>	21q22.3	Colágeno tipo XVIII, alfa 1 (precursor de endostatina)	
<b>LAMB2</b>	3p21.31	Laminina, subunidad beta 2	
<b>TIMP3</b>	22q12.3	Inhibidor tisular de metaloproteinasas 3	Procesos degenerativos
<b>Transporte intracelular y tráfico de vesículas</b>			
<b>IFT140</b>	16p13.3	Componente del transporte intraciliar 140	Ciclo y transporte intraciliar
<b>IFT172</b>	2p23.3	Componente del transporte intraciliar 172	
<b>ARL6</b>	3q11.2	Proteína relacionada con ARF 6	
<b>MYO7A</b>	11q13.5	Miosina VIIA	Tráfico vesicular
<b>RAB28</b>	4p15.31	Miembro de la familia RAB	
<b>CLDN19</b>	1p34.2	Claudina-19	Uniones estrechas
<b>TJP1</b>	15q13.1	Proteína de unión estrecha ZO-1	
<b>OCLN</b>	5q13.2	Ocludina	

### Metabolismo energético

<b><i>K1</i></b>	10q22.1	Hexoquinasa 1	Glucolisis y metabolismo de carbohidratos Ciclo del ácido cítrico y transporte de electrones
<b><i>HKDC1</i></b>	10q22.1	Hexoquinasa tipo DC	
<b><i>PFKFB3</i></b>	10p15.1	Quinasa/bifosfatasa 3 de la fosfofructosa	
<b><i>ACO2</i></b>	22q13.2	Aconitasa 2, mitocondrial	Ciclo del ácido cítrico y transporte de electrones
<b><i>IDH3A</i></b>	15q25.1	Subunidad alfa del isocitrato deshidrogenasa 3, mitocondrial	
<b><i>IDH3B</i></b>	20p13	Subunidad beta del isocitrato deshidrogenasa 3, mitocondrial	
<b><i>NDUFA9</i></b>	12q13.12	Subunidad A9 del complejo I de la cadena de transporte de electrones	
<b><i>NDUFA1</i></b>	Xq24	Subunidad A1 del complejo I de la cadena de transporte de electrones	
<b><i>SDHB</i></b>	1p36.1-p35	Subunidad B del complejo II (succinato deshidrogenasa), mitocondrial	

### Metabolismo de lípidos

<b><i>ABCA4</i></b>	1p22.1	Transportador de cassette de unión a ATP subfamilia A, miembro 4	Biosíntesis y transporte Metabolismo y almacenamiento
<b><i>ELOVL4</i></b>	6q14.1	Elongasa de ácidos grasos muy largos 4	
<b><i>LRAT</i></b>	4q32.1	Lecitin-retinol aciltransferasa	Metabolismo y almacenamiento
<b><i>DGAT1</i></b>	8q24.3	Acil-CoA:diacilglicerol aciltransferasa 1	
<b><i>ACAT1</i></b>	11q22.3	Acetil-CoA acetiltransferasa 1	

### Metabolismo del cromóforo

<b>CRALBP</b>	15q26.1	Proteína de unión al retinol 11-cis (RLBP1)	Reciclaje del cromóforo
<b>RDH12</b>	14q24.1	Retinol deshidrogenasa 12	
<b>Metabolismo antioxidante</b>			
<b>SOD1</b>	21q22.11	Superóxido dismutasa 1	Antioxidante
<b>GPX4</b>	19p13.3	Glutación peroxidasa 4	
<b>PRDX6</b>	1q25.1	Peroxirredoxina 6	
<b>Splicing del RNA</b>			
<b>PRPF31</b>	19q13.42	Factor asociado al procesamiento del RNA 31	Componentes del espliceosoma
<b>PRPF3</b>	1q21.2	Factor asociado al procesamiento del RNA 3	
<b>PRPF4</b>	9q31.2	Factor asociado al procesamiento del RNA 4	
<b>SNRNP200</b>	2q11.2	Proteína 200 kDa de la partícula nuclear pequeña U5	
<b>PRPF6</b>	20q13.33	Factor asociado al procesamiento del RNA 6	
<b>PRPF31</b>	19q13.42	Factor asociado al procesamiento del RNA 31	
<b>HX38</b>	16q22.2	Helicasa tipo DEXH, miembro 38	Factores auxiliares
<b>CWC27</b>	6q25.3	Componente del complejo espliceosómico 27	
<b>RP9</b>	7p14.3	Factor de retinitis pigmentosa 9 asociado al espliceosoma	
<b>Enfermedades mitocondriales</b>			
<b>MT-ND1</b>	ADN mitocondrial	Subunidad 1 del complejo I de la cadena de transporte de electrones	Genes mitocondriales
<b>MT-ND4</b>	ADN mitocondrial	Subunidad 4 del complejo I de la	

<b>MT-ND6</b>	ADN mitocondrial	cadena de transporte de electrones Subunidad 6 del complejo I de la cadena de transporte de electrones	
<b>OPA1</b>	3q29	Dinamina-like 120 kDa, proteína relacionada con la dinámica mitocondrial	
<b>SDHB</b>	1p36.1-p35	Subunidad B de la succinato deshidrogenasa (complejo II)	
<b>POLG</b>	15q26.1	ADN polimerasa gamma, subunidad catalítica	Biogénesis y mantenimiento mitocondrial
<b>TWINK</b>	10q24.31	Helicasa mitocondrial Twinkle	
<b>NDUFA1</b>	Xq24	Subunidad A1 del complejo I de la cadena de transporte de electrones	Deficiencia de producción de energía
<b>NDUFS2</b>	1q23.3	Subunidad S2 del complejo I de la cadena de transporte de electrones	
<b>ATP6</b>	ADN mitocondrial (región H strand)	Subunidad 6 del complejo V (ATP sintasa)	
<b>Mantenimiento y estabilidad</b>			
<b>NDUFA1</b>	Xq24	Subunidad A1 del complejo I de la cadena de transporte de electrones	Procesamiento y transporte del RNA
<b>NDUFS2</b>	1q23.3	Subunidad S2 del complejo I de la cadena de transporte de electrones	
<b>ATP6</b>	ADN mitocondrial (región H strand)	Subunidad 6 del complejo V (ATP sintasa)	
<b>NRL</b>	14q11.2	Proteína con cierre de leucina de la retina neural	Estabilidad del RNA

<b>HNRNPH1</b>	5q35.3	Proteína H de las ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas	
<b>RHO</b>	3q22.1	Rodopsina	
<b>ZNF513</b>	2q33.3	Factor de transcripción con dedos de zinc 513	Edición y modulación del RNA
<b>IMPDH1</b>	7q32.1	Inosina monofosfato deshidrogenasa 1	
<b>Angiogénesis</b>			
<b>EGFA</b>	6p21.1	Factor de crecimiento endotelial vascular A	Factores de crecimiento y receptores
<b>VEGFR2</b>	4q12	Receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (KDR/FLK1)	
<b>ANGPT1</b>	8q23.1	Angiopoyetina 1	
<b>ANGPT2</b>	8p23.1	Angiopoyetina 2	
<b>THBS1</b>	15q14	Trombospondina 1	Factores inhibidores de la angiogénesis
<b>PEDF</b>	17p13.3	Factor derivado del epitelio pigmentario	
<b>Vasculatura retinal</b>			
<b>EPO</b>	7q22.1	Eritropoyetina	Formación de vasos sanguíneos
<b>NRP1</b>	10p12.1	Neuropilina-1	
<b>PDGFB</b>	22q13.1	Factor de crecimiento derivado de plaquetas subunidad beta	
<b>TIE2</b>	9p21.2	Receptor tirosina quinasa con dominio inmunoglobulina (TEK)	Estabilidad y mantenimiento
<b>COL18A1</b>	21q22.3	Colágeno tipo XVIII, alfa 1 (precursor de endostatina)	
<b>Transporte iónico</b>			
<b>CACNA1F</b>	Xp11.23	Canal de calcio tipo L subunidad alfa 1F (Cav1.4)	Canales de calcio
<b>CACNA1A</b>	19p13.13	Canal de calcio tipo P/Q subunidad alfa 1A (Cav2.1)	
<b>SCN8A</b>	12q13.13	Canal de sodio tipo Nav1.6	Canales de sodio

<b>SCN5A</b>	3p22.2	Canal de sodio tipo Nav1.5	
<b>KCNJ13</b>	2q37.1	Canal de potasio rectificador interno Kir7.1	Canales de potasio
<b>KCNQ1</b>	11p15.5	Canal de potasio tipo Kv7.1	
<b>CLCN2</b>	3q27.1	Canal de cloruro tipo CIC-2	Canales de cloro
<b>NGA1</b>	4q32.1	Subunidad A1 del canal catiónico activado por nucleótidos cíclicos (bastones)	Canales no selectivos
<b>CNGB1</b>	16q21	Subunidad B1 del canal catiónico activado por nucleótidos cíclicos (bastones)	
<b>Transporte activo de iones</b>			
<b>ATP1A3</b>	19q13.2	Subunidad alfa-3 de la bomba de sodio-potasio ATPasa	Bombas iónicas
<b>ATP2B2</b>	3p25.3	Bomba de calcio ATPasa tipo PMC	
<b>Colágenos</b>			
<b>COL5A1</b>	9q34.3	Colágeno tipo V, subunidad alfa 1	Asociados a cornea y esclera
<b>COL5A2</b>	2q32.2	Colágeno tipo V, subunidad alfa 2	
<b>COL6A1</b>	21q22.3	Colágeno tipo VI, subunidad alfa 1	
<b>COL6A2</b>	21q22.3	Colágeno tipo VI, subunidad alfa 2	
<b>COL6A3</b>	2q37.3	Colágeno tipo VI, subunidad alfa 3	
<b>COL9A1</b>	6q13	Colágeno tipo IX, subunidad alfa 1	Matrix extracelular
<b>COL9A2</b>	1p34.2	Colágeno tipo IX, subunidad alfa 2	
<b>COL9A3</b>	20q13.33	Colágeno tipo IX, subunidad alfa 3	
<b>COL11A1</b>	1p21.1	Colágeno tipo XI, subunidad alfa 1	
<b>COL11A2</b>	6p21.32	Colágeno tipo XI, subunidad alfa 2	

*Nota:* Listado tomado en [www.omim.org](http://www.omim.org)

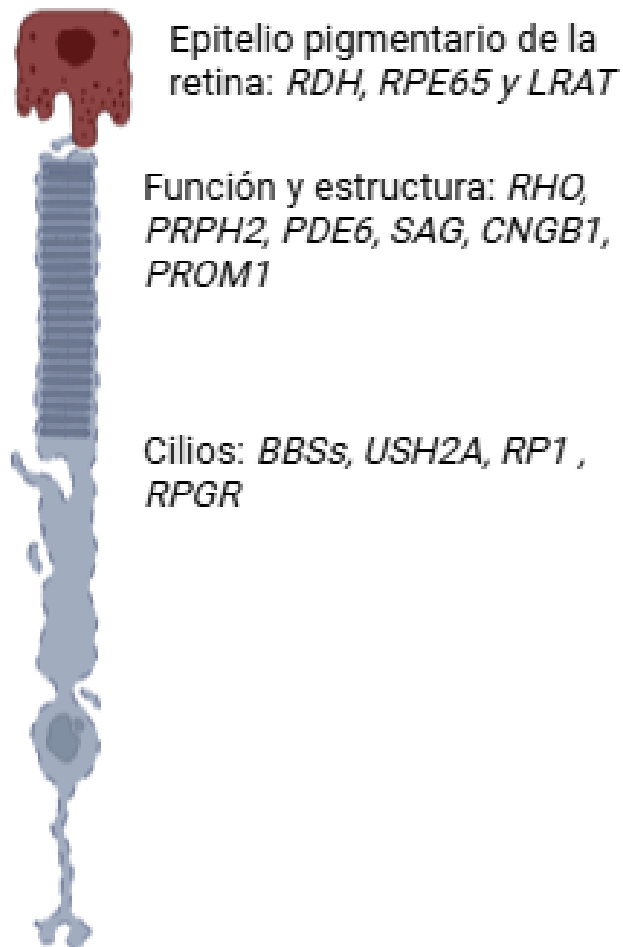


Figura 3: Ejemplos de genes relacionados con DHR. Se observa los genes y su relación en cada capa celular, tanto el epitelio pigmentario, el como funciona la célula y los procesos ciliares.

Imagen realizada en BioRender. [www.biorender.com](http://www.biorender.com)

#### 1.4 Características clínicas

Entre las IRD existe un amplio rango de severidad aún en los mismos miembros de familia, se presentan con expresividad variable, encontrándose con diferentes fenotipos en la misma familia (Battaglia Parodi et al., 2015a) y



estas se caracterizan por degeneración de los fotorreceptores y en el epitelio pigmentario de la retina que termina en una disfunción de los fotorreceptores con disminución de la agudeza visual y finalizando con pérdida completa de la visión. (Battaglia Parodi et al., 2015a)

Para su caracterización es necesaria una valoración completa, en donde se pudiera tomar la edad de inicio de síntomas, además saber si los síntomas permanecen progresivos o estacionarios (Ratra et al., 2022). Esto incluye una búsqueda profunda de síntomas no oculares con afectación multiorgánica, presencia de obesidad, polidactilia, discapacidad intelectual, etc., son parte de enfermedades relacionadas genéticamente.

La sintomatología inicial en pacientes con datos clínicos desde la infancia temprana de este grupo de enfermedades es identificable, durante el primer año de vida, siendo el signo más frecuente el nistagmo (76%), y aparece durante los primeros 6 meses de vida, y la pérdida de la visión (28%) se vuelve significativa después de los 6 meses de vida. (Ratra et al., 2022); en el menor de los casos, puede presentarse como pérdida del campo visual al toparse con objetos (6%), ceguera nocturna (4%) y problemas de visión de color (6%) (Ratra et al., 2022, Tatour & Ben-Yosef, 2020b).

Para su valoración clínica podemos tomar en cuenta: 1) Agudeza visual identificando patrones de tiempo y progresión; 2) test electrofisiológicos, ya que nos pueden guiar en el tipo de célula involucrada en el proceso degenerativo; 3) tomografía de coherencia óptica, nos proporciona información sobre todas las capas de la retina, demostrando adelgazamientos y pérdida de fotorreceptores 4) campos visuales (Ratra et al., 2022).

De manera global se pueden clasificar en tres categorías; enfermedades de fotorreceptores; distrofias maculares y desórdenes de otros orígenes (coroidopatías, vitroretinopatías, retinosquiasis, etc.). Además, se dividen en

formas sindrómicas y no sindrómicas. (Jauregi, 2018) Aunque existen diversos fenotipos que se describen en la tabla 2.

**Tabla 2: Clasificación de las IRD.**

División por categoría de enfermedad y genes relacionados con el fenotipo que presentan.

Categoría de la enfermedad	Genes
Síndrome de Bardet-Biedl	<i>ADIPOR1, ARL6, BBIP1, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, C8orf37, CEP19, CEP290, IFT172, IFT27, INPP5E, LZTFL1, MKKS, MKS1, NPHP1, SDCCAG8, TRIM32, TTC8.</i>
Degeneración o atrofia coriorretiniana	<i>PRDM13, RGR, TEAD1</i>
Distrofia de conos y bastones, autosómica recesiva	<i>ABCA4, ADAM9, ATF6, C8orf37, CACNA2D4, CDHR1, CEP78, CERKL, CFAP410, CNGA3, CNGB3, CNNM4, DYNC212, GNAT2, IFT81, KCNV2, PDE6C, PDE6H, POC1B, RAB28, RAX2, RDH5, RPGRIP1, SLC4A7, TLCD3B, TTLL5, UBAP1L</i>
Distrofia de conos y bastones, ligada a X	<i>CACNA1F, OPSIN-LCR, RPGR</i>
Ceguera nocturna congénita, estacional, autosómica dominante	<i>GNAT1, PDE6B, RHO</i>
Ceguera nocturna, congénita estacional, autosómica recesiva	<i>CABP4, GNAT1, GNB3, GPR179, GERK1, GRM6, LRIT3, RDH5, SAG, SLC24A1, TRPM1</i>
Ceguera nocturna, congénita estacional, ligada a X	<i>CACNA1F, NYX</i>
Sordera aislada o sindrómica autosómica dominante	<i>ESPN, WFS1</i>

Sordera aislada o sindrómica autosómica recesiva	<i>CDH23, CIB2, ESPN, MYO7A, PCDH15, PDZD7, USH1C, WHRN</i>
Amaurosis congénita de Leber	<i>CRX, IMPDH1, OTX2, AIPL1, CABP4, CCT2, CEP290, CLUAP1, CRB1, CRX, DTHD1, GDF6, GUCY2D, IFT140, IQCB1, KCNJ13, LCA5, LRAT, NMNAT1, PRPH2, RD3, RDH12, RPE65, RPGRIP1, SPATA7, TULP1, USP45</i>
Degeneración macular autosómica dominante	<i>BEST1, C1QTNF5, CLEC3B, CTNNA1, EFEMP1, ELOVL4, FSCN2, GUCA1B, HMCN1, IMPG1, LRRTM4, OTX2, PRDM13, PROM1, PRPH2, RP1L1, TIMP3</i>
Degeneración macular autosómica recesiva	<i>ABCA4, CFH, DRM2, IMPG1, MFSD8, MPDZ, SAMD7, SLC37A3, UBAP1L</i>
Degeneración macular ligada a X	<i>RPGR</i>
Enfermedad del desarrollo óculo-retinal	<i>VCAN</i>
Atrofia óptica	<i>AFG3L2, DNM1L, MFN2, MIEF1, NR2F1, OPA1, ACO2, NBAS, RTN4IP1, TNME126A, TIMM8A</i>
Retinitis pigmentosa autosómica recesiva	<i>ABCA4, ADGRA3, AGBL5, AHR, ARHGEF18, ARL2BP, ARL6, BBS1, BBS2, BEST1, C8orf37, CC2D2A, CCDC51, CEP162, CERKL, CFAP410, CLCC1, CLRN1, CNGA1, CNGB1, COQ2, COQ4, COQ5, COQ8B, CRB1, CWC27, CYP4V2, DHDDS, DHX38, EMC1, ENSA, EYS, FAM161A, HGSNAT, HKDC1, IDH3B, IFT140, IFT172, IFT43, IMPG2, KIAA1549, KIZ, LRAT, MAK,</i>

	<p><i>MERTK, MVK, NEK2, NEUROD1, NR2E3, NRL, PCARE, PDE6A, PDE6B, PDE6G, PDSS1, POMGNT1, PRC1, PROM1, PROS1, RAX2, RBP3, REEP6, RGR, RHO, RLBP1, RP1, RP1L1, RPE65, SAG, SAMD11, SLC37A3, SLC39A12, SLC66A1, SLC7A14, SPATA7, TBC1D32, TMEM216, TRNT1, TTC8, TULP1, UBAP1L, USH2A, ZNF408, ZNF513</i></p>
Retinitis pigmentosa autosómica dominante	<p><i>ADIPOR1, ARL3, BEST1, CA4, CRX, FSCN2, GUCA1B, HK1, IMPDH1, IMPG1, KIF3B, KLHL7, NR2E3, NRL, PRPF3, PRPF31, PRPF4, PRPF6, PRPF8, PRPH2, RDH12, RHO, ROM1, RP1, RP9, RPE65, SAG, SEMA4A, SNRNP200, SPP2, TOPORS, VWA8</i></p>
Retinitis pigmentosa ligada al X	<p><i>OFD1, RP2, RPGR</i></p>
Enfermedades sindrómicas con retinopatías, autosómicas dominantes	<p><i>ABCC6, AFG3L2, ATXN7, COL11A1, COL2A1, JAG1, KCNJ13, KIF11, MFN2, OPA3, PAX2, TREX1, VCAN</i></p>
Enfermedades sindrómicas con retinopatías, autosómicas recesivas	<p><i>ABCC6, ABHD12, ACBD5, ACO2, ADAMTS18, ADIPOR1, AFG3L2, AHI1, ALMS1, CC2D2A, CEP164, CEP290, CISD2, CLCN2, CLN3, COL9A1, CSPP1, CWC27, DYNC2I2, ELOVL4, EXOSC2, FLVCR1, GNPT, GHARSH, GSNAT, HMX1, IFT140, IFT81, INPP5E, INVS, IQCB1, LAMA1, LRP5, MKS1, MTPP, NPHP1, NPHP3, NPHP4, OPA3, PANK2, PCYT1A, PDSS1, PEX1, PEX2, PEX7, PHYH, PLK4, PNPLA6, POC1B, POC5,</i></p>

	<i>PPT1, PRPS1, RDH11, RIMS2, RPGRIP1L, SDCCAG8, SLC25A46, SLC38A8, SUMF1, TMEM216, TMEM237, TRNT1, TTPA, TUB, TUBGCP4, TUBGCP6, WDPCP, WDR19, WFS1, ZNF423</i>
Enfermedades sindrómicas con retinopatías, ligadas a X	<i>OFD1, TIMM8A</i>
Síndrome de Usher	<i>ABHD12, ADGRV1, ARSG, CDH23, CEP250, CEP78, CIB2, CLRN1, ESPN, HARS, MYO7A, PCDH16, USH1C, USH1G, USH2A, WHRN</i>
Otras retinopatías, autosómicas dominantes	<i>BEST1, CAPN5, CRB1, ELOVL1, FZD4, ITM2B, KIF3B, LRP5, MAPKPK3, MIR204, MMP19, OPN1SW, RB1, RCBTB1, RGR, TSPAN12, ZNF408</i>
Otras retinopatías, autosómicas recesivas	<i>ASRGL1, ATOH7, BEST1, C12orf65, CDH3, CNGA3, CNGB3, CNNM4, COQ2, CYP4V2, DYNC2H1, LRP5, MFRP, MVK, NBAS, NR2E3, OAT, PLA2G5, PROM1, RBP4, RCBTB1, RGS9, RGS9BP, RLBP1</i>
Otras retinopatías, mitocondriales	<i>KSS, LHON, MT-ATP6, MT-TH, MT-TL1, MT-TP, MT-TS2</i>
Otras retinopatías, ligadas a X	<i>CACNA1F, CHM, DMD, NDP, OPN1LW, OPN1MW, PGK1, RS1</i>

#### **1.4.1 Retinitis pigmentosa**

Retinitis pigmentosa (RP) es un grupo clínico de IRD con una incidencia de 1 en 4000 (Battaglia Parodi et al., 2015a, Ratra et al., 2022). El fenotipo más común a la exploración del fondo de ojo es observar pigmentos espiculados, estrechez retinal arterial, palidez de disco óptico y atrofia macular. Su

sintomatología inicia con ceguera nocturna con agudeza visual normal. (Battaglia Parodi et al., 2015a, Saiger et al 2013).

#### **1.4.2 Distrofias hereditarias sindrómicas**

Entre las formas sindrómicas que representan entre el 20-30% de las RP el síndrome de Usher (USH) es el más frecuente, con 14% de todos los casos, y con al menos 11 genes se encuentran en relación con esta distrofia ( Nguyen QD, 2015) el fenotipo presente en estos pacientes es retinitis pigmentosa, sordera congénita y disfunción vestibular. Aunque en ciertos casos, de las formas sindrómicas, comparten fenotipo con los casos de RP no sindrómicas, el ejemplo clásico son variantes en *USH2A*, causantes de síndrome de Usher, al tener solo una variante pueden desarrollar RP no sindrómicas, hace que este gen sea uno de los más frecuentes a nivel mundial (Battaglia Parodi et al., 2015a)

Las formas sindrómicas de las distrofias de retinas presentan una herencia autosómica recesiva, y en su mayoría se clasifica en dos grandes grupos: errores innatos del metabolismo (EIM) y ciliopatías. Los EIM son enfermedades que conducen a falla en el metabolismo de carbohidratos, proteínas, ácidos grasos o de almacenamiento glucógeno, su presentación incluye síntomas multisistémicos, algunos de este grupo: trastornos congénitos de la glicosilación, lipofuscinosis, mucopolisacáridos, y trastornos peroxisomales, etc. El grupo de las ciliopatías son causadas por variantes en genes asociados con la estructura y la función de los cilios, comúnmente presenta pleiotropismo afectando al sistema nervioso central, hígado, riñón, esqueleto y oído interno, Síndrome de Bardet-Biedl (SBB), Síndrome de Joubert (SJ), USH son algunos ejemplos de estas enfermedades. (Villanueva-Mendoza et al., 2021)

#### **1.5 Abordaje y diagnóstico de las distrofias hereditarias de retina**

Anteriormente, y gracias a la secuenciación de Sanger, se ha podido identificar de manera inicial genes relacionados a los IRD, con la dificultad de los casos

no resueltos eran en mayor proporción o la búsqueda de cada gen individualmente hacia el costo-beneficio menor para los individuos (Wang et al., 2019).

Con esto surgió la necesidad de buscar mejores alternativas costo-efectivas para la búsqueda de afectados, con la llegada de la secuenciación masiva en paralelo se han podido encontrar mayores genes y diversidad de alelos.

De manera inicial el panel de secuenciación representa la primera opción cuando los individuos tienen una caracterización clínica detallada además de antecedentes personales, aunque con esto se logra el 54.9% de casos resueltos.

A diferencia del WES y WGS estos representan estudios más complejos, basados en la misma metodología (NGS), donde su amplitud era mayor. En el caso del WES se ha descrito que presenta un rendimiento diagnóstico para trastornos hereditarios de retina del 51-58%, llegando a rendimientos diagnósticos similares a paneles dirigidos. Ambos estudios generan una cantidad de datos mayor que tienen el potencial para la futura resolución de los casos no resueltos; en particular caso de WGS la diferencia radica en la cobertura de regiones no detectables (intrones profundos, variantes estructurales, regiones ricas en GC), pero esto genera mayor costo por la dificultad ante el análisis y la interpretación, pero ante esto se sigue conservando como una herramienta importante para casos no resueltos. (Ordoñez-Labastida et al, 2022)(Patel et al, 2019)(Consugar et al, 2014). En la tabla 3 se compara las metodologías para realizar diagnósticos, donde compara la cobertura, rendimiento diagnóstico, limitaciones y costo.

Tabla 3: Tabla comparativa de las diferentes metodologías implementadas para diagnóstico.

---

---

Se describe la diferencia entre el panel, WES y WGS para el diagnóstico de IRD

	Panel	WES	WGS
Genes explorados	Dependiente de la cantidad de genes agregados al panel.	2% de todo el genoma, solo regiones codificantes.	Todo el genoma. Variantes estructurales y expansión de repetidos.
Cobertura	50x (Mayor cobertura)	20x (Menos cobertura)	30x (cobertura media)
Rendimiento diagnóstico	40-70%	50-70%	50-70%
Limitaciones	No detecta genes nuevos o candidatos, y efectivo al tener un diagnóstico clínico previo.	Menos sensible, ya que la cobertura es menor.	Costo alto y mayor cantidad de datos a analizar.

Estos tres tipos de estudios presentan herramientas valiosas, cada una con ventajas y limitantes para la cobertura. Siendo una diferencia principal que WES identifica mayor cantidad de genes, mientras que el panel solo una cantidad específica, aunque con mayor cobertura. (Le Duca 2017) (Panikker et al 2022)(Wang 2019) (Dockery et al., 2021a, Nash et al., 2022b Byron et al., 2021).

Es importante identificar la causa de las IRD para establecer un diagnóstico clínico en etapas tempranas, además de ofrecer medidas preventivas e iniciar tratamiento temprano, ofrecer un asesoramiento genético certero, diagnóstico prenatal y pre-implantación además de brindar la oportunidad de tratamiento específicas para la enfermedad. (Byron Lam et.,2021, Liu et al., 2020b)

Particularmente, en consultorios de oftalmología Byron et al., 2021 reportarán que su utilización es infrecuente, llegando a 1.5% en una cohorte, debido a esto, los individuos con alguna sospecha de IRD se encuentran



subdiagnosticados. La Academia Americana de Oftalmología sugiere que se debe realizar un estudio molecular a todo paciente con alta sospecha de un IRD. Por lo cual, es importante la educación médica, como el informar al paciente de manera adecuada del padecimiento de base (Byron et al., 2021)(Hafler, 2017).

Este estudio es crucial para visualizar el panorama en nuestra población, identificación de variantes específicas prevalentes en nuestra población y mejorar la tasa diagnóstica. También provee la identificación de nuevas variantes o VUS, que, de acuerdo con la búsqueda de segregación familiar, además de estudios funcionales permitirá la reclasificación de estas mismas. (Villanueva mendoza et al.,2021) (Coco-Martín 2021)(Lopez-Ramos et al 2018)

A su vez, impulsa la poca representación en la literatura de poblaciones mexicanas, o latinas sobre este grupo de enfermedades, guiando a reducir el retraso diagnóstico, además de brindar terapias personalizadas o realizar investigaciones de terapias específicas de acuerdo con los fenotipos más frecuentes en nuestra población. (Muñoz-Cuellar, 2016) (Hafler, 2017)(García Bohorque,2021)(Coco-Martín 2020)

### Capítulo III.

#### Justificación

En nuestra población, la prevalencia de las distrofias hereditarias de retina es desconocida. Sin embargo, el avance en tecnologías de diagnóstico genético ha permitido identificar con mayor precisión y frecuencia estos trastornos, caracterizados por su elevada heterogeneidad genética. En nuestro centro, el abordaje interdisciplinario de trastornos oftalmo-genéticos ha incrementado significativamente en los últimos años, reflejando el creciente interés en su estudio y manejo.

A pesar de ello, no contamos con datos actualizados sobre la frecuencia de estos trastornos ni sobre cuántos casos han sido caracterizados molecularmente. Por ello, este estudio tiene como objetivo principal determinar la frecuencia de variantes genéticas en pacientes afectados de nuestra región, con el propósito de generar información clave para implementar estrategias de diagnóstico molecular costo-efectivo, brindar asesoramiento genético más preciso y promover un manejo clínico personalizado.

## Capítulo IV

### Hipótesis

El gen *ABCA4* es el gen más frecuentemente asociado a las distrofias hereditarias de retina en pacientes atendidos en un centro de referencia del noreste de México, similar a lo reportado en otras poblaciones a nivel nacional e internacional.

#### **Hipótesis nula (H0):**

El gen *ABCA4* no es el gen más frecuentemente asociado a las distrofias hereditarias de retina en pacientes atendidos en un centro de referencia del noreste de México.

## Capítulo V.

### Objetivos

Describir las características y distribución de variantes genéticas de trastornos hereditarios de la retina en una población de un centro de atención regional del noreste de México

#### Objetivos específicos:

1. Describir la distribución de los genes y variantes de las distrofias retinianas hereditarias en un centro de atención regional del noreste de México en el noreste de México.
2. Identificar genes y variantes más comunes en nuestra población de estudio.
3. Análisis de las variantes identificadas y su probable participación en el desarrollo del trastorno.

### **Diseño del estudio**

- Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional.
- Se buscará incluir por conveniencia a los pacientes que hayan acudido consecutivamente entre enero del 2020 y agosto del 2023 al departamento de oftalmología del Hospital Universitario, y que se referían a genética para la historia clínica y prueba molecular diagnóstica.

### **Criterios de Inclusión**

- Sexo indistinto, de cualquier edad, que tenga diagnóstico clínico presuntivo de alguna distrofia retiniana hereditaria, que fueron evaluados con secuenciación de un panel de genes asociados a distrofias de retina y/o exoma completo.

### **Criterios de exclusión**

- Estudio molecular no realizado.

### **Análisis estadístico.**

- Se realizará una base de datos en Excel con los siguientes datos con las siguientes variables:
  - Cualitativas: Género, motivo de consulta, datos en la exploración oftalmológica, fondo de ojo y tomografía de coherencia óptica (OCT), resultado del estudio molecular, tipo de variantes,

heterocigosidad, diagnóstico presuntivo previo a la realización del estudio, diagnóstico confirmado.

- Cuantitativas: Edad y agudeza visual.
- Se realizará el análisis estadístico descriptivo de las variables anteriormente mencionadas, relacionando la edad de aparición, inicio de síntomas, debut clínico, y datos observados en estudios complementarios oftalmológicos y observando la similitud en datos clínicos con el estudio confirmatorio, se agruparán en la base de datos y se realizará el análisis mediante el uso del software SPSS v25.

### **Estudio molecular**

- Se realizó un panel de secuenciación dirigido a genes asociados con IRD y otros trastornos oftalmológicos, el ADN genómico se obtiene mediante un proceso basado en hibridación y se secuencia mediante tecnología Illumina. Todas las regiones se secuencian con una profundidad  $\geq 50x$ . Las lecturas se alinean con una secuencia de referencia GRCh37 y los cambios de secuencia se identifican de acuerdo con el contexto de una transcripción clínicamente relevante. El enriquecimiento y el análisis se centran en la secuencia codificante de las transcripciones indicadas, 20pb de la secuencia intrónica flanqueante y otras regiones genéticas específicas. Las deleciones y duplicaciones exónicas se realizaron mediante un algoritmo que determina el número de copias. Las variantes identificadas se analizaron en el contexto clínico, de acuerdo con las guías se utilizó la clasificación del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), y para analizar los datos análisis in silico se utilizó la plataforma Franklin mejorar la claridad de las variantes de significado incierto (VUS)
- Para las variantes se analizará la distribución de la edad de inicio de síntomas, la media y la mediana, así como el diagnóstico, la frecuencia

de tipo de variables analizadas. La clasificación de la variante será de acuerdo con los criterios de la ACMG, y su análisis con relación a la asociación con el desarrollo de la enfermedad se hará utilizando información disponible en la literatura de casos previamente reportados, además de análisis *in silico*, in vivo o con modelos animales esta para el caso de variantes genéticas de significado incierto.

### **Sometimiento y aprobación.**

Este protocolo fue sometido para evaluación y aprobación por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación, ambos del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, buscando así mantener la confidencialidad y la privacidad de los individuos que serán analizados; asumimos la responsabilidad de los datos utilizados sean precisos, transparentes y equitativos, y sean manipulados con rigor científico, y no para beneficio personal.

### **VII.1 Datos demográficos**

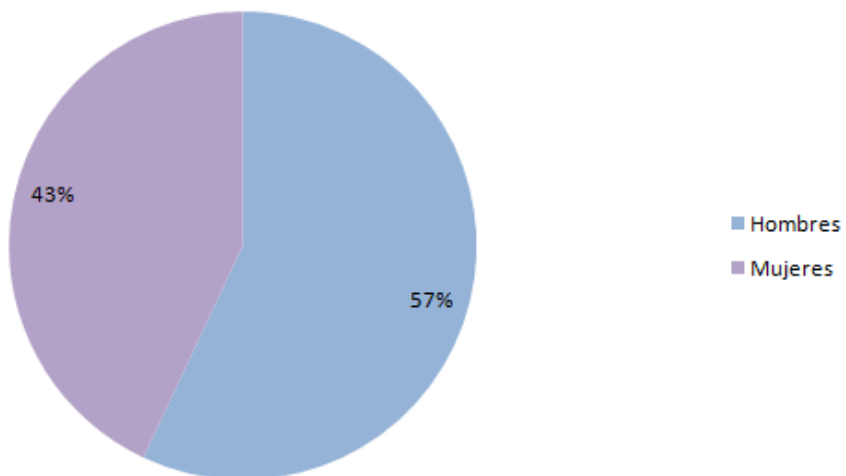
Se registraron 101 expedientes entre enero de 2020 y agosto de 2023. Se incluyeron todos los casos que acudieron formalmente a consulta con oftalmología y que se sometieron al estudio molecular confirmatorio para la condición sospechada. Además, fueron excluidos aquellos pacientes que no asistieron a la consulta de genética, por lo que no se realizó el estudio confirmatorio.

De los 101 expedientes registrados, el 57% de los pacientes (n=58) eran hombres y el 43% (n=43) representaba a la población femenina (Figura 4). Con respecto a la edad de la población, se consideró cuando acudieron a la consulta, observando un rango de edad de recién nacidos a 88 años. Se dividió a los individuos en mayores y menores de edad, representando un 54.5% (n=55) y un 45.5% (n=46) respectivamente (Figura 5). Además, presentó una media de 36.5 años y una mediana de 37 años.



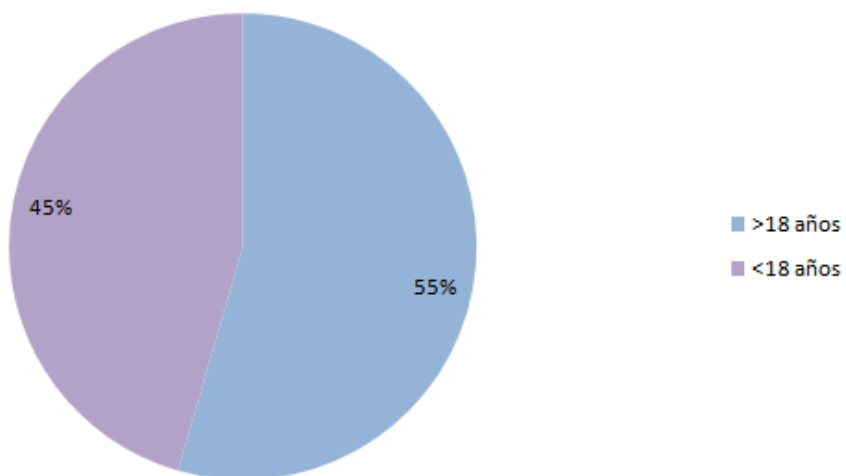
**Figura 4: Distribución del sexo.**

Representación grafica de los sexos mayormente representados en nuestra cohorte.



**Figura 5: Distribución de la edad.**

Representación grafica de la distribución de edad, los individuos se dividieron en mayores y menores de edad.



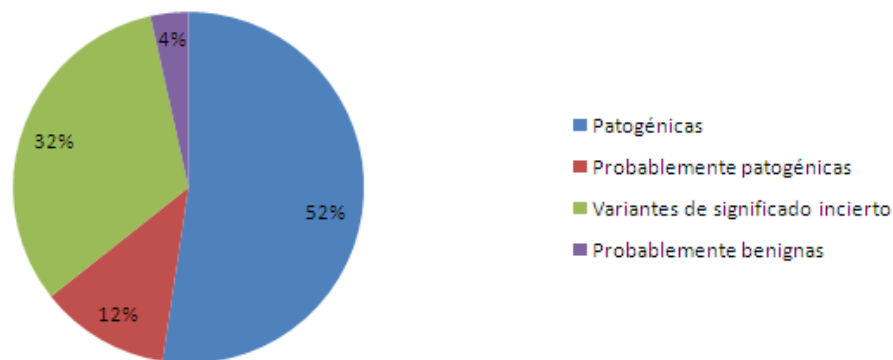
En cuanto al diagnóstico clínico obtenido antes del estudio confirmatorio, los principales fueron: distrofia de retina, desprendimiento de retina bilateral, atrofia del nervio óptico bilateral, nistagmo e hipoplasia foveal. Estos diagnósticos representaron a la mayoría de los individuos en nuestra cohorte.

## **VII.2 Clasificación de las variantes**

Según los resultados, se detectaron 165 variantes, clasificadas según los criterios de la ACMG. Esta clasificación incluye cinco categorías: patogénicas (P), probablemente patogénicas (LP), VUS, probablemente benignas (LB) y benignas (B). Se dio relevancia únicamente a las variantes que eran patogénicas, probablemente patogénicas, y a aquellas VUS que contaban con datos clínicos y estudios *in silico* compatibles. Además, si estas variantes se encontraban en heterocigosis con una variante patogénica, adquirirían mayor importancia, pudiendo sumar la relación genotipo-fenotipo.

De 165 variantes genéticas, el 42,4% (n=70) se clasificaron como P, el 9,70 % (n=16) como LP, el 26% (n=43) como VUS, y el 2,8% (n=36) como LB. (Figura 6).

**Figura 6: Distribución de los tipos de variantes. Porcentaje de los 165 aalelos encontrados en toda la cohorte y su clasificación, representando las patógenicas las mas frecuentes.**



#### VII.4 Diagnóstico molecular

El diagnóstico se confirmó en el 44.6% (n=45) de los individuos. Además, se identificó un 17.8% (n=18) como portadores de alguna variante patogénica, a quienes se les brindó asesoramiento genético. Dentro del grupo de individuos con diagnóstico confirmado, las variantes asociadas con el síndrome de Usher por *USH2A* representaron el 22.2% (n=16), seguidas del albinismo oculocutáneo (AO) con un 6.9% (n=8), y el síndrome de Stickler (SS), que presentó dos genes: *COL2A1* en un 6.9% (n=5) y *COL11A1* en un 4.1% (n=3). El síndrome de Alström (SA) también representó un 4.1% (n=3). Las variantes restantes fueron agrupadas según su frecuencia, con un 2.7% (*OPA1, WFS1, RPE65, NMNAT1, TTLL5, ASPH, NDUFS4, BBS7, CERKL, PROM1, COL8A1, CPAMD8, ACO2, TYR, LRP5, MYO7A*) y un 1.3% (*CNGB1, BEST1, OTX2, PRPH2, RDH12, RS1, ABCA4*) (Figura 7).

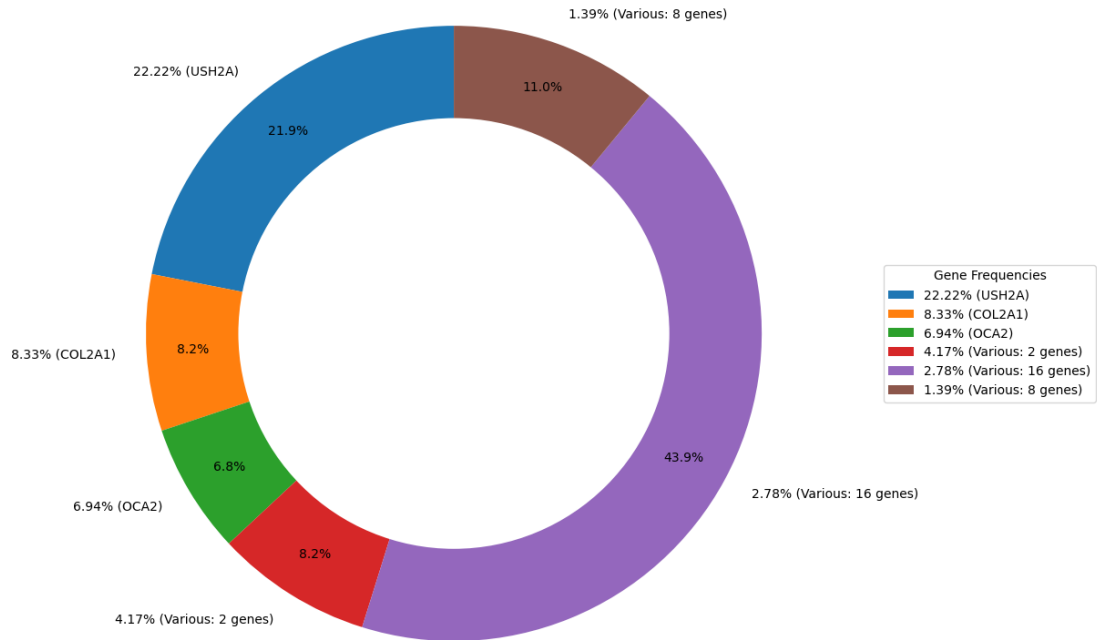


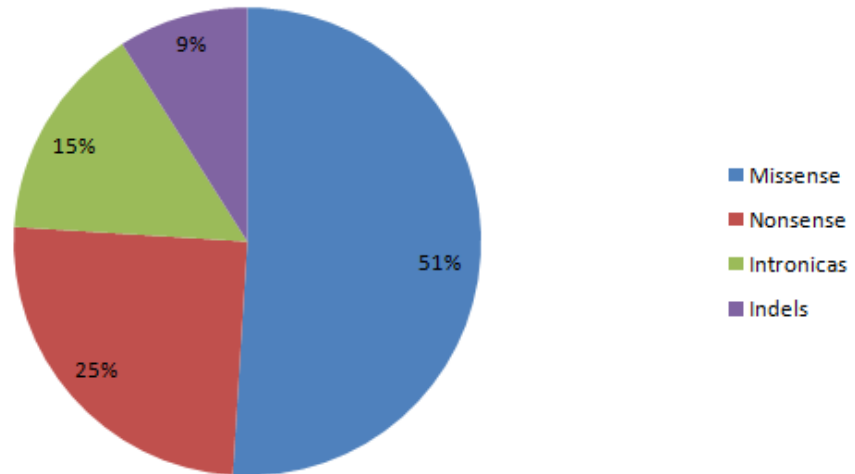
Figura 7: Distribución de frecuencia de genes encontrados. En la siguiente gráfica se describen los genes que fueron reportados principalmente en la cohorte

En nuestra cohorte, particularmente en síndrome de Alstrom, se presentó un individuo, en el cual clínicamente era compatible con el diagnóstico clínico, ya que presentaba nistagmo, obesidad y una variante patogénica. Por lo cual, se confirmó el diagnóstico.

Según el tipo de mutación, se distribuyeron las variantes mencionadas. Los resultados mostraron que el 51% (n=38) son mutaciones missense, el 25% (n=19) son nonsense, el 15% (n=11) son intrónicas, y el 9% (n=7) corresponden a indels. (Figura 8).

**Figura 8: Distribución de tipo de variantes reportadas.**

Representación grafica de los tipos de variantes observándose que la mayor en frecuencia son missense.



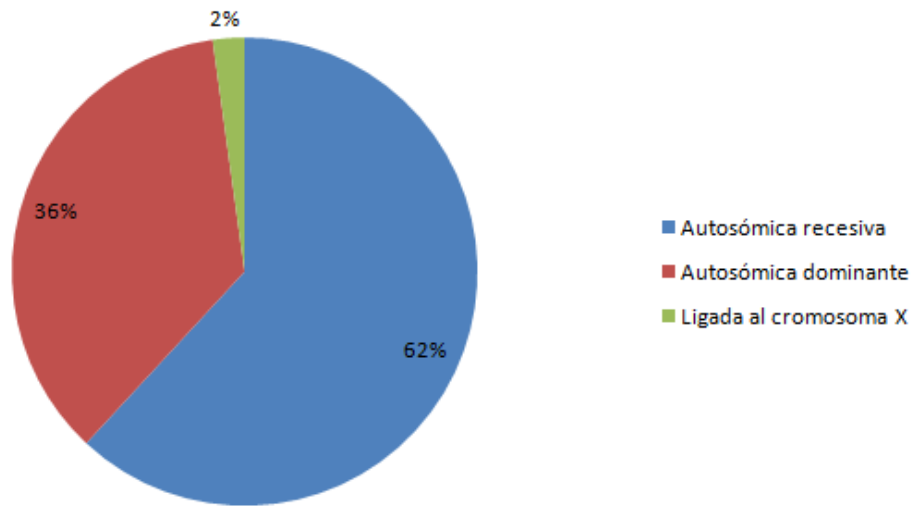
### VII.5 Tipos de herencia y cigosidad

Asimismo, clasificamos las condiciones diagnosticadas según su tipo de herencia, siendo la herencia autosómica recesiva la más frecuente, con un 62% (n=28), seguida de la autosómica dominante con un 36% (n=16). Por último, solo un individuo presentó herencia ligada al cromosoma X, representando el 2.2% (Figura 9). Además, realizamos la distribución de la cigosidad en los individuos de la cohorte, donde la mayoría resultaron ser heterocigotos (44.4%, n=20), seguidos por los heterocigotos compuestos (37.8%, n=17). Por último, los individuos homocigotos y hemicigotos representaron un 15.6% (n=7) y un 2.2% (n=1), respectivamente (Figura 10). En el total de la cohorte, se encontró una tasa de portadores de alguna variante patogénica del 18.1% (n=18).

En la Tabla 4 se resumen los datos de los pacientes presentados anteriormente, incluyendo las variantes encontradas en cada uno, así como el fenotipo identificado en la población

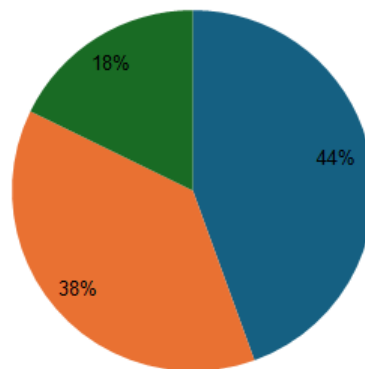
**Figura 9: Distribución del tipo de herencia.**

Representación grafica de los tipos de herencia en la cual se encontro mayormente la herencia autosómica recesvia como mas frecuente.



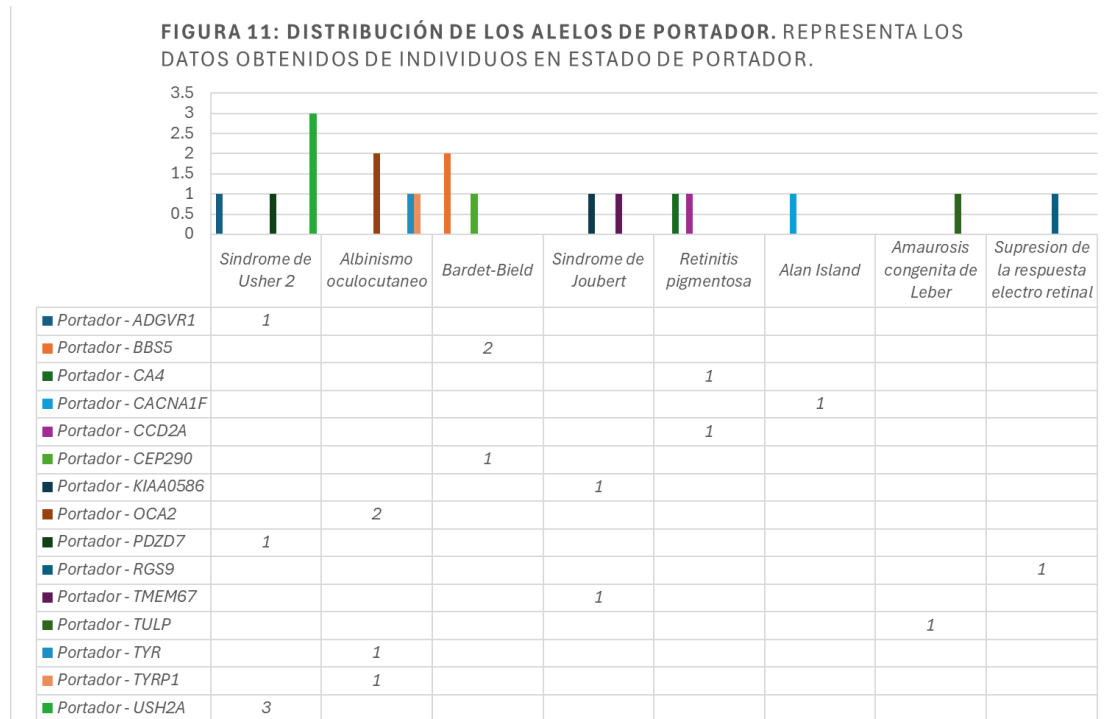
**Figura 10: Distribución del tipo de cigosidad.** En esta gráfica demuestra los tipos de cigosidad encontrados en la cohorte.

■ Heterocigoto ■ Hetercigoto compuesto ■ Homocigoto



## VII.6 Total de portadores

En este estudio, encontró una frecuencia de 18.1% de heterocigotos de alguna variante P, clasificados como portadores de alguna condición autosómica recesiva. Entre ellos, el principal síndrome detectado fue USH en un 26.3%, seguido de albinismo oculocutáneo en 21.1%; SBB 15.8%, tanto para SJ y RP representaron un 10.5%. En la Figura 11, podemos observar la distribución de los individuos portadores, con sus respectivos genes, en donde el principal gen documentado es *USH2A*, seguido por *OCA2* y *BB5*.

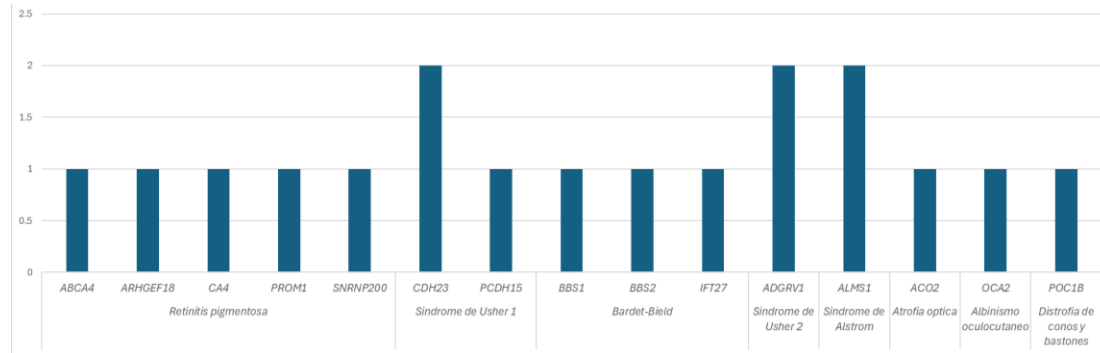


## VII.7 Casos no resueltos

En la figura 12, se observa la distribución de los casos que no pudieron ser resueltos, para nuestra cohorte el 17.8% (n=18) no fueron resueltos ante el fenotipo clínico. El 27.8% de los casos representaron genotipos asociados a retinitis pigmentosa, con 5 genes diferentes para cada individuo con herencia AR. Para USH tipo 1 y SBB el porcentaje fue de 16.7%; en el caso de SBB los

genes reportados fueron *BBS2*, *BBS1* y *IFT27*, para USH tipo 1 fueron dos individuos con *CDH23* y otro con *PCDH15*.

En el caso de USH tipo 2 y SA, estos representaron un 11.1% con dos variantes por cada genotipo en *ADGRV1* y *ALMS1* respectivamente; y por último distrofia de conos y bastones, atrofia óptica y albinismo oculocutáneo tuvieron una frecuencia de 5.6% con un gen por cada caso.



**Figura 12: Distribución de casos genotipos de casos no resueltos. Se describen los genotipos y su fenotipo asociado de los casos que no se pudo realizar un diagnóstico**



**Tabla 4: Genotipos y fenotipos representativos.**

Listado de los pacientes con variantes patogénicas o probablemente patogénicas en los cuales se confirmaron el diagnóstico

n	Gen	Mutación	Cigosidad	Herencia	Fenotipo
1	<i>ABCA4</i>	ABCA4(NM_000350.3):c.3386G>T p. (Arg1129Leu)	Heterocigoto	AD	Retinitis pigmentosa
2	<i>ACO2</i>	ACO2(NM_001098.3): c.2035C>T p. (Arg679Cys)	Heterocigoto	AR	Atrofia óptica
		ACO2(NM_001098.3): c.1699C>T p. (Leu567Phe)			
3	<i>ALMS1</i>	ALMS1(NM_015120.4): c.4937C>A p. (Ala1646Asp)	Heterocigoto	AR	Síndrome de Alstrom
4	<i>ALMS1</i>	ALMS1(NM_015120.4): c.2755del p. (Gln919SerfsTer14)	Heterocigoto	AR	Síndrome de Alstrom
		ALMS1NM_001378454.1: c.1727C>G (p.Ser578*)			
5	<i>ASPH</i>	ASPH NC_000008.10:g.(?_62460610)_(62465699_?)del	Heterocigoto	AR	Síndrome de Traboulsi
		NM_004318.4(ASPH):c.1892G>A (p.Trp631Ter)			

6	<i>BBS7</i>	NM_176824.3(BBS7):c.1334A>C (p.Tyr445Ser)	Heterocigoto	AR	Síndrome de Bardet-Biedl
		NM_176824.3(BBS7):c.601+3A>G			
7	<i>BEST1</i>	NM_004183.4(BEST1):c.851A>G (p.Tyr284Cys)	Heterocigoto	AD	Vitroretinocoroiodopatía
8	<i>CERKL</i>	NM_201548.5(CERKL):c.820+2C>G NM_201548.5(CERKL):c.820+2C>G	Heterocigoto	AR	Retinitis pigmentosa
9	<i>CNGB1</i>	NM_001297.5(CNGB1):c.3689del (p.Gly1230Alafs*)	Heterocigoto	AD	Retinitis pigmentosa
10	<i>COL11A1</i>	NM_001854.4(COL11A1):c.4177G>T p.(Gly1393Cys)	Heterozygous	AD	Síndrome de Stickler
11	<i>COL11A1</i>	NM_001190709.2(COL11A1):c.729_739del p.(Asp244Thrfs*13)	Heterocigoto	AD	Síndrome de Stickler
12	<i>COL11A1</i>	NM_001854.4(COL11A1):c.4177G>T (p.Gly1393Cys)	Heterocigoto	AD	Síndrome de Stickler
13	<i>COL2A1</i>	NM_001844.5(COL2A1):c.460G>T (p.Glu154*)	Heterocigoto	AD	Síndrome de Stickler

14	<i>COL2A1</i>	NM_001844.5(COL2A1):c.1833+2dup	Heterocigoto	AD	Síndrome de Stickler
15	<i>COL2A1</i>	NM_001844.5(COL2A1):c.85C>T (p.Gln29*)	Heterocigoto	AD	Síndrome de stickler
16	<i>COL2A1</i>	NM_001844.5(COL2A1):c.85C>T (p.Gln29*)	Heterocigoto	AD	Síndrome de Stickler
17	<i>COL2A1</i>	NM_001844.5(COL2A1):c.85C>T (p.Gln29*)	Heterocigoto	AD	Síndrome de Stickler
18	<i>COL8A1</i>	COL18A1 c.3527_2540delins AGTG NM_001379500.1(COL18A1):c.2518_2521dup (p.Pro841fs)	Heterocigoto	AR	Síndrome de Stickler
19	<i>CPAMD8</i>	CPAMD8 c.3730T>A CPAMD8: c.1899+1_1899+4del	Heterocigoto	AR	Disgenesia del segmento anterior
20	<i>LRP5</i>	NM_002335.4(LRP5):c.34CTG[11] (p.Leu19_Leu20dup) NM_002335.4(LRP5):c.3877G>A (p.Glu1293Lys)	Heterocigoto	AR	Vitroretinopatía exudativa

21	<i>MYO7A</i>	NM_000260.4(MY O7A):c.3G>A (p.Met1Ile)	Homocigoto	AR	Síndrome de Usher
		NM_000260.4(MY O7A):c.3G>A (p.Met1Ile)			
22	<i>NDUFS4</i>	NM_002495.4(ND UFS4):c.497G>A (p.Trp166*)	Homocigoto	AR	Neuropatía Óptica de Leber
		NM_002495.4(ND UFS4):c.497G>A (p.Trp166*)			
23	<i>NMNAT1</i>	NM_022787.4(NM NAT1):c.589A>G (p.Ile197Val)	Homocigoto	AR	Amaurosis Congénita de Leber
		NM_022787.4(NM NAT1):c.769G>A (p.Glu257Lys)			
24	<i>OCA2</i>	NM_000275.3(OC A2):c.1327G>A (p.Val443Ile)	Homocigoto	AR	Albinismo Oculocutáneo
		NM_000275.3(OC A2):c.1327G>A (p.Val443Ile)			
25	<i>OCA2</i>	NM_000275.3(OC A2):c.1000G>A (p.Ala334Thr)	Homocigoto	AR	Albinismo Oculocutáneo

		NM_000275.3(OC A2):c.1000G>A (p.Ala334Thr)			
26	<i>OCA2</i>	NM_000275.3(OC A2):c.632C>T (p.Pro211Leu)	Homocigoto	AR	Albinismo Oculocutáneo
		NM_000275.3(OC A2):c.632C>T (p.Pro211Leu)			
27	<i>OPA1</i>	NM_130837.3(OP A1):c.89T>C (p.Leu30Pro)	Heterocigoto	AD	Atrofia óptica
28	<i>OPA1</i>	<i>OPA1</i> Deleiten (Exons 1-14)		AD	Atrofia óptica
29	<i>OTX2</i>	NC_000014.9:g.(? _56801715)_ (5680 2375_?)del	Heterocigoto	AD	Trastornos relacionados a <i>OTX2</i>
30	<i>PROM1</i>	NM_006017.3(PR OM1):c.2130+2del  NM_006017.3(PR OM1):c.1354dup (p.Tyr452fs)	Heterocigoto	AR	Retinitis pigmentosa
31	<i>PRPH2</i>	NM_000322.5(PR H2):c.514C>T (p.Arg172Trp)	Heterocigoto	AD	Amaurosis Congénita de Leber

32	<i>RDH12</i>	NM_152443.3(RD H12):c.139G>A (p.Ala47Thr)	Heterocigoto	AD	Amaurosis Congénita de Leber
33	<i>RPE65</i>	NM_000329.3(RPE 65):c.432C>G (p.Tyr144*)	Heterocigoto	AR	Retinitis pigmentosa
		NM_000329.3(RPE 65):c.370C>T (p.Arg124*)			
34	<i>RS1</i>	NM_000330.4(RS1 ):c.208G>A (p.Gly70Ser)	Heterocigoto	LX	Retinosquiosis ligada a X
35	<i>TTLL5</i>	NM_015072.5(TTL L5):c.796C>A (p.His266Asn)	Heterocigoto	AR	Distrofia de conos y bastones
		NM_015072.5(TTL L5):c.2388-1G>C			
36	<i>TYR</i>	NM_000372.5(TYR ):c.132T>A (p.Ser44Arg)	Homocigoto	AR	Albinismo Oculocutáneo
		NM_000372.5(TYR ):c.132T>A (p.Ser44Arg)			

		NM_206933.4(US H2A):c.486-14G>A			
37	<i>USH2A</i>	NM_206933.4(US H2A):c.2299del p.(Glu767Serfs*21)	Heterocigoto	AR	Síndrome de Usher
		NM_206933.4(US H2A):c.2299del p.(Glu767Serfs*21)			
38	<i>USH2A</i>	NM_206933.4(US H2A):c.2299del p.(Glu767Serfs*21)	Homocigoto	AR	Síndrome de Usher
		NM_206933.4(US H2A):c.2299del p.(Glu767Serfs*21)			
39	<i>USH2A</i>	NM_206933.4(US H2A):c.12067- 2A>G	Homocigoto	AR	Síndrome de Usher
		NM_206933.4(US H2A):c.12067- 2A>G			
40	<i>USH2A</i>	NM_206933.4(US H2A):c.5278del (p.Asp1760fs)	Heterocigoto	AR	Síndrome de Usher
		NM_206933.4(US H2A):c.2299del p.(Glu767Serfs*21)			

41	<i>USH2A</i>	NM_206933.4(US H2A):c.5278del (p.Asp1760fs)	Heterocigoto	AR	Síndrome de Usher
		NM_206933.4(US H2A):c.11431del p.(Leu3811Serfs*6)			
42	<i>USH2A</i>	NM_206933.4(US H2A):c.5941A>G (p.Arg1981Gly)	Heterocigoto	AR	Síndrome de Usher
		NM_206933.4(US H2A):c.12575G>A (p.Arg4192His)			
43	<i>USH2A</i>	NM_206933.4(US H2A):c.5278del (p.Asp1760fs)	Heterocigoto	AR	Síndrome de Usher
		NM_206933.4(US H2A):c.11431_114 34del (p.Leu3811fs)			
44	<i>USH2A</i>	NM_206933.4(US H2A):c.1551-1G>A	Heterocigoto	AR	Síndrome de Usher
		NM_206933.4(US H2A):c.2276G>T (p.Cys759Phe)			



		NM_006005.3(WF S1):c.409_424dup (p.Val142fs)			
45	WFS1		Heterocigoto	AR	Síndrome de Wolfram-like
		NM_006005.3(WF S1):c.2189G>A (p.Trp730Ter)			

---

*Nota:* AD: Autosómico dominante, AR: Autosómico recesivo, LX: Ligado a X

### **A) Rendimiento diagnóstico**

El presente estudio determina la tasa de detección de IRD, en el cual se evaluaron 101 pacientes, obteniéndose una tasa de detección del 44.6%, lo cual, es similar a lo reportado anteriormente en la literatura, ya que este rango diagnóstico va de un 40-70%. A sí mismo, comparándolo con reportes anteriores de México, especialmente del centro del país, Zenteno et al. reporta hasta el 66% y Villanueva-Mendoza et al (2021) hasta un 72% (Tabla 5). En nuestro estudio, el 57.8% fueron hombres y el 42.2% mujeres, similar en los reportes anteriores donde, según Villanueva-Mendoza et al (2021), el 58.3% y 41.7% respectivamente, se diagnosticaron.

En la literatura, existen reportes con poblaciones grandes como Reino Unido, Italia, Dinamarca y China, que reportan una tasa diagnóstica similar entre 40-60%, aunque también hay reportes como en la población de Polonia, en donde pueden encontrarse una tasa del 32%. Para esto existen muchas variantes por las cuales puedan existir rendimientos tan diversos; 1) La heterogeneidad clínica, 2) La posibilidad de realizar estudios posteriores para resolución de VUS 3) La diversidad entre poblaciones.

#### **1) Heterogeneidad clínica.**

Johnson et al, enfatizan en la importancia de la incorporación de fenotipos detallados, antes de aprobarse el estudio molecular, debido a disminuir la cantidad de VUS que pueden resultar. Sabiendo que la heterogeneidad de las enfermedades retinianas es altamente compleja, se decidió integrar a todos aquellos individuos con alta sospecha de este grupo de enfermedades, dejando un rango clínico amplio (2022).

Aun así, los fenotipos tan heterogéneos que existen en las enfermedades retinianas complican la caracterización. Ampliar los análisis mejora la identificación y llevar a cabo relaciones entre genotipo-fenotipo podrá guiar mejor el estudio molecular.

## **2) Realización de estudios ulteriores para resolución de VUS**

Una dificultad al realizar estudios moleculares es la presencia de VUS, ante esto existen múltiples herramientas y realización de estudios funcionales que mejoran la caracterización molecular de este tipo de variantes. Para este estudio, fue una de las principales limitantes presentes para asesorar.

Principalmente, se utilizan los criterios propuestos por ACMG para interpretar las variantes, pero Johnson et al proponer un análisis predictivo subdividiéndolo en altamente o moderado, como si se presenta una enfermedad autosómica recesiva, en la que un alelo sea P/LP y el siguiente sea VUS, y el fenotipo sea compatible con la clínica, pueda tener una resolución predictiva y brindar el diagnóstico.

En nuestra cohorte existe un caso con diagnóstico de Deficiencia de complejo mitocondrial tipo 1 por variantes en *NDSUF4*, un alelo se ha reportado con patogénica y mientras la otra variante fue VUS. De acuerdo con la predicción Sherlock, pudo resolverse esta discrepancia y confirmarle el diagnóstico y a su vez, brindarle el asesoramiento.

Además, al correlacionar el fenotipo predictivo, con las variantes encontradas, el estudio se ve beneficiado mejorando la interpretación de las variantes. Reduciendo el tiempo del diagnóstico, llevándolo a mejores decisiones clínicas mejores y más certeras para el tipo de padecimiento presente.

## **3) Diversidad entre poblaciones**

### ***ABCA4***

En la Tabla 5, podemos observar diversas poblaciones en donde los genotipos son altamente distintos. Los estudios publicados anteriormente con poblaciones grandes como Reino Unido, Italia, China y Dinamarca presentan una tasa diagnóstica similar, pero en cuanto sus genotipos son diversos, aun así, los principales genes encontrados son *USH2A* y *ABCA4*.

Respecto a *ABCA4*, es el principal gen relacionado con trastornos hereditarios de la retina, presentando diferentes fenotipos diversos como enfermedad de Stargardt, retinitis pigmentosa y degeneración macular relacionada con la edad.

En este estudio, solo se encontró una variante patogénica causante del fenotipo distrofia de conos y bastones AD, anteriormente en México se han reportado frecuencias entre el 8-18%, siendo el gen con mayor tasa de detección en población mexicana. En otros reportes va desde un 14% hasta un 40% (Tabla 5) (Villanueva-Mendoza et al., 2021, Zenteno et al., 2019). Por lo que se puede inferir que la población y el fenotipo influyen en la frecuencia alélica de este gen.

### ***USH2A***

En cuanto a los genes relacionados con USH; *USH2A* tiene una frecuencia del 12-25% (Toualbi et al., 2020). En este estudio este gen se detectó en el 8/9 individuo, dejando en segundo en frecuencia a la única variante en *MYO7A*. En el caso de cohortes italianas presentan una frecuencia de hasta el 31.1% de los individuos con IRD. Y en el caso de *MYO7A* se han reportado hasta el 17% de los individuos estudiados.

En cuanto a las variantes reportadas, a nivel mundial y hasta el 18% la variante c.2299del en *USH2A*, representa la más frecuente, en nuestro estudio representó el 22.22%, similar a las cohortes mexicanas, que presentan una

prevalencia del 24% para esta misma variante (Ordoñez-Labastida et al., 2024)

Particularmente las variantes missense representaron el 38% de todos los individuos, algo similar en donde se puede reportar hasta el 30-40%, y en México se tiene que el 31% de los alelos mutados corresponden a variantes missense (Ordoñez-Labastida et al., 2024, Lin et al., 2024b).

**Tabla 5. Comparación de diversas poblaciones en IRD.**

Descripción de diversas poblaciones, en las cuales podemos observar su población, la tasa de detección, metodología realizada, fenotipo y genotipo encontrado,

Autor	Población	n	Tasa de detección	Panel/WES	Fenotipo	Genotipo
(Jespersgaard et al., 2019)	Dinamarca	677	48%	Panel de 125 genes	de Distrofia retinas	de <i>USH2A</i> : 6% <i>ABCA4</i> : 40.6% <i>ETS</i> : 4%
(Colombo et al., 2021)	Italia	591	55.2%	WES	Distrofia retinas (sintomáticos y asintomáticos)	de <i>USH2A</i> 31% <i>EYES</i> 20% (sintomáticos y asintomáticos) <i>CRB1</i> 6%
(Ma et al., 2021)	Corea	168	51.2%	WES	Distrofias hereditarias de retina	<i>USH2A</i> 15.1% <i>ABCA4</i> 14% <i>EYS</i> 7%
(Lin et al., 2024)	Reino Unido	4415 individuos 3953 familias	42.7%	Panel/WES/S/WGS	Enfermedades hereditarias de retina	<i>ABCA4</i> 20% <i>USH2A</i> 8% <i>RPGR</i> 5%

(Liu et al.,China 2020)	800	60.13%	565 casosDistrofia con panelretiniana (enfermedad hereditaria ad no especifica) sindrónica ABCA4 86 casos fueron WES	<i>CYP4V2</i> 29.3% <i>USH2A</i> 18.52% <i>ABCA4</i> 13.39%
(Villanueva México -Mendoza et al., 2021)	144	72.9%	Panel deDistrofia 364 genes hereditaria de retina	<i>ABCA4</i> 18.1% <i>RPGR</i> 6.7% <i>CRB1</i> 6.7%
(Wawrocka Polonia et al.,2018)	37	38%	Panel 105Distrofia de genes conos y bastones	<i>ABCA4</i>
(Huang etChina al., 2014)	179	55.3%	Panel deDistrofia 252 genes hereditaria de retinas	<i>USH2A</i> ~20% <i>EYS</i> ~10% <i>CRB1</i>
(Kim et al.,Corea 2021)	279	55.7%	220 panelRetinitis (43.5 TGS88 and 54.1 fueron WES)	<i>EYS</i> 8.2% <i>USH2A</i> 6.8% <i>PDE6B</i> 4.6%
(Villafuerte México et al., 2024)	126	74..6%	293 panel Distrofia hereditaria de retina	<i>USH2A</i> 27% <i>ABCA4</i> 11.9% <i>PROM1</i> 3.9
(Zenteno etMéxico al., 2019)	143	66%	Panel deDistrofia 199 genes retinas	<i>ABCA4</i> ; 8% <i>CRB1</i> : 8% <i>USH2A</i> : 7%

---

## B) Frecuencia alélica

La frecuencia alélica de portadores de alguna IRD fue de 18.1%, Garcí-Bohorques estima que 2,7 billones de individuos en el mundo, alrededor del 37% de la población son portadores. Hanany et al. 2020 complementa que en la población Latina tiene una prevalencia de 1:2,214 con una frecuencia de portadores de hasta el 30%.

Se presentó el 26.3% para el fenotipo de USH, con 3/5 para alelos en *USH2A*. En la literatura, se ha descrito el 8% de portadores para USH, con una frecuencia alélica del 12% para variantes en *USH2A* (Hanany et al 2020).

En los casos de albinismo oculocutáneo y síndrome de Bardet-Biedl, se han documentado frecuencia de portadores de 1/70 y 1/250 respectivamente; en nuestra población la frecuencia alélica para ambos representa el 21.1%. (Sapp Julie, 2010)(Gronskov Karen 2007). Hasta ahora no se ha reportado una frecuencia alélica para estas dos entidades.

### **C) Casos no resueltos**

Los casos no resueltos en nuestra cohorte representaron el 17.8%, por VUS. Zenteno et al. han descrito que en el centro de México se han presentado el 15.3% como casos no resueltos. Aunque en cohortes más grandes se han reportado hasta 17.1% en casos con IRD (Iancu et al 2021).

Por lo que actualmente, como se ha mencionado anteriormente, la búsqueda para aumentar el rendimiento diagnóstico radica en la realización de estudios funcionales, algo que para nuestro estudio representó una limitante importante, por la accesibilidad de estos estudios.

La reclasificación de las variantes es un tema que destacar, donde en los paneles comerciales se ha descrito que la tasa de reclasificación de VUS a P es de 19.7% y de VUS a PP es 1.4%. Esto a diferencia de aquellas que

cambian a variantes benignas o probablemente benignas donde de manera general se ha descrito que el 78.8% cambian a este grupo sin la necesidad de realizar estudios funcionales; específicamente para variantes relacionadas a IRD se reporta el 66.2%. Ahora añadiendo la posibilidad de realizar estos estudios posteriores como secuenciación de RNA o de segregación, solo se modificaron el 11.4%. (Kobayashi Yuya 2024)(Bao icheng 2024).

Esto es importante en el momento de la resolución de variantes que implican mejorar la caracterización fenotípica, abordaje diagnóstico y manejo, así como el asesoramiento familiar. Por lo que se ha de necesitar centros especializados en este tipo de metodologías.

#### **D) Paneles vs WES vs WGS**

En la Tabla 3 se describe la metodología realizada para el diagnóstico de las IRD, en la cual podemos comparar la realizada por paneles y WES; anteriormente se había descrito que ambas tienen una tasa diagnóstica del 51-58%.

Para las poblaciones a las cuales se les realizan paneles dirigidos con genes relacionados con IRD hay una gran amplitud de tasa de detección, llegando a ser desde 38% hasta de 72% en la cohorte de México, Para nosotros, la utilización de 330 genes obtuvo un rendimiento de 44%.

Esto pudiéndose ver influenciado en la cantidad de genes presentes en el estudio; en el caso de México, el panel tiene 365 genes, y esto pudiera aumentar la tasa de diagnóstico. Por ejemplo, en los casos de menor porcentaje siendo Polonia y Dinamarca, estos reportan la utilización de 105 y 125 genes, pudiendo ver relación entre genes estudiados/tasa diagnóstica.

Para el caso del exoma, Italia, Corea y China tienen tasas similares a lo reportado en la literatura; siendo estas del 51-60%, con dependencia de los fenotipos elegidos y descritos al momento de realizar el WES. Ahora bien, el costo-beneficio de la realización de este estudio de manera inicial dependerá de que tan complejo es el fenotipo presente.



Hay poblaciones en las cuales se reporta la utilización de estas dos metodologías, aunque no hay una marcada diferencia entre las poblaciones donde se utiliza paneles o WES.

Para finalizar, la búsqueda intencionada de IRD involucra decisiones cruciales en el tiempo de testeo y manejo. Principalmente, al asociarse con individuos con un fenotipo más complejo. Diagnósticos tempranos realizados por secuenciación de nueva generación muestra un diagnóstico más preciso, identificando hasta el 76% (Stone et al., 2017). Pero combinándolos puede aumentar hasta en un 80% (Gupta et al., 2022)

Análisis comparativos muestran que combinado abordaje con un fenotipo ampliamente estudiado con la prueba genética mejora el costo-beneficio usando algún método de manera aislada. De manera conjunta mejora la tasa de rendimiento diagnóstico y la interpretación de las variantes, reduciendo el costo y el tiempo innecesarios de las pruebas genéticas (Shah et al., 2020, Gupta et al., 2022)

## Capítulo IX

### Conclusión

El estudio permitió caracterizar de manera integral a una población del noreste de México afectada por trastornos hereditarios de retina. Con un rendimiento diagnóstico molecular del 44.6%.

Los genes *USH2A*, *COL2A1*, y *ABCA4* se identificaron como los principales contribuyentes a estos trastornos en la cohorte analizada. Asimismo, se evidenció que la herencia autosómica recesiva fue la forma predominante, y que las tecnologías moleculares como el panel de secuenciación dirigido resultaron herramientas clave para el diagnóstico clínico y genético.

Estos hallazgos resaltan la necesidad de continuar fortaleciendo el diagnóstico temprano y el asesoramiento genético personalizado, favoreciendo un manejo más efectivo y una mejor calidad de vida para los pacientes.

ANEXO

**Tabla 1. Listado de genes analizados en panel de trastornos relacionados a retina.**

Listado de genes que fueron secuenciados para el análisis e interpretación del panel de trastornos relacionados a retina.

<i>ABCA4</i>	<i>ABCC6</i>	<i>ABHD12</i>	<i>ACBD5</i>	<i>ACO2</i>
<i>ADAM9</i>	<i>ADAMTS18</i>	<i>ADAMTSL4</i>	<i>ADGRA3</i>	<i>ADGRV1</i>
<i>ADIPOR1</i>	<i>AGBL5</i>	<i>AHI1</i>	<i>AHR</i>	<i>AIPL1</i>
<i>ALMS1</i>	<i>ARHGEF18</i>	<i>ARL13B</i>	<i>ARL2BP</i>	<i>ARL3</i>
<i>ARL6</i>	<i>ARMC9</i>	<i>ARSG</i>	<i>ASRGL1</i>	<i>ATF6</i>
<i>ATOH7</i>	<i>B9D1</i>	<i>BBIP1</i>	<i>BBS1</i>	<i>BBS10</i>
<i>BBS12</i>	<i>BBS2</i>	<i>BBS4</i>	<i>BBS5</i>	<i>BBS7</i>
<i>BBS9</i>	<i>BEST1</i>	<i>C10orf11</i>	<i>C12orf65</i>	<i>C1QTNF5</i>
<i>C8orf37</i>	<i>CA4</i>	<i>CABP4</i>	<i>CACNA1F</i>	<i>CACNA2D4</i>
<i>CAPN5</i>	<i>CC2D2A</i>	<i>CCT2</i>	<i>CDH23</i>	<i>CDH3</i>
<i>CDHR1</i>	<i>CEP164</i>	<i>CEP19</i>	<i>CEP250</i>	<i>CEP290</i>
<i>CEP41</i>	<i>CEP78</i>	<i>CEP83</i>	<i>CERKL</i>	<i>CFAP410</i>
<i>CHM</i>	<i>CIB2</i>	<i>CISD2</i>	<i>CLCC1</i>	<i>CLN2 (TPP1)</i>
<i>CLN3</i>	<i>CLN5</i>	<i>CLN6</i>	<i>CLN8</i>	<i>CLRN1</i>
<i>CLUAP1</i>	<i>CNGA1</i>	<i>CNGA3</i>	<i>CNGB1</i>	<i>CNGB3</i>
<i>CNNM4</i>	<i>COL11A1</i>	<i>COL11A2</i>	<i>COL18A1</i>	<i>COL2A1</i>
<i>COL9A1</i>	<i>COL9A2</i>	<i>COL9A3</i>	<i>CPLANE1</i>	<i>CRB1</i>
<i>CRX</i>	<i>CSPP1</i>	<i>CTNNA1</i>	<i>CTSD</i>	<i>CWC27</i>
<i>CYP4V2</i>	<i>DHDDS</i>	<i>DHX32</i>	<i>DHX38</i>	<i>DNAJC17</i>
<i>DRAM2</i>	<i>DSCAML1</i>	<i>DTHD1</i>	<i>EFEMP1</i>	<i>ELOVL4</i>
<i>EMC1</i>	<i>ERCC6</i>	<i>EXOSC2</i>	<i>EYS</i>	<i>FAM161A</i>
<i>FBLN5</i>	<i>FLVCR1</i>	<i>FRMD7</i>	<i>FSCN2</i>	<i>FZD4</i>
<i>GDF6</i>	<i>GNAT1</i>	<i>GNAT2</i>	<i>GNB3</i>	<i>GNPTG</i>
<i>GNS</i>	<i>GPR143</i>	<i>GPR179</i>	<i>GPR45</i>	<i>GRM6</i>
<i>GRN</i>	<i>GUCA1A</i>	<i>GUCA1B</i>	<i>GUCY2D</i>	<i>HARS</i>
<i>HGSNAT</i>	<i>HK1</i>	<i>HMCN1</i>	<i>HMX1</i>	<i>IDH3A</i>
<i>IDH3B</i>	<i>IFT140</i>	<i>IFT172</i>	<i>IFT27</i>	<i>IFT43</i>
<i>IFT74</i>	<i>IFT80</i>	<i>IFT81</i>	<i>IFT88</i>	<i>IMPDH1</i>
<i>IMPG1</i>	<i>IMPG2</i>	<i>INPP5E</i>	<i>INVS</i>	<i>IQCB1</i>
<i>ITM2B</i>	<i>JAG1</i>	<i>KCNJ13</i>	<i>KCNV2</i>	<i>KIAA0586</i>
<i>KIAA1549</i>	<i>KIF11</i>	<i>KIF7</i>	<i>KIZ</i>	<i>KLHL7</i>
<i>LCA5</i>	<i>LRAT</i>	<i>LRIT3</i>	<i>LRP2</i>	<i>LRP5</i>
<i>LYST</i>	<i>LZTFL1</i>	<i>MAK</i>	<i>MAPKAPK3</i>	<i>MERTK</i>
<i>MFN2</i>	<i>MFRP</i>	<i>MFSD8</i>	<i>MIR204</i>	<i>MKKS</i>
<i>MKS1</i>	<i>MPDZ</i>	<i>MTPAP</i>	<i>MTTP</i>	<i>MYO7A</i>

NAGLU	NBAS	NDP	NEK2	NEUROD1
NMNAT1	NPHP1	NPHP3	NPHP4	NR2E3
NR2F1	NRL	NYX	OAT	OCA2
OFD1	OPA1	OPA3	OPN1SW	OR2W3
OTX2	P3H2	PAX2	PAX6	PCARE
PCDH15	PCYT1A	PDE6A	PDE6B	PDE6C
PDE6D	PDE6G	PDE6H	PDZD7	PEX1
PEX10	PEX11B	PEX12	PEX13	PEX14
PEX16	PEX19	PEX2	PEX26	PEX3
PEX5	PEX6	PEX7	PHYH	PITPNM3
PLA2G5	PLK4	PNPLA6	POC1B	POC5
POMGNT1	PPT1	PRCD	PRDM13	PROM1
PRPF3	PRPF31	PRPF4	PRPF6	PRPF8
PRPH2	PRPS1	RAB28	RAX2	RBP1
RBP3	RBP4	RCBTB1	RD3	RDH11
RDH12	RDH5	REEP6	RGR	RGS9
RGS9BP	RHO	RIMS1	RLBP1	ROM1
RP1	RP1L1	RP2	RP9	RPE65
RPGR	RPGR (ORF15)	RPGRIP1	RPGRIP1L	RS1
RTN4IP1	SAG	SAMD11	SCLT1	SDCCAG8
SEMA4A	SGSH	SIX6	SLC24A1	SLC24A5
SLC45A2	SLC7A14	SNRNP200	SPATA7	SPP2
TCTN1	TCTN2	TCTN3	TEAD1	TIMM8A
TIMP3	TMED7	TMEM107	TMEM126A	TMEM138
TMEM216	TMEM231	TMEM237	TMEM67	TOPORS
TRAF3IP1	TREX1	TRIM32	TRNT1	TRPM1
TSPAN12	TTC21B	TTC8	TLL5	TTPA
TUB	TUBGCP4	TUBGCP6	TULP1	TYR
TYRP1	UNC119	USH1C	USH1G	USH2A
VCAN	VPS13B	WDPCP	WDR19	WDR34
WFS1	WHRN	ZNF408	ZNF423	ZNF513

---

**Tabla 2. Listado de individuos ingresados.**

Se enlista las principales variantes de cada individuo que se tomaron a consideración de acuerdo con el fenotipo, además la cigosidad y el tipo de herencia.

INDIVIDUO	VARIANTE	CIGOSIDAD	HERENCIA
1	ABCA4 c.3386G>T	Heterocigoto	AR
2	ABCA4 c.5882 G>A	Heterocigoto	AR
3	ACO2 c.1699C>T	Heterocigoto	AR
4	ACO2 c.1405G>A	Heterocigoto	AR
5	ADAMTSL4 c.2719C>T	Heterocigoto	AR
6	ADGRV1 c.5833A>G	Heterocigoto	AR
7	ADGRV1 c.13106A>G	Heterocigoto	AR
8	ADGRV1 C.9202G>T	Heterocigoto	AR
9	ADGRV1 c.1049G>T	Heterocigoto	AR
10	ADGRV1 c.9809G>A	Heterocigoto	AR
11	ADGRV1 c.5784C>G	Heterocigoto	AR
12	AGBL5 c.2435C>G	Heterocigoto	AR
13	ALMS1 c.11550+6T>C	Heterocigoto	AR
14	ALMS1 c.4937C>A	Heterocigoto	AR
15	ALMS1 c.2755del ALMS1 c.1730C>G	Heterocigoto compuesto	AR
16	ALMS1 c.1195+6A>G	Heterocigoto	AR
17	ARHGF18 c.1713A>G	Heterocigoto	AR
18	ARL3 c.166G>A	Heterocigoto	AD

19	ASPH delección exones 20-21	Heterocigoto compuesto	AR
	ASPH c.1892G>A		AR
20	BBS1 c.725T>C	Heterocigoto	AR
21	BBS1 c.407A>G	Heterocigoto	AR
22	BBS2 c.635T>C	Heterocigoto	AR
23	BBS4 c.64C>T	Heterocigoto	AR
24	BBS5 c.143-1G>C	Heterocigoto	AR
25	BBS5 c.143-1G>C	Heterocigoto	AR
	BBS7 c.1334A>C		AR
26	BBS7 c.601+3A>G	Heterocigoto compuesto	AR
27	BEST1 c.851A>G	Heterocigoto	AD
28	CA4 c.836G>T	Heterocigoto	AR
29	CA4 c.836G>A	Heterocigoto	AR
30	CACNA1F c.2466_2474dup	Hemicigoto	LX
31	CC2D2A c.3055C>T	Heterocigoto	AR
	CDH23 c.6512 G>A		
32	CDH23 c.3707G>A	Heterocigoto compuesto	AR
33	CDH23 c.2289+1	Heterocigoto	AR
34	CDH23 c.3178C>T	Heterocigoto	AR
35	CEP290 c.2911G>T	Heterocigoto	AR
	CERKL c.898+2C>G		
36	CERKL c.898+2C>G	Homocigoto	AR
	CERKL c.898+2C>G		AR
37	CNGB1 c.3689del	Heterocigoto	AR

38	COL11A1 c.4177G>T	Heterocigoto	AD
39	COL11A1 c.729_739del	Heterocigoto	AD
40	COL11A1 c.4177G>T	Heterocigoto	AD
41	COL2A1 c.460G>T	Heterocigoto	AD
42	COL2A1 c.1833+2dup	Heterocigoto	AD
43	COL2A1 C.85C>T	Heterocigoto	AD
44	COL2A1 c.460G>T	Heterocigoto	AD
45	COL2A1 c.460G>T	Heterocigoto	AD
46	COL18A1 c.3527_2540delinsAGT G COL18A1 c.2518_2521dup	Heterocigoto compuesto	AR
47	CPAMD8: c.1899+1_1899+4del	Heterocigoto	AR
48	IFT27 c.194C>T	Heterocigoto	AR
49	IMPG2 c.1552A>G	Heterocigoto	AR
50	KIAA0586 c.428del	Heterocigoto	AR
51	KIAA1549 c.1550C>A	Heterocigoto	AR
52	LRP5 C.55_60dup LRP5 C.3877G>A	Heterocigoto compuesto	AR
53	MYO7A c.3G>A MYO7A c.3G>A	Homocigoto	AR
54	NDUFS4 c.497G>A	Homocigoto	AR

	NDUFS4 c.497G>A		
55	Negativo		
56	Negativo		
57	Negativo		
58	Negativo		
59	Negativo		
60	Negativo		
61	Negativo		
	NMNAT1 c.589A>G	Heterocigoto compuesto	
62	NMNAT1 c.769G>A		AR
63	OCA2 c.1327G>A	Heterocigoto	AR
64	OCA2c.1327G>A	Homocigoto	AR
65	OCA2 c.1327G>A	Heterocigoto	AR
66	OCA2 c.1000G>A	Homocigoto	AR
67	OCA2 c.1327G>A	Heterocigoto	AR
68	OCA2 c.632C>T	Homocigoto	AR
69	OPA1 c.89T>C	Heterocigoto	AD
70	OPA1 Delección (Exones 1-14)	Heterocigoto	AD
71	OTX2 Delecion	Heterocigoto	AD
	PCDH15 c.5141G>A	Heterocigoto compuesto	
72	PCDH15 c.4064G>A		AR
73	PDZD7 c.2089del	Heterocigoto	AR
74	POC1B c.356C>T	Heterocigoto	AR
75	PROM1 c.307G>T	Heterocigoto	AR
	PROM1 c.2130+2del	Heterocigoto compuesto	
76	PROM1, c.1354dup		AR
77	PRPH2 c.514C>T	Heterocigoto	AD
78	RDH12 c.139G>A	Heterocigoto	AD
79	RGS9 c.382C>T	Heterocigoto	AR
80	RPE65 c.432C>T	Heterocigoto	
	RPE65 c.370C>T	compuesto	AR



81	RS1 c.208G>A	Heterocigoto	AR
82	SNRNP200 c.5075A>G	Heterocigoto	AD
83	TMEM67 c.863C>A	Heterocigoto	AR
84	TLL5 c.2388-1G>C TLL5 c.796C>A	Heterocigoto compuesto	AR
85	TULP c.1256 G>A	Heterocigoto	
86	TYR c.1217C>T	Heterocigoto	AR
87	TYR c.132T>A TYR c.132T>A	Homocigoto	AR
88	TYRP1 c.385+1G>A	Heterocigoto	
89	USH2Ac.486-14G>A USH2Ac.2299del	Heterocigoto compuesto	AR
90	USH2Ac.2299del USH2Ac.2299del	Homocigoto	AR
91	USH2A c.12067-2A>G USH2A c.12067-2A>G	Homocigoto	AR
92	USH2Ac.5278del USH2Ac.2299del	Heterocigoto compuesto	AR
93	USH2A c.5278del USH2A c.11431del	Heterocigoto compuesto	AR
94	USH2A c.5941A>G USH2A c.12575 G>A	Heterocigoto compuesto	AR

95	USH2A c.2332G>T	Heterocigoto	AR
96	USH2A c.5278del USH2A c.11431_11434del	Heterocigoto compuesto	AR
97	USH2A c.2299del	Heterocigoto	AR
98	USH2A c.1606T>A	Heterocigoto	AR
99	USH2A c.1551-1G>A USH2A c.2276G>T	Heterocigoto compuesto	AR
100	WFS1 c.409_424dup WFS1 c.2189G>A	Heterocigoto compuesto	AR
101	WHRN c.1049G>A	Heterocigoto	AR

---

1. Bao, Y. K., Situ, B. A., Runner, M., Moshfeghi, A., & Ameri, H. (2024). Comparison of The Results of Sponsored Genetic Testing Panels for Inherited Retinal Diseases. *Journal of clinical medicine*, 13(11), 3118. <https://doi.org/10.3390/jcm13113118>
2. Battaglia Parodi, M., La Spina, C., Corradetti, G., Berchicci, L., Petruzzi, G., & Bandello, F. (2015b). Retinal hereditary and degenerative/dystrophic diseases (non-age-related macular degeneration). In *Developments in Ophthalmology* (pp. 205–211). S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000431125>
3. Chan, J., Holdstock, J., Shovelton, J., Reid, J., Speight, G., Molha, D., Pullabhatla, V., Carpenter, S., Uddin, E., Washio, T., Sato, H., Izumi, Y., Watanabe, R., Niuro, H., Fukushima, Y., Ashida, N., Hirose, T., & Maeda, A. (2024). Clinical and analytical validation of an 82-gene comprehensive genome-profiling panel for identifying and interpreting variants responsible for inherited retinal dystrophies. *PLOS ONE*, 19.
4. Chen, H. Y., Kelley, R. A., Li, T., & Swaroop, A. (2021b). Primary cilia biogenesis and associated retinal ciliopathies. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 110, 70–88. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.07.013>
5. Colombo, L., Maltese, P. E., Castori, M., El Shamieh, S., Zeitz, C., Audo, I., Zulian, A., Marinelli, C., Benedetti, S., Costantini, A., Bressan, S.,

- Percio, M., Ferri, P., Abeshi, A., Bertelli, M., & Rossetti, L. (2021). Molecular epidemiology in 591 Italian probands with nonsyndromic retinitis pigmentosa and Usher syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *62*(2), 13. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.2.13>
6. Daiger, S. P., Sullivan, L. S., & Bowne, S. J. (2013). Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Clinical Genetics*, *84*(2), 132–141. <https://doi.org/10.1111/cge.12203>
7. Dias, M. F., Joo, K., Kemp, J. A., Fialho, S. L., da Silva Cunha, A., Jr., Woo, S. J., & Kwon, Y. J. (2018). Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. *Progress in Retinal and Eye Research*, *63*, 107–131. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.10.004>
8. Diñeiro, M., Capín, R., Cifuentes, G. Á., Fernández- Vega, B., Villota, E., Otero, A., Santiago, A., Pruneda, P. C., Castillo, D., Viejo- Díaz, M., Hernando, I., Durán, N. S., Álvarez, R., Lago, C. G., Ordóñez, G. R., Fernández- Vega, Á., Cabanillas, R., & Cadiñanos, J. (2020). Comprehensive genomic diagnosis of inherited retinal and optical nerve disorders reveals hidden syndromes and personalized therapeutic options. *Acta Ophthalmologica*, *98*(8). <https://doi.org/10.1111/aos.14479>
9. Dockery, A., Whelan, L., Humphries, P., & Farrar, G. J. (2021b). Next-Generation sequencing applications for inherited retinal diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(11), 5684. <https://doi.org/10.3390/ijms22115684>

10. Du, X., Butler, A. G., & Chen, H. Y. (2024). Cell-cell interaction in the pathogenesis of inherited retinal diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1332944>
11. García Bohórquez, B., Aller, E., Rodríguez Muñoz, A., Jaijo, T., García García, G., & Millán, J. M. (2021). Updating the Genetic Landscape of Inherited Retinal Dystrophies. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 645600. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.645600>
12. Grønskov, K., Ek, J., & Brøndum-Nielsen, K. (2007). Oculocutaneous albinism. *Orphanet journal of rare diseases*, 2, 43. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-43>
13. Hanany M, Rivolta C, Sharon D. Worldwide carrier frequency and genetic prevalence of autosomal recessive inherited retinal diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Feb 4;117(5):2710-2716. doi: 10.1073/pnas.1913179117. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31964843; PMCID: PMC7007541.
14. Huang, X.-F., Huang, F., Wu, K.-C., Wu, J., Chen, J., Pang, C.-P., Lu, F., Qu, J., & Jin, Z.-B. (2015). Genotype–phenotype correlation and mutation spectrum in a large cohort of patients with inherited retinal dystrophy revealed by next-generation sequencing. *Genetics in Medicine*, 17(4), 271–278. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.138>
15. Iancu, I. F., Avila-Fernandez, A., Arteché, A., Trujillo-Tiebas, M. J., Riveiro-Alvarez, R., Almoguera, B., Martín-Merida, I., Del Pozo-Valero, M., Perea-Romero, I., Cortón, M., Minguez, P., & Ayuso, C. (2021). Prioritizing variants of uncertain significance for reclassification using a

- rule-based algorithm in inherited retinal dystrophies. *NPJ genomic medicine*, 6(1), 18. <https://doi.org/10.1038/s41525-021-00182-z>
16. Jauregi. (2018). Caring for hereditary childhood retinal blindness. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. <https://doi.org/10.22608/apo.201851>
17. Jespersgaard, C., Fang, M., Bertelsen, M., Dang, X., Jensen, H., Chen, Y., Bech, N., Dai, L., Rosenberg, T., Zhang, J., Møller, L. B., Tümer, Z., Brøndum-Nielsen, K., & Grønskov, K. (2019). Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38007-2>
18. Johnson, B., Ouyang, K., Frank, L., Truty, R., Rojahn, S., Morales, A., Aradhya, S., & Nykamp, K. (2022). Systematic use of phenotype evidence in clinical genetic testing reduces the frequency of variants of uncertain significance. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 188(9), 2642–2651. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62779>
19. Kim, Y.-J., Kim, Y.-N., Yoon, Y.-H., Seo, E.-J., Seo, G.-H., Keum, C., Lee, B.-H., & Lee, J.-Y. (2021). Diverse genetic landscape of suspected retinitis pigmentosa in a large korean cohort. *Genes*, 12(5), 675. <https://doi.org/10.3390/genes12050675>
20. Kobayashi Y, Chen E, Facio FM, et al. Clinical Variant Reclassification in Hereditary Disease Genetic Testing. *JAMA Netw Open*. 2024;7(11):e2444526. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.44526
21. Lin, S., Vermeirsch, S., Pontikos, N., Martin-Gutierrez, M. P., Daich Varela, M., Malka, S., Schiff, E., Knight, H., Wright, G., Jurkute, N.,

- Simcoe, M. J., Yu-Wai-Man, P., Moosajee, M., Michaelides, M., Mahroo, O. A., Webster, A. R., & Arno, G. (2024b). Spectrum of genetic variants in the most common genes causing inherited retinal disease in a large molecularly characterized United Kingdom cohort. *Ophthalmology Retina*, 8(7), 699–709. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2024.01.012>
22. Ma, D. J., Lee, H.-S., Kim, K., Choi, S., Jang, I., Cho, S.-H., Yoon, C. K., Lee, E. K., & Yu, H. G. (2021). Whole-exome sequencing in 168 Korean patients with inherited retinal degeneration. *BMC Medical Genomics*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12920-021-00874-6>
23. Nash, B. M., Ma, A., Ho, G., Farnsworth, E., Minoche, A. E., Cowley, M. J., Barnett, C., Smith, J. M., Loi, T. H., Wong, K., St Heaps, L., Wright, D., Dinger, M. E., Bennetts, B., Grigg, J. R., & Jamieson, R. V. (2022b). Whole genome sequencing, focused assays and functional studies increasing understanding in cryptic inherited retinal dystrophies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3905. <https://doi.org/10.3390/ijms23073905>
24. Ordoñez-Labastida V, Chacon-Camacho OF, Lopez-Rodriguez VR, Zenteno JC. *USH2A* mutational spectrum causing syndromic and non-syndromic retinal dystrophies in a large cohort of Mexican patients. *Mol Vis*. 2023 Apr 29; 29:31-38. PMID: 37287646; PMCID: PMC10243674.
25. Perea-Romero, I., Blanco-Kelly, F., Sanchez-Navarro, I., Lorda-Sanchez, I., Tahsin-Swafiri, S., Avila-Fernandez, A., Martin-Merida, I., Trujillo-Tiebas, M. J., Lopez-Rodriguez, R., Rodriguez de Alba, M., Iancu, I. F., Romero, R., Quinodoz, M., Hakonarson, H., Garcia-

- Sandova, B., Minguez, P., Corton, M., Rivolta, C., & Ayuso, C. (2021b). NGS and phenotypic ontology-based approaches increase the diagnostic yield in syndromic retinal diseases. *Human Genetics*, *140*(12), 1665–1678. <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02343-7>
26. Prado, D. A., Acosta-Acero, M., & Maldonado, R. S. (2020). Gene therapy beyond luxturna: a new horizon of the treatment for inherited retinal disease. *Current opinion in ophthalmology*, *31*(3), 147–154. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000660>.
27. Ratra, D., Ozdek, S., Raviselvan, M., Elchuri, S., & Sharma, T. (2022). Approach to inherited retinal diseases. *Indian Journal of Ophthalmology*, *70*(7), 2305–2315. [https://doi.org/10.4103/ijo.ijo\\_314\\_22](https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_314_22)
28. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., & Rehm, H. L. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, *17*(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
29. Sapp, J. C., Nishimura, D., Johnston, J. J., Stone, E. M., Héon, E., Sheffield, V. C., & Biesecker, L. G. (2010). Recurrence risks for Bardet-Biedl syndrome: Implications of locus heterogeneity. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, *12*(10), 623–627. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181f07572>
30. Schmitt, M. A., & Traboulsi, E. I. (2016). Retinal dystrophies: Clinical



work-up and selected examples. In *Practical Management of Pediatric Ocular Disorders and Strabismus* (pp. 337–352). Springer New York.  
[http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2745-6\\_34](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2745-6_34)

31. Ścieżyńska, A., Oziębło, D., Ambroziak, A. M., Korwin, M., Szulborski, K., Krawczyński, M., Stawiński, P., Szaflik, J., Szaflik, J. P., Płoski, R., & Ołdak, M. (2016). Next-generation sequencing of ABCA4: High frequency of complex alleles and novel mutations in patients with retinal dystrophies from Central Europe. *Experimental Eye Research*, *145*, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.11.011>
32. Shah, S., Henry, A., Roselli, C., Lin, H., Sveinbjörnsson, G., Fatemifar, G., Hedman, Å. K., Wilk, J. B., Morley, M. P., Chaffin, M. D., Helgadottir, A., Verweij, N., Dehghan, A., Almgren, P., Andersson, C., Aragam, K. G., Ärnlöv, J., Backman, J. D., Biggs, M. L., ... Lumbers, R. T. (2020). Genome-wide association and Mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure. *Nature Communications*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13690-5>
33. Stone, E. M., Andorf, J. L., Whitmore, S. S., DeLuca, A. P., Giacalone, J. C., Streb, L. M., Braun, T. A., Mullins, R. F., Scheetz, T. E., Sheffield, V. C., & Tucker, B. A. (2017). Clinically focused molecular investigation of 1000 consecutive families with inherited retinal disease. *Ophthalmology*, *124*(9), 1314–1331.  
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.04.008>
34. Tatour, Y., & Ben-Yosef, T. (2020b). Syndromic inherited retinal diseases: Genetic, clinical and diagnostic aspects. *Diagnostics*, *10*(10),

779. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100779>
35. Toualbi, L., Toms, M., & Moosajee, M. (2020). USH2A-retinopathy: From genetics to therapeutics. *Experimental Eye Research*, 201, 108330. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108330>
36. Tsang, S. H., & Sharma, T. (2018). *Atlas of inherited retinal diseases*. Springer.
37. Villanueva-Mendoza, C., Tuson, M., Apam-Garduño, D., de Castro-Miró, M., Tonda, R., Trotta, J. R., Marfany, G., Valero, R., Cortés-González, V., & González-Duarte, R. (2021). The genetic landscape of inherited retinal diseases in a mexican cohort: Genes, mutations and phenotypes. *Genes*, 12(11), 1824. <https://doi.org/10.3390/genes12111824>
38. Wawrocka A, Skorczyk-Werner A, Wicher K, Niedziela Z, Ploski R, Rydzanicz M, Sykulski M, Kociecki J, Weisschuh N, Kohl S, Biskup S, Wissinger B, Krawczynski MR. Novel variants identified with next-generation sequencing in Polish patients with cone-rod dystrophy. *Mol Vis*. 2018 Apr 26; 24:326-339. PMID: 29769798; PMCID: PMC5937672
39. Wert, K. J., Lin, J. H., & Tsang, S. H. (2014). General pathophysiology in retinal degeneration. In *Developments in Ophthalmology* (pp. 33–43). S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000357294>
40. Zenteno, J. C., García- Montañó, L. A., Cruz- Aguilar, M., Ronquillo, J., Rodas- Serrano, A., Aguilar- Castul, L., Matsui, R., Vencedor- Meraz, C. I., Arce- González, R., Graue- Wiechers, F., Gutiérrez- Paz, M., Urrea- Victoria, T., de Dios Cuadras, U., & Chacón- Camacho, O. F.

(2019). Extensive genic and allelic heterogeneity underlying inherited retinal dystrophies in Mexican patients molecularly analyzed by next-generation sequencing. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.1002/mgg3.1044>

## Capítulo XII

### Resumen autobiográfico

Soy David Asael Rodríguez Torres, hijo del matrimonio de Elda Esperanza Torres Espinosa y Martín Rodríguez Anguiano, el segundo hijo de 3 hermanos (Martín y Daniel). Nací y crecí en Monterrey, Nuevo León.

La primaria la realice en Adolfo Prieto Unidad 5 y la secundaria la #34. Para estudiar la preparatoria, me formé como técnico en enfermería en la Escuela y Preparatoria Técnica Médica, donde después de tres años decidí entrar a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Durante mis estudios universitarios, tuve la buena o mala fortuna de trabajar en el convento franciscano cuidando a sacerdotes y además de impartir clases de biología como clases de apoyo.

Hice mi servicio social en el Departamento de Genética del Hospital Universitario y a su vez, trabajé para una farmacéutica y agencias de seguros.

Actualmente, realizo mi especialidad en genética médica en el Hospital Universitario.