

PROTEOMA DEL PLASMA SEMINAL

Integrantes:

Canale, Camila

Casesi, Paulina

Fernandez, María Agustina

Martin, Sofía Antonella

Pigozzi Bonfigli, María José

Werner, Jesica Vanina

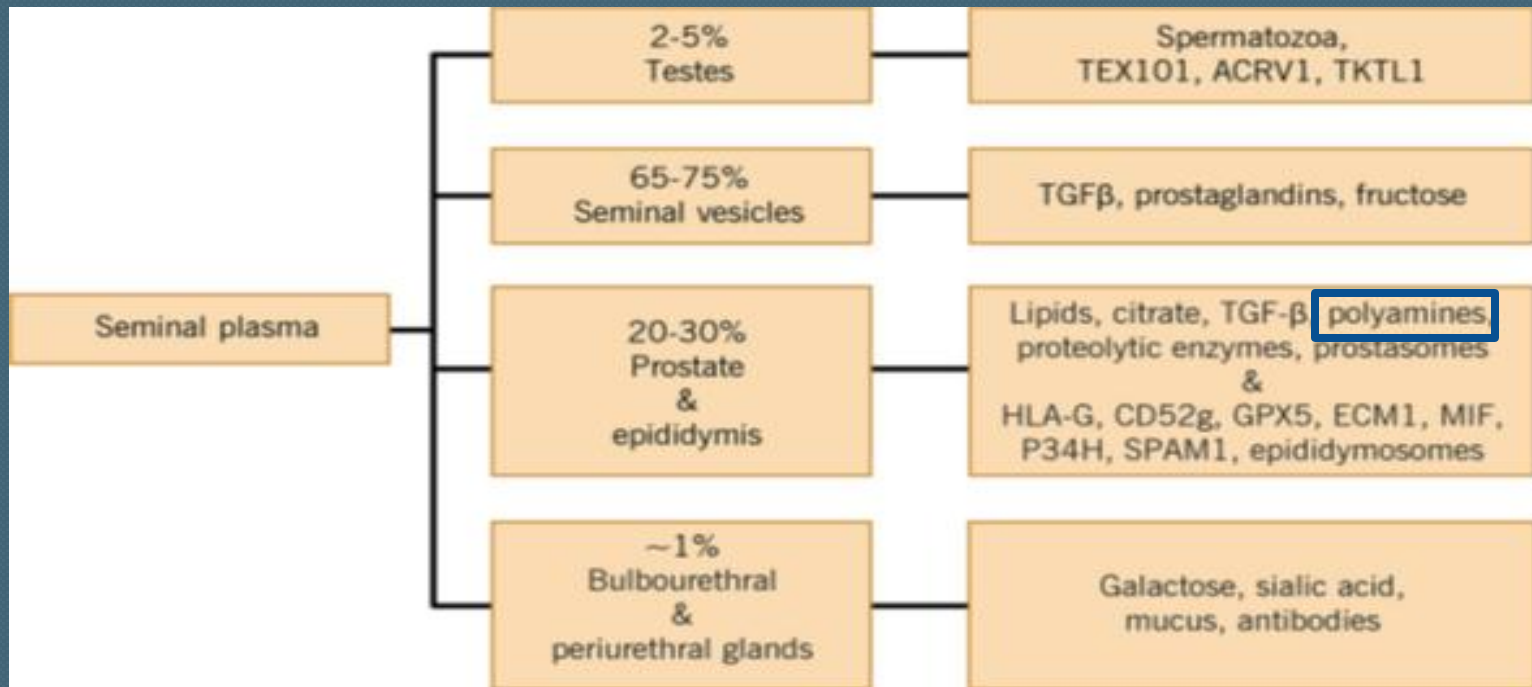
Plasma Seminal

SEME → **5% secreciones testiculares + 95% plasma seminal**
N (SP)

PLASMA SEMINAL

- Componente líquido del semen que lo nutre durante su tránsito por el aparato reproductor femenino.
- Juega un papel clave en la fertilización natural ya que las proteínas del plasma seminal tienen la capacidad de interactuar con diferentes moléculas para responder y modular su medio durante la capacitación del espermatozoide y durante la interacción espermatozoide-óvulo.
- De naturaleza compleja (surge de diferentes órganos o tejidos)
- Controla una amplia gama de mecanismos, incluidos los desencadenantes de la capacitación e interacción de los espermatozoides con las secreciones circundantes en el aparato reproductor femenino.

Plasma Seminal



- Rico en azúcares, oligosacáridos, glicanos, lípidos, iones inorgánicos, pequeños metabolitos moleculares, ADN libre de células, ARN, micro-ARN, péptidos y proteínas.
- La concentración de proteína promedio en SP es de aproximadamente 35 a 55 g/L.
- Poliaminas básicas (espermina, espermidina y putrescina) mantienen la alcalinidad del semen.

PROTEOMA DEL PS

Las principales proteínas del plasma seminal pertenecen a uno de tres grupos principales:

- 1) **Proteínas que transportan módulos de fibronectina tipo II (Fn2):** semenogelina I y II, lactoferrina, INH PC (*gelificación de la última porción del eyaculado (coágulo), inhibición de la motilidad del esperma, actividad antibacteriana*)
- 2) **Espermadhesinas:** glicoproteínas multifuncionales, cuyas actividades biológicas dependen de su secuencia, grado de glicosilación o estado de agregación, así como de su capacidad para unirse a heparina (*estabilización de la membrana, la capacitación, interacción entre el revestimiento espermatozoide-oviductal, función protectora*)
- 3) **proteínas secretoras cisteinérgicas (CRISP):** proceso de fertilización y modularía el perfil secretorio de citoquinas de las células dendríticas.

Transporte y supervivencia del esperma

Las proteínas del plasma seminal afectan de manera diferencial la supervivencia espermática post-eyaculación, principalmente en las primeras porciones del eyaculado



PROSTASOMAS:
motilidad de los espermatozoides y estabilizando la membrana de los espermatozoides



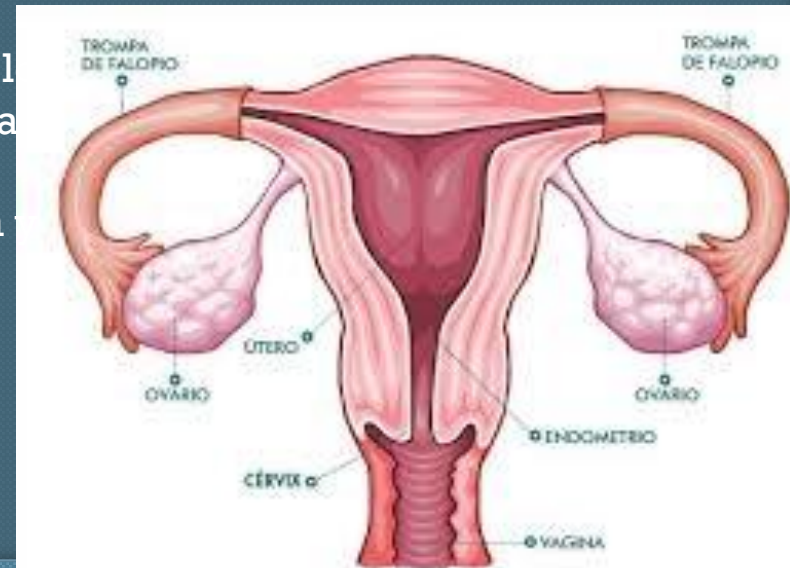
**UNIDAS A
POLISACÁRIDOS
S ÁCIDOS**



SECRECIÓN DEL CUELLO UTERINO, EL ÚTERO E INCLUSO EL OVIDUCTO

PS, TRACTO GENITAL FEMENINO Y OVIDUCTO

- **El eyaculado (espermatozoides y PS) es considerado como extraño por la mujer y, por lo tanto, induce rechazo.**
- **LUZ INTRAUTERINA:** Proteínas como espermadhesinas y citocinas solubles proinflamatorias presentes en el PS inducen una invasión masiva de granulocitos PMN, NET y posterior fagocitosis. Esta reacción inflamatoria induce eliminación de los espermatozoides, proteínas y eventualmente patógenos (en preparación para el embrión descendente).
- **OVIDUCTO:** no hay reacción inmunológica, por lo que los espermatozoides encuentran refugio hasta la fecundación (el PS contiene moléculas inmunoreguladoras, TGF- β , induce la diferenciación y expansión de células Treg). TNF- α estimula la síntesis de progesterona y prostaglandinas para regular la secreción de gonadotropinas para la función del cuerpo lúteo.



Papel protector del SP en la fertilización

- Los espermatozoides son particularmente susceptibles al daño oxidativo debido al alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en su membrana plasmática y también al limitado sistema antioxidante interno.
- Tanto los leucocitos como los espermatozoides inmaduros /anormales del semen son fuentes intracelulares de ROS (daños en las proteínas, los lípidos y el ADN de los espermatozoides).
- Sin embargo, el SP tiene un eficiente sistema de defensa antioxidante que protege a los espermatozoides durante la eyaculación y los primeros pasos de su viaje a través del aparato reproductor femenino.
- Por otro lado, SP tiene un gran repertorio de moléculas inflamatorias obtenidas de los testículos (macrófagos, células de Leydig y Sertoli, espermatogonias, leucocitos y células mesenquimales)
- En cc no adecuadas, estas moléculas inflamatorias, incluyendo interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), se han asociado con una mala calidad del semen, infertilidad masculina y de afectar negativamente a la espermatogénesis.
- IFN \rightarrow protegen los testículos contra infecciones virales, pero también pueden tener efectos directos sobre la fisiología testicular, afectando negativamente la función testicular y, como resultado, afectar la fertilidad

Papel protector del SP en la fertilización

- Estudios clínicos sobre inseminación SP en parejas sometidos a fertilización in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) han mostrado una mejora significativa en la transferencia de embriones después de la exposición a SP . Los estudios en humanos indicaron que cuando los embriones se cultivaron en presencia de GM-CSF, la tasa de desarrollo de blastocistos aumentó, lo que llevó a un aumento del número de células tanto en la masa celular interna como en el trofoectodermo. Por lo tanto, el SP juega un papel clave en la protección de los espermatozoides del daño oxidativo, la función de los espermatozoides y la interacción con el tracto reproductivo femenino.

Citocinas y otros Factores Inmunológicos en el semen

- **El estudio se realizó en hombres sanos**
- Los isotipos **IgG e IgA** están presentes en el semen, pero predomina la IgG (inusual para una secreción mucosa). Las concentraciones de Ig en el semen humano normal son mucho más bajas (1-10%) que las de la sangre. Las concentraciones de IgA están elevadas en el tracto genital masculino durante los episodios de inflamación y/ o infección del tracto genital.
- **SDF-1 α** → involucrado en la guía, colonización, supervivencia y proliferación de células germinales primordiales de mamíferos, los progenitores de espermatozoides y ovocitos. Puede tener un papel clave en el establecimiento y mantenimiento de la fertilidad masculina. Detectamos niveles muy altos de SDF-1 α en el semen de hombres fértiles.
- **IL-5** → cc moderadamente altas en todas las muestras. Promueve el desarrollo de células B y la producción de IgA y puede desempeñar un papel en la defensa inmunitaria humoral del tracto genital masculino y fisiología de los testículos humanos.
- **IL-13 e IL-17** → se han asociado con inflamación alérgica y autoinmunidad. Se detectaron concentraciones bajas de estas citocinas en el semen de la mayoría de los sujetos.
- **IL-2, IL-10, IL-12 e IFN- γ** → asociadas con la función de las células T, se encontraron a baja concentración en sólo unas pocas muestras (niveles elevados de algunos de estos factores en el semen de hombres con infecciones genitales, por lo que se asocia su respuesta mediada por células en infecciones del tracto genital

Citocinas y otros Factores Inmunológicos en el semen

LAS VARIABLES QUE PODRÍAN AFECTAR LOS NIVELES DE CITOCINAS Y OTROS FACTORES INMUNOLÓGICOS EN EL SEMEN DE DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS Y DEMOGRÁFICOS INCLUYEN POLIMORFISMOS GENÉTICOS, DIFERENCIAS EN LA

DIETA, HIGIENE, PRÁCTICAS SEXUALES Y USO DE DROGAS. ADEMÁS, LA FLORA GENITAL Y LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (ITS) PUEDEN INFLUIR EN LOS NIVELES DE CITOCINAS Y ANTICUERPOS SEMINALES.

PROTEOMA DEL PS E INFERTILIDAD

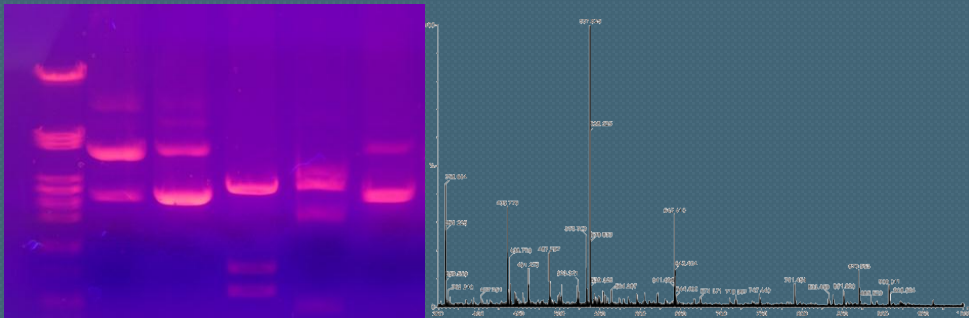
La infertilidad afecta globalmente al 15% de las parejas y se la ha clasificado como una enfermedad del sistema reproductivo por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

- **Infertilidad Primaria (IP):** parejas que no pudieron quedar embarazadas después de al menos 1 año de relaciones sexuales sin métodos anticonceptivos
- **Infertilidad Secundaria (IS):** parejas que pudieron quedar embarazadas al menos una vez, pero no posteriormente (> casos que IP)
- 50% por factores masculinos

PERFIL PROTEÓMICO EN HOMBRES FÉRTILES

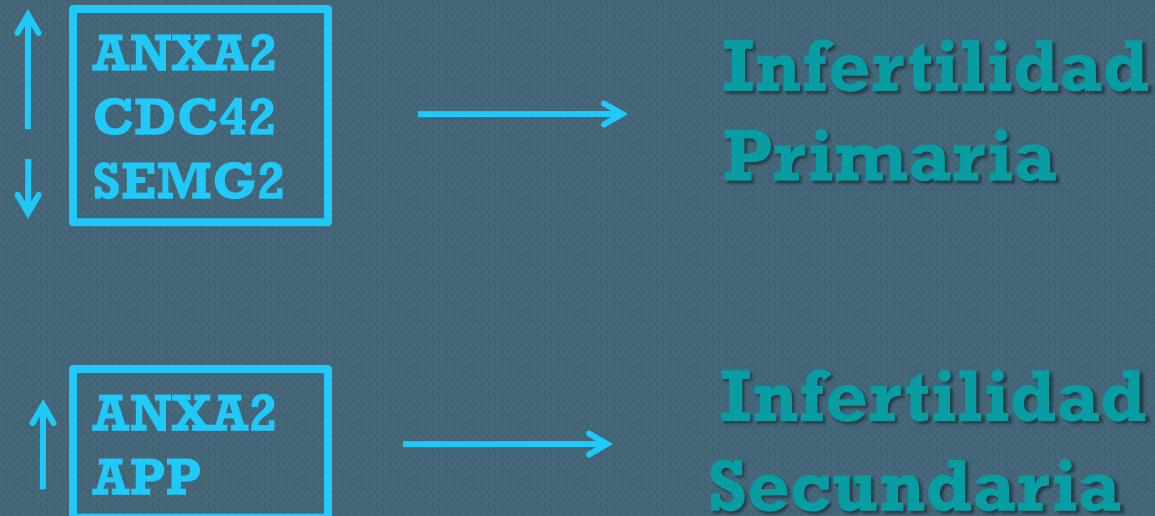
Se caracterizó el proteoma del plasma seminal de hombres fértiles (parejas que habían logrado un embarazo recientemente), realizando electroforesis 2D seguida de espectrometría de masas por cromatografía líquida (LC MS / MS)

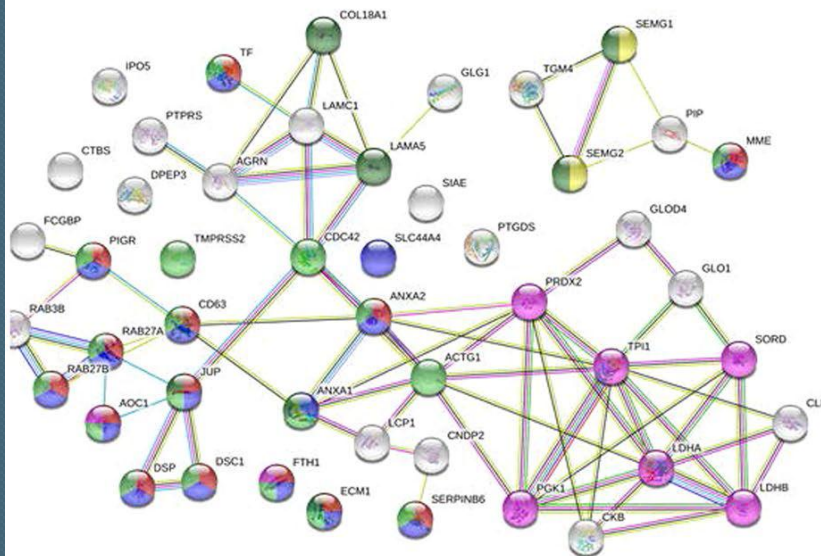
- Se encontraron 923 proteínas (principalmente de vesículas seminales), pero solo 83 eran comunes, incluidas **SEMG1, SEMG2, LTF, receptor olfativo 5R1 (OR5R1), Clusterina (CLU) y ubiquitina-proteína ligasa E3 UBR5 (UBR5)**.
- Participan principalmente en la unión de proteínas y en la actividad catalítica
- Citoplasmáticas o extracelulares



PERFIL PROTEÓMICO EN HOMBRE CON IP E IS

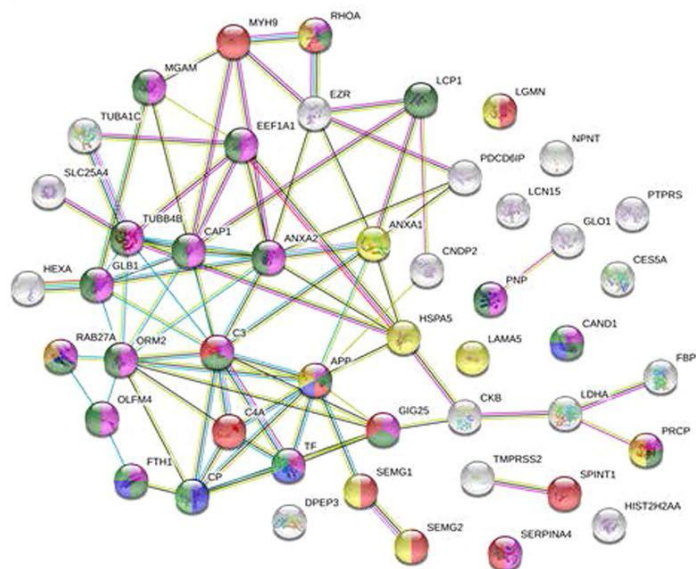
- El análisis bioinformático revelado muestra desregulación de procesos biológicos como la secreción celular y el transporte mediado por vesículas en infertilidad tanto primaria como secundaria, mientras que la respuesta del sistema inmunológico, la regulación de la proteólisis y la homeostasis del hierro fueron desregulados en la infertilidad secundaria.



A**Primary Infertility****Biological Process (GO)**

GO-term	description	false discovery rate
GO:0045055	regulated exocytosis	1.09e-06
GO:0032940	secretion by cell	1.09e-06
GO:0016192	vesicle-mediated transport	8.31e-06
GO:1901318	negative regulation of flagellated sperm motility	0.0057
GO:0055114	oxidation-reduction process	0.0257
GO:2000145	regulation of cell motility	0.0376

Legend:

**B****Secondary Infertility****Biological Process (GO)**

GO-term	description	false discovery rate
GO:0045055	regulated exocytosis	1.98e-12
GO:0002263	cell activation involved in immune response	2.81e-12
GO:0030162	regulation of proteolysis	9.52e-05
GO:0046916	cellular transition metal ion homeostasis	0.00033
GO:0006879	cellular iron ion homeostasis	0.0012
GO:2000145	regulation of cell motility	0.0040
GO:2000377	regulation of reactive oxygen species metabolic process	0.0129

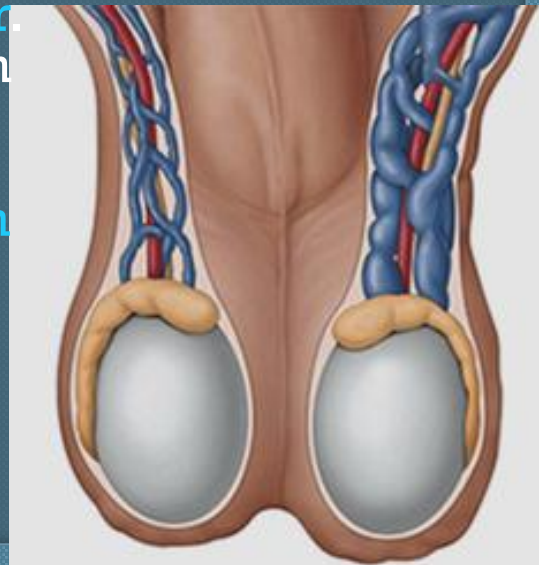
Red de procesos biológicos identificados en proteínas del plasma seminal expresadas de forma diferente de hombres con infertilidad primaria (A) y hombres con infertilidad secundaria (B) en comparación con donantes fértiles comprobados “

Varicocele

Varicocele: causa más prevalente de infertilidad masculina.

En los adolescentes, el análisis de la proteómica del plasma seminal demostró que

- La proteína secretora 3 rica en cisteína (**CRISP-3**) se expresó altamente en los adolescentes con varicocele y con alteraciones seminales, 80 veces mayor en comparación con los controles sin varicocele o con varicocele y calidad del semen normal.
- Se vio un aumento en los niveles seminales de **IGFBP7**, una proteína que participa en la **proliferación celular**.
- Sólo los adolescentes con varicocele que también presentaban un análisis de semen alterado presentaron una disminución en los niveles seminales de **DNASEI**, una proteína involucrada en la **apoptosis**.



CONCLUSIÓN

Las herramientas de diagnóstico para evaluar la infertilidad masculina son limitadas, en particular para la investigación de la infertilidad idiopática.

Herramienta base para evaluar fertilidad: análisis de semen de rutina

Hoy en día se busca el desarrollo de mayor número de biomarcadores para la diferenciación entre las diversas etiologías de infertilidad y predicción del éxito de un TAR



**PROTEÓMICA
DEL PLASMA
SEMINAL**

Bibliografía

- Camargo, M., Intasqui, P. & Bertolla, R.P. Understanding the seminal plasma proteome and its role in male fertility. *Basic Clin*
- Joseph A. Politch, Lynne Tucker, Frederick P. Bowman and Deborah J. Anderson. Concentrations and significance of cytokines and other immunologic factors in semen of healthy fertile men (2007).
- Ana D. Martins, Manesh Kumar Panner Selvam, Ashok Agarwal, Marco G. Alves & Saradha Baskaran. Alterations in seminal plasma. Proteomic profile in men with primary and secondary infertility (2020).
- Rodríguez-Martínez H, Kvist U, Ernerudh J, Sanz L, Calvete JJ. Seminal plasma proteins: what role do they play? *Am J Reprod Immunol*. (2011).
- Samanta, L., Parida, R., Dias, T.R. *et al.* The enigmatic seminal plasma: a proteomics insight from ejaculation to fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 16, 41 (2018).