Tercer Congreso virtual de Ciencias Morfológicas.
Tercera Jornada Científica de la Cátedra Santiago Ramón y Cajal.

CILIOPATIAS EN SISTEMA NERVIOSO

Autores:

Darian Francis Zubia[1], Zulema Ramírez Carmenate[2], Lucía González Núñez[3]

[1] Estudiante de 2do año de Medicina, Alumno Ayudante de Anatomía Patológica, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba

[2] Licenciada en Biología. MSc. En Toxicología Experimental, Investigador Agregado, Profesor Auxiliar, Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba

[3] Doctora en Medicina, Dra. en Ciencias Médicas, Investigador Titular, Profesor Titular y Consultante, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba

darianzubia@estelacm.sld.cu

Palabras Claves: variedades de cilios, cilio primario, disfunción ciliar, ciliopatías

Resumen

Introducción

La presencia del cilio primario en las células está documentada desde el siglo XIX pero su importancia funcional fue descartada y se consideró como un órgano vestigial. El avance tecnológico a inicios del siglo XXI permitió el resurgimiento, la comprensión e importancia de estos cilios en la homeostasia celular. El cilio primario tiene amplia distribución celular y está implicado en funciones vitales celulares que tributan al buen funcionamiento de los órganos.

Objetivo

Describir la relación morfofuncional entre cilio primario y algunas ciliopatías que afectan el sistema nervioso.

Desarrollo

Las disfunciones del cilio primario están estrechamente vinculadas a un amplio espectro de enfermedades humanas denominadas ciliopatías. 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. Los defectos neurológicos son hallazgos comunes en numerosas

ciliopatías, lo que resalta la importancia del cilio primario en el desarrollo del cerebro. En la actualidad, se considera como un paso clave en el entendimiento de la biología ciliar y la etiología de las ciliopatías, la identificación de los componentes que participan en la generación y función de estos organelos y la relación estructura-función con las ciliopatías.

Conclusiones

El cilio primario desempeña un amplio rango de funciones. Los defectos en su formación y función son la base de una serie de enfermedades denominadas ciliopatías que afectan el desarrollo y funciones del sistema nervioso.

Introducción

Los cilios primarios son prolongaciones digitiformes ubicadas en la superficie celular de casi todas las células polarizadas y diferenciadas del cuerpo humano. Desde 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. (2, 3) Avances novedosos en investigaciones genéticas han permitido elucidar las bases moleculares de un gran número de mecanismos disfuncionales en estructuras ciliares. Su amplia distribución celular, su conservación durante la evolución y su papel emergente en la transducción de importantes vías de señalización paracrinas así como, alteraciones en su función han sido implicadas en un amplio espectro de enfermedades humanas denominadas ciliopatías. (2, 3)

Las ciliopatías son un conjunto de alteraciones monogénicas humana que comparten rasgos fenotípicos comunes. Son causadas por defectos en la formación y/o función del cilio primario. Diversos estudios se han enfocado en cómo la disfunción ciliar puede desarrollar estas enfermedades que incluyen rasgos fenotípicos comunes tales como, riñones poliquísticos, retraso mental y obesidad; también involucran malformaciones en sistema esquelético y defectos en el desarrollo de los órganos del Sistema Nervioso Central (SNC). (4-8)

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. (9)

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

Objetivo

Describir la relación morfofuncional entre cilio primario y algunas ciliopatías que afectan el sistema nervioso.

Desarrollo

El campo de la biología ciliar es un área de estudio con una larga historia. Los cilios fueron originalmente definidos por su motilidad y por largo tiempo esto se asumió como su única función. (1)

Sin embargo, en la segunda mitad del siglo XIX se observó otra clase de cilio, único y sin movilidad. Zimmermann fue el primer científico en observar en células de mamíferos estos organelos, en nombrarlos como flagelo central y en hipotetizarles una función sensorial. Sorokin en 1968 renombró un tipo de cilio inmóvil como cilio primario, el cual permaneció como una curiosidad y recibió poca atención hasta la actualidad. (1)

A inicios del siglo XXI una convergencia de eventos condujo a un interés explosivo por los cilios primarios debido a su función sensorial y a su importancia clínica. (1) De ahí emergió una dualidad en el campo de los cilios el cual se dividió en dos tipos: uno con función de movilidad y otro con función sensorial; este último presenta una amplia distribución entre las células de los tejidos de mamíferos. (1)

Numerosos artículos clasifican a los cilios en móvil e inmóvil (cilio primario). Sin embargo, en la actualidad, ya se han reconocido en el organismo humano cuatro tipos de cilios. (8, 10-13) La primera categoría de cilio son los cilios móviles localizados fundamentalmente en el sistema respiratorio, sistema reproductor femenino, en el epitelio ependimario, con movimientos unidireccionales. (14) Una segunda categoría es el denominado cilio nodal que se encuentra ubicado en el nodo embrionario (parte posterior de la notocorda), realiza movimientos rotacionales y su función 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. (14-16) Una tercera categoría son los cinocilios que se encuentran presentes en las células ciliadas de algunos órganos para la sensibilidad especial ejemplo, órgano de Corti. Su función

fundamental es de tipo sensorial. (12, 17) La cuarta categoría de cilio es el cilio primario. Es inmóvil y está ampliamente distribuido por el organismo y se le atribuyen numerosas funciones.

En la actualidad, se considera como un paso clave en el entendimiento de la biología ciliar y la etiología de las ciliopatías, la identificación de los componentes que participan en la generación y función de estos organelos y la relación estructura-función con las ciliopatías.

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 le conoce como zona de transición (Figura 1). (18)

Una diferencia estructural que tiene el cilio primario con respecto al cilio móvil es la ausencia de un par central de microtúbulos y de un par de brazos de dineína. (19) El desarrollo y función de los cilios primarios está determinado, probablemente, por 200 genes conservados en todas las células ciliadas y no ciliadas (Figura 2). (20)

Funciones generales del cilio primario

El cilio primario presenta un amplio rango de funciones debido a la presencia en su estructura de una variedad de receptores, canales iónicos, proteínas transportadoras y señalizadoras. (21) Está implicado en la transducción de señales intercelulares, establecimiento de la diferencia lateral (derecha e izquierda) durante el desarrollo embrionario (cilio nodal), sentido del flujo de fluido, regulación de los niveles de calcio, mecanosensación y la progresión en el ciclo celular. (14, 22) Los cilios carecen de vesículas por lo que utilizan para la transducción de las señales intercelulares un mecanismo único que se denomina transporte intraflagelar. 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. (18)

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. Unos 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 intraflagelar. (22)

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. (23) 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. (14)

Un extraordinario hallazgo en el campo de la neurobiología consistió en que casi 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. (9) Los cilios están presentes en el SNC y su disminución en neuronas hipotalámicas del núcleo ventromedial inducen hiperfagia. (17, 24) Los cilios del SNC son esenciales para la función de señalización Shh. (25, 26) 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. (27) Los cilios primarios de los astrocitos también se proyectan hacia la matriz extracelular siendo sensibles también a los cambios de osmolaridad, pH, concentración de las hormonas, factores de crecimiento y neurotransmisores; así como en la transmisión de información homeostática hacia el centrosoma. (27)

Se ha comprobado que el cilio primario también existe en células de los plexos coroideos. Ellos regulan la formación y circulación del líquido cerebroespinal. La disfunción ciliar en zonas ventriculares y plexos coroideos puede producir hidrocefalia. (28)

Los defectos en la formación y función de los cilios primarios son la base de una serie de enfermedades que afectan el desarrollo neurológico comprendido en las ciliopatías, tales como, los síndromes Alström, Bardet-Biedl, Joubert, Meckel, Senior-Löken y Oral-facial-digital tipo 1. Todas estas enfermedades tienen un fenotipo neurológico común que incluyen obesidad, ataxia y retraso mental. (4, 29) También se ha demostrado que

la alteración de la ciliogénesis da lugar a estadios tempranos de glioblastoma lo que lo relaciona a los procesos cancerígenos. (27)

El cilio primario también se localiza en las células sensoriales de los receptores especiales como el órgano de Corti y la retina, y se especializan en la recepción de energía sonora y electromagnética, respectivamente. Además de estas funciones especializadas, desempeñan una función en la proliferación, migración y supervivencia celular. (30)

Ciliopatías

Las ciliopatías se refieren a un grupo de enfermedades causadas por mutaciones génicas 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 a órganos tales como, hígado, riñón, corazón, ojos, hueso y cerebro. (31) El mecanismo de correlación genotipo-fenotipo aún permanece confuso. (32)

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. (2) 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. (31) En el segundo caso, la ciliopatía es más severa por lo que puede afectar múltiples órganos. (2)

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.

Síndrome de Bardet–Biedl

El síndrome de Bardet–Biedl es una enfermedad genética autosómica recesiva. Sus principales manifestaciones clínicas son la obesidad, polidactilia, riñones poliquísticos y distrofia retineana. Los fenotipos asociados a este síndrome pueden también estar acompañados de otros rasgos comunes en las ciliopatías como anomalías hepáticas,

situs inversus, infertilidad masculina y disminución de la olfación. La mayoría de los pacientes que presentan este síndrome son infértiles y desarrollan *diabetes mellitus*. (31) Es uno de los síndromes que más se han utilizado en el estudio del cilio primario.

En los individuos con síndrome de Bardet–Biedl es frecuente un ligero o moderado retraso mental. (31, 33) 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. (34-38)

Se han reportado mutaciones en 17 genes que causan este síndrome. Muchos de estos genes codifican proteínas específicas al BBSome, una estructura ubicada en el cuerpo basal que participa en el ensamblaje del cilio primario. (18, 38)

Síndrome de Joubert

El síndrome de Joubert es una enfermedad autosómica recesiva o condición ligada al cromosoma X que se caracteriza por hipotonía neonatal, apraxia oculomotora, discapacidad intelectual de gravedad variable, ataxia y trastornos respiratorios neonatales. Aparece por la ausencia o el bajo grado de desarrollo del vermis del cerebelo debido a factores de carácter genético (en este caso, los cilios de la membrana plasmática de sus células, que mueven el líquido cerebroespinal), por lo que se le ha atribuido a esta afección la categoría de enfermedad genética. (18, 39)

La característica más distintiva de este síndrome es una malformación del cerebro medio y cerebro posterior distintivo conocido como el "signo del diente molar". Esta característica radiológica refleja los pedúnculos cerebelares superiores engrosados, hipoplasia del vermis cerebeloso y una profunda fosa interpeduncular. Se pueden observar otros defectos del sistema nervioso central que incluyen meningoencefalocele occipital, ventrículomegalia, una fosa posterior ampliada, polimicrogiria y otros defectos de migración neuronal. (18, 39, 40)

Todos los genes conocidos, asociados a esta enfermedad codifican proteínas que se encuentran dentro de los cilios primarios, principalmente dentro de la zona de transición. La prevalencia es similar a la de las otras ciliopatías entre 1:80.000 y 1:100.000. (18)

Síndrome de Meckel

El síndrome de Meckel es una enfermedad autosómica recesiva y letal que se caracteriza por presentar encefalocele occipital, riñones poliquísticos y polidactilia. Sin

embargo, este síndrome manifiesta un amplio espectro de anomalías en el desarrollo embriofetal que incluye fibrosis hepática, *situs inversus*, hipoplasia pulmonar, anomalías óseas, anencefalia, agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia, hipoplasia cerebelar y holoprosencefalia. La muerte generalmente es ocasionada por fallo respiratorio o renal. (18, 36)

Síndromes Oral-facial-digital

Los 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. (18, 41) Hay una 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, acrocalloso y agenesia cerebelar. (18, 33)

Se han descrito por lo menos 13 diferentes 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. Mutaciones de genes que provocan el síndrome Oral-facial-digital tipo I en el sexo masculino no son compatibles con la vida; en el sexo femenino se presentan manifestaciones dentro del espectro del síndrome y riñón poliquístico. (42, 43)

Defectos en estructuras cerebrales

La polimicrogiria, defectos del desarrollo de la neocorteza y otras lesiones cerebrales se han reportado asociadas a las ciliopatías. (18, 41, 44) 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. (30)

Diversos estudios han mostrado la existencia de defectos en la decusación de la mayoría de los tractos axonales aferentes y eferentes dentro del cerebro de pacientes con síndrome de Joubert (30) e incluso algunos pacientes con este síndrome tienen ausencia completa de la decusación piramidal en tronco encefálico. También se ha comprobado la ausencia de decusaciones de los tractos que atraviesan los pedúnculos

cerebelares superiores. (30, 45, 46) La presencia de estos defectos puede conducir a problemas en las funciones motoras y cognitivas. (30, 32, 38)

Relación cilio-enfermedad

El estado y mantenimiento del cilio primario es muy dependiente del transporte intraflagelar. Otros complejos proteicos localizados en el cuerpo basal y en la zona de transición forman redes funcionales que son esenciales para el ensamblaje y la función ciliar. De hecho, muchos defectos en estos complejos proteicos están asociados 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 resultados fenotipos similares en las ciliopatías. (47-49)

Muchas de las ciliopatías tienen como rasgo fenotípico común la presencia del *situs inversus*. Fliegauf y col demuestran mediante experimentos en ratones cómo el cilio nodal influye en la formación del mismo. En el nodo embrionario hay presencia de cilios nodales y también secreción de vesículas que contienen morfogenes como Shh (en el lado derecho), los cuales garantizan genéticamente el establecimiento de la lateralidad y ubicación de los órganos, entre otras funciones. El cilio nodal presenta receptores para estos morfogenes; sus movimientos rotacionales establecen el flujo nodal de derecha a izquierda en el embrión y transportan las vesículas. Ello permite la iniciación de la liberación del Ca^{2+} e induce una cascada de señales intracelulares que rompen la bilateralidad. Si existiera disfunción ciliar nodal o ausencia parcial o total del mismo, eso provocaría diferentes tipos de *situs inversus.* (14, 50-54)

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. (36, 37, 47)

La mayoría de las proteínas codificadas por genes mutados en pacientes con síndrome de Bardet–Biedl presentan alteraciones en el BBsome. Este complejo regula el transporte intracelular mediado por los microtúbulos y es esencial para la ciliogénesis, es responsable de ensamblar los complejos del transporte intraflagelar en la base del cilio. La ausencia funcional de las proteínas BBS provoca alteraciones en la ciliogénesis y sus funciones. (55, 56)

Una cadena de al menos 15 proteínas, involucradas en la patogénesis de los síndromes Joubert y Meckel fue localizada en la zona de transición. (56) 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. (57)

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. (58, 59) Estas anomalías también conllevan a graves efectos sobre numerosos procesos en el que están involucrados los cilios. (58, 59)

Al realizar un análisis de lo descrito en este trabajo de actualización se podría decir que el reconocimiento de cómo están involucrados los genes asociados a los cilios en diversos síndromes neurológicos, mejora el entendimiento de las funciones del cilio primario en el SNC así como, la patogénesis de estas ciliopatías en el SNC.

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. Su disfunción causa las ciliopatías que se definen como un grupo de enfermedades causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas ciliares y presentan un rango amplio de fenotipos. 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 funciones del sistema nervioso.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bloodgood RA. Sensory reception is an attribute of both primary cilia and motile cilia. J Cell Sci.123(Pt 4):505-9.
2. Cardenas-Rodriguez M, Badano JL. Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics. 2009;151C(4):263-80. Epub 2009/10/31.

3. Hurd TW, Hildebrandt F. Mechanisms of nephronophthisis and related ciliopathies. Nephron Exp Nephrol. 2011;118(1):e9-14. Epub 2010/11/13.
4. 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. Epub 2006/05/26.
5. Sharma N, Berbari NF, Yoder BK. Ciliary dysfunction in developmental abnormalities and diseases. Curr Top Dev Biol. 2008;85:371-427. Epub 2009/01/17.
6. 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(7074):326-30. Epub 2005/12/06.
7. Barker AR, Thomas R, Dawe HR. Meckel-Gruber syndrome and the role of primary cilia in kidney, skeleton, and central nervous system development. Organogenesis. 2014;10(1):96-107. Epub 2013/12/11.
8. Choksi SP, Lauter G, Swoboda P, Roy S. Switching on cilia: transcriptional networks regulating ciliogenesis. Development. 2014;141(7):1427-41. Epub 2014/03/20.
9. 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. Epub 2012/05/29.
10. Shapiro AJ, Davis SD, Ferkol T, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, et al. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. Chest. 2014;146(5):1176-86. Epub 2014/03/01.
11. Silverman MA, Leroux MR. Intraflagellar transport and the generation of dynamic, structurally and functionally diverse cilia. Trends Cell Biol. 2009;19(7):306-16. Epub 2009/06/30.
12. Falk N, Losl M, Schroder N, Giessl A. Specialized Cilia in Mammalian Sensory Systems. Cells. 2015;4(3):500-19. Epub 2015/09/18.
13. Takeda S, Narita K. Structure and function of vertebrate cilia, towards a new taxonomy. Differentiation. 2012;83(2):S4-11. Epub 2011/11/29.
14. Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8(11):880-93. Epub 2007/10/24.
15. Nonaka S, Tanaka Y, Okada Y, Takeda S, Harada A, Kanai Y, et al. Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of

extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein. Cell. 1998;95(6):829-37. Epub 1998/12/29.

16. Praveen K, Davis EE, Katsanis N. Unique among ciliopathies: primary ciliary dyskinesia, a motile cilia disorder. F1000prime reports. 2015;7:36. Epub 2015/05/01.

17. Satir P. Cilia biology: stop overeating now! Current biology : CB. 2007;17(22):R963-5. Epub 2007/11/22.

18. Valente EM, Rosti RO, Gibbs E, Gleeson JG. Primary cilia in neurodevelopmental disorders. Nat Rev Neurol. 2014;10(1):27-36. Epub 2013/12/04.

19. Atkinson KF, Kathem SH, Jin X, Muntean BS, Abou-Alaiwi WA, Nauli AM, et al. Dopaminergic signaling within the primary cilia in the renovascular system. Frontiers in physiology. 2015;6:103. Epub 2015/05/02.

20. Avidor-Reiss T, Maer AM, Koundakjian E, Polyanovsky A, Keil T, Subramaniam S, et al. Decoding cilia function: defining specialized genes required for compartmentalized cilia biogenesis. Cell. 2004;117(4):527-39. Epub 2004/05/13.

21. Kathem SH, Mohieldin AM, Nauli SM. The Roles of Primary cilia in Polycystic Kidney Disease. AIMS molecular science. 2014;1(1):27-46. Epub 2015/01/20.

22. Kleene SJ, Van Houten JL. Electrical Signaling in Motile and Primary Cilia. Bioscience. 2014;64(12):1092-102. Epub 2015/04/22.

23. Lee JH, Silhavy JL, Lee JE, Al-Gazali L, Thomas S, Davis EE, et al. Evolutionarily assembled cis-regulatory module at a human ciliopathy locus. Science. 2012;335(6071):966-9. Epub 2012/01/28.

24. 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. Current biology : CB. 2007;17(18):1586-94. Epub 2007/09/11.

25. Breunig JJ, Sarkisian MR, Arellano JI, Morozov YM, Ayoub AE, Sojitra S, et al. Primary cilia regulate hippocampal neurogenesis by mediating sonic hedgehog signaling. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008;105(35):13127-32. Epub 2008/08/30.

26. 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(2):136-52. Epub 2008/08/19.
27. Moser JJ, Fritzler MJ, Rattner JB. Ultrastructural characterization of primary cilia in pathologically characterized human glioblastoma multiforme (GBM) tumors. BMC clinical pathology. 2014;14:40. Epub 2014/09/18.
28. Sotak BN, Gleeson JG. Can't get there from here: cilia and hydrocephalus. Nature medicine. 2012;18(12):1742-3. Epub 2012/12/12.
29. 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. Nature medicine. 2009;15(9):1055-61. Epub 2009/08/25.
30. Lee JH, Gleeson JG. The role of primary cilia in neuronal function. Neurobiology of disease. 2010;38(2):167-72. Epub 2010/01/26.
31. Adams M, Smith UM, Logan CV, Johnson CA. Recent advances in the molecular pathology, cell biology and genetics of ciliopathies. Journal of medical genetics. 2008;45(5):257-67. Epub 2008/01/08.
32. Chen JC, Hoey DA, Chua M, Bellon R, Jacobs CR. Mechanical signals promote osteogenic fate through a primary cilia-mediated mechanism. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2015. Epub 2015/12/18.
33. Waters AM, Beales PL. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. Pediatr Nephrol. 2011;26(7):1039-56. Epub 2011/01/07.
34. Keppler-Noreuil KM, Blumhorst C, Sapp JC, Brinckman D, Johnston J, Nopoulos PC, et al. Brain tissue- and region-specific abnormalities on volumetric MRI scans in 21 patients with Bardet-Biedl syndrome (BBS). BMC medical genetics. 2011;12:101. Epub 2011/07/29.
35. Bennouna-Greene V, Kremer S, Stoetzel C, Christmann 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. Clinical genetics. 2011;80(6):523-31. Epub 2011/04/27.
36. 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. American journal of medical genetics Part A. 2011;155A(1):1-8. Epub 2011/01/05.

37. Carter CS, Vogel TW, Zhang Q, Seo S, Swiderski RE, Moninger TO, et al. Abnormal development of NG2+PDGFR-alpha+ neural progenitor cells leads to neonatal hydrocephalus in a ciliopathy mouse model. Nature medicine. 2012;18(12):1797-804. Epub 2012/11/20.

38. Zhang Q, Nishimura D, Seo S, Vogel T, Morgan DA, Searby C, et al. Bardet-Biedl syndrome 3 (Bbs3) knockout mouse model reveals common BBS-associated phenotypes and Bbs3 unique phenotypes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011;108(51):20678-83. Epub 2011/12/06.

39. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. Lancet Neurol. 2013;12(9):894-905. Epub 2013/07/23.

40. Quarello E, Molho M, Garel C, Couture A, Legac MP, Moutard ML, et al. Prenatal abnormal features of the fourth ventricle in Joubert syndrome and related disorders. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43(2):227-32. Epub 2013/07/23.

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 journal of rare diseases. 2012;7:4. Epub 2012/01/13.

42. Thomas S, Legendre M, Saunier S, Bessieres B, Alby C, Bonniere M, et al. TCTN3 mutations cause Mohr-Majewski syndrome. Am J Hum Genet. 2012;91(2):372-8. Epub 2012/08/14.

43. Bisschoff IJ, Zeschnigk 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 orofaciodigital syndrome: a study of the extensive clinical variability. Human mutation. 2013;34(1):237-47. Epub 2012/10/04.

44. 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. American journal of medical genetics Part A. 2009;149A(7):1511-5. Epub 2009/06/18.

45. Spampinato MV, Kraas J, Maria BL, Walton ZJ, Rumboldt Z. Absence of decussation of the superior cerebellar peduncles in patients with Joubert syndrome. American journal of medical genetics Part A. 2008;146A(11):1389-94. Epub 2008/04/17.
46. Mandl L, Megele R. Primary cilia in normal human neocortical neurons. Zeitschrift fur mikroskopisch-anatomische Forschung. 1989;103(3):425-30. Epub 1989/01/01.
47. Tang Z, Lin MG, Stowe TR, Chen S, Zhu M, Stearns T, et al. Autophagy promotes primary ciliogenesis by removing OFD1 from centriolar satellites. Nature. 2013;502(7470):254-7. Epub 2013/10/04.
48. Pampliega O, Orhon I, Patel B, Sridhar S, Diaz-Carretero A, Beau I, et al. Functional interaction between autophagy and ciliogenesis. Nature. 2013;502(7470):194-200. Epub 2013/10/04.
49. Pedersen LB, Rosenbaum JL. Intraflagellar transport (IFT) role in ciliary assembly, resorption and signalling. Current topics in developmental biology. 2008;85:23-61. Epub 2009/01/17.
50. McGrath J, Brueckner M. Cilia are at the heart of vertebrate left-right asymmetry. Current opinion in genetics & development. 2003;13(4):385-92. Epub 2003/07/31.
51. Norris DP. Cilia, calcium and the basis of left-right asymmetry. BMC Biol. 2012;10:102. Epub 2012/12/22.
52. Norris DP, Grimes DT. Developmental biology. Cilia discern left from right. Science. 2012;338(6104):206-7. Epub 2012/10/16.
53. Yoshiba S, Hamada H. Roles of cilia, fluid flow, and Ca2+ signaling in breaking of left-right symmetry. Trends Genet. 2014;30(1):10-7. Epub 2013/10/05.
54. Fuller K, O'Connell JT, Gordon J, Mauti O, Eggenschwiler J. Rab23 regulates Nodal signaling in vertebrate left-right patterning independently of the Hedgehog pathway. Dev Biol. 2014;391(2):182-95. Epub 2014/05/02.
55. 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(9):950-7. Epub 2012/08/28.
56. Lim YS, Tang BL. Getting into the cilia: nature of the barrier(s). Mol Membr Biol. 2013;30(7):350-4. Epub 2013/10/09.
57. Szymanska K, Johnson CA. The transition zone: an essential functional compartment of cilia. Cilia. 2012;1(1):10. Epub 2013/01/29.

58. Garcia-Gonzalo FR, Corbit KC, Sirerol-Piquer MS, Ramaswami G, Otto EA, Noriega TR, et al. A transition zone complex regulates mammalian ciliogenesis and ciliary membrane composition. Nat Genet. 2011;43(8):776-84. Epub 2011/07/05.
59. Lambacher NJ, Bruel AL, van Dam TJ, Szymanska K, Slaats GG, Kuhns S, et al. TMEM107 recruits ciliopathy proteins to subdomains of the ciliary transition zone and causes Joubert syndrome. Nat Cell Biol. 2016;18(1):122-31. Epub 2015/11/26.