

Pregledni članek / Review article

## CILIOPATIJE PRI OTROCIH – KRATEK PREGLED

### CILIOPATHIES IN CHILDREN – A SHORT OVERVIEW

A. Gregorič

*Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija*

#### IZVLEČEK

V zadnjih letih je prišlo do pomembnega napredka pri razumevanju funkcije primarnih migetalk. Primarne migetalke so specializirani organeli, ki štrlijo s površine skoraj vseh celic pri sesalcih (in pri človeku). Mutacije v genih, ki kodirajo migetalčne beljakovine, povzročajo spremembe v sestavi in delovanju primarnih migetalk. Te spremembe so odgovorne za razvoj bolezni, ki jih imenujemo ciliopatije. Za omenjene bolezni so značilne ledvične ciste (avtosomno recesivna in dominantna policistična ledvična bolezen, nefronoftiza itd.), jetrne ciste (Meckel–Gruberjev sindrom itd.) in malformacije v možganih (sindrom Joubert, Bardetov sindrom, Bardet–Biedlov sindrom itd.). Migetalke imajo tudi pomembno vlogo pri razvoju drugih tkiv (okostje, dentin, očesna mrežnica, srce itd.). Odkrivajo in v celico prevajajo mehanske, kemijske in osmotske signale ter delujejo kot relejno središče, v katerem se združujejo različni signali in signalne poti. Pred kratkim so s poskusi na živalih ugotovili, da je pri cističnih boleznih mogoče uspešno opravljati tudi terapevtske posege (z zdravili napredovanje cist upočasnimo). V našem prispevku o ciliopatijah pri otrocih smo se osredotočili na vlogo primarnih migetalk v ledvicah, jetrih in možganih, to je v treh organih, ki so pri ciliopatijah najbolj prizadeti. Opisujemo tudi disfunkcijo migetalk v nekaterih drugih tkivih.

**Ključne besede:** primarne migetalke, ciliopatije, ledvice, jetra, možgani.

#### ABSTRACT

In recent years significant progress has been made towards understanding primary cilia function. Primary cilia are specialized organelles that extend from the cell surface of almost all mammalian (and human) cells. Mutations in genes encoding for ciliary proteins cause alterations in the structure and function of primary cilia. These alterations are responsible for the development of diseases named ciliopathies. These diseases are characterized by kidney cysts (autosomal recessive and dominant polycystic kidney disease, nephronophthisis etc.), hepatic cysts (Meckel – Gruber syndrome etc.) and by malformations of the central nervous system (Joubert syndrome, Bardet – Biedel syndrome etc.) Cilia also play a major role in the development of other tissues (skeleton, dentin, retina, heart etc.) They detect and transduce mechanical, chemical and osmotic signals to the cell and act as a relay centre in which different signals and pathways are integrated. Recently, it has been shown in different animal models of cystic disease that successful therapeutic interventions are possible (use of drugs to slow cyst progression). In our short overview of ciliopathies in children we have

focused on the role of primary cilia in the kidney, liver and central nervous system, the three organs mainly affected in ciliopathies. Ciliary dysfunction in some other tissues is also described.

**Key words: primary cilia, ciliopathies, kidney, liver, central nervous system.**

## UVOD

V zadnjih letih posvečajo raziskovalci veliko pozornosti primarnim migetalkam (cilijam), ki so dolgo veljale za dokaj nepomemben celični organel. Danes vemo, da so spremembe v sestavi in delovanju primarnih migetalk odgovorne za skupino bolezni, ki jih imenujemo ciliopatije (1).

Primarna migetalka je organel, ki štrli iz celice. Sestavljena je iz osnovnega dela, ki leži pod celično površino, in aksoneme, ki predstavlja štrleči del migetalk (1, 2). Migetalk so zelo dinamični organeli, saj nastajajo (ciliogeneza) oziroma se resorbirajo samo med določenimi fazami celičnega življenja (3, 4). Med ciliogenezo se migetalk podaljšujejo v distalni smeri tako, da se aksonemi dodajajo nove podenote, sestavljene iz makromolekularnih delcev. Za ta prenos je odgovoren t.i. intraflagelarni transport, ki lahko poteka v obe smeri (5).

Primarne migetalk so prisotne pri sesalcih (in pri človeku) na površini skoraj vseh celic. V prispevku omenjamo predvsem celice ledvičnih tubulov, žolčevodov, gladkih mišic, fibroblaste in nevrone itd. (6). V zadnjem času so objavili tudi nekaj raziskav o genomiki in proteomski sestavi migetalk (7, 8). Čeprav funkcija primarnih migetalk v večini tkiv še vedno ni znana, nameravamo v članku na kratko povzeti njihovo do sedaj znano vlogo v nekaterih organih oziroma tkivih.

## VLOGA PRIMARNIH MIGETALK V LEDVICAH

Vloga primarnih migetalk v ledvicah je dokaj dobro raziskana. Migetalk ležijo na površini epitelnih celic ledvičnih tubulov, motnje v njihovem delovanju pa povzročajo cistične ledvične bolezni (1, 9), ki jih uvrščamo med ciliopatije. Ciliopatije nastanejo

zaradi mutacije genov, ki kodirajo migetalkne (ciliarne) beljakovine. Te so spremenjene in vodijo v napačno delovanje primarnih migetalk (10). Številne študije na živalih kažejo, da je ciliarna disfunkcija povezana s tvorbo ledvičnih cist, ki nastanejo predvsem zaradi napak v proliferaciji, diferenciaciji in polarnosti ledvičnih tubulnih celic (10, 11).

Do nastajanja ledvičnih cist pa pride tudi zato, ker so zaradi ciliarne disfunkcije motene signalne poti, ki normalno prenašajo signale preko migetalk v celice. Do sedaj znane signalne poti nosijo oznako PCP, Wnt in kalcijeva signalna pot (6). Primarne migetalk so tudi organel, ki zaznava tok tekočine (urina) skozi ledvične tubule (2).

Med ciliopatije, ki prizadenejo predvsem ledvice (cistične ledvice), uvrščamo avtosomno recesivno policistično ledvično bolezen, avtosomno dominantno policistično ledvično bolezen in nefronoftizo. Cistične ledvice pa so tudi sestavni del nekaterih sindromov, kot so Bardet–Biedlov sindrom, Meckel–Gruberjev sindrom, trisomija 9, trisomija 13, orofacialni digitalni sindrom tipa 1, tuberozna skleroza itd. (6, 12).

## VLOGA PRIMARNIH MIGETALK V JETRIH

Primarne migetalk v jetrih niso prisotne na hepatocitih, ki predstavljajo glavnino jetrnih celic, ampak na holangiocitih, iz katerih štrlijo v svetlino žolčevodov (13). Nepravilnosti v strukturi in funkciji primarnih migetalk privedejo tudi v jetrih do nastajanja cist zaradi hiperproliferacije holangiocitov (14). Jetrne ciste odkrijemo pri avtosomni recesivni policistični ledvični bolezni, avtosomni dominantni policistični ledvični bolezni, nefronoftizi, Meckel–Gruberjevem sindromu, Bardet–Biedlovem sindro-

mu in orofacialnem digitalnem sindromu tipa 1 (6). Primarne holangiocitne migetalke delujejo tudi kot senzorni organi, in sicer kot mehanski senzorji, ki zaznavajo tok tekočine, ter tudi kot kemijski senzorji, ki prepoznavajo sestavo žolča. Prav tako omenjene migetalke pomembno sodelujejo pri nastajanju žolča (osmozni senzorji) (6, 15, 16).

## **VLOGA PRIMARNIH MIGETALK V MOŽGANIH**

Primarne migetalke igrajo pomembno vlogo tudi v možganih. Ležijo na nevronih in astrocitih ter so nujno potrebne za pravilen razvoj nekaterih delov možganov, predvsem cerebeluma, hipokampus in možganske skorje (17, 18). Nepravilnosti v delovanju možganskih migetalk vodijo v ciliopatije, ki poleg drugih organov prizadenejo tudi osrednji živčni sistem. Tako lahko odkrijemo različne malformacije v možganih pri sindromu Joubert, pri Meckel–Gruberjevem sindromu, Bardet–Biedlovem sindromu in pri orofacialnem digitalnem sindromu (6). Klinični znaki sindroma so odvisni od umeščnosti malformacij v možganih. Za otroke s sindromom Joubert je tako npr. značilno, da imajo mikrocefalijo, avtizem, zakasneli razvoj govora in nepravilnosti na očeh (19). Bolniki z Bardet–Biedlovim sindromom pa so duševno zaostali (20). Glavna signalna pot, po katerih se prevajajo signali po migetalkah v možganih, se imenuje Sonic Hedgehog (Shh) (21). Ta in nekatere druge signalne poti so relativno dobro raziskane med razvojem možganov. Vloga primarnih migetalk pri odraslih pa še ni jasna, do sedaj pa so avtorji raziskovali njihovo vlogo pri nastajanju spomina (22), debelosti (23) in možganskih tumorjev (24).

## **VLOGA PRIMARNIH MIGETALK V NEKATERIH DRUGIH TKIVIH**

Primarne migetalke igrajo pomembno vlogo tudi v nekaterih drugih tkivih. Tako so v zadnjem času odkrili, da je njihovo normalno delovanje nujno

potrebno za nastajanje okostja (25), dentina (26) in lasnih foliklov (27). Omenjeni organi so pomembni tudi za pravilen razvoj očesne mrežnice. Motnje v funkcioniranju migetalk, ki so na fotoreceptorjih, povzročajo retinopatije (28).

Primarne migetalke so povezane tudi s srčno-žilnim sistemom. Za zdaj vemo predvsem to, da so normalne migetalke v srcu eden od bistvenih elementov za pravilen razvoj srca (29) in da lahko njihovo nepravilno delovanje v endotelnih žilnih celicah prispeva k nastanku ateroskleroze (30).

Na koncu poudarjamo, da je raziskovanje primarnih migetalk privedlo tudi do rezultatov, ki kažejo na to, da je na tem področju mogoče izvesti tudi uspešne terapevtske posege. Tako je npr. nekaterim raziskovalcem uspelo z zdravilom rapamicin pri glodalcih zavreti signalno pot mTOR in na ta način upočasniti napredovanje ledvičnih cist (31, 32).

## **ZAKLJUČEK**

V zadnjih letih je znanje o primarnih migetalkah zelo napredovalo. Spremembe v njihovi strukturi in funkciji povzročajo bolezni, ki jih imenujemo ciliopatije. Primarne migetalke so pomembni organi, ki sodelujejo v številnih bioloških procesih. Delujejo kot središče, v katerem se povezujejo mnoge signalne poti in kjer se sprejemajo ter oddajajo različni signali (mehanski, kemijski in osmozni).

Primarne migetalke so nepogrešljive pri pravilnem embrionalnem razvoju. Njihova disfunkcija se kaže v ledvicah s tvorbo cist, kar velja tudi za jetra. Nepravilnosti migetalk v možganih vodijo v možganske malformacije, ki so sestavni del različnih sindromov. Tudi tovrstne ciliopatije nastanejo zaradi mutacije genov, ki kodirajo beljakovine migetalk. Raziskave so pokazale, da igrajo primarne migetalke pomembno vlogo tudi v drugih tkivih (razvoj okostja, očesne mrežnice, srca itd.). Poskusi na živalih nakazujejo, da bi lahko z določenimi terapevtskimi posegi na migetalkah zavrla nastajanje ledvičnih cist.

Danes vemo, da primarne migetalke niso nepomem-

ben celični organel, ampak pomemben sestavni del celice, ki je vpleten v številne biološke procese.

## LITERATURA

- Satir P, Pedersen LB, Christensen ST. The primary cilium at a glance. *J Cell Sci* 2010; 123: 499-503.
- Praetorius HA, Spring KR. A physiological view of the primary cilium. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 515-29.
- Quarmany LM, Parker JD. Cilia and the cell cycle? *J Cell Biol* 2005; 169: 707-10.
- Seeley ES, Nachury MV. The perennial organelle: assembly and disassembly of the primary cilium. *J Cell Sci* 2010; 123: 511-8.
- Kozminski KG, Johnson KA, Forscher P, Rosenbaum JL. A motility in the eukaryotic flagellum unrelated to flagellar beating. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5519-23.
- D'Angelo A, Franco B. The primary cilium in different tissues – lessons from patients and animal models. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 655-62.
- Inglis PN, Boroevich KA, Leroux MR. Piecing together a cilium. *Trends Genet* 2006; 22: 491-500.
- 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.
- Wilson PD. Polycystic kidney disease: new understanding in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1868-73.
- Yoder BK. Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1381-8.
- Wilson PD. Mouse models of polycystic kidney disease. *Curr Top Dev Biol* 2008; 84: 311-50.
- Sweeney Jr WE, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 675-92.
- Masyuk AI, Masyuk TV, LaRusso NF. Cholangiocyte primary cilia in liver health and disease. *Dev Dyn* 2008; 237: 2007-12.
- Onori P, Franchitto A, Mancinelli R, Carpino G, Alvaro D, Francis H et al. Polycystic liver disease. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 261-71.
- Masyuk AI, Gradilone SA, Banales JM, Hang BQ, Masyuk TV, Lee SO et al. Cholangiocyte primary cilia are chemosensory organelles that detect biliary nucleotides via P2Y12 purinergic receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G725-G34.
- Gradilone SA, Masyuk AI, Splinter PL, Banales JM, Huang BQ, Tietz PS et al. Cholangiocyte cilia express TRPV4 and detect changes in luminal tonicity inducing bicarbonate secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19138-43.
- Satir P, Christensen ST. Overview of structure and function of mammalian cilia. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 377-400.
- Fuchs JL, Schwark HD. Neuronal primary cilia: a review. *Cell Biol Int* 2004; 28: 111-8.
- Gitten J, Dede D, Fennell E., Qusling R, Maria BL. Neurobehavioral development in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1998; 13: 391-7.
- Rooryck C, Pelras S, Chateil JF, Cances C, Arveiler B, Verloes A et al. Bardet-Biedl syndrome and brain abnormalities. *Neuropediatrics* 2007; 38: 5-9.
- Spassky N, Han YG, Aguilar A, Strehl L, Besse L, Laclef C et al. Primary cilia are required for cerebellar development and Shh-dependent expansion of progenitor pool. *Dev Biol* 2008; 317: 246-59.
- Whitfield JF, Chakravarthy BR. The neuronal primary cilium: driver of neurogenesis and memory formation in the hippocampal dentate gyrus? *Cell Signal* 2009; 21: 1351-5.
- Davenport JR, Watts AJ, Raper VC, Croyle MJ, van Groen T, Wyss JM et al. Disruption of intra-flagellar transport in adult mice leads to obesity and slow-onset cystic kidney disease. *Curr Biol* 2007; 17: 1586-94.
- 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* 2009; 15: 1055-61.

25. Haycraft CJ, Serra R. Cilia involvement in patterning and maintenance of the skeleton. *Curr Top Dev Biol* 2008; 85: 303-32.
26. Thivichon-Prince B, Couble ML, Giamarchi A, Delmas P, Franco B, Romio L et al. Primary cilia of odontoblasts: possible role in molar morphogenesis. *J Dent Res* 2009; 88: 910-5.
27. Lehman JM, Laag E, Michaud EJ, Yoder BK. An essential role for dermal primary cilia in hair follicle morphogenesis. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 438-48.
28. Adams NA, Awadein A, Toma HS. The retinal ciliopathies. *Ophthalmic Genet* 2007; 28: 113-25.
29. Clement CA, Kristensen SG, Mollgard K, Pazour GJ, Yoder BK, Larsen LA et al. The primary cilium coordinates early cardiogenesis and hedgehog signaling in cardiomyocyte differentiation. *J Cell Sci* 2009; 122: 3070-82.
30. Van der Heiden K, Hierck BP, Krams R, de Crom R, Cheng C, Baiker M et al. Endothelial primary cilia in areas of disturbed flow are at the base of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196: 542-50.
31. Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 46-51.
32. Gascue C, Katsanis N, Badano JL. Cystic diseases of the kidney: ciliary dysfunction and cystogenic mechanisms. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1181-95.

**Kontaktna oseba / Contact person:**

Prof. dr. Alojz Gregorič, dr. med., višji svetnik  
Univerza v Mariboru  
Medicinska fakulteta  
Slomškov trg 15  
SI-2000 Maribor  
E-mail: rebeka.vidovic@ukc-mb.si

Prispelo / Received: 3. 1. 2012

Sprejeto / Accepted: 15. 2. 2012