



EDITORIAL

Cilios y cistogénesis

A. Ortiz

Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid e Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica.

CISTOGÉNESIS: EN BUSCA DE UN MECANISMO PATOGENICO

La poliquistosis renal autosómica dominante, la poliquistosis autosómica recesiva y la nefronoptosis son nefropatías quísticas humanas hereditarias, que comparten un fenotipo común, los quistes renales, lo que sugiere que tienen una patogenia común. Entre los posibles mecanismos patogénicos invocados se encuentran trastornos de la proliferación (vg. la sobreexpresión de c-myc causa poliquistosis en ratones), supervivencia (vg. la ausencia de bcl2 en ratones) y diferenciación del epitelio tubular así como del manejo tubular de fluidos, sin que existiera una teoría común unificadora. En los últimos años la descripción en rápida sucesión de los genes responsables de estas nefropatías, así como la información proveniente de investigación básica en algas, nematodos y ratones empiezan a encajar, como piezas de un puzzle, para ofrecernos una nueva visión unificadora de la cistogénesis renal¹⁻⁵ (fig. 1a). Esta información señala la relación de la poliquistosis renal con los cilios primarios. Estos, a su vez, eran unas estructuras celulares de función desconocida. El estudio de la cistogénesis ha alumbrado conceptos sobre la función de los cilios primarios, y el estudio de estos está ayudando a comprender la cistogénesis.

NO TODOS LOS CILIOS FUERON CREADOS IGUALES

Los cilios son orgánulos rodeados de membrana celular que emergen, a modo de pelos, desde la superficie de las células eucariotas⁶. En el interior con-

tienen un grupo de microtúbulos que parten desde un centro organizador, el cuerpo basal, situado en el citoplasma. La principal función de los cilios es la motilidad, como la propulsión de fluidos extracelulares y la movilidad celular. Así, la imagen más clásica de los cilios es el epitelio respiratorio, en el que hasta mil millones de cilios por cm² propulsan, a través de un movimiento coordinado de todos ellos, a modo de escoba, el moco hacia la garganta, para ser eliminado. Los cilios también son utilizados por células como los espermatozoides para propulsarse (estos cilios más largos se denominan flagelos), y participan en la organización de la asimetría durante el desarrollo embrionario. La disfunción de los cilios móviles origina la discinesia ciliar primaria, que cursa con diferentes combinaciones de infecciones respiratorias de repetición, esterilidad y anomalías de la organización de la asimetría, como el situs inversus, en el que los órganos asimétricos están situados en el sitio opuesto al habitual. Sin embargo, también existen cilios inmóviles.

CILIOS EN BUSCA DE FUNCIÓN

Los cilios primarios son habitualmente inmóviles y únicos (tabla I, fig. 1b). Prácticamente todas las

Tabla I. Tipos de cilios

	Cilios móviles	Cilio primario
Número	Uno o múltiples	Uno
Motilidad	Móvil	Habitualmente inmóvil
Estructura: microtúbulos	9 + 2	9 + 0
Función	Motilidad celular o de fluidos	Sensor
	«Escoba»	«Antena»

Correspondencia: Dr. Alberto Ortiz
Unidad de Diálisis
Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid (España)
E-mail: aortiz@fjd.es

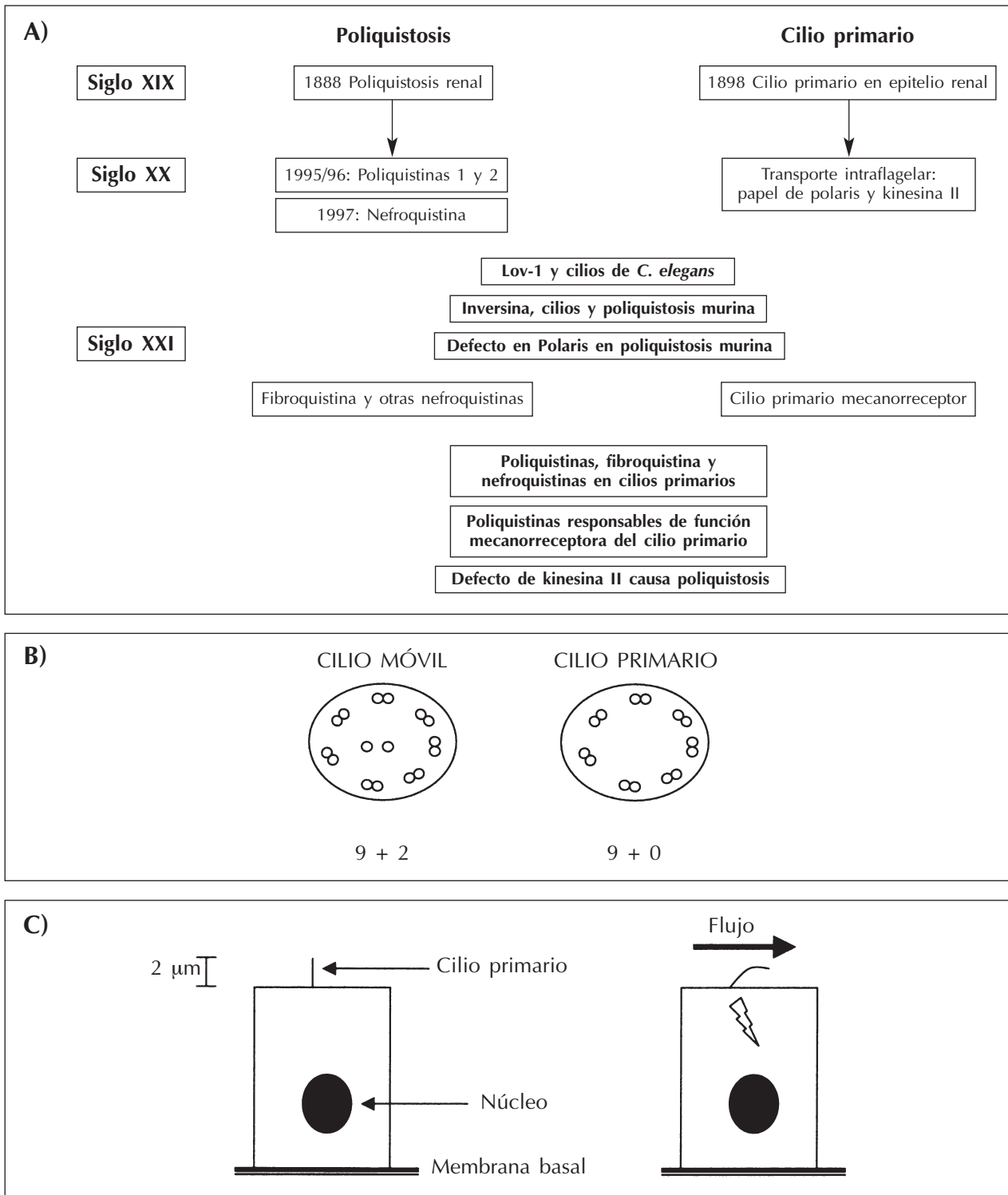


Fig. 1.—Cilios primarios y quistes renales: dos entidades conocidas desde el siglo XIX, cuya relación se comprende en el siglo XXI. A) Resumen histórico de la relación entre poliquistosis y cilio primario. B) Corte a través de un cilio primario, donde se observan 9 haces de dobletes de microtúbulos (estructura 9 + 0), y de un cilio móvil, donde estos haces rodean a un par de microtúbulos centrales (9 + 2). C) Representación esquemática del cilio primario en una célula renal. El flujo urinario puede doblar el cilio, lo que transmite una señal al interior de la célula.

células eucariotas que no se están dividiendo tienen un cilio primario⁷. En concreto, desde 1898 se sabe que las células intercaladas del túbulo colector tienen cilio primario. La función del cilio primario ha sido desconocida hasta hace poco tiempo. De hecho, se pensaba que en muchas células eran estructuras vestigiales y sin función, aunque en otras, como las células retinianas, cilios modificados son fotorreceptores.

LA AYUDA DE UN ALGA UNICELULAR

Chlamydomonas es un alga unicelular con un flagelo. El estudio de este flagelo permitió describir el fenómeno del transporte intraflagelar (IFT) de proteínas, que es fundamental para el mantenimiento de la estructura y funciones de los cilios⁸. Las proteínas se transportan en forma de convoyes que agrupan varias proteínas, denominados «partículas IFT». IFT-88 es una de las proteínas que, en este alga, componen las «partículas IFT». El transporte IFT tiene dos rutas, una desde el citoplasma hacia el extremo del cilio/flagelo y otra desde este extremo hacia el citoplasma. Cada ruta dispone de proteínas motoras específicas. Por ejemplo, la kinesina II (KIF3) es necesaria para el transporte de complejos de proteínas hacia el extremo del cilio.

RATONES CON POLIQUISTOSIS Y LA VIDA SEXUAL DE LOS GUSANOS

En 1994 se describió un nuevo modelo genético de poliquistosis renal murina⁹. El estudio del gen implicado, *Tg737*, mostró que codifica *polaris*, el ortólogo murino de la proteína de transporte ciliar IFT-88¹⁰. Paralelamente, en el contexto del esfuerzo por comprender la función de las poliquistinas, se habían identificado proteínas similares en organismos simples, como el nematodo *C. elegans*. Curiosamente, una proteína homóloga de la poliquistina-1, *lov-1* (localizador de la vulva) es necesaria para el correcto funcionamiento de los cilios que permiten el apareamiento de *C. elegans*¹¹. Es más, *lov-1* se colocaliza en los cilios de este nematodo con los homólogos de la poliquistina-2 y de *polaris*.

EL CILIO PRIMARIO ES UNA «ANTENA»

Otra línea de investigación en células tubulares renales cultivadas definió una función mecanorreceptora para los cilios primarios. En efecto, el doblamiento del cilio, como podría ocurrir ante la pre-

Tabla II. Proteínas defectuosas en nefropatías quísticas humanas y relacionadas con el cilio primario

Nefropatía	Gen	Proteína
PQ AD 1	PKD1	Poliquistina 1
PQ AD 2	PKD2	Poliquistina 2
PQ ar	PKHD1	Fibroquistina/Poliductina
Nefronoptosis 1	NPHP1	Nefroquistina 1
Nefronoptosis 2	NPHP2	Inversina
Nefronoptosis 3	NPHP3	Nefroquistina 3
Nefronoptosis 4	NPHP4	Nefroretinina/Nefroquistina 4
Bardet-Biedl	BBS8	BBS8 (TTC8)
OFD-1	CXORF5-1	OFD-1

PQ: poliquistosis; OFD-1: síndrome óculo-facio-digital. AD: autosómico dominante, ar, autosómico recesivo.

sencia de flujo urinario, desencadena respuestas celulares como flujos de calcio iónico que se extienden a células vecinas¹² (fig. 1c). Es muy posible que estas señales modulen la diferenciación y proliferación celular. De hecho, existe una relación entre la presencia de cilios primarios y el ciclo celular, y estos están presentes tan solo en determinadas etapas del ciclo celular, por ejemplo, en células quiescentes¹³. La función sensora del cilio primario renal sería análoga a la de los fotorreceptores de la retina (cilios modificados) y a la recientemente descrita en otras estirpes celulares, donde los cilios funcionan como quimiorreceptores, ya que poseen receptores de membrana diferentes al resto de la membrana celular. Es posible que los cilios renales compartan la función quimiorreceptora.

POLIQUISTINAS, FIBROQUISTINAS Y NEFROQUISTINAS

Estudios más recientes han demostrado que la capacidad mecanorreceptora del cilio primario renal depende de la presencia de poliquistinas 1 y 2¹⁴, cuyo defecto causa la poliquistosis autosómica dominante. Ambas son proteínas transmembrana que deben interactuar para que se active el flujo de calcio a través de la poliquistina 2 (un canal de calcio) en respuesta al doblamiento del cilio. Además, las proteínas cuyo defecto origina la poliquistosis renal autosómica recesiva (fibroquistina) y las cuatro formas de nefronoptosis (nefroquistinas e inversina) se localizan en o interactúan con proteínas del cilio primario (tabla II)¹⁵⁻²¹. De hecho, las cuatro proteínas implicadas en la nefronoptosis interactúan entre sí. La inversina se encuentra,

además, en los centriolos, y en complejos proteicos determinantes de la anafase (núcleo), por lo que podría ser un nexo de unión entre cilios y ciclo celular²².

OTRAS ENFERMEDADES RENALES QUÍSTICAS HUMANAS

Existen otras nefropatías quísticas hereditarias humanas, menos frecuentes y menos conocidas, que también han sido relacionadas con los cilios. El síndrome de Bardet-Biedl está causado por varios defectos genéticos y cursa, entre otras manifestaciones, con una displasia quística de los riñones. En este síndrome se han descrito defectos en la proteína BBS8, presente en el cuerpo basal del cilio y el centrosoma²³. La proteína codificada por el gen CXORF5-1, cuyo defecto causa el síndrome orofacio-digital tipo 1, se localiza en el centrosoma²⁴. Este síndrome cursa también con poliquistosis.

MÁS RATONES

El estudio del defecto genético en otros modelos murinos de poliquistosis ha permitido describir nuevas proteínas ciliares, como la quistina, de los ratones *cpk/cpk*²⁵, y bicaudal C de los ratones *bpc/bpc* y *jcpc*²⁶. La quistina se colocaliza en los cilios con las poliquistinas-1 y 2 y con polaris. En dirección contraria, partiendo de proteínas ciliares conocidas, se ha comprobado el concepto de que la lesión del cilio causa poliquistosis. La inactivación selectiva de KIF3A, una subunidad de la kinesina II (la proteína transportadora del cilio) en células renales de ratones causó la desaparición de los cilios primarios y una nefropatía quística con un trastorno de la biología celular similar al observado en otras poliquistosis, como aumento de la proliferación y apoptosis, dislocalización del receptor de EGF y aumento de la expresión de *c-myc*²⁷.

¿TODA LA VERDAD Y NADA MÁS QUE LA VERDAD?

Llamativamente, las múltiples proteínas cuyo defecto causa poliquistosis en seres humanos y varias proteínas implicadas en la poliquistosis murina están relacionadas con los cilios primarios, y es posible provocar una poliquistosis al mutar proteínas ciliares como KIF3A. Esto sugiere que los cilios primarios tienen un papel decisivo en la génesis de la poliquistosis. Sin embargo, muchas de estas proteínas

se expresan en otros orgánulos celulares y son multifuncionales. En este sentido el fenotipo de las poliquistosis es muy variado en cuanto a afectación de otros órganos, tamaño y localización de los quistes, y velocidad de evolución de la nefropatía a una situación de uremia terminal. Es posible que las funciones de estas proteínas en otros orgánulos participen en la determinación del fenotipo. Así, por ejemplo, los complejos poliquistina-1/poliquistina-2 están presentes también en los desmosomas, por lo que podrían participar en la comunicación intercelular. Por otra parte, la mayor parte de la poliquistina-2 se sitúa en el retículo endoplásmico, en ausencia de poliquistina-1. En este sentido, un trabajo reciente sugiere que se puede disociar ciliogénesis de cistogénesis: la reintroducción del gen que codifica polaris en los ratones deficientes restauró la capacidad de generar cilios, pero únicamente retrasó, sin evitar, la cistogénesis²⁸. Esto no descarta la participación de los cilios en la aparición de quistes: los cilios de estos ratones eran, en muchos casos, anormales, con un exceso de longitud y esto pudo haber afectado su función. No se trata tanto de tener cilios, como de que los cilios sean plenamente funcionantes.

Todavía es necesario caracterizar los mecanismos moleculares por los que los defectos ciliares dan lugar a las complejas alteraciones de la biología celular tubular que originan los quistes. Hay que estar preparados para nuevas sorpresas y hallazgos, de posible aplicación en otros aspectos de daño renal. El filón de conocimientos actualmente en explotación todavía no ha sido agotado.

NOMENCLATURA

Centriolo: Estructura similar al cuerpo basal, que suele formar parte del centrosoma.

Centrosoma: Centro organizador de los microtúbulos celulares, localizada cerca del núcleo celular.

Cilio: Estructuras rodeadas de membrana, que emergen a modo de pelos, desde la superficie de las células eucariotas.

Cilio primario: Cilio habitualmente único e inmóvil con funciones sensoras.

Cuerpo basal: Centro organizador de los microtúbulos del cilio, localizado en su base.

Desmosoma: Uniones intercelulares que mantienen un epitelio mecánicamente unido.

Flagelo: Cilios largos diseñados para propulsar a la célula. La estructura interna es similar a la de los cilios.

Partícula IFT: Formada por grupos de proteínas que son transportadas juntas a lo largo del cilio/flagelo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calvet JP: Ciliary signaling goes down the tubes. *Nat Genet* 33: 113-4, 2003.
2. Ong AC, Wheatley DN: Polycystic kidney disease-the ciliary connection. *Lancet* 361: 774-6, 2003.
3. Watnick, T, Germino G: From cilia to cyst. *Nat Genet* 34: 355-6, 2003.
4. Cantiello HF: A tale of two tails: ciliary mechanotransduction in ADPKD. *Trends Mol Med* 9: 234-6, 2003.
5. Calvet JP: Cilia in PKD-letting it all hang out. *J Am Soc Nephrol* 13: 2614-6, 2002.
6. Alberts B y cols.: *Essential Cell Biology*, 2nd ed. Garland Science, Nueva York, 2004.
7. Pazour GJ, Witman GB: The vertebrate primary cilium is a sensory organelle. *Curr Opin Cell Biol* 15: 105-10, 2003.
8. Rosenbaum JL, Witman GB: Intraflagellar transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3: 813-25, 2002.
9. Moyer JH, Lee-Tischler MJ, Kwon HY, Schrick JJ, Avner ED, Sweeney WE, Godfrey VL, Cacheiro NL, Wilkinson JE, Woychik RP: Candidate gene associated with a mutation causing recessive polycystic kidney disease in mice. *Science* 264: 1329-33, 1994.
10. Pazour GJ, Dickert BL, Vucica Y, Seeley ES, Rosenbaum JL, Witman GB, Cole DG: Chlamydomonas IFT88 and its mouse homologue, polycystic kidney disease gene *tg737*, are required for assembly of cilia and flagella. *J Cell Biol* 151: 709-18, 2000.
11. Barr MM, Sternberg PW: A polycystic kidney-disease gene homologue required for male mating behaviour in *C. elegans*. *Nature* 401: 386-9, 1999.
12. Praetorius HA, Frokiaer J, Nielsen S, Spring KR: Bending the primary cilium opens Ca²⁺ sensitive intermediate-conductance K⁺ channels in MDCK cells. *J Membr Biol* 191: 193-200, 2003.
13. Tucker RW, Pardee Ab, Fujiwara K: Centriole ciliation is related to quiescence and DNA synthesis in 3T3 cells. *Cell* 17: 527-35, 1979.
14. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X, Elia AE, Lu W, Brown EM, Quinn SJ, Ingber DE, Zhou J. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 33: 129-37, 2003.
15. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, Kubly V, Cunningham JM, Bacallao R, Ishibashi M, Milliner DS, Torres VE, Harris PC: The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 30: 259-69, 2002.
16. Ward CJ, Yuan D, Masyuk TV, Wang X, Punyashthiti R, Whelan S, Bacallao R, Torra R, LaRusso NF, Torres VE, Harris PC: Cellular and subcellular localization of the ARPKD protein: fibrocystin is expressed on primary cilia. *Hum Mol Genet* 12: 2703-10, 2003.
17. Otto EA, Schermer B, Obara T, O'Toole JF, Hiller KS, Mueller AM, Ruf RG, Hoefele J, Beekmann F, Landau D, Foreman JW, Goodship JA, Strachan T, Kispert A, Wolf MT, Gagnadoux MF, Nivet H, Antignac C, Walz G, Drummond IA, Benzing T, Hildebrandt F: Mutations in *INVS* encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination. *Nat Genet* 34: 413-20, 2003.
18. Olbrich H, Fliegauf M, Hoefele J, Kispert A, Otto E, Volz A, Wolf MT, Sasmaz G, Trauer U, Reinhardt R, Sudbrak R, Antignac C, Gretz N, Walz G, Schermer B, Benzing T, Hildebrandt F, Omran H: Mutations in a novel gene, *NPHP3*, cause adolescent nephronophthisis, tapeto-retinal degeneration and hepatic fibrosis. *Nat Genet* 34: 455-9, 2003.
19. Mollet G, Salomon R, Gribouval O, Silbermann F, Bacq D, Landthaler G, Milford D, Nayir A, Rizzoni G, Antignac C, Saunier S: The gene mutated in juvenile nephronophthisis type 4 encodes a novel protein that interacts with nephrocystin. *Nat Genet* 32: 300-5, 2002.
20. Otto E, Hoefele J, Ruf R, Mueller AM, Hiller KS, Wolf MT, Schuermann MJ, Becker A, Birkenhager R, Sudbrak R, Hennies HC, Nurnberg P, Hildebrandt F: A gene mutated in nephronophthisis and retinitis pigmentosa encodes a novel protein, nephroretinin, conserved in evolution. *Am J Hum Genet* 71: 1161-7, 2002.
21. Hildebrandt F, Otto E, Rensing C, Nothwang HG, Vollmer M, Adolphs J, Hanusch H, Brandis M: A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat Genet* 17: 149-53, 1997.
22. Morgan D, Eley L, Sayer J, Strachan T, Yates LM, Craighead AS, Goodship JA: Expression analyses and interaction with the anaphase promoting complex protein *Apc2* suggest a role for inversin in primary cilia and involvement in the cell cycle. *Hum Mol Genet* 11: 3345-50, 2002.
23. Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, Hill J, Hoskins BE, Leitch CC, Kim JC, Ross AJ, Eichers ER, Teslovich TM, Mah AK, Johnsen RC, Cavender JC, Lewis RA, Leroux MR, Beales PL, Katsanis N: Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 425: 628-633, 2003.
24. Romio L, Wright V, Price K, Winyard PJ, Donnai D, Porteous ME, Franco B, Giorgio G, Malcolm S, Woolf AS, Feather SA: OFD1, the gene mutated in oral-facial-digital syndrome type 1, is expressed in the metanephros and in human embryonic renal mesenchymal cells. *J Am Soc Nephrol* 14: 680-9, 2003.
25. Yoder BK, Hou X, Guay-Woodford LM: The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and cystin, are co-localized in renal cilia. *J Am Soc Nephrol* 13: 2508-16, 2002.
26. Guay-Woodford LM: Murine models of polycystic kidney disease: molecular and therapeutic insights. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F1034-49, 2003.
27. Lin F, Hiesberger T, Cordes K, Sinclair AM, Goldstein LS, Somlo S, Igarashi P: Kidney-specific inactivation of the KIF3A subunit of kinesin-II inhibits renal ciliogenesis and produces polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 5286-91, 2003.
28. Brown NE, Murcia NS: Delayed cystogenesis and increased ciliogenesis associated with the re-expression of polaris in Tg737 mutant mice. *Kidney Int* 63: 1220-9, 2003.