

EL CILIO PRIMARIO Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER

Jennifer Whitley Tucker¹, Stephanie Browne¹, Lucía González Núñez², Zulema Ramírez Carmenate³

¹ Estudiante de 2do año de Medicina, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba. Histología, Departamento de Ciencias Morfológicas, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

e-mail: jwhitleytucker@gmail.com

Resumen

Introducción

El cilio primario es un organelo inmóvil localizado en casi todas las células del organismo humano. Es una prolongación filiforme de membrana citoplasmática, formado por un núcleo de nueve dobletes de microtúbulos periféricos, que capta señales mecánicas y químicas para formar una respuesta celular, la que está regulada en una manera coordinada con el ciclo celular, lo que indica su papel en la progresión tumoral. Su participación en la vía de señalización Hedgehog puede promover la proliferación celular y la sobre expresión de la misma puede causar cáncer.

Objetivo

Explicar la relación entre cilio primario y el desarrollo de algunas variedades de cáncer a través de su estructura-función destacando la vía de señalización Hedgehog.

Desarrollo

El cilio primario participa activamente dentro del ciclo celular. Esta estructura aparece fundamentalmente en la fase G₀, pero en tejidos proliferantes se desensambla y la célula vuelve a entrar al ciclo celular. En las células que existen, actúa desempeñando diferentes funciones en dependencia del momento del ciclo en el que se encuentre la célula. La activación inapropiada de las señales de moléculas y los receptores que son responsables de controlar los mecanismos morfogenéticos básicos del desarrollo

(migración celular, proliferación, diferenciación y apoptosis) puede causar el desarrollo de varios tipos de cáncer.

Conclusiones

La relación del cilio primario con la formación de tumores se basa en la sobreexpresión de ciertas moléculas de señalización, en las mutaciones en los genes que codifican para las proteínas ciliares y la alteración de alguna vía de comunicación celular.

Introducción

El cilio primario está implicado en el desarrollo de múltiples trastornos genéticos que comprenden las ciliopatías, así como en otras enfermedades tales como el cáncer. La comprensión de las bases moleculares y celulares de las disfunciones ciliares ha permitido un mejor entendimiento del cilio como desencadenante en el progreso de estos padecimientos, así como para el establecimiento de medidas terapéuticas potenciales en el enfrentamiento de los mismos. ([1](#), [2](#))

Este organelo puede considerarse como una "antena sensorial" que coordina un gran número de vías de comunicación celular. Actúa como receptor de estímulos químicos y/o mecánicos de transducción de señales. ([3](#)) El descubrimiento del papel del cilio primario en el ciclo celular ha dado a la luz sus posibles implicaciones en el desarrollo de tumores y otros procesos cancerosos. Se han asociado disfunciones de algunas señales de transducción a mutaciones ciliares, los cuales tienen efecto potencial en aumentar o reducir las tasas de tumorigénesis. ([4](#), [5](#)) La vía Hedgehog (Hh) puede promover la proliferación celular y su excesiva señalización puede conducir al cáncer.

Este trabajo de revisión permite explicar la relación del cilio primario en el desencadenamiento de procesos cancerígenos haciendo énfasis en la vía Hedgehog, el cual sería de gran importancia para el conocimiento de los estudiantes de la carrera de Medicina ya que podría potenciar en un futuro, terapias médicas para enfrentar varios procesos cancerosos, como el carcinoma de las células basales, meduloblastoma entre otros. De otra forma, como los componentes de la célula y su integridad constituyen parte imprescindible de la enseñanza pregrado de la medicina, estudios así facilitan el proceso de aprendizaje en la formación del médico general, permitiendo al estudiante hacer vínculos entre los conocimientos del nivel molecular y celular con los conocimientos y métodos clínicos. Sobre todo, el cilio primario ha emergido como un organelo indispensable para entender la génesis de varias enfermedades, lo que

serviría como herramienta en entender mejor el desarrollo y progreso de estas enfermedades e innovar nuevas fórmulas terapéuticas para enfrentarlas.

Objetivo: explicar la relación entre cilio primario y el desarrollo de algunas variedades de cáncer a través de su estructura-función destacando la vía de señalización Hedgehog.

Desarrollo

Estructura básica del cilio. Variedades

El cilio es una prolongación de la membrana plasmática compuesta por un axonema y la membrana ciliar. El axonema está formado por un núcleo de nueve pares de microtúbulos que se extienden desde el centriolo especializado hasta el cuerpo basal, denominado la base del cilio. La región comprendida entre el axonema y el cuerpo basal se le conoce como zona de transición. (1)

Se reconocen dos variedades generales del cilio, uno con función móvil y otro inmóvil o sensorial; dentro de esta última categoría se encuentra el cilio primario. (6) Dentro de los cilios móviles se identifican a su vez dos variedades: los cilios móviles y el cilio nodal. Los cilios móviles se caracterizan por sus movimientos unidireccionales y se pueden localizar en el epitelio endodermio así como, en los sistemas respiratorio y reproductor femenino. El cilio nodal se ubica en la región posterior de la notocorda como parte del nodo embrionario y tiene movimientos rotacionales los cuales son determinantes en definir la lateralidad corporal durante la embriogénesis. (6)

Si bien las dos variedades ciliares generales se componen de las mismas unidades estructurales básicas, estas se diferencian fundamentalmente por la presencia o no de los componentes ciliares que determinan su motilidad, el par central de microtúbulos y brazos de dineína, de lo cual proviene su principal diferencia morfofuncional. (7)

Los cilios móviles tienen un complejo axonema 9+2, que se caracteriza por presentar nueve pares de microtúbulos rodeando a un núcleo central de dos microtúbulos y los nodales con su complejo axonema 9+0 presentan los brazos de dineína aunque carecen de los microtúbulos centrales. Por último, los cilios inmóviles tienen un complejo axonema 9+0 y carecen de los dos componentes que posibilitan los movimientos; estos cilios se asocian más con funciones sensoriales. Dentro de las variedades de cilios inmóviles o sensoriales, se encuentran el cilio primario y el cinocilio. El cinocilio se considera un cilio primario especializado que se encuentra en el órgano de Corti entre

otros órganos de la sensibilidad especial, evidenciando su función sensorial como componente celular.(6)

En células con un cilio primario, este se forma a partir de centriolos pre-existentes. Estos centriolos nuevamente formados migran a la superficie celular donde se unen a la membrana y actúan como los cuerpos basales. En el proceso de maduración los centriolos adquieren fibras transitorias y pies basales que permiten el transporte intraflagelar (TIF) y fundamentalmente, la estabilización de la estructura del cuerpo basal.(6)

Entre el axonema y el cuerpo basal se encuentra la zona de transición que contiene nueve dobletes de microtúbulos periféricos rodeados de una estructura característica derivada de la membrana ciliar conocida como collar ciliar. Además del collar ciliar, encontramos otra región característica de la membrana conocida como bolsa ciliar. Ambas estructuras son regiones específicas de la membrana del cilio primario que actúan como barrera funcional selectiva al establecer el límite entre la membrana plasmática celular y la membrana ciliar. (8)

Por otra parte encontramos la bolsa ciliar. Ésta también es un dominio específico de la membrana ciliar que aparece, cuando se forma el cilio primario y se origina a partir de una vesícula procedente del Aparato de Golgi. Esta estructura podría actuar como interfaz con la actina del citoesqueleto y participar en el tráfico vesicular asociado al cilio primario. Además de estas dos regiones, la membrana ciliar presenta otras características. Es una membrana que se extiende hasta llegar a fusionarse con la membrana plasmática de la célula. Se encuentra altamente especializada y posee receptores específicos para distintas moléculas, implicadas en diferentes vías de señalización celular.(8)

El cilio primario y su papel en el funcionamiento celular

Dado que el cilio primario no contiene ribosomas, las proteínas que lo constituyen y las que permiten sus funciones, tienen que transportarse desde su lugar de síntesis en la célula hasta el axonema para incorporarse en la estructura del cilio. El conjunto de estas proteínas es necesario para el ensamblamiento del cilio, la transportación de los canales y receptores a la membrana ciliar y el transporte de información sensorial del cilio al interior de la célula. Conjuntamente, estas proteínas, a partir del proceso TIF, se mueven de manera tanto anterógrada como retrógrada a lo largo del axonema. (9) El

complejo de TIF, constituido de una variedad de las proteínas ya mencionadas, facilita la transducción de señales a través del cilio, permitiendo su función sensorial. (6, 10)

El cilio necesita un aporte continuo de proteínas para mantener su estructura, siendo necesario el funcionamiento permanente del mecanismo de TIF. Cuando dicho mecanismo es deficiente no se consigue mantener la estructura ciliar y el axonema tiende a acortarse, incluso llega a desaparecer. El malfuncionamiento del TIF también puede traducirse en la aparición de un cilio no funcionante que condicione el desarrollo de ciertas patologías. Otra función de este mecanismo es el transporte de proteínas que participan en distintas vías de señalización celular, como por ejemplo la vía Hh cuya alteración también supone la aparición de distintas enfermedades. (8)

Existen otras proteínas que se asocian en la base del cilio para formar la zona de transición, como el complejo síndrome de Bardet-Biedl (BBS, en inglés Bardet-Biedl syndrome), las cuales regulan tanto la ciliogénesis como el flujo de moléculas importantes dentro y fuera del cilio primario. Por ejemplo, en los bastones maduros, células receptoras del ojo, la zona de transición y su papel en el TIF es uno de los únicos dos mecanismos de transporte molecular a partir del cual se transportan los fotorreceptores, que es la rodopsina en este caso. De esta manera, el cilio primario participa en el desarrollo y mantenimiento de las funciones de los fotorreceptores. (5)

En otro caso, el BBS está implicado también en facilitar el flujo normal de líquido cefalorraquídeo a partir de su relación con células progenitoras neurales. (11)

El cilio primario se destaca por su papel esencial en la secreción de insulina que es **importante en el metabolismo de glúcidos. El receptor de insulina en las células β** estimuladas en los islotes pancreáticos es movilizado por el cilio primario y la integridad del cuerpo basal del cilio es vital en la activación de moléculas dianas en las cascadas de señales internas que provocan la liberación de la insulina, todo lo cual evidencia el papel necesario del cilio primario en la transducción de señales que permiten la secreción de insulina en el proceso de mantener la homeostasis de la glucosa. De manera similar, el cilio primario está implicado en la morfogénesis normal de los folículos pilosos en desarrollo. Además, se encuentran los cilios primarios en los queratinocitos y los fibroblastos dérmicos. (10, 12)

La zona de transición y muchas de las proteínas con función receptora presentes en los cilios primarios son imprescindibles en el reconocimiento de hormonas específicas como

los factores de crecimiento y morfogenes, entre estos últimos se destaca Sonic hedgehog (Shh) que tiene importancia en la regulación de la embriogénesis, entre otros. (6) En la señalización de la familia de proteínas Hh, el cilio primario sirve como un compartimento subcelular donde proteínas claves, como la familia de factores de transcripción Glioma (Gli), de la vía Hh pueden unirse en dependencia de la ausencia o presencia del ligando Hh. En este caso, es importante la zona de transición y su complejo de anillo, septin, que limita la difusión pasiva de estas proteínas claves y así regula la vía Hh a través del aumento local de los constituyentes principales de la propia vía para que realice su función de regulación del crecimiento y diferenciación celular en la etapa embrionaria. (8)

Dentro de la vía Hh, las proteínas Gli se regulan de otra manera en dependencia del cilio primario, a partir del funcionamiento de la proteína supresora de Fused (Sufu, en inglés de Suppressor of Fused). Sufu está involucrado en la formación de las formas activas y deprimidas de las Gli, porque en la presencia del ligando Hh, el receptor de Sufu, patched1 (Ptch1), se transloca fuera del cilio y otra proteína promotora de la activación de Gli se mueve dentro del cilio. Además, Sufu se acumula dentro del cilio por la presencia de Hh; sin embargo, se disocia de Gli, lo cual promueve la activación de este último y le permite entrar al núcleo y realizar su función de activar los genes dianas de Hh y con ello la proliferación celular. (8) Anexo 1

Génesis del cilio primario. Su papel en el ciclo celular

El cilio primario participa activamente dentro del ciclo celular. El ciclo celular es un proceso de división y replicación de material genético complejo que comprende distintas etapas. Los dos períodos esenciales son: la interfase, que engloba las fases G1, S y G2, durante la cual se produce un aumento del tamaño celular, así como la duplicación del centrosoma y la replicación de ADN, y la fase de mitosis durante la cual se produce la división celular propiamente dicha. (8)

El cilio aparece fundamentalmente en la fase G0, pero en tejidos proliferantes 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 mitótico pero en la fase G0 contribuye activamente a la organización del cilio. (13)

El cilio primario, en las células que existe, actúa desempeñando diferentes funciones en dependencia del momento del ciclo en el que se encuentre la célula. Durante la

interfase, suele estar en el citoplasma localizado en la periferia celular actuando como sensor captando estímulos. Cuando la célula inicia su división, el cilio primario se reabsorbe y se libera el centrosoma para poder formar el huso mitótico implicado en proceso de mitosis. Una vez la célula se ha dividido en dos células hijas idénticas el centrosoma migra hacia la periferia celular y el centriolo madre inicia el proceso de biogénesis del cilio primario el cual formará el cuerpo basal del cilio y luego migra hacia la superficie celular.

Posteriormente, se produce el reclutamiento de una vesícula de Golgi que encapsulará el extremo distal de este centriolo. Desde el cuerpo basal, comienzan a crecer los microtúbulos gracias al TIF que permitirá el paso de proteínas al interior del cilio para elongar esta estructura. Al mismo tiempo se forma el collar ciliar rodeando los dobletes de microtúbulos. El collar ciliar regulará la interacción entre la vesícula primaria y el centriolo. Esta vesícula primaria crecerá gracias a la fusión de vesículas secundarias que se deformarán dando lugar a una membrana invaginada. Más adelante, tendrá lugar la interacción de esta membrana neoformada con las fibras transicionales del centriolo formando la estructura conocida como bolsa ciliar. El axonema seguirá en su proceso de formación y crecerá gracias al correcto funcionamiento del TIF. Finalmente, la membrana ciliar distal acabará por fusionarse con la membrana plasmática apical permitiendo al cilio protruir hacia el espacio extracelular. (8)

La pérdida del cilio primario en células cancerosas las libera de la fase G0 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. (9)

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. 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 mitótico, suprimiendo así la ciliogénesis. (9, 14)

Sin embargo, Noutani y colaboradores (2014) tienen un criterio contrario a lo expuesto anteriormente ya sea en células quiescentes o en células proliferantes. Ellos estudiaron la relación entre la presencia y ausencia del cilio primario y la detención del ciclo celular en células epiteliales normales y en células cancerosas en tejidos mamarios sanos y con

cáncer. En el tejido sano, si bien la mayoría de las células epiteliales eran no proliferantes como se estimó por la técnica de inmunofluorescencia con el marcador de proliferación Ki-67, el cilio primario estuvo presente solamente en un 20-40 % de las células epiteliales. En el tejido mamario con cáncer, el cilio primario no fue observado en ninguna célula cancerosa. Además, el cilio primario fue observado en las células cancerosas no proliferantes de tumores malignos de mama ortotópico y metastásico en ratones. Estos resultados indican que la presencia del cilio primario necesariamente no tiene por qué significar que las células sanas o cancerosas se encuentren en fase proliferativa. (15)

No obstante a estos hechos, consideramos que hay más evidencias de la relación del cilio primario con el desarrollo del cáncer y el ciclo celular. Estas evidencias serán desarrolladas en los próximos acápites. Los receptores de membrana que se encuentran en la membrana ciliar juegan un papel fundamental en esta demostración.

Cilio primario y sus implicaciones en el desarrollo del cáncer

La activación inapropiada de las señales de moléculas y los receptores que son responsables de controlar los mecanismos morfogenéticos básicos del desarrollo (migración celular, proliferación, diferenciación y apoptosis) puede causar el desarrollo de varios tipos de cáncer. Es decir, que la pérdida del cilio primario tiene un gran efecto en el desarrollo de muchas de las funciones biológicas del ser humano y en el desencadenamiento de algunas enfermedades.

La membrana del cilio primario presenta receptores y canales iónico-proteicos específicos como son el receptor Ptch1 implicado en la vía Hh, el receptor del factor de **crecimiento asociado a plaquetas o (PDGFR α , del inglés platelet-derived growth factor receptor α)**, el receptor **Frizzled o Fzd** que participa en la vía Wnt (Wnt) y PC1 y PC2 que actúan como receptores que aumentan el calcio intracelular, entre otros. No todos los cilios primarios comparten estos receptores en su membrana. Esto dependerá del tipo de célula. (8)

Los distintos receptores de membrana desencadenarán diferentes vías de señalización al unirse con sus respectivos ligandos lo que determina distintas funciones dentro de la célula relativas a la proliferación y diferenciación celular, la organogénesis y el mantenimiento y remodelación de los tejidos. Es importante la posible implicación del cilio en el proceso de oncogénesis y en el envejecimiento celular. La relación de este

organelo con la formación de tumores se basa tanto en la sobreexpresión de ciertas moléculas de señalización, que se unen a receptores ciliares activando las vías de señalización que ordenan la división celular incontrolada, así como en la alteración de la estructura ciliar por mutaciones en los genes que codifican para las proteínas ciliares y la alteración de alguna vía de comunicación celular. (8)

El cilio primario juega un doble papel dentro de la génesis de un tumor, ya que puede aparecer como cilio funcional en el cual se altere una vía de comunicación que desencadene una proliferación celular continua y descontrolada, o presentar una disfunción ciliar que pueda incluso hacer desaparecer dicho organelo. (10)

Una de las vías de transducción de señales más estudiadas en su relación con el cilio primario es la vía Hh. La activación anormal de la vía Hh es principal en el desarrollo de muchos cánceres, incluidos el glioblastoma, el carcinoma de células basales, el meduloblastoma y el cáncer de mama. (16, 17)

Las moléculas más importantes que deben ser consideradas dentro de la vía Hh son los ligandos (Shh, Dhh y Hh; Sonic, Desert e Indian Hedgehog respectivamente). (18) El receptor para estos ligandos es Ptch1, receptor transmembranal que actúa como supresor de gen tumoral. El receptor Smoothed (SMO), es una proteína G que actúa como oncogen, transductor, responsable de enviar señales al interior de la célula y que puede encontrarse secuestrado en una vesícula intracelular alejado de la superficie o insertarse en la membrana plasmática. Las proteínas Gli (1, 2 y 3) constituyen una familia de factores de transcripción asociadas a un complejo de microtúbulos y unidas a Sufu. Gli 1 y 2 son proteínas activadoras mientras que Gli 3 es una proteína represora. (18)

El mecanismo de regulación de la vía Hh se comporta de la siguiente forma: el receptor Ptch1 inhibe a SMO cuando esté no está unido a sus ligandos Shh, Dhh y Hh. La unión de estos ligandos a Ptch1 provoca la desinhibición de Ptch1 sobre SMO, dejando al mismo en una forma activa que induce la activación de las proteínas Gli y por consiguiente induce la expresión de los genes dianas que codifican para moléculas tales como las ciclinas, MYC, Ptch, entre otros. (10, 18)

Un estado hiperactivo de la vía Hh promoverá el crecimiento celular y el desarrollo del cáncer. Shh, SMO y Gli se comportan como productos oncogénicos que conducen a la activación del ciclo celular. Por el contrario, Ptch actúa como gen supresor al inhibir a

SMO. Al inactivar mutaciones en Ptch o al activar mutaciones en SMO, esto contribuye a la activación de la vía Hh y a promover la proliferación celular. (9, 18) La amplificación del gen que codifica para Gli1 y la sobreexpresión de sus ligandos, constituyen dos típicas alteraciones que podrían aumentar la actividad de la vía Hh.(18) En los cánceres humanos, la ruta de Hh está regulada positivamente ya sea a través de mutaciones de las proteínas de vías de señalización, como Ptch1, SMO y Sufu, o mediante la sobreexpresión de Hh. Los experimentos en modelos de cáncer en ratones mostraron que los cilios pueden desempeñar un doble papel en la promoción y prevención de la tumorigénesis a través de la regulación de la vía Hh. Esta paradoja se debe al papel del cilio primario en activar la vía Hh en presencia de ligando Hh que promueve a las proteínas Gli a su forma activada y al mantener la vía Hh desactivada en ausencia de Hh las proteínas Gli están inactivadas. (9)

En modelos experimentales de ratones que desarrollaban el carcinoma de células basales y meduloblastoma, una forma activa de SMO se expresó ectópicamente en ratones salvajes y ratones genéticamente modificados para tener cilios primarios mutados.(9)

Otro estudio en ratones ha mostrado que el cilio primario tiene un rol esencial en la vía de Shh. En dicho estudio, los ratones con mutaciones en una subunidad de la proteína motora kinesina del TIF anterógrado II motor (Kif3a), en dos subunidades de la proteína motora dineína del TIF retrógrado (Dync2Lil y Dync2h1) o en tres genes relacionados con la expresión de proteínas para el TIF, expresaron el mismo fenotipo letal que consistió en defectos en el cierre del tubo neural, alteraciones en la determinación del eje derecho-izquierdo (como el *situs inversus*), polidactilia, entre otros. En estos ratones mutados, los cilios nodales y primarios estaban completamente ausentes o severamente deformados. Estos fenotipos expresados también se exhibieron en ratones con ausencia de la función del TIF y del cilio los cuales son consistentes con las alteraciones en la transducción de señales de la vía de Shh. (9)

En un modelo de ratones que desarrollan carcinomas de células basales y meduloblastomas, se emplearon ratones tipo salvaje y ratones genéticamente modificados para tener cilios primarios mutados. Ambos tipos de ratones expresaron ectópicamente una forma de SMO activo. Los ratones salvajes con SMO activo y cilios desarrollaron carcinomas de células basales y meduloblastomas. Sin embargo, los

ratones genéticamente modificados que tenían SMO activo, pero cilios mutados no desarrollaron tumores. (10)

Como se describió anteriormente, la vía de Hh en mamíferos requiere de cilios para la activación dependiente de SMO activo por lo que en este experimento la vía Hh no se activó y los tumores no pudieron formarse. Cuando la vía Hh fue activada intracelularmente, debajo de los cilios, al expresar ectópicamente una forma activadora de una de las proteínas Gli en ausencia de cilios dio como resultado un aumento significativo en la tumorigénesis. (10)

Otros estudios mostraron que la presencia de cilios permitió la formación de la forma represora de la proteína Gli. Se predice que para retardar el crecimiento del tumor, la forma represora generada de la proteína Gli por cilios equilibra la forma activada de la proteína Gli expresada exógenamente. En ausencia de cilios, la forma represora de Gli se redujo y fue incapaz de contrarrestar la proteína activadora Gli, dando como resultado un aumento de la tumorigénesis. (10)

Además de todo esto, el anormal funcionamiento de la vía Hh también puede ocurrir por alteración de cualquier otro nivel de la misma. SMO puede presentar mutaciones que activen la vía de señalización sin regulación alguna, actuando como un oncogen que desencadene procesos tumorales. Componentes como son Pthc y Sufu presentan también una regulación cilio-dependiente, hecho por el cual son susceptibles de sufrir alteraciones y condicionar el correcto funcionamiento de la vía Hh. (10, 19)

La pérdida de la señalización de Shh causa una amplia gama de defectos en el desarrollo embrionario que incluyen defectos del patrón dorsal-ventral, en la determinación de la lateralidad corporal, en las extremidades y dedos con longitudes reducidas. Pero en el caso de que la activación de esta vía no sea regulada, se asocia con la oncogénesis en la piel, el cerebro, los pulmones, el páncreas y la próstata. En todos los casos donde se relacionan las mutaciones de partículas de TIF con las alteraciones de la vía de Shh, el cilio primario está ausente o presentes pero con defectos severos. (9)

Estos datos sugieren que el cilio primario es un organelo especializado que contiene la maquinaria de proteína necesaria para la recepción y transducción de la vía de Shh, y también sirve como una locación para la concentración y formación del complejo de

proteínas necesario en el procesamiento y activación de los factores de transcripción Gli. (9)

Meduloblastoma y su relación con el cilio primario

El factor de transcripción Gli2 actúa señalizando SMO en la piel, por lo que algunos autores decidieron investigar el papel de Kif3a en el proceso de tumorigénesis, al utilizar un modelo de ratón que induce constitutivamente la activación del factor Gli2 con una mutación en la terminal N dominio represor de la proteína (Gli2DN). Gli2DN actúa como una proteína activa constitutivamente y sube los niveles de Gli2 endógeno. Kif3a es un componente ciliar que codifica a una kinesina la cual es utilizada para transportar a lo largo del axonema. (4)

En este caso, la formación de los tumores fue acelerada en la ausencia del cilio primario. Evidentemente, el cilio normalmente puede restringir la actividad de la forma anormal de Gli2. El uso de Gli2DN tiene implicaciones en la tumorigénesis típica indefinida, pero los resultados podrían sugerir que el secuestro de Gli2 normal limita su capacidad de salida y puede provocar problemas en el núcleo. Los cilios son necesarios también para formar un tipo represor de Gli3 (Gli3R). Por lo tanto, Gli3R puede reprimir Gli2DN en las células ciliadas. Cuando los cilios no están formados, Gli3R no puede ser producido y Gli2DN tiene una potencia destructiva. La manera en que Gli2DN interactúa con las proteínas de Gli normal no se ha esclarecido aún. (4)

Hay un estudio que aplica una estrategia similar al análisis del desarrollo del meduloblastoma, un tipo de tumor menos frecuente, pero más mortal. El meduloblastoma es un tumor intracraneal maligno de células embrionarias pequeñas que se origina a nivel de cerebelo, visto frecuentemente en los pacientes de síndrome de Gorlin. Para estudiar el papel del cilio primario en los meduloblastomas humanos, Han y sus colegas expresaron el alelo de SMO M2 activo o Gli2DN, al utilizar la proteína fibrilar ácida de la glía (GFAP), una de las proteínas fibrilares que forman los filamentos intermedios del citoesqueleto, en particular de las células gliales como los astrocitos y células de Schwann, que guía la expresión de Cre en los gránulos precursores de neuronas (GNP) del cerebelo. En el día postnatal 10, antes del desarrollo completo del cerebelo, los ratones con expresión de GFAP y SMO M2 habían expandido su población de GNP y formaron tumores. Normalmente, GNPs proliferan

bajo de la influencia de la señal de Hh, la cual surge de las neuronas de Purkinje. Se piensa que los GNPs son los tipos celulares que originan los meduloblastomas. (20)

La supresión de Kif3a y TIF88 (este último es un componente ciliar de TIF que se requiere para la formación del cilio), ocasiona la pérdida del cilio primario como consecuencia y por tanto, el bloqueo de la proliferación normal de GNPs y la tumorigénesis. (4)

Por el contrario a la expresión de Gli2DN, que funciona con GFAP, la activación de la vía Hh con el uso de la expresión de Gli2DN falló en la inducción de meduloblastomas. Los ratones transgénicos Gli2DN desarrollaron tumores de cerebro solo después de la supresión de Kif3a y el cilio primario. (4)

Cilio primario y carcinoma de células basales

El carcinoma de células basales es uno de los tipos de cánceres más comunes en los humanos y una mutación en el cilio primario de este tipo de cáncer es muy parecida al meduloblastoma. El carcinoma de células basales, también llamado carcinoma basocelular, es la forma más frecuente del cáncer de piel. Las lesiones que provocase pueden localizar principalmente en la cara, nariz y frente, puede manifestarse en ambos sexos, aunque se encuentra con mayor frecuencia en mujeres y personas que han entrado a la quinta década de su vida. (9)

Se manifiesta con la aparición de uno o varios nódulos de tamaño pequeño que aumenta de volumen de una manera lenta, pero progresiva. Esta enfermedad no produce metástasis, sin embargo puede resultar muy peligroso si penetra a los estratos más profundos de la piel porque puede provocar la compresión de estructuras u órganos importantes en el rostro. (9)

Cuando los sistemas de restricción de la vía Hh están dañados, el cáncer puede presentarse en los tejidos donde los genes diana para la activación de Hh, usualmente provocan la división celular. La primera vez que la vía Hh fue asociada al cáncer fue cuando se descubrió la ausencia del Ptch como causa principal del síndrome de Gorlin (una enfermedad hereditaria con participación de defectos dentro de múltiples sistemas del cuerpo). La pérdida de la función de Ptch, como se ha descrito anteriormente, permite que la actividad de SMO no sea controlada, por lo que resulta en la activación excesiva de los genes diana de Hh que promueven la división celular. Las

consecuencias en el síndrome de Gorlin incluyen el meduloblastoma de cerebelo, defectos de esqueleto y el carcinoma de células basales. (4)

Existen varios tipos de carcinomas de células basales: nodular, quística, pigmentada, esclerosante/cicatrizante y superficial. Todos difieren en el tipo de manifestación y la región donde se presenta en el cuerpo. El tratamiento se realiza con cirugía, cirugía micrográfica de Mohs, quimioterapia tópica, rayos X, criocirugía o terapia fotodinámica, depende del tipo de tumor y su manifestación. (21)

El papel del cilio primario en el cáncer colon rectal

Una confirmación que la formación de los tumores puede ser consecuencia de las mutaciones ciliares y su relación con la vía Hh queda en un estudio de las células de los tumores del colon. Este estudio confirmó la importancia del cilio primario en la producción de los tumores. Los autores confirmaron la ausencia del cilio primario en las células del epitelio intestinal. La posibilidad de cilio primario en las células epiteliales normales del colon fue investigada como resultado de la detección de glicosilasa TTLL3, un marcador atípico del cilio primario. El sitio donde el cilio primario fue detectado fue en el estroma de la mucosa del colon y fue demostrado por un doble-marcador del subconjunto Integrin $\alpha 6$, marcador para una célula epitelial específica. (22)

Terapias ciliogénicas: un desafío contra el cáncer

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, algunos investigadores señalan una serie de medicamentos con propiedades ciliogénicas como alternativa de restauración del cilio primario en las células cancerígenas. (6)

Las vías de señales desarrolladas como Hh han sido implicadas en la oncogénesis, así que sus proteínas relacionadas ahora son candidatos dianas para nuevos medicamentos contra el cáncer. Genes y proteínas involucrados en la estructura de la función del cilio primario representan objetivos de inhibidores de moléculas pequeñas o terapéuticas anticancerosas. (Tabla 1)(9)

	Cilio primario está presente: ciliogénesis correcta				Ausencia del cilio primario: ciliogénesis incorrecta		
Criterios	¿GliA será producido por el cilio?	Genes que codifican para GliA	Proliferación celular	Terapéuticos	¿GliA será producido por el cilio?	Genes que codifican para GliA	Proliferación celular
Sobreexpresión de ligandos (Shh, Dhh, Ihh)	SÍ	Activado	aumentada	Robotnikinin	NO	Apagado	No aumenta
Mutaciones en SMO activadas	SÍ	Activado	aumentada	Cyclopamine Vismodegib	NO	Apagado	No aumenta
Mutaciones en Ptch desactivadas	SÍ	Activado	aumentada	Cyclopamine Vismodegib	NO	Apagado	No aumenta
Amplificación de genes Gli	NO	Activado	aumentada	GANT	NO, pero la proteína Gli sobreespresada desde la amplificación de genes Gli1 será posible	Activado	Aumentada

Tabla 1. Regulación de la vía Hh en dos condiciones diferentes (con la presencia y ausencia del cilio primario): implicaciones para tratamientos específicos. Tomado y modificado del artículo J Carcinog Mutagene. 2015; 6:6.(18)

El trabajo de varios autores ha demostrado la utilidad de los antagonistas de SMO en los tumores asociados con GFAP, incluyendo el carcinoma de las células basales y meduloblastoma. (9, 20)

Existe el potencial de los componentes del cilio primario como dianas para desarrollar drogas anti-tumorales, pero falta un enfoque en los desafíos que viene con la manipulación de un organelo tan importante en los efectos positivos y negativos en la actividad de la vía Hh y la tumorigénesis.

Conclusiones

1. El cilio primario necesita de un mecanismo de transporte intraflagelar permanente. Su malfuncionamiento puede traducirse en la aparición de un cilio no funcionante que condiciona el desarrollo de ciertas patologías.
2. La relación del cilio primario con la formación de tumores se basa en la sobreexpresión de ciertas moléculas de señalización, en las mutaciones en los genes que codifican para las proteínas ciliares y la alteración de alguna vía de comunicación celular.

3. La activación anormal de la vía de señalización Hh es principal en el desarrollo de muchos cánceres, incluidos el glioblastoma, el carcinoma de células basales, el meduloblastoma y el cáncer de mama.
4. La vía de señalización de Hh en mamíferos requiere de cilios para la activación dependiente de SMO activo en la formación de tumores.

Bibliografía

1. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006; 7: 125-48.
2. Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8(11): 880-93.
3. Falk N, Losl M, Schroder N, Giessl A. Specialized Cilia in Mammalian Sensory Systems. *Cells.* 2015; 4(3): 500-19.
4. Barakat M, Scott M. Tail Wags Dog: Primary Cilia and Tumorigenesis *Cancer Cell.* 2009; 16: 276-7.
5. Plotnikova O PE, Golemis E Primary Cilia and the Cell Cycle *Methods Cell Biol* 2009; 94: 137-60.
6. Ramírez Z, Zubia D, González L. La disfunción del cilio primario y su relación con las ciliopatías. *Bases moleculares y celulares. Panorama Cuba y Salud.* 2017; 12(1): 45-52
7. Bloodgood RA. Sensory reception is an attribute of both primary cilia and motile cilia. *J Cell Sci.* 2010; 123(Pt 4): 505-9.
8. Gómez AM. Cilio primario y cáncer. *Anatomía e Histología Humana* [Internet]. 2015; 6º Medicina - TFG. Available from: <https://zaguan.unizar.es/record/47944/files/TAZ-TFG-2015-934.pdf>
9. Michaud E, Yoder B. The Primary Cilium in Cell Signaling and Cancer *Res* 2006 66(13): [6463-7 pp.]. Available from: www.cancerres.aacrjournals.org
10. Hassounah N, McDermott K. Molecular Pathways: The Role of Primary Cilia in Cancer Progression and Therapeutics with a Focus on Hedgehog Signaling. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2012; 18(9)(9): [2429-35 pp.]. Available from: www.aacrjournals.org.
11. Sotak B, Gleeson J. Can't get there from here: cilia and hydrocephalus *Nature Medicine* 2012; 18(12): 1742-3.

12. Dai D, Zhu H, Wlodarczyk B, Zhang L, Li L, Li A, et al. Fuz controls the morphogenesis and differentiation of hair follicles through the formation of primary cilia. . The Journal of investigative dermatology 2011; 131: 302-10.
13. 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. 2016.
14. 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 Rep. 2015.
15. Nobutani K, Shimono Y, Yoshida M, Mizutani K, Minami A, Kono S, et al. Absence of primary cilia in cell cycle-arrested human breast cancer cells. Genes to Cells. 2014; 19: 141-52.
16. 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(9): 1055-61.
17. Moser J, Fritzler M, Rattner J. Ultrastructural characterization of primary cilia in pathologically characterized human glioblastoma multiforme (GBM) tumors BMC clinical pathology. 2014; 14: 40.
18. Castresana JS. Cancer as a Ciliopathy: The primary cilium as a new therapeutic target. J Carcinog Mutagene. 2015; 6: 6.
19. Basten S, Giles R. Functional aspects of primary cilia in signaling, cell cycle and tumorigenesis. Cilia. 2013; 2: 6.
20. Han Y, Kim H, Dlugosz A, Ellison D, Gilbertson R, Alvarez-Buylla A. Dual and opposing roles of primary cilia in medulloblastoma development. Nat Med 2009; 15: 1062-5.
21. Carcinoma de células basales. MedlinePlus Enciclopedia médica en español: US National Library of Medicine and National Institutes of Health, USA2007.
22. Sénicourt B, Boudjadi S, Carrier J, Beaulieu JF. Neoexpression of a functional primary cilium in colorectal cancer cells. Cell Biology [Internet]. 2016; 2(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2016.e00109>.