



CILIOPATÍAS: BASES MOLECULARES Y CELULARES

Darian Francis Zubia¹, MSc. Lic. Zulema Ramírez Carmenate², Dra.C Lucía González Núñez³

¹ Estudiante de 2^{do} año de Medicina. Escuela Latinoamericana de Medicina.

² Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Tutor de la investigación. Escuela Latinoamericana de Medicina.

³ Especialista en 2^{do} grado en Histología. Profesor Consultante y Titular. Investigador Titular. Tutor de la investigación. Escuela Latinoamericana de Medicina.

Correspondencia a: Darian Francis Zubia. Correo electrónico: darianzubia@estelacm.sld.cu

Recibido: 22 de julio de 2015

Aceptado: 10 de octubre de 2015

RESUMEN

Durante mucho tiempo se descartó la importancia estructural y funcional del cilio primario. El avance tecnológico a inicios del presente siglo ha propiciado la comprensión de su relevancia. Debido a su amplia distribución celular, su papel emergente en la transducción de importantes vías de señalización y sus disfunciones, se ha visto implicada en un amplio espectro de enfermedades humanas denominadas ciliopatías, en la que son hallazgos comunes los defectos neurológicos. Reconocer cómo están involucrados los genes asociados a los cilios en diversos síndromes neurológicos ha mejorado el entendimiento de las funciones del cilio primario en el SNC. De acuerdo con lo que se viene diciendo, luego de la revisión de 61 referencias bibliográficas, este análisis pretende describir la relación molecular y morfofuncional de las ciliopatías en el organismo. El conocimiento del cilio primario y del desempeño que se le ha adscrito, permitirá la elucidación de un número importante de enfermedades genéticas asociadas a su disfunción.

Palabras clave: enfermedades del sistema nervioso; sistema nervioso; obesidad

ABSTRACT

During a lot of time, the structural and functional importance of the primary cilium was discarded. The technological advance to beginnings of the present century it has propitiated the understanding of their relevance. Due to their cellular wide distribution, their emergent paper in the transduction of important signaling roads and their dysfunctions, it has been implied in a wide spectrum of human illnesses denominated cilium sick, in which are common discoveries the neurological defects. To recognize how the genes associated to the ciliums are involved in diverse neurological syndromes it has improved the understanding of the functions of the primary cilium in Nervous Central System (NCS). In accordance with what one comes saying, after the revision of 61 bibliographical references, this analysis seeks to describe the molecular relationship and morfofuncional of the cilium sick in the organism. The knowledge of the primary cilium and of the acting that has been attributed, it will allow the elucidation of an important number of genetic illnesses associated to their dysfunction.

Key words: nervous system diseases; nervous system; obesity

INTRODUCCIÓN

Los cilios son especializaciones de la superficie celular que, tradicionalmente, se han asociado a células epiteliales con funciones especializadas en la movilización de sustancias en un mismo sentido. En un principio se limitaba su localización a epitelios vinculados al sistema respiratorio, receptores de la sensibilidad especial y órganos del sistema reproductor femenino y masculino. En 1898, Zimmerman documentó la presencia de un cilio primario sin motilidad funcional en células ciliadas eucarióticas mamíferas.¹ Sin embargo, su importancia funcional se descartó considerándolo un organelo vestigial.

Una convergencia de eventos a inicios del siglo XXI condujo al surgimiento de un interés repentino por los cilios primarios debido a su función sensorial y a su importancia clínica. De ahí emergió una dualidad en la concepción del tipo de los cilios: uno con los que poseen la función de movilidad y otro con los que manifiestan la función sensorial e inmóvil (cilio primario); este último presenta una amplia distribución entre las células y tejidos de mamíferos.¹ Kavita y sus colaboradores⁵ nombran una tercera categoría de cilio que muestra características intermedias denominado cilio nodal. El mismo se localiza en tejidos embrionarios y su función básicamente es la de garantizar un primer paso en la definición de la lateralidad corporal en el proceso de embriogénesis, por ejemplo, definir lado derecho e izquierdo. Este cilio realiza movimientos rotacionales, en lo que se diferencia del cilio móvil, el cual se mueve en una sola dirección.¹⁻⁵

Estos cilios primarios desempeñan una función fundamental en la quimiosensación, mecanosensación y termosensación. Pueden ser considerados como una antena celular sensorial que coordina un gran número de vías de señalizaciones celulares como la motilidad ciliar, división y diferenciación celular.⁶

Avances novedosos en investigaciones genéticas han permitido elucidar las bases moleculares de un gran número de mecanismos disfuncionales en estructuras ciliares.⁷ Su amplia distribución celular, conservación durante la evolución y papel emergente en la transducción de importantes vías de señalización paracrinas, así como alteraciones en la función del cilio primario, han sido implicadas en un amplio

espectro de enfermedades humanas denominadas ciliopatías.^{8,9}

Las ciliopatías se refieren a un grupo de enfermedades causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas ciliares y manifiestan una serie de alteraciones genéticas humana con un rango amplio de fenotipos. 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 diversos órganos, implicándose en un amplio espectro de enfermedades genéticas humanas que incluyen desde enfermedades poliquísticas renales hasta síndromes pleiotrópicos, debido a la disfunción del cilio primario en la formación de estos órganos.¹⁰⁻¹⁴

Actualmente, cada ciliopatía permanece como una individualidad rara. Sin embargo, de manera colectiva la enfermedad genética alcanza una incidencia comparable a la del síndrome de Down con una mínima de 1:1000. Existen más de 100 ciliopatías con una frecuencia de 1:100.000.¹⁵

La asociación entre el cilio primario y las ciliopatías ha abierto un campo de posibilidades para utilizar al cilio como órgano diana, lo que permitiría, en un futuro, establecer la cilioterapia.

El nivel de conocimiento de este grupo de enfermedades en Cuba es poco aún, debido a la novedad del tema y a la prácticamente nula publicación sobre el tema en revistas médicas nacionales. Dada la importancia que ha cobrado a nivel mundial el análisis de este grupo de enfermedades, que abre el camino al estudio de muchas entidades, antes poco comprendidas, en el nuestro se pretende describir las características morfofuncionales de las ciliopatías.

OBJETIVO

Describir la relación molecular, estructural y funcional de los cilios primarios en enfermedades genéticas conocidas como ciliopatías.

DESARROLLO

Estructura del cilio primario

El cilio primario es una prolongación digitiforme de la superficie celular, única e

inmóvil, compuesta por un núcleo de nueve pares de microtúbulos denominado axonema, los cuales 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 conoce como zona de transición.¹⁶ Una diferencia estructural que tiene el cilio primario con respecto al cilio móvil es la ausencia de un par central de microtúbulos y la presencia de un par de brazos de dineína.¹⁷ El desarrollo y función de los cilios primarios está determinado, probablemente, por 200 genes conservados en todas las células ciliadas y no ciliadas.¹⁸

Funciones generales del cilio primario

El cilio primario presenta un amplio rango de funciones debido a una singular localización en su estructura de una variedad de receptores, canales iónicos, proteínas transportadoras y señalizadoras.¹⁹ Está implicado en la transducción de señales intercelulares, sentido del flujo de fluido, regulación de los niveles de calcio, mecanosensación, del factor de crecimiento y la progresión en el ciclo celular.²⁰

Los cilios carecen de vesículas por lo que utilizan para la transducción de las señales intercelulares un mecanismo único que se denomina transporte interflagelar (TIF). Este tipo de transporte, se realiza de forma anterógrada y retrógrada mediado por las proteínas motoras kinesina y dineína, respectivamente, las cuales viajan a lo largo del axonema.¹⁶

La zona de transición está conformada por numerosas 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 BBS-some, relevante para el proceso de ciliogénesis y para la regulación de un correcto ensamblaje y funcionamiento del transporte interflagelar.¹⁶

El cilio puede modular las respuestas celulares en dependencia del ambiente celular o de las señalizaciones que reciba, lo cual ayuda a la célula a reconocer el contexto de la señal.²¹ Muchos receptores presentes en el cilio primario son necesarios para reconocer hormonas específicas como somatostatina, factores de crecimiento, o morfogenes como Sonic Hedgehog (Shh) y Wnt, que desempeñan papeles esenciales en el desarrollo embrionario. Los cilios primarios captan y transducen

muchas señales extracelulares que inducen una variedad de procesos tales como proliferación celular, polaridad celular, desarrollo y crecimiento neuronal.²¹

Ciliogénesis y mitosis

Siempre se ha descrito que los microtúbulos forman parte del citoesqueleto y se pueden disponer formando organelos tales como cilios, flagelos y centriolos. Además, se pueden encontrar dispersos en el citoplasma constituyendo al huso acromático durante la fase de división celular. Anteriormente, no se había relacionado los microtúbulos del cilio primario con la formación del huso acromático en el proceso de mitosis. Sin embargo, investigaciones más recientes enuncian como el desensamblaje del cilio primario es un paso esencial para la proliferación celular en células con afectaciones de ciertas proteínas quinasas y de otras con actividad despolimerizante mitótica.^{22, 23}

En la fase G_0 , los centrosomas migran desde la superficie apical donde el centriolo es transformado a cuerpo basal, con el subsiguiente ensamblaje del cilio primario, proceso denominado ciliogénesis.^{24, 25} Cuando la célula vuelve a entrar en el ciclo celular, el cilio primario se desensambla rápidamente para liberar los centriolos y formar el huso acromático, suprimiendo así la ciliogénesis durante la fase proliferativa.

Miyamoto²³ y su equipo de investigación demuestran la presencia de una proteína quinasa mitótica denominada PLK1 que se requiere para la proliferación celular y se relaciona con el desensamblaje del cilio primario. Esta quinasa es dependiente de señales para la proliferación celular. La PLK1 fosforila a la proteína quinesina 2A (KIF2A) para aumentar la actividad despolimerizante microtubular sobre el centriolo y desensamblar al cilio primario.

Las vías PLK1-KIF2A, cuando están activadas, provocan defectos en el proceso de ciliogénesis lo que conlleva a una enfermedad denominada Síndrome de prematura separación de cromátidas. Los signos clínicos de este síndrome incluyen un alto riesgo de cáncer que se combinan con el espectro de ciliopatías que incluyen riñón poliquístico y obesidad infantil. Por ello lo definen como una ciliopatía.²³

Ciliopatías

La manera en que se afectan 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 al cilio.⁸ Las ciliopatías pueden ser clasificadas 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. En el segundo caso, la ciliopatía es más severa por lo que puede afectar múltiples órganos.¹⁴

Las ciliopatías se pueden manifestar clínicamente como riñón quístico, hipertensión, degeneración retineana, polidactilia, disfunción cognitiva, retraso mental y obesidad pero hay otras manifestaciones menos comunes, tales como anosmia, ataxia, fibrosis hepática, defectos cardíacos, infertilidad, anomalías del SNC y displasia esquelética.¹⁷

El rasgo común en las ciliopatías es su heterogeneidad genética, lo que da lugar a diferentes alteraciones; esta particularidad hace que se dificulte mucho más su identificación y caracterización.¹⁶

Disfunción ciliar relacionada con enfermedades del sistema nervioso

Los defectos neurológicos son hallazgos comunes en numerosas ciliopatías, lo que resalta la importancia del cilio primario en el desarrollo del cerebro. Reconocer cómo están involucrados los genes asociados a los cilios en diversos síndromes neurológicos, ha mejorado el entendimiento de las funciones del cilio primario en el SNC, así como la patogénesis de estas ciliopatías en el SNC.¹⁶

Un sorprendente descubrimiento en el campo de la neurobiología fue que la mayor parte o todas las neuronas presentan un cilio primario. Estudios en microscopía electrónica demostraron evidencias de la participación del cilio primario en el desarrollo del tejido nervioso, así como otros estudios lo demostraron mediante anticuerpos específicos para estos cilios.¹⁵

Los cilios del SNC son esenciales para la función de señalización Shh.^{26, 27} Los astrocitos de la zona subventricular proyectan su cilio primario en el líquido cerebroespinal, lo que puede funcionar como un sensor de la concentración de iones, osmolaridad, cambios de los niveles de proteína y glucosa. Los cilios

primarios de los astrocitos también se proyectan hacia la matriz extracelular, por lo que además son sensibles a los cambios de osmolaridad, pH, concentración de las hormonas, factores de crecimiento y neurotransmisores, así como a la transmisión de información homeostática hacia el centrosoma.²⁸

Los defectos en la formación y función de los cilios primarios son la base de una serie de enfermedades que tienen un fenotipo neurológico común que incluyen obesidad, ataxia y retraso mental.^{29, 30} Incluso se ha demostrado que la alteración de la ciliogénesis da lugar a estadios tempranos de glioblastoma lo que lo relaciona a los procesos cancerígenos.²⁸

Otra localización del cilio primario puede ser en las células sensoriales de los receptores especiales como el órgano de Corti y la retina. En este caso se especializan en la recepción de energía sonora y electromagnética, respectivamente. Del mismo modo desempeñan otras funciones como la proliferación, migración y supervivencia celular.³¹

A continuación se citan algunos de los síndromes neurológicos relacionados con las ciliopatías.

Síndrome de Joubert: Es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por hipotonía neonatal, apraxia oculomotora, retraso mental con grados de severidad variable, ataxia y alteraciones respiratorias neonatal. El rasgo que distingue al síndrome de Joubert es una malformación del mesencéfalo y romboencéfalo. Presenta pedúnculos cerebelares superiores engrosados y malorientados, hipoplasia del vermis cerebelar y una fosa interpeduncular profunda.^{32, 33,16}

Este síndrome presenta numerosos signos clínicos, debido a su heterogeneidad genética, en la cual se han identificado 22 genes, los cuales codifican para proteínas dentro del cilio primario en la zona de transición.^{16, 34}

Síndrome de Bardet–Biedl: Es una enfermedad genética autosómica recesiva que típicamente, se manifiesta mediante la obesidad, polidactilia, anormalidades renales y distrofia retineana. Los fenotipos asociados a este síndrome pueden también estar acompañados de otros rasgos comunes en las ciliopatías como anormalidades

hepáticas, situs inversus, infertilidad masculina y disminución de la olfacción. La mayoría de los pacientes que presentan este síndrome son infértiles y desarrollan diabetes mellitus; es frecuente además, un ligero o moderado retraso mental.^{16, 32}

Otros signos neurológicos pueden ser ataxia, baja coordinación motora y ocasionalmente anomalías cerebelares. Varios estudios reportan la ocurrencia de hidrocefalia y la reducción del volumen del hipocampo.³⁵⁻³⁹

Se han reportado mutaciones en 17 genes que causan este síndrome. Muchos de estos genes codifican proteínas específicas al BBSome, estructura ubicada en el cuerpo basal que participa en el ensamblaje del cilio primario.^{16, 40}

Síndrome de Meckel: Es una alteración prenatal severa y letal que se caracteriza por presentar encefalocele occipital, riñones quísticos y polidactilia. Sin embargo, este síndrome manifiesta un amplio espectro de anomalías en el desarrollo embrionario que incluye fibrosis hepática, hipoplasia pulmonar, anomalías óseas, anencefalia, agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia, hipoplasia cerebelar y holoprosencefalia.^{16,32}

Síndromes Oral-facial-digital: Son un grupo de ciliopatías caracterizados por deformidades en la cara, la boca y los dedos. Las anomalías oral y facial presentan nódulos en la lengua, paladar hendido, labio leporino, puente nasal ancho, lengua bífida e irregularidades dentales. Las anomalías digitales incluyen la polidactilia, braquidactilia y/o sindactilia.^{16, 41}

Hay alta frecuencia de retraso mental y se han reportado un amplio espectro de patologías neurológicas que comprenden la agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia, quistes intracerebelares, acrocálido y agenesia cerebelar.^{16, 32}

Se han descrito 13 formas de este síndrome, pero se desconocen las causas genéticas de la mayoría de ellos.^{42, 43} El subtipo más estudiado del síndrome Oral-facial-digital es el tipo I, el cual se produce por una alteración ligada al cromosoma X cuyos genes codifican para una proteína centriolar involucrada en la ciliogénesis.

Síndrome Hydrolethalus: Es una alteración rara, letal y recesiva que se caracteriza por presentar una variedad de malformaciones que incluyen hidrocefalia,

polidactilia, malformación cerebelar, paladar hendido, defectos cardiacos y pulmonares. Defectos de la línea media en el cerebro son frecuentes en los fetos con este síndrome. Se caracteriza por tener el agujero magno en forma de llave.^{44, 45, 46, 16} Este síndrome se produce por una mutación simple en un gen que codifica para una proteína del centriolo, esencial para la ciliogénesis.¹⁶

Neurogénesis hipocampal: Los defectos ciliares pueden ocasionar una malformación en las células madres del hipocampo. Se piensa que las mutaciones en los genes ciliares pueden conducir a un defecto de la neurogénesis en la formación de estructuras nerviosas por ejemplo, el hipocampo. Una mutación en un nuevo gen conocido como Stumpy también puede producir defectos en la biogénesis ciliar, una reducción de precursores neurales en el hipocampo y la eliminación de la actividad del Shh. El bloqueo de la neurogénesis en el hipocampo puede conllevar a una disminución del aprendizaje y de las funciones cognitivas.^{31, 47}

Polimicrogria y otros defectos en estructuras cerebrales: Defectos del desarrollo de la neocorteza asociadas a las ciliopatías, donde la polimicrogria y otras lesiones en estructuras cerebrales han sido reportadas.^{16, 32, 48} 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.³¹

Diferentes estudios han mostrado la existencia de fallas en la decusación de la mayoría de los tractos axonales aferentes y eferentes dentro del cerebro de pacientes con síndrome de Joubert³¹ e incluso algunos pacientes con este síndrome tienen ausencia completa de la decusación piramidal, sitio de entrecruzamiento del tracto corticoespinal. También se ha comprobado la ausencia de decusaciones de los tractos que atraviesan los pedúnculos cerebelares superiores.^{31, 49, 50} La fortaleza de estas evidencias sugieren, que al menos en algunos pacientes con ciliopatías, hay defectos en la decusación de tractos axonales los cuales conducen a problemas en las funciones motoras y cognitivas.^{31, 49, 50}

El cilio primario y obesidad

La disminución de los cilios primarios en las neuronas hipotalámicas del núcleo ventromedial induce hiperfagia.^{51, 52} Los pacientes con síndrome de Bardet-Biedl y Alström presentan frecuentemente obesidad inducida por hiperfagia. El mecanismo por el cual se produce esta afectación permanece aún sin explicación. Hasta ahora, se ha demostrado que la afectación de genes ciliares causa obesidad por alteración de receptores membranales de leptina localizados en neuronas hipotalámicas del núcleo ventromedial. Estudios en ratones con genes ciliares alterados, mostraron defectos en los receptores de leptina lo que expresaban un fenotipo de obesidad.³¹

Relación cilio primario-enfermedad

El estado y mantenimiento del cilio primario es muy dependiente del transporte interflagelar. Además de este transporte, 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 a una variedad de ciliopatías. La interacción física de múltiples proteínas dentro de cada complejo explica por qué las mutaciones en distintos genes dan como resultado fenotipos similares en las ciliopatías.⁵³⁻⁵⁵

Las mutaciones en las proteínas que conforman la zona de transición son principalmente las responsables del síndrome de Joubert y de Meckel, mientras que las mutaciones en los genes que codifican para el complejo proteico BBsome del cuerpo basal causan el síndrome de Bardet-Biedl.⁵³⁻⁵⁵

Complejo B9/tectónico

Aunque la membrana ciliar es adyacente a la membrana plasmática, varios estudios han mostrado que la zona de transición del cilio constituye una barrera de difusión, esencial para la localización selectiva de ciertas proteínas transmembranales dentro del cilio. Una proteína específica Y-shaped sirve para conectar el axonema ciliar a la membrana plasmática formando un sistema denominado gating system que cuando se activa, regula el movimiento de proteínas dentro y fuera del cilio para mantenerlo como un organelo muy compartimentado.⁵⁶

Interesantemente, una cadena de al menos 15 proteínas, involucradas en la

patogénesis de los síndromes Joubert y Meckel, fue localizada en la zona de transición.⁵⁷ Este complejo es denominado B9 o complejo tectónico. Contiene proteínas dominio B9, tectónicas, transmembranales y centrosomales, entre otras. Este complejo, básicamente, 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.⁵⁸

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. Estas anomalías también conllevan a graves efectos sobre numerosos procesos en los que están involucrados los cilios.^{58, 59}

BBsome

Este complejo regula el transporte intracelular mediado por los microtúbulos y es esencial para la ciliogénesis.⁶⁰

El BBsome es responsable de ensamblar los complejos del transporte interflagelar en la base del cilio. Un correcto ensamblaje de estos complejos es esencial para el movimiento de receptores, proteínas estructurales y señalización de moléculas a través del cilio, por lo que la ausencia funcional de las proteínas BBS provoca alteraciones en la ciliogénesis y sus funciones.^{60, 61}

CONCLUSIONES

El cilio primario desempeña un amplio rango de funciones debido a que presenta en su estructura una variedad de receptores, canales iónicos, proteínas transportadoras y señalizadoras y su disfunción causa las ciliopatías. La interacción física de múltiples proteínas dentro de cada complejo proteico ciliar explica por qué las mutaciones en distintos genes dan como resultados fenotipos similares en las ciliopatías. Los defectos en la formación y función de los cilios primarios son la base de una serie de enfermedades que afectan el desarrollo y las funciones del sistema nervioso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bloodgood, R. Sensory reception is an attribute of both primary cilia and motile cilia. *Journal of Cell Science*. 2010; 123 (4), 505-509.
2. Ward CJ, Yuan D, Masyuk TV, Wang X, Punyashthiti R, Whelan S et al. Cellular and subcellular localization of the ARPKD protein; fibrocystin is expressed on primary cilia. *Hum Mol Genet*. 2003; 12(20):2703–2710
3. Li JB, Gerdes JM, Haycraft CJ, Fan Y, Teslovich TM, May-Simera H et al. Comparative genomics identifies a flagellar and basal body proteome that includes the BBS5 human disease gene. *Cell* 2004; 117:541–52.
4. Gherman A, Davis EE, Katsanis N. The ciliary proteome database: an integrated community resource for the genetic and functional dissection of cilia. *Nat Genet* 2006; 38:961–2
5. Kavita P, Davis E, Katsanis N. Unique among ciliopathies: primary ciliary dyskinesia, a motile cilia disorder. *F1000Prime Reports* 2015; 7:36
6. Satir P, Søre T. Christensen. Structure and function of mammalian cilia. *Histochemistry and Cell Biology*. 2009; 129 (6): 687–693
7. Lancaster MA, Gleeson JG. The primary cilium as a cellular signaling center: lessons from disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009; 19 (3):220–9
8. Cardenas-Rodríguez M, Badano JL. Ciliary biology: Understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2009. 151C:263–280
9. Hurd TW, Hildebrandt F. Mechanisms of Nephronophthisis and Related Ciliopathies. *Nephron Exp. Nephrol*. 2011; 118 (1): e9–e14
10. Davenport JR. An incredible decade for the primary cilium: A look at a once-forgotten organelle. *AJP: Renal Physiology*. 2005; 289 (6): F1159–F1169
11. Badano JL, Leitch CC, Ansley SJ, May-Simera H, Lawson S, Lewis RA, et al. Dissection of epistasis in oligogenic Bardet-Biedl syndrome. *Nature*. 2006; 439:326–30
12. Sharma N, Berbari NF, Yoder BK. Ciliary dysfunction in developmental abnormalities and diseases. *Curr Top Dev Biol*. 2008; 85:371–427
13. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: An emergin class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2006; 7:125–148
14. Adams M, Smith CV, Logan C. Recent advances in the molecular pathology, cell biology and genetics of ciliopathies. *J Med Genet*. 2008; 45:257–267
15. Davis EE, Katsanis N. The ciliopathies: A transitional model into systems biology of human genetic disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2012; 22(3): 290–303
16. Valente EM, Rasim O, Gibbs E, Gleeson J. Primary cilia in neurodevelopmental disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2014; 10, 27-36
17. 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. *Front. Physiol* 2015; 6:103
18. Tomer A, Andreia MM, Edmund K, Thomas K, Shankar S. Decoding cilia function: defining specialized genes required for compartmentalized cilia biogenesis. *Cell*. 2004; 117, 527–539
19. Sarmed K, Ashraf M, Surya M. The Roles of Primary cilia in Polycystic Kidney Disease. *AIMS Mol Sci*. 2014; 1(1): 27–46
20. Kleene S, Van Houten J. Electrical Signaling in Motile and Primary Cilia. *Bioscience*. 2014 64(12): 1092–1102
21. Jeong ho L, Silhavy J, Eun Lee, Al-Gazali L, Tomas S, Davis E et al. Evolutionarily Assembled cis-Regulatory Module at a Human Ciliopathy Locus. *Science* 2012; 335(6071): 966–969
22. Kasahara K, Kawakami Y, Kiyono T, Yonemra S, Kawamura Y, Era S, et al. Ubiquitin-proteasome system controls ciliogenesis at the initial step of axoneme extension. *Nat. Commun*. 2014; 5:5081

23. Miyamoto T. et al. The Microtubule-Depolymerizing Activity of a Mitotic Kinesin Protein KIF2A Drives Primary Cilia Disassembly Coupled with Cell Proliferation. *Cell Reports* 2015; 10, 664–673
24. Nigg EA, Stearns T. The centrosome cycle: Centriole biogen-esis, duplication and inherent asymmetries. *Nat. Cell Biol.* 2011; 13, 1154–1160
25. Kobayashi T, Dynlacht BD. Regulating the transition from centriole to basal body. *J. Cell Biol.* 2011; 193, 435–444
26. Breunig JJ, Sarkisian MR, Arellano JI, Morozov YM, Ayoub AE, Sojitra S, et al. Primary cilia regulate hippocampal neurogenesis by mediating sonic hedgehog signaling. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105:13127–13132
27. Danilov AI, Gomes-Leal W, Ahlenius H, Kokaia Z, Carlemalm E, Lindvall O. Ultrastructural and antigenic properties of neural stem cells and their progeny in adult rat subventricular zone. *Glia* 2009; 57:136–152
28. Moser J, Fritzler M, Rattner J. Ultrastructural characterization of primary cilia in pathologically characterized human glioblastomamultiforme (GBM) tumors. *BMC Clinical Pathology* 2014; 14:40
29. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006; 7:125–148
30. Wong SY, Seol AD, So PL, Ermilov AN, Bichakjian CK, Epstein EH, et al. Primary cilia can both mediate and suppress Hedgehog pathway-dependent tumorigenesis. *Nat Med* 2009; 15:1055–1061
31. Jeong Ho L, Gleeson J. The role of primary cilia in neuronal function. *Neurobiol Dis.* 2010; 38(2): 167–172
32. Aoife M, Philip L. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(7): 1039–1056
33. Radheshyam P, Ajarshi B, Ituparna D, Uttara C. Association of Joubert Syndrome and Hirschsprung Disease. *Indian Pediatric* 2015; 61 (52)
34. Romani M, Micalizzi A, Valente E. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol* 2013; 12: 894–905
35. Keppler-Noreuil K. Brain tissue- and region-specific abnormalities on volumetric MRI scans in 21 patients with Bardet–Biedl syndrome (BBS). *BMC Med. Genet.* 2011; 12, 101
36. Bennouna-Greene V, Kremer S, Stoetzel C, Christman D, Schuster C, Durand M, et al. Hippocampal dysgenesis and variable neuropsychiatric phenotypes in patients with Bardet–Biedl syndrome underline complex CNS impact of primary cilia. *Clin. Genet* 2011; 80(6): 523–531
37. Baker K, Northam GB, Chong WK, Banks T, Beales P, Baldeweg T. Neocortical and hippocampal volume loss in a human ciliopathy: a quantitative MRI study in Bardet–Biedl syndrome. *Am. J. Med. Genet* 2011; 155(1), 1–8
38. Carter C, Vogel TW, Zhang Q, Seo S, Swiderski RE, Moninger TO et al. Abnormal development of NG2+PDGFR- + neural progenitor cells leads to neonatal hydrocephalus in a ciliopathy mouse model. *Nat. Med* 2012; 18(12):1797–1804
39. Zhang Q, Nishimura D, Seo S, Vogel T, Morgan D, Searby C, et al. Bardet–Biedl syndrome 3 (Bbs3) knockout mouse model reveals common BBS-associated phenotypes and Bbs3 unique phenotypes. *Proc. Natl Acad. Sci* 2012; 108: 20678–20683
40. Zhang Q, Nishimura D, Vogel T, Shao J, Swiderski R, Yin T, et al. BBS7 is required for BBSome formation and its absence in mice results in Bardet–Biedl syndrome phenotypes and selective abnormalities in membrane protein trafficking. *J Cell Sc.* 2013; 126: 2372–2380
41. Poretti A, Vitiello G, Hennekam RC, Arrigoni F, Bertini E, Borgatti R, et al. Delineation and diagnostic criteria of oral–facial–digital syndrome type VI. *Orphanet J.* 2012; *Rare Dis.* 7(4)
42. Bisschoff I, Zeschngk C, Horn D, Wellek B, Rieß A, Wessels M, et al. Novel mutations including deletions of the entire OFD1 gene in 30 families with type 1 orofacioidigital syndrome: a study of the extensive clinical variability. *Hum. Mutat.* 2013; 34, 237–247

43. Thomas S, Legendre M, Saunier S, Bessières B, Alby C, Bonnière M, et al. TCTN3 mutations cause Mohr–Majewski syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91, 372–378
44. Honkala H, Lahtela J, Fox H, Gentile M, Pakkasjärvi N, Salonen R, et al. Unraveling the disease pathogenesis behind lethal hydrolethalus syndrome revealed multiple changes in molecular and cellular level. *Pathogenetics.* 2009. 2
45. Dammermann A, Pemble H, Mitchell BJ, McLeod I, Yates JR, Kintner C, et al. The hydrolethalus syndrome protein HYLS-1 links core centriole structure to cilia formation. *Genes Dev.* 2009; 23: 2046–2059
46. Jamsheer A, Sowi ska A, Trzeciak T, Jamsheer-Bratkowska M, Geppert A, Latos-Biele ska A. Expanded mutational spectrum of the GLI3 gene substantiates genotype–phenotype correlations. *J. Appl. Genet.* 2012; 53, 415–422
47. Breunig JJ, Sarkisian MR, Arellano JI, Morozov YM, Ayoub AE, Sojitra S, et al. Primary cilia regulate hippocampal neurogenesis by mediating sonic hedgehog signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008; 105:13127–13132
48. Giordano L, Vignoli A, Pinelli L, Brancati F, Accorsi P, Faravelli F, et al. Joubert syndrome with bilateral polymicrogyria: clinical and neuropathological findings in two brothers. *Am. J. Med. Genet* 2009; 149(7):1511–1515
49. Spampinato MV, Kraas J, Maria BL, Walton ZJ, Rumboldt Z, et al. Absence of decussation of the superior cerebellar peduncles in patients with Joubert syndrome. *Am. J. Med. Genet., A.* 2008; 146A:1389–1394
50. Mandl L, Megele R. Primary cilia in normal human neocortical neurons. *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* 1989; 103:425–430
51. Davenport JR, Watts AJ, Roper VC, Croyle MJ, van Groen T, Wyss JM, et al. Disruption of intraflagellar transport in adult mice leads to obesity and slow-onset cystic kidney disease. *Curr Biol* 2007; 17:1586–1594
52. Satir P. Cilia biology: stop overeating now! *Curr Biol.* 2007; 17:R963–R965
53. Tang Z, Lin MG, Stowe TR, Che S, Zhu M, Stearns T, et al. Autophagy promotes primary ciliogenesis by removing OFD1 from centriolar satellites. *Nature* 2013; 502, 254–257
54. Pampliega O, Orhon I, Patel B, Sridhan S, Díaz-Cantero A, Beau I, et al. Functional interaction between autophagy and ciliogenesis. *Nature* 2013; 502, 194–200
55. Pedersen LB, Rosenbaum JL. Intraflagellar transport (IFT) role in ciliary assembly, resorption and signalling. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2008; 85, 23–61
56. Lim Y, Tang B. Getting into the cilia: Nature of the barrier(s). *Mol. Membr. Biol.* 2013; 30, 350–354
57. Szymanska K, Johnson CA. The transition zone: an essential functional compartment of cilia. *Cilia* 2012; 1, 10
58. Garcia-Gonzalo FR, et al. A transition zone complex regulates mammalian ciliogenesis and ciliary membrane composition. *Nat. Genet.* 2011; 43, 776–784
59. Chih B, Liu P, Chinn Y, Chalouni C, Komuves LG, Hass PE, et al. A ciliopathy complex at the transition zone protects the cilia as a privileged membrane domain. *Nat. Cell Biol.* 2012; 14, 61–72
60. Wei Q, Zhang Y, Li Y, Zhang Q, Ling K, Hu J. The BBSome controls IFT assembly and turnaround in cilia. *Nat. Cell Biol.* 2012; 14, 950–957
61. Zhang Q, Seo S, Bugge K, Stone EM, Sheffield VC. BBS proteins interact genetically with the IFT pathway to influence SHH-related phenotypes. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21, 1945–1953