

## La disfunción del cilio primario y su relación con las ciliopatías. Bases moleculares y celulares

Escuela Latinoamericana de Medicina. La Habana. Cuba.

MSc. Zulema Ramírez Carmenate<sup>1</sup>, Darian Francis Zubia<sup>2</sup>, Dra.C. Lucía González Núñez<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Licenciada en Biología, Máster en Toxicología Experimental, Investigador Agregado, Profesor Auxiliar, Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba. <sup>2</sup>Estudiante de Segundo año en Medicina, Alumno Ayudante de Anatomía Patológica, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba. <sup>3</sup>Doctora en Medicina, Doctora en Ciencias Médicas, Investigador Titular, Profesor Titular y Consultante, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

### RESUMEN

**Objetivo:** explicar la relación estructural y funcional de la disfunción del cilio primario en enfermedades genéticas denominadas ciliopatías.

**Desarrollo:** las disfunciones ciliares están estrechamente vinculadas con un amplio espectro de enfermedades denominadas ciliopatías, que se definen como un grupo de síndromes clínica y genéticamente heterogéneos. Son causadas por defectos en la formación o función de algunas variedades de cilios. Diversos estudios se enfocan en el esclarecimiento de cómo la disfunción ciliar puede desarrollar estas enfermedades que incluyen rasgos fenotípicos comunes tales como, los riñones poliquísticos, el retraso mental y la obesidad; también involucran malformaciones en el sistema esquelético y defectos en el desarrollo de órganos del sistema nervioso central. En la actualidad, la identificación de los componentes que participan en la generación y función de estos organelos así como, la relación estructura-función, se considera como un paso clave en el entendimiento de la biología ciliar y la etiología de las ciliopatías. La amplia distribución de las variedades de cilios y las funciones orgánicas fundamentalmente del cilio primario, permite que sus disfunciones se relacionen con las ciliopatías y abren un campo de explicaciones a numerosas enfermedades cuya causa estructural-molecular eran totalmente desconocidas.

**Conclusiones:** los defectos en la formación y función de los cilios primarios son la base fundamental de las ciliopatías, que afectan el desarrollo y funciones de varios sistemas de órganos. El espectro de la función ciliar en los procesos celulares fundamentales, destaca la importancia de dilucidar las proteínas relacionadas con las ciliopatías a fin de encontrar nuevas terapias potenciales.

**Palabras clave:** variedades de cilios; cilio primario; disfunción ciliar; ciliopatías.

### INTRODUCCIÓN

El campo de la biología ciliar es un área de estudio con una larga historia. Por muchos años se considera la existencia de una sola categoría de cilio que fue originalmente definido por su motilidad.(1) Hacia la segunda mitad del siglo XIX se observa otra clase de cilio, único y sin movilidad denominado cilio primario. Sin embargo, se descarta su importancia y se considera como un órgano vestigial. A inicios del siglo XXI hay un interés explosivo por los cilios primarios debido a su función sensorial y a su importancia clínica.(2,3) De ahí emerge una dualidad en el campo de los cilios, que se divide en dos tipos: uno con función de movilidad y otro con función sensorial; este último presenta una amplia distribución entre las células de los tejidos de mamíferos.(2) Actualmente, se amplía la

clasificación de los cilios a cuatro categorías con diferentes localizaciones y con una relación estrecha entre ellos.(4)

Numerosas investigaciones genéticas permiten dilucidar las bases moleculares de un gran número de mecanismos disfuncionales en estructuras ciliares implicadas en un amplio espectro de enfermedades genéticas denominadas ciliopatías.(5,6)

Las ciliopatías son un grupo de alteraciones monogénicas que comparten rasgos fenotípicos comunes. Son causadas por defectos en la formación y función de los cilios, fundamentalmente de los cilios primarios. Diversos estudios se han enfocado en el esclarecimiento de cómo la disfunción ciliar puede desarrollar estas enfermedades que incluyen rasgos fenotípicos comunes tales como, los riñones poliquísticos, el retraso mental y la obesidad; también involucran malformaciones en el sistema

esquelético y defectos en el desarrollo de los órganos del sistema nervioso central.(1,7-9)

Las ciliopatías por sí solas constituyen entidades raras, existen más de 100 ciliopatías con una frecuencia de 1:100 000 de forma aislada o específica. Sin embargo, colectivamente alcanzan una incidencia mínima de 1:1000.(10)

La amplia distribución de las variedades de cilios y las funciones desarrolladas por los mismos, fundamentalmente del cilio primario, abren un campo de explicaciones a numerosas enfermedades cuya causa estructural-molecular eran totalmente desconocidas, y hoy se agrupan como ciliopatías a la luz de los conocimientos actuales.

Este trabajo de revisión, permite explicar la relación estructural y funcional de la disfunción del cilio primario en enfermedades genéticas denominadas ciliopatías, un tema de gran importancia para la docencia debido a que en la enseñanza de pregrado de la carrera de Medicina, el estudio de los cilios se circunscribe a los cilios móviles que están presentes en los sistemas de órganos respiratorio y reproductor así como, a los cinocilios presentes en los órganos de la sensibilidad especial. La actualización en el campo de la biología ciliar desde el punto de vista morfofuncional, y sus aplicaciones en la caracterización de enfermedades no explicadas completamente por los conocimientos disponibles hasta la fecha en las ediciones de los textos utilizados por los estudiantes, sería de gran importancia en su formación académica.

Objetivo: explicar la relación estructural y funcional de la disfunción del cilio primario en enfermedades genéticas denominadas ciliopatías.

## DESARROLLO

El cilio es una prolongación filiforme compuesta por un núcleo de nueve pares de microtúbulos denominado axonema, rodeado por una membrana ciliar que es una prolongación de la membrana plasmática. Estos dobletes de microtúbulos se extienden desde un centriolo especializado hasta la base del cilio nombrado cuerpo basal. La región comprendida entre el axonema y el cuerpo basal se le conoce como zona de transición.(11) La mayoría de las células presentan un único cilio (un *monocilium* o cilio primario), mientras que en algunas células se acumulan paquetes de cilios que constan de 200-300 organelos individuales.(4)

### Variedades de cilios presentes en el organismo

Numerosos artículos clasifican a los cilios en móviles e inmóviles (cilio primario). Sin embargo, en la actualidad, ya se reconocen en el organismo humano cuatro tipos de cilios.(9,12) La primera categoría de cilio son los cilios móviles con movimientos unidireccionales, localizados en el sistema respiratorio, el sistema reproductor femenino y en el epitelio endodermiano.(4) Una segunda categoría es

el denominado cilio nodal que se encuentra ubicado en el nodo embrionario (parte posterior de la notocorda), realiza movimientos rotacionales y su función es la de garantizar un primer paso en la definición de la lateralidad corporal en el proceso de embriogénesis por ejemplo, definir el lado derecho e izquierdo.(4,13) Una tercera categoría son los cinocilios que se encuentran presentes en las células ciliadas de algunos órganos para la sensibilidad especial como por ejemplo, el órgano de Corti y la retina. Su función fundamental es de tipo sensorial.(12) Sin embargo, esta categoría de cilio podría descartarse debido a que en una publicación reciente, consideran a los cinocilios, cilios primarios especializados.(12) La cuarta categoría de cilio es el cilio primario. Es inmóvil, sensorial por excelencia, tiene una amplia distribución en el organismo y se le atribuyen numerosas funciones.

Las principales diferencias entre las variedades de cilios radica, en principio, en la presencia de brazos de dineína y del par de microtúbulos centrales, lo cual determina su motilidad.(14) El complejo axonema (9+2) de los cilios móviles está constituido por nueve dobletes de microtúbulos periféricos que rodean a dos microtúbulos centrales individuales que le permite movimientos unidireccionales. El complejo (9+0) se encuentra en la mayoría de los cilios inmóviles (cilio primario), estos carecen del par de microtúbulos centrales y están desprovistos de brazos de dineína. El complejo (9+0) de los cilios nodales carece de los microtúbulos centrales, pero presentan brazos de dineína posibilitándole la realización de movimientos rotacionales. A pesar de la variedad morfofuncional de cilios, todos comparten las unidades estructurales básicas compuestas de los dobletes de microtúbulos periféricos y la membrana ciliar.(4)

Los cilios primarios se forman durante las fases  $G_0$  (*período de una célula en donde esta permanece en un estado quiescente, sin replicarse y se encuentra fuera del ciclo celular*) o  $G_1$  (*la primera fase del ciclo celular, en la que existe crecimiento celular con síntesis de proteínas y de ARN*). El cilio primario se forma a partir de centriolos pre-existentes mientras que las células multiciliadas requieren de nueva producción de muchos centriolos.(15)

Una vez formados los centriolos en las células ciliadas, estos migran a la superficie celular, se unen a la membrana y sirven como cuerpos basales para la elongación ciliar. Durante la maduración, los centriolos adquieren accesorios adicionales tales como, fibras transitorias y los pies basales, los cuales permiten la estabilización del cuerpo basal/centriolo; y el transporte intraflagelar se extiende y mantiene el axonema.(15,16)

### Características morfofuncionales del cilio primario

El cilio primario está involucrado en una serie de funciones debido a la presencia en su estructura de una variedad de receptores, canales iónicos, proteínas transportadoras y señalizadoras. Los cilios utilizan para la transducción de

las señales intercelulares un mecanismo único denominado transporte intraflagelar. Este tipo de transporte se realiza de forma anterógrada y retrógrada mediado por las proteínas motoras kinesina y dineína, respectivamente, las cuales transitan a lo largo del axonema.(11)

La zona de transición está compuesta por una serie de proteínas que participan en la regulación de la ciliogénesis y en el control del flujo de moléculas específicas dentro y fuera del cilio. Uno de los componentes del cuerpo basal es el complejo proteico BBS-some, relevante para el proceso de ciliogénesis y para la regulación y funcionamiento del transporte intraflagelar.(16)

El cilio primario puede modular las respuestas celulares y tisulares en dependencia de las señalizaciones que reciba, lo cual ayuda a la célula a reconocer el contexto de la señal.(17) Muchos receptores presentes en el cilio primario son necesarios para reconocer hormonas específicas como la somatostatina, factores de crecimiento o morfogenes como Sonic hedgehog (Shh) y Wnt que desempeñan papeles esenciales en la fase embrionaria.(4) Además de estas funciones especializadas, desempeñan un papel importante en la proliferación, migración y supervivencia celular.(18)

En la actualidad, la identificación de los componentes que participan en la generación y función de los cilios primarios, se considera como un paso clave en el entendimiento de la biología ciliar y la etiología de las ciliopatías.

## Ciliopatías

Las ciliopatías representan a un grupo de síndromes clínica y genéticamente heterogéneos, causados por disfunciones de los cilios primarios, fundamentalmente.(1) La gran diversidad de fenotipos observados en las ciliopatías indica el papel abarcador que tiene el cilio primario en el desarrollo de múltiples variedades de tejidos que forman a órganos tales como, el hígado, el riñón, el corazón, los ojos, el hueso y el cerebro.(19) El mecanismo de correlación genotipo-fenotipo aún permanece confuso.(20)

El nivel de afectación de los tejidos y órganos depende del grado del patrón de expresión del gen alterado, del defecto ciliar y la dependencia funcional del tejido en relación con el cilio.(5) Las ciliopatías pueden calificarse según las características del cilio: si presenta un cilio primario con disfunción, o una ausencia total o parcial del mismo. En el primer caso, la manifestación es más especializada y afecta principalmente a la retina y el riñón.(19) En el segundo caso, la ciliopatía es más severa por lo que puede afectar a múltiples órganos.(5)

Los defectos en la formación y función de los cilios primarios constituyen la base de una serie de enfermedades que afectan el desarrollo neurológico tales como, los síndromes Alström, Bardet-Biedl, Joubert, Meckel, Senior-Löken y Oral-facial-digital tipo 1.

Coincidentemente, los síndromes de Bardet-Biedl, Joubert, Meckel y Oral-facial-digital tipo 1, son enfermedades

genéticas autosómicas recesivas que tienen como principales signos clínicos la obesidad, la polidactilia y los riñones poliquísticos. Los fenotipos asociados con estos síndromes pueden acompañarse de otros rasgos comunes como anomalías hepáticas, *situs inversus*, infertilidad masculina, ataxia y retraso mental.(11,21) Estas manifestaciones clínicas asociadas con las ciliopatías reafirman el papel fundamental de los cilios primarios en el sistema nervioso. Curiosamente, la disfunción del cilio primario se implica en la aparición de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y la enfermedad de Huntington.(22)

Los defectos del desarrollo de la neocorteza, la polimicrogiria, y otras lesiones cerebrales se describen asociadas con las ciliopatías.(11,23) Se piensa que la función ciliar es probablemente necesaria para algunos aspectos concernientes al desarrollo neuronal dentro de la corteza cerebral, aunque los mecanismos no están bien dilucidados.(18)

Diversos estudios muestran la existencia de defectos en la decusación de la mayoría de los tractos axonales aferentes y eferentes dentro del cerebro de pacientes con síndrome de Joubert (18) e incluso algunos pacientes con este síndrome tienen ausencia completa de la decusación piramidal en el tronco encefálico. La presencia de estos defectos puede conducir a problemas en las funciones motoras y cognitivas.(18)

También está demostrado que la alteración de la ciliogénesis da lugar a estadios tempranos de glioblastoma lo que la relaciona con los procesos cancerígenos.(24)

Las manifestaciones clínicas de las ciliopatías son heterogéneas debido a las diversas funciones morfogenéticas de los cilios durante el desarrollo de múltiples tejidos.(25) Existen alteraciones en diferentes sistemas de órganos que se les atribuyen a las disfunciones ciliares.

En experimentos con ratones mutados para el gen RPGRIP1L, el cual codifica para algunas proteínas localizadas en el axonema ciliar, los cuerpos basales y el centrosoma del cilio primario, estos mostraron polidactilia, defectos de lateralidad, riñones poliquísticos, defectos en el corazón y en el hígado, malformación craneofacial y defectos en patrones morfológicos en el cerebro y en la parte posterior del tubo neural.(26,27) Algunos de estos fenotipos se atribuyen a la atenuación de las vías de señalización de Hedgehog (Hh).

Una de las manifestaciones clínicas comunes en varias ciliopatías es la ceguera. Su causa está muy relacionada con el cilio primario presente en las células fotorreceptoras (conos y bastones) de la retina. Estas son células especializadas en la fototransducción y están divididas morfológica y funcionalmente en dos compartimentos: segmentos externo e interno.

Falk y col demuestran en los bastones que la estructura que comunica los segmentos externo e interno es un cilio conector, el cual se origina del cuerpo basal del segmento interno y se extiende hacia el segmento externo,

representando la parte superior de un cilio primario evolucionadamente modificado. El cilio conector es la estructura equivalente a la zona de transición de un cilio prototipo.(12)

El cilio conector desempeña un papel importante en el transporte de los fotopigmentos, en este caso la rodopsina. En los bastones maduros se pueden distinguir dos tipos de sistemas de transporte molecular: transporte motor mediante filamentos de miosina-actina y el transporte intraflagelar.(12) Todos los componentes de la cascada de fototransducción tales como, la rodopsina, la kinasa-rodopsina, las fosfodiesterasas, entre otros, son transportados mediante estos sistemas hacia el segmento externo. La manera de cómo estos dos sistemas de transportes y el sistema citoesquelético se coordinan para realizar su función, aún permanece desconocido. De esta forma, el transporte intraflagelar contribuye al desarrollo y mantenimiento de las funciones de los fotorreceptores mediado por el cilio conector.(12)

Otra deficiencia sensorial es la pérdida de audición, lo cual se debe al requerimiento de una cascada interna de señalización del cilio primario especializado del órgano de Corti, en el establecimiento de la polaridad correcta de las células ciliadas sensoriales.(28)

Los cilios primarios también se encuentran en los queratinocitos, en los fibroblastos dérmicos y en el folículo piloso en desarrollo.(29,30) Los cilios que se encuentran en la dermis son esenciales para la morfogénesis normal de folículo piloso; un trastorno de este organelo conduce a la interrupción del desarrollo del folículo piloso lo cual está asociado con la actividad anormal de la señalización de Shh. Además, la participación de los cilios en múltiples vías de señalización tales como canónica y no canónica de Wnt, PDGFRA- $\alpha$  y Hh tienen interesantes implicaciones en la comprensión de los procesos de biología de la piel y de enfermedades humanas, donde estas vías de señalización se desregulan y contribuyen a la pérdida del cabello o a la carcinogénesis.(29,30)

En ratones y seres humanos, los cilios primarios también se encuentran en los islotes pancreáticos, específicamente en las células  $\alpha$  y  $\beta$  y en los conductos pancreáticos. El cilio primario desempeña un papel importante en la secreción de la insulina y en el metabolismo de la glucosa. Gerdes y colaboradores demuestran el papel del cilio primario presente en las células  $\beta$  y su relación con la susceptibilidad a padecer diabetes mellitus de tipo 2.(31)

Las alteraciones en el cuerpo basal ciliar de las células de los islotes pancreáticos murinos conducen a la afectación de la primera fase de liberación de insulina ex e in vivo. El receptor de insulina es reclutado por el cilio primario de las células  $\beta$  estimuladas y se requiere de la integridad de los cuerpos basales ciliares para la activación de dianas que participan en las cascadas de señalización interna de la insulina. Si existiera una afectación en la estructura de los cuerpos basales ciliares de esas células, la cascada de señalización interna de la fosfoactivación se dañaría. Con

ello se evidencia que el cilio primario es necesario para la transducción de señales que permiten la liberación de insulina, para la homeostasis de la glucosa y por ende, una afectación en el mismo haría más susceptible al organismo de padecer la diabetes mellitus de tipo 2.(31)

Muchas de estas enfermedades tienen como rasgo fenotípico común la presencia del situs inversus. Fliegauf y colaboradores demuestran mediante experimentos con ratones cómo el cilio nodal, otra variedad de cilio que tiene una estrecha relación funcional con el cilio primario, influye en la formación del mismo. El modelo parcelar de vesículas nodales predice que vesículas llenas de morfogenes como Shh son secretados desde el lado derecho del nodo embrionario y son transportados hacia el lado izquierdo mediante el flujo nodal. El cilio nodal presenta receptores para estos morfogenes; sus movimientos rotacionales establecen el flujo nodal de derecha a izquierda en el embrión y transportan las vesículas. Ello permite la iniciación de la liberación del  $Ca^{2+}$  e induce una cascada de señales intracelulares que rompen la bilateralidad. Si existiera disfunción ciliar nodal o ausencia parcial o total del mismo, esto provocaría diferentes tipos de *situs inversus*.(4,32)

### **Implicación de los componentes ciliares en el desarrollo de manifestaciones clínicas**

El estado y mantenimiento del cilio primario es muy dependiente del transporte intraflagelar. Otros complejos proteicos localizados en el cuerpo basal y en la zona de transición forman redes funcionales que son esenciales para el ensamblaje y la función ciliar. De hecho, muchos defectos en estos complejos proteicos están asociados con una variedad de ciliopatías. La interacción física de múltiples proteínas dentro de cada complejo explica por qué las mutaciones en distintos genes dan como resultados fenotipos similares en las ciliopatías.(33)

Las mutaciones en las proteínas que conforman la zona de transición son principalmente las responsables de los síndromes Joubert y Meckel, mientras que las mutaciones en los genes que codifican para el complejo proteico BBsome del cuerpo basal causan el síndrome de Bardet-Biedl.(33,34)

En la patogénesis de los síndromes Joubert y Meckel fue localizada, en la zona de transición, el complejo proteico denominado B9 o complejo tectónico.(35) Este complejo proteico evita la rápida difusión de proteínas y receptores no selectivos hacia la zona de transición y al mismo tiempo, promueve el acceso de otras proteínas y receptores específicos hacia el cilio.(36)

Varios estudios *in vitro* e *in vivo* concuerdan en que la alteración por mutación o silenciamiento de uno o varios componentes del complejo B9/tectónico, provoca disminución de la formación de cilios, expresión de los receptores ciliares y un defecto de la señalización Shh.(37) Estas anomalías también conllevan a graves efectos sobre

numerosos procesos en el que están involucrados los cilios. (37)

### **Cilioterapia y su relación con el cáncer**

En los últimos años se incrementan los informes sobre la disminución, pérdida o alteración del cilio primario en una variedad de tipos de cáncer.(38) Ejemplo de estas variedades lo constituyen el cáncer pancreático, el melanoma y el cáncer de próstata. Como cuestión curiosa, varias ciliopatías como el riñón poliquístico, los síndromes de Birt-Hogg-Dubé y Bardet-Biedl, entre otros, están predispuestos a padecer de esta enfermedad.(4,38)

En tejidos adultos, el cilio aparece en la fase  $G_0$  fundamentalmente, pero en tejidos proliferantes, el cilio se desensambla y la célula vuelve a entrar al ciclo celular. En la interfase y en la mitosis, el centrosoma es el centro organizador de los microtúbulos y del huso acromático pero en la fase  $G_0$  contribuye activamente a la organización del cilio.(39)

La pérdida del cilio primario en células cancerosas las libera de la fase  $G_0$  y las retorna al ciclo celular; además puede contribuir a alteraciones en la señalización celular, lo cual es una característica intrínseca en los procesos cancerígenos.(40)

El proceso de ciliogénesis es inversamente proporcional a la proliferación celular. Diversas investigaciones afirman que el desensamblaje del cilio primario es un paso esencial para la proliferación celular en células con afectaciones de algunas proteínas quinasas.(41,42) Cuando la célula vuelve a entrar en el ciclo celular se desencadena el desensamblaje del cilio primario, se liberan los centriolos y se forma el huso acromático, suprimiendo así la ciliogénesis.(42)

Bajo el concepto emergente de que la pérdida del cilio primario está relacionada con el desarrollo de varios tipos de tumores y de que el restablecimiento de la expresión de este organelo puede atenuar la disminución del crecimiento tumoral, Khan y colaboradores señalan una serie de medicamentos con propiedades ciliogénicas como alternativa de restauración del cilio primario en las células cancerígenas.(40)

Entre los medicamentos ciliogénicos identificados, se incluyen muchos reguladores de neurotransmisores y moduladores de canales iónicos, conocidos por afectar los niveles de AMPc, el calcio u otros iones, que están establecidos como reguladores de la expresión o longitud ciliar.(43) Muchos de ellos se caracterizan por detener el ciclo celular en la fase  $G_0/G_1$  lo que promueve la ciliogénesis, esto sugiere que el efecto ciliogénico de algunos de estos compuestos puede generar una cascada de señalización que detenga el ciclo celular. Khan y colaboradores demuestran que estos medicamentos tienen efectos antiproliferativos. (40) Ejemplos de estos compuestos son la triamcinolona, el benzoato de estradiol, la oxacarbacepina, la ciprofloxacina, el manitol, el docetaxel, entre otros, a los que se les atribuyen actividades ciliomoduladoras.(40) Otro caso es

el imexon, potente estimulador del crecimiento del cilio, el cual es un inductor de la apoptosis y detiene el ciclo celular de las células cancerosas pancreáticas.(40)

Durante la carcinogénesis pueden alterarse muchas de las funciones del cilio primario, incluyendo su capacidad sensorial en diversos microambientes celulares para regular la polaridad celular, y para mediar la señalización de los morfogenes Hedgehog, PDGF, Wnt así como, el factor de crecimiento derivado de plaquetas.(38)

En cánceres conocidos, donde la activación de la señalización de Hh, es constitutiva, específicamente en las células basales de los carcinomas de la piel y meduloblastomas, el cilio primario puede funcionar como potenciador o supresor de la tumorigénesis, dependiendo del mecanismo molecular responsable de la activación de la vía de Hh.(21) El cilio primario actúa como potenciador de la tumorigénesis cuando se activa la señalización de Hh por la sobreexpresión de un componente de la vía de señalización que requiere el cilio primario para un funcionamiento óptimo. Sin embargo, en el caso de que el cáncer se haya iniciado de forma independiente al cilio primario, estos pueden llegar a ser supresores de tumores. (38)

La restauración del cilio primario en las células cancerosas puede representar un nuevo enfoque prometedor en la atenuación de la proliferación celular y proporcionar nuevas oportunidades para la intervención terapéutica antineoplásica.

Al realizar un análisis de lo descrito en este trabajo de revisión se puede decir que el reconocimiento de cómo está involucrada la morfofuncionalidad de los cilios primarios en diversos síndromes y malformaciones de algunos órganos, mejora el entendimiento de sus funciones y su relación con la aparición de diversas enfermedades.

### **CONCLUSIONES**

Los defectos en la formación y función de los cilios primarios son la base fundamental de las ciliopatías, que se definen como un grupo de enfermedades causadas por mutaciones en genes que codifican para proteínas ciliares y presentan un rango amplio de fenotipos, las cuales afectan el desarrollo y las funciones de varios sistemas de órganos. El espectro de la función ciliar en los procesos celulares fundamentales, destaca la importancia de dilucidar las proteínas relacionadas con las ciliopatías a fin de encontrar nuevas terapias potenciales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [internet] 2006. [citado 12 Feb 2016]. 7:125-48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16722803>
2. Bloodgood RA. Sensory reception is an attribute of both primary cilia and motile cilia. *Journal of cell science* [internet] 2010. [citado 12 Feb 2015]. 123(Pt 4):505-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20144998>
3. Sharma N, Berbari NF, Yoder BK. Ciliary dysfunction in developmental abnormalities and diseases. *Curr Top Dev Biol* [internet] 2008. [citado 24 de Nov 2015]. 85:371-427. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147012>
4. Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* [internet] 2007. [citado 24 Nov 2015]. 8(11):880-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17955020>
5. Cardenas-Rodriguez M, Badano JL. Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics* [internet] 2009. [citado 24 Nov 2015]. 151C(4):263-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19876935>
6. Hurd TW, Hildebrandt F. Mechanisms of nephronophthisis and related ciliopathies. *Nephron Exp Nephrol* [internet] 2011. [citado 24 Nov 2015]. 118(1):e9-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21071979>
7. Badano JL, Leitch CC, Ansley SJ, May-Simera H, Lawson S, Lewis RA, et al. Dissection of epistasis in oligogenic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* [internet] 2006. [citado 24 Nov 2015]. 439(7074):326-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327777>
8. Barker AR, Thomas R, Dawe HR. Meckel-Gruber syndrome and the role of primary cilia in kidney, skeleton, and central nervous system development. *Organogenesis* [internet] 2014. [citado 24 Nov 2015]. 10(1):96-107. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24322779>
9. Choksi SP, Lauter G, Swoboda P, Roy S. Switching on cilia: transcriptional networks regulating ciliogenesis. *Development* [internet] 2014. [citado 24 Nov 2015]. 141(7):1427-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24644260>
10. Davis EE, Katsanis N. The ciliopathies: a transitional model into systems biology of human genetic disease. *Curr Opin Genet Dev* [internet] 2012. [citado 24 Nov 2015]. 22(3):290-303. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632799>
11. Valente EM, Rosti RO, Gibbs E, Gleeson JG. Primary cilia in neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurol* [internet] 2014. [citado 24 Nov 2015]. 10(1):27-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296655>
12. Falk N, Losl M, Schroder N, Giessel A. Specialized Cilia in Mammalian Sensory Systems. *Cells* [internet] 2015. [citado 12 Feb 2016]. 4(3):500-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378583>
13. Praveen K, Davis EE, Katsanis N. Unique among ciliopathies: primary ciliary dyskinesia, a motile cilia disorder. *F1000prime reports* [internet] 2015. [citado 24 Ene 2016]. 7:36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25926987>
14. Atkinson KF, Kathem SH, Jin X, Muntean BS, Abou-Alaiwi WA, Nauli AM, et al. Dopaminergic signaling within the primary cilia in the renovascular system. *Frontiers in physiology* [internet] 2015. [citado 24 Ene 2016]. 6:103. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25932013>
15. Dawe HR, Farr H, Gull K. Centriole/basal body morphogenesis and migration during ciliogenesis in animal cells. *Journal of cell science* [internet] 2007. [citado 24 Ene 2016]. 120(Pt 1):7-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182899>
16. Kleene SJ, Van Houten JL. Electrical Signaling in Motile and Primary Cilia. *Bioscience* [internet] 2014. [citado 24 Nov 2015]. 64(12):1092-102. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25892740>
17. Lee JH, Silhavy JL, Lee JE, Al-Gazali L, Thomas S, Davis EE, et al. Evolutionarily assembled cis-regulatory module at a human ciliopathy locus. *Science* [internet] 2012. [citado 24 Nov 2015]. 335(6071):966-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282472>
18. Lee JH, Gleeson JG. The role of primary cilia in neuronal function. *Neurobiology of disease* [internet] 2010. [citado 24 Nov 2015]. 38(2):167-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097287>
19. Adams M, Smith UM, Logan CV, Johnson CA. Recent advances in the molecular pathology, cell biology and genetics of ciliopathies. *Journal of medical genetics* [internet] 2008. [citado 24 Nov 2015]. 45(5):257-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18178628>
20. Chen JC, Hoey DA, Chua M, Bellon R, Jacobs CR. Mechanical signals promote osteogenic fate through a primary cilia-mediated mechanism. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* [internet] 2016. [citado 24 Nov 2015]. 30(4):1504-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26675708>
21. Wong SY, Seol AD, So PL, Ermilov AN, Bichakjian CK, Epstein EH, Jr., et al. Primary cilia can both mediate and suppress Hedgehog pathway-dependent tumorigenesis. *Nat Med* [internet] 2009. [citado 24 Nov 2015]. 15(9):1055-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19701205>
22. Kaliszewski M, Knott AB, Bossy-Wetzel E. Primary cilia and autophagic dysfunction in Huntington's disease. *Cell death and differentiation* [internet] 2015. [citado 12 Feb 2016]. 22(9):1413-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160070>
23. Giordano L, Vignoli A, Pinelli L, Brancati F, Accorsi P, Faravelli F, et al. Joubert syndrome with bilateral polymicrogyria: clini-

- cal and neuropathological findings in two brothers. *American journal of medical genetics Part A [internet]* 2009. [citado 24 Nov 2015]. 149A(7):1511-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19533793>
24. Moser JJ, Fritzler MJ, Rattner JB. Ultrastructural characterization of primary cilia in pathologically characterized human glioblastoma multiforme (GBM) tumors. *BMC clinical pathology [internet]* 2014. [citado 24 Nov 2015]. 14:40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25228849>
25. Eggenschwiler JT, Anderson KV. Cilia and developmental signaling. *Annual review of cell and developmental biology [internet]* 2007. [citado 24 Nov 2015]. 23:345-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17506691>.
26. Delous M, Baala L, Salomon R, Laclef C, Vierkotten J, Tory K, et al. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nature genetics [internet]* 2007. [citado 24 Nov 2015]. 39(7):875-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17558409>
27. Vierkotten J, Dildrop R, Peters T, Wang B, Ruther U. Ftm is a novel basal body protein of cilia involved in Shh signalling. *Development [internet]* 2007. [citado 24 Nov 2015]. 134(14):2569-77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17553904>
28. Goetz SC, Anderson KV. The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development. *Nature reviews Genetics [internet]* 2010. [citado 24 Nov 2015]. 11(5):331-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395968>
29. Lehman JM, Laag E, Michaud EJ, Yoder BK. An essential role for dermal primary cilia in hair follicle morphogenesis. *The Journal of investigative dermatology [internet]* 2009. [citado 24 Nov 2015]. 129(2):438-48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987668>
30. Dai D, Zhu H, Wlodarczyk B, Zhang L, Li L, Li AG, et al. Fuz controls the morphogenesis and differentiation of hair follicles through the formation of primary cilia. *The Journal of investigative dermatology [internet]* 2011. [citado 24 Nov 2015]. 131(2):302-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20962855>
31. Gerdes JM, Christou-Savina S, Xiong Y, Moede T, Moruzzi N, Karlsson-Edlund P, et al. Ciliary dysfunction impairs beta-cell insulin secretion and promotes development of type 2 diabetes in rodents. *Nature communications [internet]* 2014. [citado 24 Nov 2015]. 5:5308. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374274>
32. Fuller K, O'Connell JT, Gordon J, Mauti O, Eggenschwiler J. Rab23 regulates Nodal signaling in vertebrate left-right patterning independently of the Hedgehog pathway. *Dev Biol [internet]* 2014. [citado 24 Nov 2015]. 391(2):182-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24780629>
33. Tang Z, Lin MG, Stowe TR, Chen S, Zhu M, Stearns T, et al. Autophagy promotes primary ciliogenesis by removing OFD1 from centriolar satellites. *Nature [internet]* 2013. [citado 24 Nov 2015]. 502(7470):254-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089205>
34. Carter CS, Vogel TW, Zhang Q, Seo S, Swiderski RE, Moninger TO, et al. Abnormal development of NG2+PDGFR-alpha+ neural progenitor cells leads to neonatal hydrocephalus in a ciliopathy mouse model. *Nature medicine [internet]* 2012. [citado 24 Nov 2015]. 18(12):1797-804. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23160237>
35. Lim YS, Tang BL. Getting into the cilia: nature of the barrier(s). *Mol Membr Biol [internet]* 2013. [citado 24 Nov 2015]. 30(7):350-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24099335>
36. Szymanska K, Johnson CA. The transition zone: an essential functional compartment of cilia. *Cilia [internet]* 2012. [citado 24 Nov 2015]. 1(1):10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352055>
37. Lambacher NJ, Bruel AL, van Dam TJ, Szymanska K, Slaats GG, Kuhns S, et al. TMEM107 recruits ciliopathy proteins to subdomains of the ciliary transition zone and causes Joubert syndrome. *Nat Cell Biol [internet]* 2016. [citado 24 Nov 2015]. 18(1):122-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26595381>
38. Yuan K, Frolova N, Xie Y, Wang D, Cook L, Kwon YJ, et al. Primary cilia are decreased in breast cancer: analysis of a collection of human breast cancer cell lines and tissues. *J Histochem Cytochem [internet]* 2010. [citado 24 Nov 2015]. 58(10):857-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20530462>
39. Jackson PK. Do cilia put brakes on the cell cycle? *Nature cell biology [internet]* 2011. [citado 24 Nov 2015]. 13(4):340-2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21460803>
40. Khan NA, Willemarck N, Talebi A, Marchand A, Binda MM, Dehairs J, et al. Identification of drugs that restore primary cilium expression in cancer cells. *Oncotarget [internet]* 2016. [citado 12 Marz 2016]. 7(9):9975-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26862738>
41. Kasahara K, Kawakami Y, Kiyono T, Yonemura S, Kawamura Y, Era S, et al. Ubiquitin-proteasome system controls ciliogenesis at the initial step of axoneme extension. *Nat Commun [internet]* 2014. [citado 24 Nov 2015]. 5:5081. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25270598>
42. Miyamoto T, Hosoba K, Ochiai H, Royba E, Izumi H, Sakuma T, et al. The Microtubule-Depolymerizing Activity of a Mitotic Kinesin Protein KIF2A Drives Primary Cilia Disassembly Coupled with Cell Proliferation. *Cell reports [internet]* 2015. [citado 12 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25660017>
43. Dellling M, DeCaen PG, Doerner JF, Febvay S, Clapham DE. Primary cilia are specialized calcium signalling organelles. *Nature [internet]* 2013. [citado 24 Nov 2015]. 504(7479):311-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24336288>

## **Primary cilium dysfunction and its relationship with ciliopathies. molecular and cellular bases**

### **SUMMARY**

**Objective:** To explain the structural and functional relationship of the primary cilium dysfunction in genetic diseases called ciliopathies.

**Development:** Ciliary dysfunctions are closely linked to a broad spectrum of diseases called ciliopathies, defined as a group of clinically and genetically heterogeneous syndromes. They are caused by defects in the formation or function of some varieties of cilia. Several studies focus on clarifying how the ciliary dysfunction may develop these diseases include common phenotypic traits such as polycystic kidneys, mental retardation and obesity; also they involve defects in the skeletal system and defects in developing organs of the central nervous system. Currently, the identification of components involved in the generation and function of these organelles and the structure-function relationship is considered as a key step in understanding the biology and ciliary etiology of ciliopathies. The wide distribution of varieties of cilia and organic functions essentially the primary cilium, allows its dysfunctions relate to the ciliopathies and open a field explanations to numerous diseases whose structural-molecular causes were unknown.

**Conclusions:** Defects in the formation and function of primary cilia are the foundation of the ciliopathies, which affect the development, and function of various organ systems. The spectrum of ciliary function in fundamental cellular processes, stresses the importance of clarifying the proteins related to ciliopathies to find potential new therapies.

**Key words:** cilia varieties; primary cilium; ciliary dysfunction; ciliopathies.

**Dirección para la correspondencia:** MSc. Lic. Zulema Ramírez Carmenate. Grupo Biomarcadores, Dirección Biología de Sistemas. Centro de Inmunología Molecular. Calle 15, esquina 216. Reparto Atabey. Playa. La Habana, Cuba.

**Correo electrónico:** zulema@cim.sld.cu