



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Cilio primario y ciliopatías

Primary cilium and ciliopathies

**Autor: D^ª Marina Fernández
Álvarez**

**Director/es: D^ª Ana Rosa Palanca
Cuñado**

Santander, Junio 2021

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
OBJETIVOS	4
METODOLOGÍA	4
INTRODUCCIÓN	5
CILIOS	5
<i>Historia</i>	5
<i>Clasificación de cilios</i>	5
CILIO PRIMARIO	7
ESTRUCTURA.....	7
FUNCIONES.....	9
SISTEMA DE TRANSPORTE INTRAFLAGELAR (IFT)	11
VÍAS DE SEÑALIZACIÓN	13
<i>Vía Hedgehog</i>	14
<i>Vía Wnt</i>	15
CILIOGÉNESIS Y CICLO CELULAR	17
<i>Ciclo celular</i>	17
<i>Ciliogénesis</i>	18
<i>Desensamblaje de los cilios</i>	19
<i>Ciliogénesis y procesos tumorales</i>	20
CILIOPATÍAS	21
INTRODUCCIÓN.....	21
MECANISMOS GENÉTICOS Y FENOTIPO.....	23
MANIFESTACIONES COMUNES Y FENOTIPO	24
RIÑÓN POLIQUÍSTICO	26
<i>Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva</i>	26
<i>Enfermedad renal poliquística autosómica dominante</i>	31
<i>Nefronoptosis</i>	38
OTRAS CILIOPATÍAS	41
SÍNDROME DE BARDET BIEDL	41
SÍNDROMES COMPLEJOS	44
COVID-19 Y DISFUNCIÓN CILIAR	45
DISQUINESIA CILIAR PRIMARIA (PCD).....	46
CONCLUSIONES	51

AGRADECIMIENTOS	52
GLOSARIO	53
ANEXO 1	55
BIBLIOGRAFÍA	58

RESUMEN

El cilio primario es una estructura celular que durante muchos años se consideró como un vestigio sin relevancia. Con el paso de los años, se han descubierto diversas funciones celulares de las cuales este orgánulo microtubular es participe.

Existen múltiples tipos de cilios en el organismo, siendo el cilio primario uno de los grandes desconocidos. Por ello, en esta revisión bibliográfica se resumen los tipos de cilios, para luego describir en detalle el cilio primario en la salud y la enfermedad.

Con la aparición de nuevas enfermedades hereditarias, de mayor a menor gravedad, se han propuesto numerosas teorías que correlacionen las alteraciones de estructuras proteicas ciliares con el origen de dichas enfermedades. Así es que, a pesar del gran avance que se está llevando a cabo para intentar relacionar alteraciones genéticas causantes de enfermedades con un fenotipo claro, todavía quedan muchas cuestiones por resolver. En este Trabajo Fin de Grado se expone de una manera sencilla y breve, los progresos en relación al cilio primario y algunas de sus patologías asociadas como el Síndrome de riñón poliquístico o el Síndrome de Joubert. También se explicará brevemente la interacción entre el virus responsable de la COVID-19 y los cilios.

Palabras clave: cilio primario, Síndrome de Joubert, riñón poliquístico, Síndrome de Meckel, COVID-19.

ABSTRACT

The primary cilium is a cellular structure that for many years was considered irrelevant. Nevertheless, the functionality of this microtubular organelle has been revisited since it is involved in several cellular mechanisms.

There are multiple types of cilia, being the primary cilia the great unknown. Therefore, this bibliographical assay describes the different types of this organelles to help the understanding of the primary cilium in the health and disease.

New emerging genetic diseases have been described, which some of them have been proved to be lethal. This has made scientists carry out some theories that could bind together defects in ciliary protein structures and the origin of the diseases. Although there is a great progress trying to understand the genetic and phenotypic characteristics of ciliopathies, it is still a conundrum. In this Final Project I am going to try to describe readily the developments within the primary cilia and its pathologies, like Polycystic kidney disease or Joubert Syndrome. The interaction between the virus responsible of COVID-19 and cilia will also be briefly explained.

Key words: primary cilium, Joubert Syndrome, polycystic kidney disease, Meckel Syndrome, COVID-19.

OBJETIVOS

Los objetivos de este Trabajo Fin de Grado son diversos y se resumen en:

- Realizar una revisión bibliográfica sobre el cilio primario y sus funciones principales.
- Conocer cómo se pueden presentar algunas alteraciones genéticas en el individuo, mostrando posibles relaciones entre genotipo y fenotipo.
- Describir en profundidad enfermedades genéticas para entender la función del cilio en ellas, así como resumir enfermedades raras para mostrar las similitudes entre ellas.
- Introducir brevemente las ciliopatías motoras para así tratar de explicar las posibles consecuencias derivadas de la infección por coronavirus en pacientes afectados de ellas.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión sistemática de artículos científicos consultando la base de datos *PubMed*. Previo a esto, la tutora de este Trabajo Fin de Grado me proporcionó diversos artículos de revisión y libros con el que empezar a recolectar la información.

La estrategia de búsqueda consistió en usar palabras clave como *primary cilia*, para luego ir orientando la búsqueda hacia las enfermedades hereditarias que a mí parecer, eran más relevantes.

También se ha contado con la desinteresada colaboración de la Profesora Khueni y la Dra. Pedersen, al proporcionarnos su estudio, aún no publicado, en relación a la COVID-19 y una ciliopatía motora, la Disquinesia ciliar primaria.

INTRODUCCIÓN

CILIOS

Historia

El cilio, que es la organela más antigua conocida, se describió por primera vez en el año 1675 por Leenwenhoek. Estas protrusiones celulares han sido estudiadas desde entonces suponiendo un gran reto para científicos y especialistas, y el avance en su estudio dependió del desarrollo de técnicas microscópicas. Con el microscopio óptico se pudo llegar a diferenciar el cilio móvil de otros tipos de protrusiones celulares, gracias a la destreza de algunos expertos. Sin embargo, debido a las limitaciones de esta técnica, no fue hasta mediados de la década de 1950, con el microscópico electrónico, cuando se consiguieron establecer los patrones estructurales que presentan los cilios (1).

El biólogo Keith R. Porter fue el encargado de diferenciar, en estudios sobre células animales, el patrón estructural basado en microtubulos de 9+2 en los cilios móviles, y el de patrón 9+0 presente en el cilio primario. El propio termino de cilio primario no fue adoptado hasta la década de 1960, donde se demostró en diferentes estudios su presencia en numerosas células de tejidos animales (Figura 1) (2).

Numerosas investigaciones y estudios se han llevado a cabo desde entonces, con el objetivo de saber más acerca de estas complejas organelas microscópicas. Así es, que en el año 1985 se lleva a cabo una teoría sobre sus funciones y participación en vías celulares.

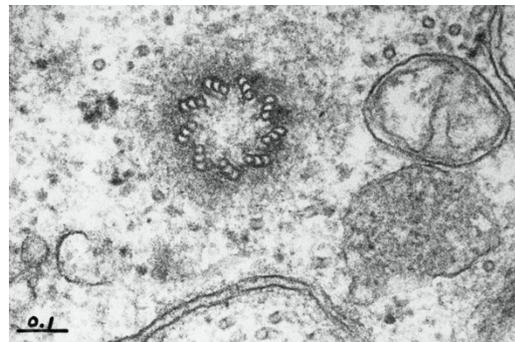


Figura 1. Microfotografía de ultrasección de célula epitelial de rata. Imagen de B. Byers (mediados de 1960, U. Washington, when a member of K.R. Porter lab). Archivos de Keith R. Porter, Universidad de Maryland, Baltimore

Clasificación de cilios

La clasificación de los cilios depende de su estructura y de su función más característica. Estas protrusiones celulares tienen una estructura basada en microtúbulos, dando lugar a la formación de lo que se denomina el axonema. Así es, que su clasificación depende del numero de microtúbulos asociados al axonema. Existen dos patrones básicos en los que se pueden englobar los tipos de cilios, ya sean móviles o no móviles (Figura 2) (3).

Los **cilios móviles** se caracterizan por una estructura 9+2, donde el primer número se refiere al numero de tripletes de microtubulos periféricos, y el segundo a los microtubulos centrales. La función de estos cilios consiste en favorecer el movimiento de fluidos principalmente en las superficies epiteliales. Estas proyecciones celulares móviles cuentan con un cuerpo basal con 9 tripletes de microtubulos dispuestos de forma helicoidal que carece de microtubulos centrales. Sin embargo, el axonema de

estos cilios si que tiene dos microtúbulos centrales rodeado concéntricamente de 9 pares. A diferencia del cilio primario, los cilios móviles poseen estructuras asociadas accesorias que participan en el movimiento, como son brazos de dineína, ATPasa asociada a los microtubulos, o extensiones radiales (Figura 3) (3).

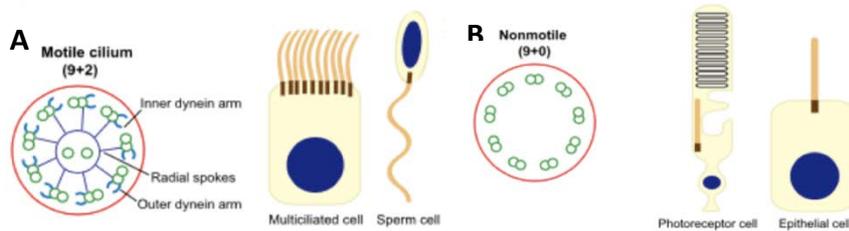


Figura 2. Clasificación de los cilios. A) Estructura de cilio móvil. B) Estructura de cilio primario. En la imagen también hay un esquema de sus localizaciones frecuentes. Imagen adaptada de Bernabé-Rubio et. al, 2017 (4)

Estos cilios específicos se localizan revistiendo numerosos epitelios como la tráquea o el oviducto, desempeñando una función esencial tanto en la defensa del aparato respiratorio de numerosos patógenos, como en el transporte del óvulo fecundado hacia el útero.

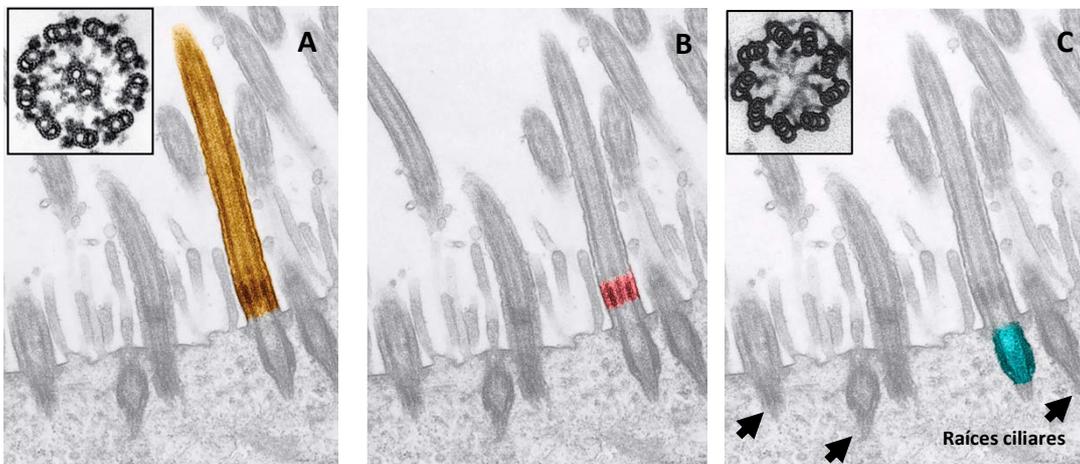


Figura 3. Partes de un cilio móvil. Micrografías de microscopía electrónica de transmisión de un cilio mostrando el Axonema (A), la zona de transición (B) y los cuerpos basales (C) con sus raíces ciliares (flecha). M. Miller para Science Photo Library.

Los **cilios no móviles**, en cambio, se caracterizan por una estructura 9+0, donde carecen del par de microtúbulos centrales y de brazos de dineína, lo cual explicaría la falta de motilidad. El tipo más característico perteneciente a este grupo es el **cilio primario**, en el cual nos centraremos a lo largo de este trabajo. Los **cinocilios**, también pertenecen a este grupo, cuya estructura se caracteriza por seguir un patrón 9+2 carente de brazos de dineína. Estos se suelen encontrar en células sensoriales, como las neuronas

olfatorias o en el oído interno, y son participes en la mecanotransducción de estímulos (Figura 4) (4).

Existe un tipo de cilio que debido a su estructura y a sus funciones no se cataloga en ninguno de las dos grupos ya mencionadas. El **cilio nodal** cuenta con una estructura propia de los cilios no móviles (9+0) (Figura 4). La ausencia del par de microtúbulos centrales hace que este cilio no posea movimiento de batida, sin embargo, se mantienen las estructuras accesorias permitiendo así un movimiento rotacional. Este cilio se localiza en las células que forman el nodo embrionario, en la parte posterior de la notocorda. Esto es una cavidad embrionaria que cuenta con líquido extraembrionario, el cual se mueve en un flujo unidireccional gracias al movimiento rotacional del cilio, esencial en la correcta lateralidad de los órganos durante la embriogénesis. En aquellas situaciones donde el funcionamiento del cilio nodal se ve alterado, se producen defectos en la disposición visceral dando lugar a la heterotaxia (5).

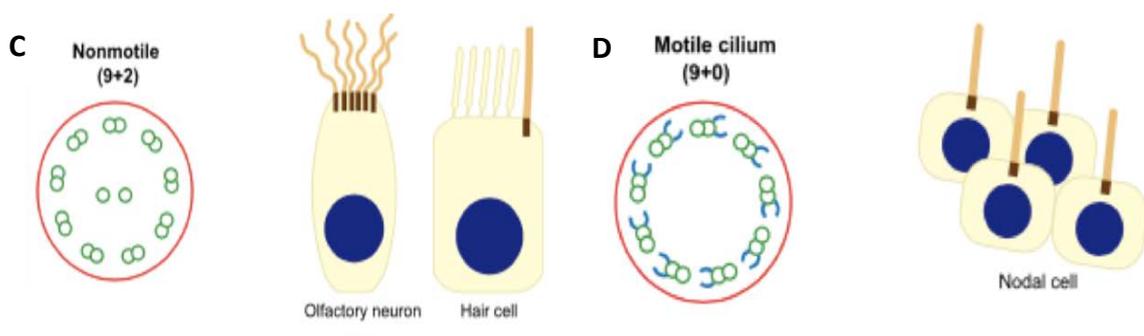


Figura 4. Clasificación de los cilios. C) estructura de cinocilio. D) estructura de cilio nodal. En la imagen también hay un esquema de sus localizaciones frecuentes. Imagen adaptada de Bernabé-Rubio et. al. 2017 (4)

Así es, que a grandes rasgos los cilios se clasifican según el patrón de organización de microtúbulos, pero es fundamental tener en cuenta los elementos asociados a estos como la dineína, siendo un factor determinante en el desarrollo de la movimiento de los mismos.

CILIO PRIMARIO

Estructura

Los cilios primarios, tal y como ya hemos comentado, son protrusiones celulares rodeados por membrana plasmática, y su estructura principal se basa en los microtúbulos. Su patrón básico es de 9+0, esto consiste en la presencia de 9 pares de microtúbulos periféricos, careciendo de microtúbulos centrales y de estructuras accesorias como los brazos de dineína. Este es el patrón que conforma la columna vertebral del cilio: el **axonema** (Figura 5).

Los microtúbulos que conforman el axonema son rígidos, y se pueden asociar formando tripletes o dobletes. Se encuentran formados por dímeros de tubulina. Cada dímero se

compone de dos moléculas unidas estrechamente: alfa y beta tubulina. Estas subunidades en disposición longitudinal dan lugar a lo que conocemos como protofilamentos, y la asociación de 13 de ellos da lugar a un microtúbulo. En el axonema del cilio primario, se diferencia un microtúbulo A (completo), compuesto por 13 protofilamentos; y un microtúbulo B (parcialmente completo), formado por 10 protofilamentos propios, y 3 que comparte con el microtúbulo A.

La estructura de estos microtúbulos se encuentra polarizada, siendo fundamental para el transporte de proteínas y otras moléculas a lo largo de la estructura ciliar. Además de esta estructura principal, el axonema cuenta con múltiples moléculas solubles que serán esenciales para activar diferentes vías de señalización celulares que comentaremos más adelante.

Estos microtúbulos que conforman el axonema ciliar emergen de una estructura denominada el **cuerpo basal**, localizado en la zona más apical del citoplasma celular. El cuerpo basal se basa estructuralmente en el centrosoma, compuesto por dos centriolos, uno maduro y otro inmaduro, formados a su vez por 9 tripletes microtubulares. Este cuerpo basal actúa así como un centro organizador de microtúbulos facilitando así su anclaje y posterior crecimiento del cilio. La base del cilio primario carece de membrana, pero aún así cuenta con una regulación activa del paso de proteínas y moléculas que se explicará más adelante.

A partir del microtúbulo central de cada triplete que conforma el cuerpo basal, emergen unas fibras de transición encargadas del anclaje de la zona basal a la membrana plasmática celular. Así es que los cuerpos basales cuentan con 9 fibras de transición. Además de estas fibras, existen los denominados pies basales, estructuras proteicas homólogas a los apéndices propios del centriolo maduro que conforma el centrosoma, encargados anclar los microtúbulos. La tercera estructura accesoria asociada al cuerpo basal son las raicillas ciliares. Estas son haces estriados formados por filamentos de proteína radicular, proyectadas con el fin de aportar un soporte estructural al cilio (6).

Entre el cuerpo basal y el axonema, se encuentra una zona llamada **zona de transición**. Esta zona se caracteriza por un cambio en la conformación estructural microtubular del cilio, pasando de los tripletes de la estructura basal a los dobletes propios del axonema. Además de este cambio conformacional, tiene importancia la presencia de los enlaces Y. Estos enlaces Y son estructuras internas cuya representación superficial es en forma de ribete, y su función consiste en conectar el doblete externo de microtúbulos a la membrana ciliar.

Estudios recientes han visto como la estructura del axonema difiere entre la base y la punta del cilio, donde existe un único microtúbulo (7).

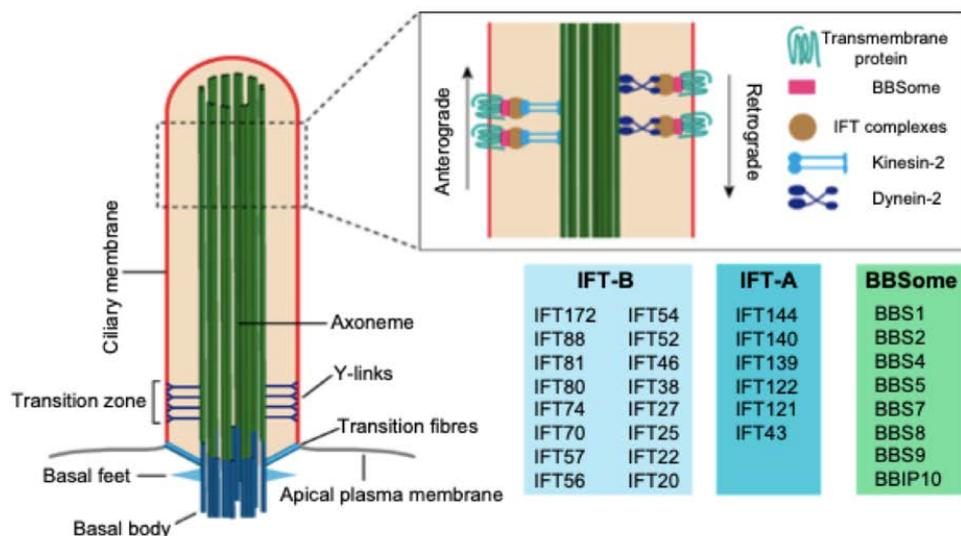


Figura 5. Estructura general del cilio primario. El cuerpo basal se ancla a la membrana plasmática gracias a las fibras de transición. La línea roja hace referencia a la membrana plasmática que rodea el cilio. En el cuadrado superior derecho se observa un sistema de transporte intraflagelar. Imagen adaptada de Bernabé-Rubio et. al, 2017 (4)

Funciones

Debido a la presencia del cilio primario en casi todas las células del organismo, estas organelas desempeñan multiplicidad de funciones. Muchas de éstas, se encuentran en estudio constante ya que hay mecanismos sin esclarecer a día de hoy.

El cilio primario es considerado **sensor homeostático** al transmitir información lumínica, térmica, mecánica y química a la célula.

Existen células epiteliales que cuentan con estereocilios, prolongaciones celulares similares a microvellosidades por su estructura y función, formados por filamentos de actina, que se localizan principalmente en órganos sensoriales. Esto es lo que ocurre, por ejemplo, en el oído interno. Los estereocilios del oído interno se encargan de detectar estímulos relacionados con las ondas sonoras y el equilibrio, y su funcionamiento depende de su correcta disposición y polaridad. El cilio primario o **cinocilio** localizado en el Órgano de Corti, está presente durante la morfogénesis de los estereocilios, y retrocede cuando estos ya se encuentran formados (Figura 6). Así es, que su función principal es determinar la polaridad de los estereocilios, desempeñando un papel esencial en los órganos del oído y del equilibrio (8).

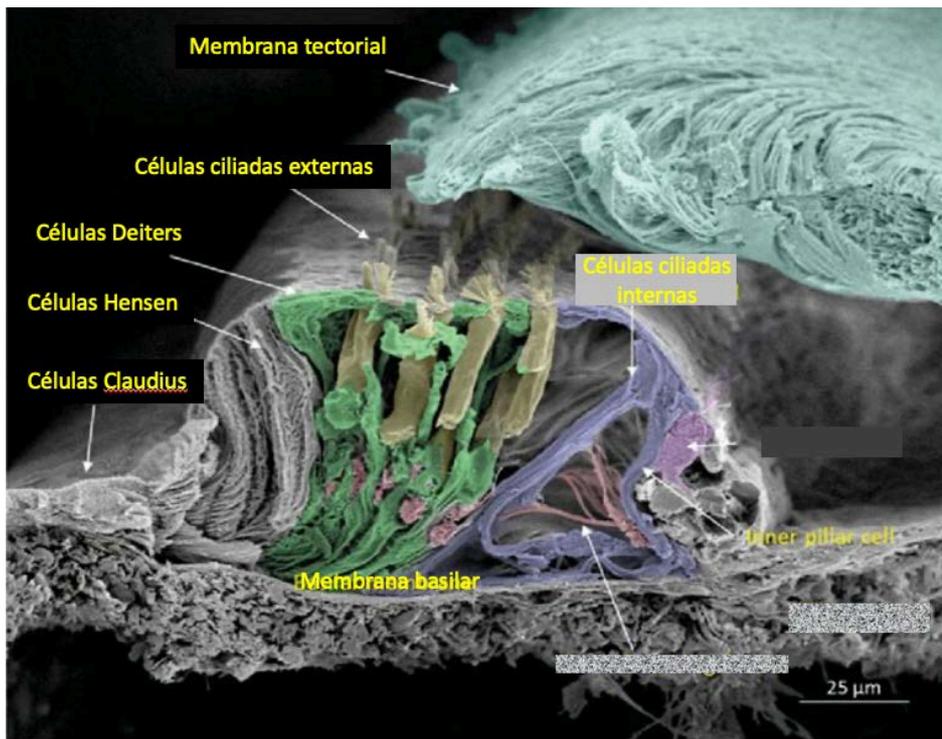


Figura 6. Órgano de Corti. Imagen de microscopía de barrido, artificialmente coloreada para diferenciar sus componentes. El órgano de Corti se sitúa en la rampa coclear, encima de la membrana basilar del oído interno y tiene como función principal transformar la energía mecánica de las ondas sonoras en energía nerviosa. Modificado de Liu et. al, 2017 (11)

Además de encontrarse presentes en el oído, los cilios primarios también participan en otras funciones sensoriales fundamentales. En la retina de los vertebrados, la función visual depende de la acción de los cilios sensoriales de los fotorreceptores. Estos fotorreceptores se componen de diferentes estructuras, donde una de ellas es equivalente a la zona de transición del cilio, la que se denomina **cilio conector**. Este es esencial en el transporte de proteínas como la rodopsina, imprescindibles para una visión adecuada (9).

Se han llevado a cabo numerosos estudios sobre el papel del cilio como **mecanotransductor**, mediante la regulación de los niveles de calcio intracelular. (10) Se ha demostrado, sobre células epiteliales renales, que el cilio primario es el encargado de detectar la presión del flujo luminal. La organela cuenta con un receptor transitorio de la familia de los canales del calcio, la polycistina 2, que asociada a la polycistina 1 sirve como segundo mensajero para regular procesos de señalización en los cilios primarios, mediante el aumento de influjos de calcio. Sus alteraciones dan lugar a enfermedades renales de riñón poliquístico (11). Sin embargo, en estudios posteriores realizados en células cultivadas del epitelio renal, este proceso dependiente de calcio estaba ausente (6).

El cilio, además, es capaz de actuar como un **sensor bioquímico** modulando distintas respuestas celulares gracias a los receptores específicos con los que cuenta en su membrana plasmática.

Estos receptores de hormonas u otras sustancias solubles capaces de activar numerosas vías de señalización, regulando rutas para el desarrollo, diferenciación y proliferación de las células. En el siguiente apartado, se explicarán las vías de señalización más relevantes.

Por último, cabe destacar la capacidad que tiene el cilio primario de promover la **migración y diferenciación** de células madre en algunos tejidos como el óseo o el adiposo, así como en el tejido nervioso (12). Disfunciones en los cilios primarios de los astrocitos dan lugar a alteraciones en la diferenciación y migración celular, promoviendo afecciones propias de ciliopatías que más tarde se comentarán.

Sistema de transporte intraflagelar (IFT)

Los cilios son organelas que carecen de ribosomas en su estructura, siendo así incapaces de sintetizar las proteínas necesarias para su correcto funcionamiento y crecimiento. Así es, que cuentan con un sistema de transporte proteico llamado **IFT** (*intraflagellar transport system*). Este sistema, estudiado por primera vez en el año 1993 (13), está formado por dos unidades proteicas, IFT-A e IFT-B. Estas se encuentran compuestas por 6 y 16 subunidades, respectivamente, y se encargan del transporte bidireccional ciliar. La subunidad A participa en el transporte retrógrado, de la punta del cilio hacia la base; y la subunidad B en el transporte anterógrado (Figura 7).

Para que este transporte sea efectivo, es necesaria la presencia de unas proteínas motoras, que asociadas a las subunidades del sistema intraflagelar, permite este transporte proteico.

La **subunidad IFT-B** se asocia a unas kinesinas-2, que se unen al túbulo B del doblete periférico de los microtúbulos que conforma el axonema, permitiendo así el transporte. Existen dos tipos de kinesinas, a las cuales nos vamos a referir como Kif3 y Kif17 (14). La primera es un heterotrímero cuyas funciones específicas todavía se mantienen en estudio. Sin embargo, Kif17 es un homodímero que tras numerosos estudios se ha llegado a la conclusión de que su función varía según el tipo de cilio y en la especie en el cual se encuentre. Por ejemplo, se han llevado a cabo estudios donde esta kinesina representa un papel importante en los fotorreceptores de los peces cebra, o en las células sensoriales olfatorias de algunas ratas (13).

Ambas kinesinas pueden estar presentes de manera simultánea actuando de forma conjunta. Investigaciones recientes han demostrado que Kif3 es responsable del transporte proximal siendo este más lento, y Kif17 se encarga del transporte más distal.

El transporte retrógrado es aquel que va desde el extremo ciliar hasta la base y para producirse es necesaria la asociación de la **subunidad IFT-A** con dineínas. Estas dineínas, al igual que las kinesinas, son proteínas motoras, sin embargo, precisan de un complejo

activador o dinactina para que sea posible la unión de las moléculas carga. En este caso, la dineína Ib se asocia al microtúbulo central del axonema (túbulo A). Este complejo IFT-A participa en el transporte anterógrado, exclusivamente en el transporte de proteínas esenciales como la proteína Smo, muy importante en la vía de señalización Hedgehog, la cual trataremos más adelante (15).

Se ha demostrado que en la zona de transición ciliar la velocidad del transporte intraflagelar se ve disminuido, así como alteraciones de este sistema afecta a las barreras de la zona de transición, dando lugar a una disfunción ciliar con nombre propio (Síndrome de Meckel) que se comentará en el apartado correspondiente (16).

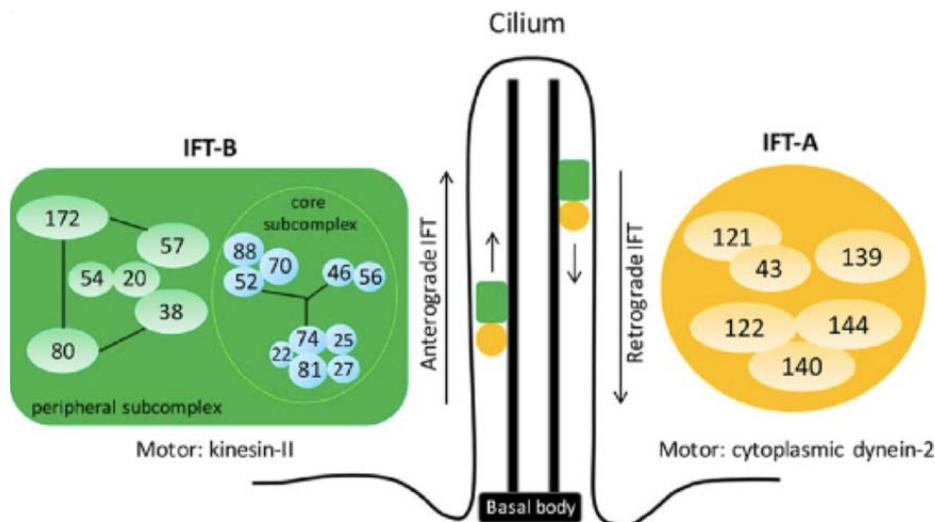


Figura 7. Esquema del sistema de transporte en el cilio primario. Se pueden observar en amarillo los principales componentes del complejo A, y en verde el complejo B. Las flechas indican la dirección que sigue el transporte, y las proteínas motoras participantes del mismo. Imagen adaptada de Yuan et. al, 2016 (16)

Recientemente, se han llevado a cabo estudios que exponen las similitudes respecto a la familia proteica COP (*classical vesicular coat proteins*), al compartir el dominio organizador esencial para el transporte vesicular. Hasta el momento, no se ha visto la existencia de dominios transmembrana o dominios de unión lipídica por parte de IFT (18).

Además de IFT, existen otros complejos proteicos que también participan en el tráfico ciliar de algunas moléculas.

El **BBSoma** es un complejo multimérico formado por 8 proteínas descrito por primera vez en el año 2009 (13). Su estructura principal se basa en un componente central, BBS9, que se mantiene en contacto directo con otras cinco subunidades. Se puede considerar un subcomplejo del IFT que participa en el transporte retrógrado, regulando la eliminación de policistina 2, receptores específicos acoplados a proteínas G y otras moléculas asociadas a la membrana (Figura 8).

Aquellas situaciones en las que se producen alteraciones en IFT son fatales ya que se manifiestan signos propios de una pérdida total de la función ciliar, sin embargo, cuando

el complejo que se ve genéticamente alterado es el BBSoma, las manifestaciones son moderadas. Las mutaciones del BBSoma producen afectaciones en la composición de la membrana ciliar, siendo esto característico de un síndrome que comentaremos más adelante. Con esto, se puede deducir que, a pesar de tener un papel crítico en el transporte de proteínas transmembrana, su presencia puede ser prescindible en algunas especies. Por ejemplo, los genes que codifican para el BBSoma se encuentran ausentes en algunas plantas y diatomeas (13).

Las proteínas IFT median la unión del BBSoma con las filas de transporte retrógrado intraflagelar. Son muchos los estudios que ponen de manifiesto la relación existente entre el BBSoma y las proteínas integrales de membrana involucradas en diferentes vías de señalización, tal y como pueden ser la dopamina o la somatostatina (13).

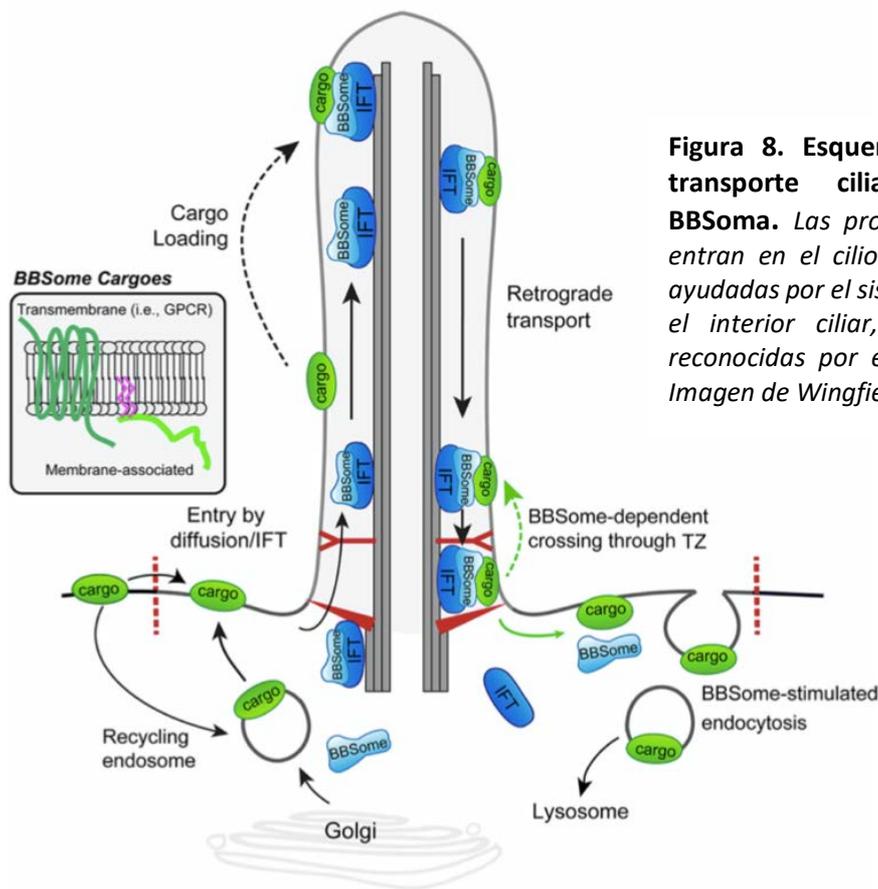


Figura 8. Esquema de sistema de transporte ciliar mediado por BBSoma. Las proteínas a transportar entran en el cilio bien por difusión o ayudadas por el sistema IFT. Una vez en el interior ciliar, están pueden ser reconocidas por el complejo BBSoma. Imagen de Wingfield et. al, 2018 (15)

Vías de señalización

El cilio primario es participante de numerosas vías de señalización. A lo largo del tiempo estas se han ido estudiando, y cada vez son más las vías que se están añadiendo a la lista. En este trabajo, me voy a centrar en las de más relevancia.

Vía Hedgehog

La vía de señalización Hedgehog es fundamental en la regulación de la diferenciación celular y en la embriogénesis de vertebrados (8). En condiciones normales, se encuentra inactivada en los tejidos adultos, exceptuando los casos donde tenga lugar la reparación tisular. Así es, que en situaciones donde hay una excesiva activación de la vía, se favorece la aparición de algunos tumores sólidos como pueden ser el meduloblastoma, el rhabdomyosarcoma y el carcinoma basocelular (19).

Esta vía fue por primera descubierta hace 35 años en la mosca de la fruta(20). En este insecto, contaba con un único ligando, lo que difiere de los vertebrados que cuentan con tres ligandos. Estos péptidos son secretados de manera paracrina, por las células del entorno. Sonic (Shh) cuya función principal tiene lugar a nivel del sistema nervioso y las extremidades, Indian (Ihh), que participa en el desarrollo del esqueleto, y Desert (Dhh), en las gónadas y activando el propio cilio primario (19).

Además de estos tres ligandos, la vía necesita otros componentes para un correcto funcionamiento. Estos son un Patched 1 (**PTCH**), receptor transmembrana, Smoothened (**SMO**), una proteína transmembrana formada por 7 subunidades acoplada a proteína G, y tres factores de transcripción **GLI1**, **GLI2** y **GLI3** (Figura 9) (21).

Tal y como se ha comentado antes, en condiciones normales esta vía está inactivada por la ausencia de ligando. Cuando esto sucede, el receptor PTCH está bloqueando la proteína SMO, impidiendo que envíe señales al interior de la célula. La proteína SMO se puede encontrar retenida en vesículas, o bien desempeñando su función de transductor de señales en la membrana.

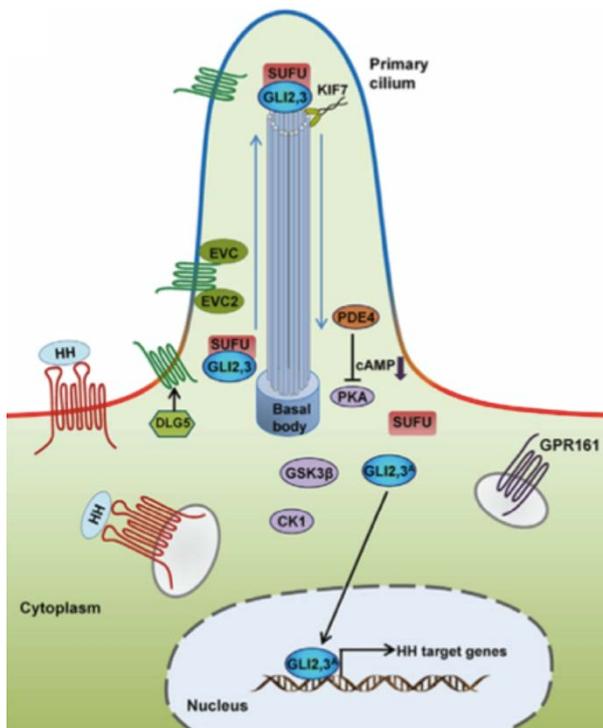


Figura 9. Ilustración esquemática de vía de señalización Hh. En presencia de ligando, PTCH1 y GPR161 se desplazan del cilio primario permitiendo la entrada de Smo. Esta proteína activada libera la supresión de los factores GLI2 y GLI3 mediados por SUFU. Estos dos factores (GLI2 y GLI3) mantienen su longitud de manera total, mientras que la actividad de PKA disminuye y consigo los niveles de AMPc. Como resultado, las formas activadas de GLI2 y GLI3 se traslocan al núcleo induciendo la expresión de los genes diana de la vía. El movimiento de GLI2 y GLI3 al cilio primario tienen lugar junto con KIF7 (proteína perteneciente a la familia de kinesinas). Imagen de Wu et. al, 2017 (18)

Actualmente, está en estudio el papel de una molécula, fosfatidilinositol 4-fosfato (PI4P). Su función consiste en la unión a un segmento citoplasmático de SMO suscitando su acumulación ciliar y activación. Así es que existen especulaciones acerca de su relación con PTCH, creyendo que en ausencia de ligando, PTCH se encarga del control lipídico de la membrana mediante la retención del PI4P, impidiendo así la activación de SMO (19).

La vía se activa en presencia de ligando Hh inhibiendo la acción de PTCH. Se detiene el bloqueo sobre SMO permitiendo su acumulación intracelular y consiguiente activación. Esto da comienzo a una cascada intracelular que termina en la transducción de los factores GLI en el cilio. Cuando SMO se encuentra inactivo, dos componentes inhibitorios se encargan de llevar a cabo una proteólisis parcial de GLI, dando lugar a GLI-r (factores de transcripción suprimidos), los cuales entran al núcleo imposibilitando la transcripción de genes (22).

Los dos componentes encargados de la proteólisis parcial son una proteinkinasa (PKA) y la proteína *supresor of fused* (SUFU). La acción de la PKA depende de un receptor acoplado a proteína G, GPR161, factor inhibitorio de la vía en ausencia de ligando (22,23).

Todavía no se sabe con exactitud como la proteína SMO antagoniza la acción de PKA, pero se ha estudiado que con su activación, se produce la salida ciliar de GPR161 y por ende, se detiene su acción inhibitoria (23).

Vía Wnt

Hasta la fecha, se conocen 19 proteínas y 10 receptores que forman parte de la vía de transcripción de señales Wnt en mamíferos (7). Estas proteínas Wnt se unen a receptores heterodímeros, pertenecientes a la familia Frizzled (Fzd), acoplados a proteínas G, y a proteínas relacionadas con el receptor LDL 5 y 6, (LRP5 y LRP6).

Esta vía se encuentra silenciada en la mayoría de los adultos, activándose y aumentando su funcionamiento en aquellas situaciones donde hay daño y alteración de tejidos. Así, se ha visto que los complejos Wnt/Fzd se encuentran activos durante el desarrollo embrionario del riñón, en la formación de la nefrona. Por esta razón, se está estudiando la posible relación de esta vía con las alteraciones renales presentes en numerosas enfermedades (12,24).

La señalización de esta vía se puede diferenciar en dos procesos principales. Existe una señalización **canónica**, dependiente de la β -catenina, que se encarga de la regulación de la transcripción génica; y una vía **no canónica** de polaridad celular, en este caso no dependiente de la β -catenina, y encargada de la comunicación paracrina (7).

Vía canónica.

La β -catenina, es una proteína regulada por el proteosoma, que en ausencia de activación de la vía Wnt, se fosforila y degrada haciendo que su presencia intracelular esté limitada. Por esta razón, cuando la vía se activa por la unión del ligando Wnt al dominio extracelular del receptor Fzd y a LRP5/6, la degradación de la β -catenina se

detiene. La proteína *dishevelled* (DVL) es la responsable de inhibir el complejo de degradación de la β -catenina, haciendo así que esta se acumule en el citoplasma y entre al núcleo (5).

Una vez en el interior del núcleo celular, la β -catenina no fosforilada se encarga de interactuar con una familia de factores de transducción específica (24), permitiendo regular los genes diana de Wnt (Figura 10).

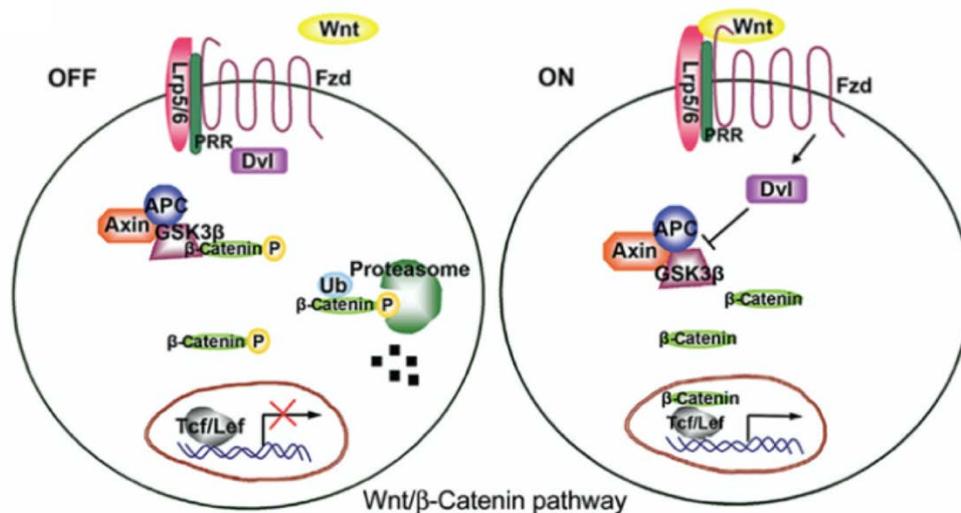


Figura 10. Vía Wnt canónica. Cuando el ligando se une a los receptores Fzd y correceptores LRP5/6, se produce la activación de la proteína Dvl encargada de inhibir el complejo de destrucción de la β -catenina. Esta β -catenina en su forma estable es capaz de entrar al núcleo actuando sobre factores de transcripción (TCF/LEF) para la expresión génica correspondiente. Imagen adaptada de Wang et. al, 2018 (23)

Vía no canónica.

Dentro de la vía no canónica o β -catenina independiente, existen diferentes rutas según cual sea el ligando que se una a los receptores:

- Wnt/PCP (*planar cell polarity*): que se activa cuando el ligando es Wnt5. Encargada de desarrollar el patrón celular adecuado en la embriogénesis, la polarización celular y la morfogénesis (7). Los efectores en última instancia de esta ruta celular se encargan de dirigir una distribución asimétrica de los componentes celulares y de su migración (24).
- Wnt/Ca²⁺: Esta ruta Wnt/Ca²⁺ se relaciona con la liberación de calcio intracelular probablemente mediada por proteínas G. Niveles altos de este ion producen alteraciones en diversos factores de transcripción por la acción de proteínquinas y fosfolipasas como la calcineurina, favoreciendo su acumulación en el núcleo celular (20, 24).

En conclusión, se ha demostrado que la vía canónica β -catenina dependiente tiene gran importancia en el desarrollo del riñón, y que la vía mediada por el calcio participa mas en el desarrollo cardíaco y en el patrón de distribución celular dorsal-ventral (7).

Ciliogénesis y ciclo celular

La relación entre el cilio primario y el ciclo celular se demostró al inicio del estudio del cilio observándose la reabsorción del mismo antes de que tuviese lugar la mitosis en la célula (25).

Existen cuatro procesos fundamentales, relacionados entre sí que regulan tanto la formación como el mantenimiento del cilio primario: regulación proteica celular, vías de señalización, el ciclo celular y las interacciones con el esqueleto celular de actina (26).

Ciclo celular

En la mayoría de los mamíferos la formación del cilio tiene lugar después de la fase mitótica, en G0/G1, y se desarticulan justo antes de la división celular. Esto ocurre debido a que durante la mitosis, el centrosoma actúa como centro organizador de microtúbulos (MTOC), por lo que la ciliogénesis se inicia cuando este ya ha llevado a cabo todas sus funciones necesarias para la división celular (25).

La formación del cilio tiene inicio con la migración del centriolo madre para formar el cuerpo basal del cilio, sobre el cual más adelante se desarrollarán el resto de estructuras. El centriolo madre forma parte del centrosoma celular, junto con el centriolo hijo (dispuesto perpendicularmente al centriolo madre) y el material pericentriolar (27).

En la fase de proliferación celular del ciclo (G1/S) tiene lugar la duplicación de los centriolos, comenzando la formación de dos nuevos centriolos en los extremos terminales tanto del centriolo hijo como del centriolo madre.

Este nuevo par, perpendicularmente situado a los centriolos ya presentes, comienza a proliferar durante la fase G2, y al final de ésta, comienza el proceso de maduración del centriolo hijo. Este adquiere nuevas estructuras proteicas, imprescindibles para el correcto funcionamiento del ciclo y de la ciliogénesis, que son los apéndices distales y subdistales (Figura 12).

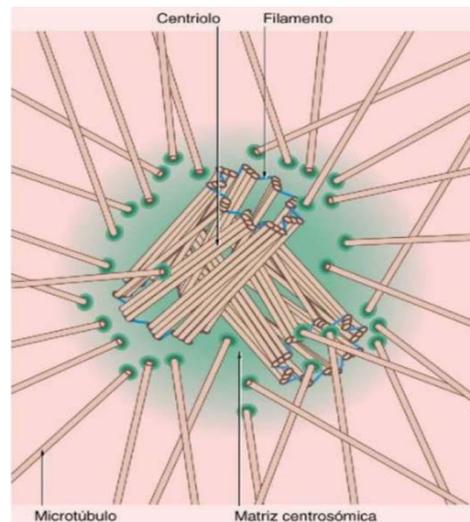


Figura 11. Esquema de un centrosoma. Par de centriolos (en ángulo recto, 9+0) y una matriz pericentriolar y satélites centriolares (gránulos en la matriz que ayudan en la organización radial de los microtúbulos y nuclea las proteínas centrosomales). Imagen de Kierszenbaum et. al, 2020 (3)

Como resultado de este proceso, en la fase M se pueden diferenciar dos centrosomas, cada uno formado por un par de centriolos madre-hijo, los cuales se localizan en polos opuestos de la célula, preparados para la división celular (27).

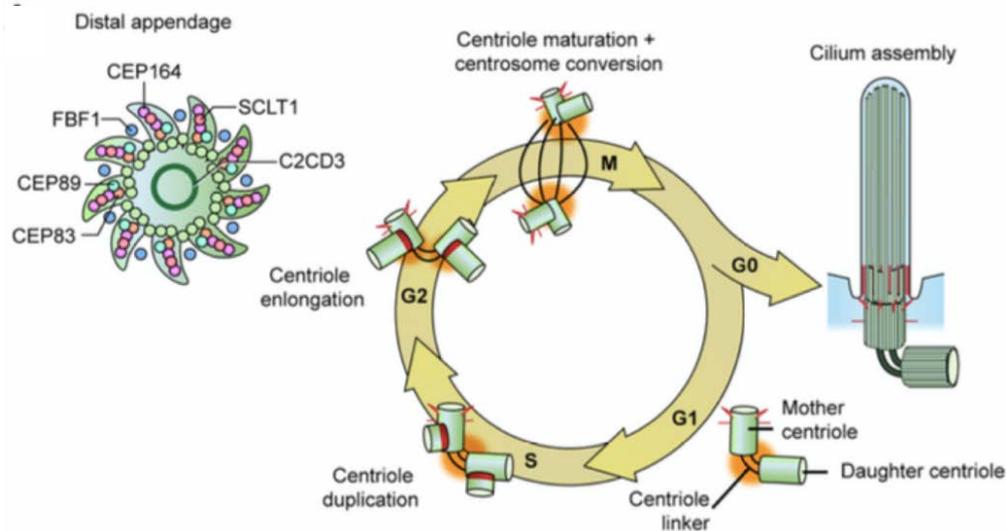


Figura 12. Regulación de la biogénesis del centriolo durante el ciclo celular. En la fase de proliferación celular G1/S, se produce el ensamblaje de nuevos centriolos a los centriolos madre e hijos previos. Los centriolos formados se prolongan durante la fase G2. Al final de esta fase, el centriolo hijo previo comienza a madurar adquiriendo diferentes componentes que facilitarían la formación del material pericentriolar. Para iniciar la fase M, el par de centrosomas se separan, posicionándose en polos opuestos de la célula. Tras la salida del ciclo celular, el centriolo madre emigra hacia la membrana plasmática acoplándose a la misma mediante los apéndices distales en respuesta a señales del medio específicas. Imagen adaptada de Chen et. al, 2021 (26)

Ciliogénesis

La formación de los cilios (ciliogénesis) se puede producir de dos formas según el tipo celular:

En células epiteliales multiciliadas, tras la salida del ciclo celular, el centriolo madre del centrosoma migra hacia la membrana plasmática apical, sus centriolos se disponen perpendicularmente y forman así el cuerpo basal, que actúa como MTOC y organiza la formación del axonema hacia la periferia celular, siempre rodeados de la membrana plasmática (Figura 13) (28).

En cambio, en fibroblastos, fibras de músculo liso y en la formación del cilio primario, la ciliogénesis se produce a partir del bolsillo o vacuola ciliar. Así, uno de los pasos iniciales de la ciliogénesis consiste en el acoplamiento de las vesículas preciliares a los apéndices distales del centriolo madre. Estas vesículas tienen su origen en el aparato de Golgi y en endosomas, las cuales se van a fusionar para formar la vesícula ciliar (VC). Esta fusión está mediada por *membrane-deforming proteins*, EHD1 y EHD3, así como por la activación de GTPasas y factores como el Rab8, imprescindibles en la biogénesis de la VC (27,28).

Existe una proteína, CP110, que se localiza en el extremo final del microtúbulo y se encarga de regular la ciliogénesis. La acción de la ya comentada EHD1 promueve la retirada de esta proteína del centriolo madre permitiendo así el crecimiento ciliar. (29) Con la eliminación de esta proteína, comienza el reclutamiento de kinesinas, dineínas y proteínas del complejo IFT (27,28).

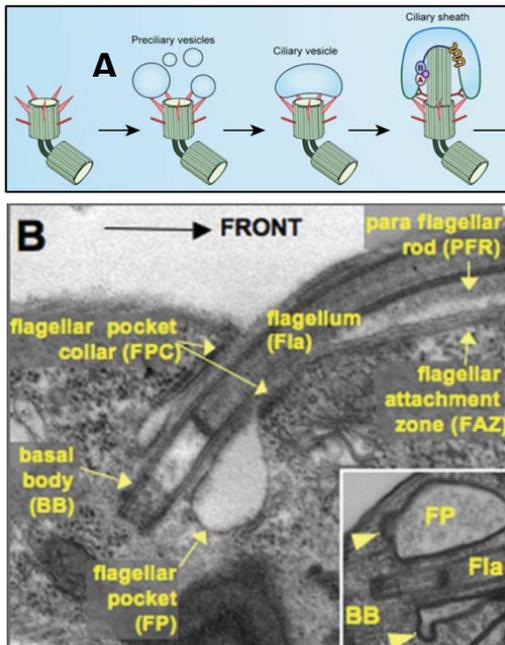


Figura 13. Proceso intracelular de la ciliogénesis. Las vesículas preciliares se fusionan para dar lugar a la vesícula ciliar, la cual gracias a la puesta en funcionamiento de diferentes mecanismos de transporte permite el correcto crecimiento del axonema. La totalidad de la estructura será expuesta al medio cuando la vaina ciliar se fusione con la membrana plasmática celular. B. Micrografía electrónica de transmisión del cilio primario con las partes típicas de una ciliogénesis por vacuola ciliar. Imagen adaptada de Chen et. al, 2021 (26)

La zona de transición ciliar que conocemos, se pone en marcha tras la puesta en funcionamiento del complejo de transporte intraflagelar, así como la formación de sus característicos enlaces en Y. Una vez esta estructura se encuentra formada, comienza la proliferación y alargamiento de los microtúbulos ciliares gracias al transporte de moléculas. A medida que el axonema se va alargando, la vaina ciliar se fusiona con la membrana plasmática, exponiendo en última instancia el cilio primario al medio externo (27).

Desensamblaje de los cilios

Para que pueda producirse la división celular o mitosis, la célula necesita que el cilio primario no se encuentre presente en su superficie. Esto ocurre gracias a la despolimerización de la estructura microtubular que conforma el axonema ciliar, y a la eliminación de la membrana ciliar (27).

Este proceso es posible gracias a la acción de una kinasa mitótica, la proteína **AURORA A**, que regula la entrada de la célula en fase S y se localiza en el cuerpo basal. Su activación depende de la presencia de calcio intracelular, y de dos proteínas, la calmodulina y HEF1 (25). Su función principal es la fosforilación y activación de la enzima histona deacetilasa (HDAC6), la cual lleva a cabo la deacetilación de la tubulina y la desestabilización del cilio (27,28).

Ciliogénesis y procesos tumorales.

Existe una teoría que parece demostrar la posible relación entre las alteraciones ciliares y las alteraciones del ciclo celular, y por consiguiente un crecimiento anómalo de las células. La ciliogénesis se inicia cuando el centrosoma ya ha llevado a cabo sus funciones, por lo que la alteración en el cilio da lugar a la afectación del ciclo celular o el impedimento de que las células se mantengan en estado quiescente. Esto se encuentra a favor de que las células cancerígenas carecen de cilio encontrándose así en una proliferación constante (29).

Muchas proteínas necesarias para la ciliogénesis se han visto implicadas en el desarrollo de numerosas enfermedades tumorales. Entre ellas se encuentra la proteína **AURORA A**. La alteración de esta en las células claras del riñón, así como en el ovario no ciliado, favorece la formación de un carcinoma basocelular.

En situaciones donde la proteína **HDAC6** (*histona deacetilasa 6*), codificada por el gen de mismo nombre, está ausente o tiene un funcionamiento inadecuado, se produce un aumento de la proliferación ciliar. Esto favorece la presencia de condrosarcomas y colangiocarcinomas principalmente.

Existe otra proteína ya mencionada, **HEF1** (potenciador humano de filamentación, del inglés, *human enhancer of filamentation*), que ante su disrupción es frecuente la aparición de melanoma y metástasis de cáncer de mama.

Además de estas proteínas concretas, las alteraciones en las vías de señalización comentadas previamente también se han relacionado con una proliferación anómala, dando lugar a carcinogénesis (Figura 14) (25).

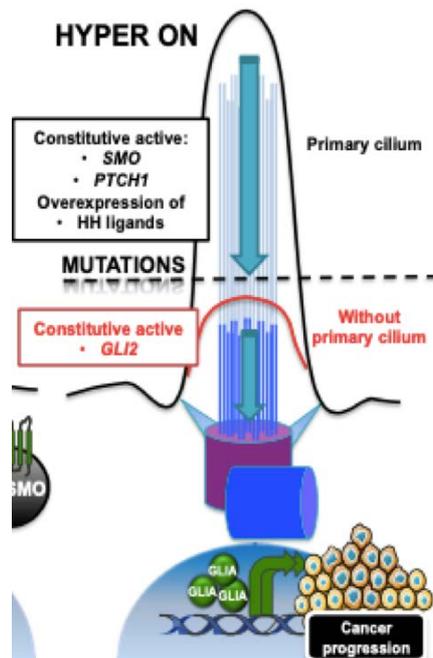


Figura 14. Carcinogénesis en hiperexpresión de la vía Hh. La activación de la vía Hh a través del cilio puede inducir un proceso de proliferación anómalo dando lugar tumores (en este caso la mutación se produce en SMO y PCTH1). Sin embargo, cuando la alteración de la vía por mutaciones en la familia GLI, la ausencia del cilio también puede favorecer la formación de cáncer basocelular, entre otros. Imagen de Fabbri et. al, 2019 (25)

Actualmente, se está investigando acerca de los procesos cancerígenos en los que participan los cilios primarios, con el objetivo de conseguir fármacos con una diana terapéutica clara, y así poder evitar una posible proliferación cancerígena (25,27).

CILIOPATÍAS

Introducción

La disfunción de los cilios, sean estos móviles o no, se asocia con un amplio grupo de enfermedades denominadas ciliopatías. En este trabajo me voy a centrar en las ciliopatías primarias, un grupo de enfermedades cuya expresión fenotípica se basa en alteraciones genéticas que propician defectos en la estructura del cilio primario. Sin embargo, es importante tener en cuenta la existencia de las ciliopatías motoras, donde cabe destacar la *Disquinesia ciliar primaria*, de la cual hablaré más adelante.

El término ciliopatía primaria engloba diferentes enfermedades, de herencia autosómica recesiva en general, caracterizadas por expresiones fenotípicas comunes. Entre estas manifestaciones se encuentran alteraciones quísticas renales o hepáticas, afectación retiniana, obesidad, polidactilia, retraso del neurodesarrollo y *situs inverso*, entre otras (30).

Los cilios primarios se localizan en la mayoría de los tejidos humanos, por lo que no nos sorprende que el espectro fenotípico de este grupo de enfermedades incluya todo tipo de afectación multiorgánica (31). Tanto la presencia generalizada de los cilios primarios en nuestro organismo como la gran variedad fenotípica asociada a sus alteraciones, nos hace pensar que en relación con estos trastornos pueda existir un proceso de *pleiotropía*.

Algunas proteínas no solo desempeñan su función a nivel ciliar, si no que otros grupos celulares del organismo pueden emplear la misma proteína para realizar funciones totalmente distintas. Un ejemplo de esto es la *policistina-2*. En el riñón, esta proteína se encarga de la señalización calcio dependiente, pero también participa en la regulación del calcio en las membranas sarcoplásmicas del músculo liso cardíaco. Esto explica como mutaciones en el gen que codifica esta proteína, PKD2, no solo producen alteraciones a nivel renal, sino también a nivel cardiovascular (30).

Tal y como refiere *Ferland et. al*, muchas de las manifestaciones de las ciliopatías primarias implican un mayor defecto del esperado de la alteración de una única proteína ciliar. Por esta razón, los autores concluyen que es más fácil ver las ciliopatías como defectos en la polaridad. Esto se debe principalmente a todas las manifestaciones extraciliares asociadas a los diferentes síndromes (32).

Así es que la definición de *ciliopatía* ha ido variando con los años, resultando todavía a día de hoy, una ardua tarea.

Las ciliopatías se dividen en diferentes síndromes, pero sus fenotipos se pueden abordar mejor como un único espectro, que abarca desde la letalidad embrionaria de algunas manifestaciones, hasta una alteración aislada en la edad adulta (33). El espectro fenotípico que se puede observar para un gen causante de una ciliopatía es amplio, pudiendo incluir más de un síndrome en el contexto de una misma mutación (Figura 15).

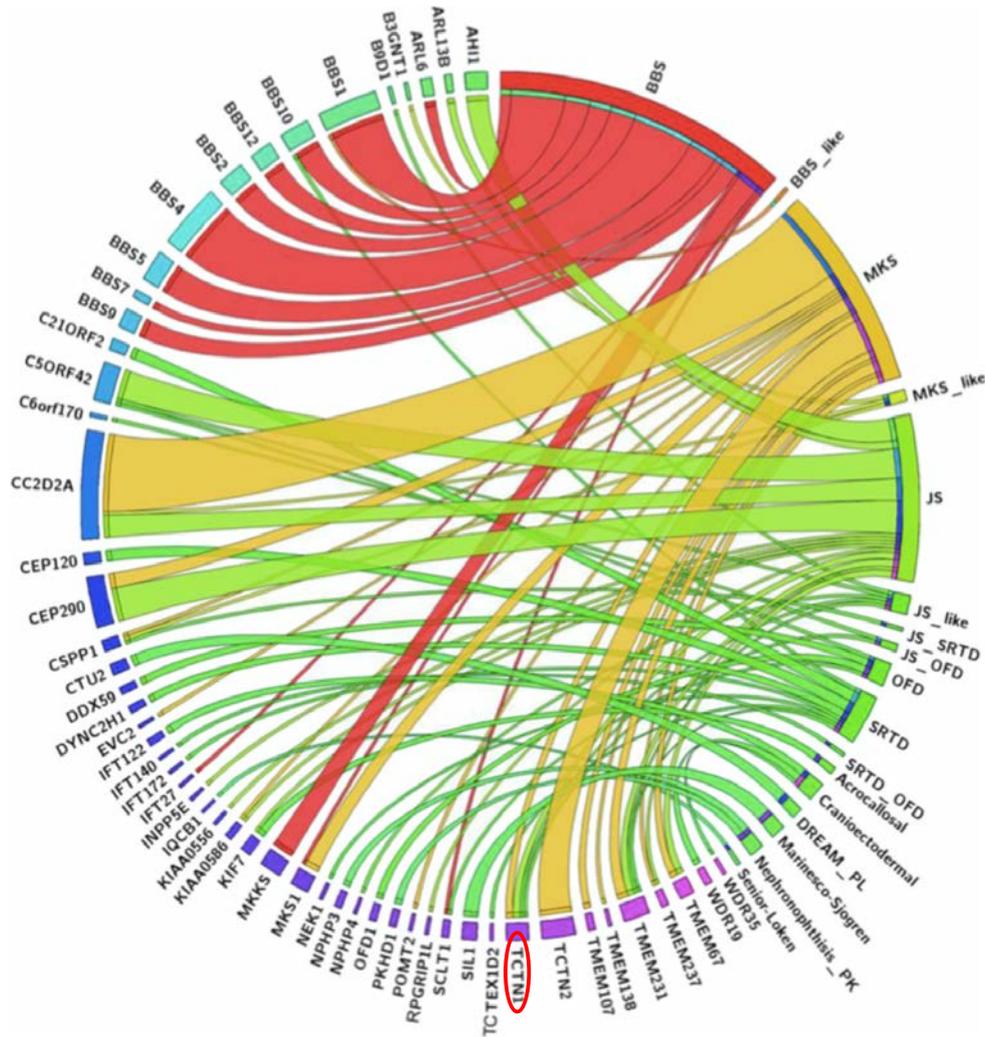


Figura 15. Gráfico de relación: mutaciones y síndromes asociados. El gen *TCTN1* (círculo rojo) mutado, da lugar a la expresión de cuatro síndromes distintos entre los que se encuentran *MKS* y *JS*. También se puede observar como un mismo síndrome (*BBS*) está causado por mutaciones en diversos genes (líneas rojas). Imagen adaptada de Shahhen et. al, 2016 (32)

Tal y como se ha expuesto a lo largo de este trabajo, el cilio primario consta de diversas partes, y cada una de ellas participa en mayor o en menor medida en funciones esenciales para el correcto funcionamiento del organismo. Dependiendo de la localización estructural en la que se encuentre el defecto, las consecuencias que se proyectarán sobre el organismo serán diferentes (Figura 16) (31,33).

En la estructura del cilio primario existen zonas que contienen complejas redes proteicas, las cuales representan un mayor foco para la aparición de ciliopatías que otras. La región cuya alteración se asocia a un mayor número de trastornos es la zona de transición(34). En esta se encuentran, entre muchos otros, los complejos proteicos

MKS y NPHP, los cuales se ven implicados en síndromes que comentaremos a continuación (27).

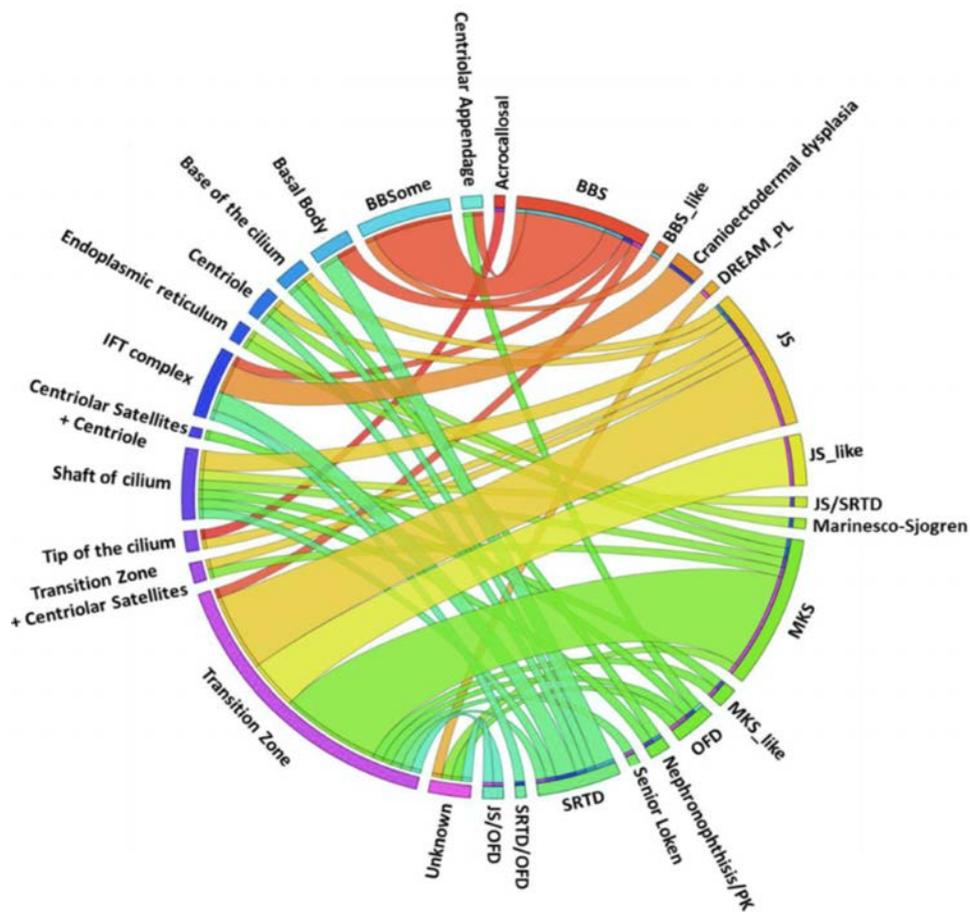


Figura 16. Gráfico de relación: parte del cilio y síndrome asociado. Se observa cómo la alteración de una parte del cilio primario da lugar a más de un síndrome distinto. Imagen adaptada de Shahhen et. al, 2016 (32)

Mecanismos genéticos y fenotipo

Muchas ciliopatías de herencia recesiva requieren una situación de homocigosis de la mutación, para que la expresión de la enfermedad sea posible. Sin embargo, existen cuatro mecanismos genéticos independientes que son determinantes en el grado de severidad y en el grado de extensión de la patología (35).

La **heterogeneidad del locus genético** puede determinar la gravedad de la enfermedad. Mutaciones en diferentes genes pueden dar lugar a una misma enfermedad, variando la severidad de la misma. Un ejemplo de esto ocurre en la nefronoptisis (NP), donde se ha visto que la delección en homocigosis del gen NPHP1 causa la enfermedad. Sin embargo, cuando se producen dos mutaciones sin sentido de los genes NPHP6/CEP290, el fenotipo que se expresa es mucho más severo, correspondiente al síndrome de Meckel.

El segundo mecanismo, consiste en la existencia de varios alelos para un mismo gen, o lo que es lo mismo, **alelismo múltiple**. Tal y como se ha comentado previamente, dos mutaciones sin sentido en unos genes determinados producen un fenotipo muy severo. En cambio, una única mutación sin sentido en los mismos genes, favorece la aparición de un fenotipo más moderado (Figura 16) (36).

Los **genes modificadores** son aquellos que influyen en la expresión de otros pudiendo reducir la función del gen mutado. Esta teoría de *Hildebrant et. al* se ve apoyada por estudios posteriores, donde se ha demostrado variabilidad en la expresión de una misma enfermedad en hermanos de la misma familia. Estos presentaban una misma mutación para el gen PKHD1, pero su clínica era distinta por presencia de genes modificadores distintos (37).

El último mecanismo genético, la **oligogenicidad verdadera** consiste en la acción combinada de genes mutados, que aunque por ellos mismos no son capaces de causar alteraciones fenotípicas, sí que producen afección fenotípica cuando actúan juntas (36).

Manifestaciones comunes y fenotipo

Como ya se ha mencionado, las ciliopatías comparten un espectro fenotípico característico que dificulta su diagnóstico debido a la superposición de manifestaciones. La forma en la que se afectan órganos y tejidos depende del grado de expresión del patrón genético alterado, el defecto ciliar consiguiente y la dependencia del tejido afectado en relación al cilio primario(38). Por esta razón, la localización del cilio en los tejidos nos ayuda a comprender el porqué de la mayoría de estas.

La inmensa mayoría de estas enfermedades, por no decir todas, cuentan con algún tipo de **afectación renal** a lo largo de su desarrollo. Hasta el momento las alteraciones renales son las más conocidas, y esto se debe al más que estudiado papel sensorial que el cilio primario desempeña a nivel de la nefrona (28).

Todas las investigaciones que se han hecho sobre el riñón, han dado lugar a la posibilidad de extrapolar sus funciones a otros órganos (36).

Así, se comparan a nivel funcional el cilio de las células epiteliales de los túbulos renales, con el cilio conector de la retina, donde se ha demostrado la existencia de genes compartidos, como *NPHP5* y *NPHP6* (39). Esta relación podría explicar que muchos síndromes con afectación renal, también manifiesten **alteraciones retinianas**. Dentro de este grupo de alteraciones, destacan tres principalmente: la degeneración tapetoretinal, la displasia retino-renal y la retinitis pigmentosa, siendo esta última la más frecuente (35).

Con respecto a las **alteraciones hepáticas**, éstas se relacionan con la afectación de los conductos biliares. Esto se puede explicar porque el cilio primario, al igual que el epitelio renal, también se encuentra en los colangiocitos (Figura 17) (35,40).

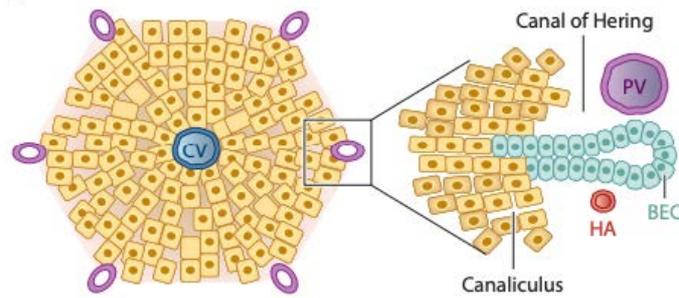


Figura 17. Esquema de un lobulillo hepático. A. El lobulillo está compuesto unos cordones o láminas de hepatocitos (en amarillo) entre sinusoides que drenan a la vena central (CV). La forma hexagonal del lobulillo queda delimitada por el tejido conjuntivo perilobulillar. En las "aristas" del lobulillo se encuentra el espacio portal (en violeta). **B.** La bilis circula entre los hepatocitos en dirección contraria a la vena central, y es recogida por los colangiocitos (células turquesa) los cuales forman el canal de Hering al principio y el conducto biliar en el espacio portal. Imagen de Trefts et al, 2017 (40)

Respecto al sistema nervioso central, los **defectos neurológicos** son muy comunes en las ciliopatías, especialmente durante el desarrollo neurológico, que depende en gran medida de un correcto funcionamiento de las vías de señalización de los cilios primarios. Las manifestaciones neurológicas que más se han recogido en el estudio de las ciliopatías son aquellas que relacionadas al desarrollo de la neocorteza (32). Los mecanismos implicados en este neurodesarrollo todavía se encuentran en investigación, pero en algunos síndromes, como el de *Joubert* hay defectos en la decusación de tractos axonales, habiendo casos constatados de ausencia de decusación piramidal total (38).

En cuanto a las **alteraciones cardíacas**, éstas se manifiestan mayoritariamente como defectos en la lateralidad cardíaca, debido a una mutación en una proteína llamada *inversina*, la cual propicia una heterotaxia izquierda-derecha (36).

Además, en la actualidad también se están estudiando las posibles causas asociadas a otras expresiones fenotípicas comunes como pueden ser la obesidad y la diabetes. Se cree que la obesidad tiene relación con un elevado número de mutaciones genéticas, siendo una de ellas en el gen *NPH6*. Esto se ha ido estudiado en modelos animales sobre ratones, donde se vio una correlación marcada entre mutaciones del cilio primario y una disminución de la actividad física e hiperfagia del animal (35).

Tras el compendio de alteraciones en el cilio primario relacionadas con manifestaciones genéticas y fenotípicas, en el siguiente capítulo de este Trabajo Fin de Grado, me centraré en aquellas ciliopatías que he encontrado más relevantes. Dado que, como ya se ha explicado anteriormente, el riñón se encuentra involucrado en la mayoría de las ciliopatías, es de esperar la existencia de enfermedades principalmente caracterizadas por las anomalías de este órgano.

Riñón poliquistico

La **enfermedad del riñón poliquistico** es un grupo de enfermedades genéticas hereditarias caracterizada por la presencia bilateral de quistes en el parénquima renal y en otros órganos, que van creciendo a lo largo de la vida del paciente. Estos quistes se forman a partir de las células epiteliales tubulares por alteraciones en procesos como la proliferación celular, la disminución de la apoptosis y el acúmulo de líquido (39,41).

Existen dos formas principales de enfermedad quística monogénica, una forma autosómica dominante (EPRAD), y otra forma autosómica recesiva (EPRAR) (42).

Sus manifestaciones se pueden deber a la expresión tisular específica de los productos del gen mutado, en este caso los asociados a la membrana, tal y como son las policistinas y la fibrocistina (30).

En este apartado, también se mencionará otra enfermedad de gran relevancia a nivel clínica, la **nefronoptosis (NP)**, la cual cursa con alteraciones renales, y en algunas ocasiones, también con quistes renales (Figura 18) (43).

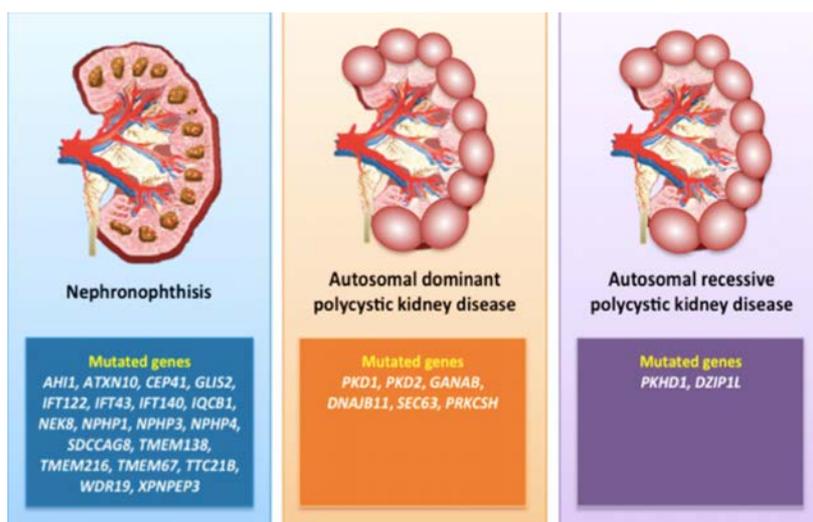


Figura 18. Ciliopatías renales.

Cuadro resumen donde se pueden ver tres ciliopatías con afectación renal, y los genes asociados a las mismas (NP, EPRAD, EPRAR)

Imagen adaptada de Santoni et. al, 2020 (42)

Enfermedad renal poliquistica autosómica recesiva

La enfermedad poliquistica renal autosómica recesiva (del inglés, *autosomal recessive polycystic kidney disease*) es la forma de fibrosis hepatorenal en la infancia más frecuente, con una tasa de incidencia de 1:20000 nacidos vivos (37).

Como ocurre en la mayoría de las patologías hereditarias monogénicas, la severidad de las manifestaciones propias de esta variante recesiva de PKD, es mucho mayor que las propias de la forma dominante. Así, la mortalidad asociada a esta entidad representa un 30% – 40%, y se debe principalmente a la hipoplasia pulmonar que presentan muchos pacientes en la etapa perinatal. Tras este periodo, el pronóstico mejora, existiendo un 85% de probabilidad de supervivencia al año, y cerca de un 82% a los 10 años (42).

Etiopatogenia

La **fibrocistina** o poliductina es una proteína transmembrana tipo 1 que se expresa de forma prenatal en el riñón, hígado y páncreas. En la célula se localiza en la membrana apical, y respecto al cilio primario, en el cuerpo basal, aunque su función no está todavía clara (39,44). Las mutaciones en el complejo que la codifican, PKHD1, produce defectos en procesos de proliferación celular favoreciendo la formación de quistes.

La severidad de la enfermedad depende del tipo de mutación que se produzca. Son varios los estudios que narran la incompatibilidad de la vida en relación con mutaciones bialélicas. En cambio, fenotipos mucho más livianos están descritos cuando se producen mutaciones “*sin sentido*”, incapaces de anular completamente la función del complejo génico PKHD1 (37,39,42).

En los últimos años también se han visto involucrados otros genes en el desarrollo de esta enfermedad, como la mutación de DZIP1L, una proteína de la zona de transición que se ha asociado a las formas más moderadas en niños. En la literatura existen cuadros de ERPAR con hiperinsulinemia e hipoglucemia, los cuales se asocian entre otras, a mutaciones bialélicas de una enzima participe de la glicosilación, PMM2, la cual asienta cierta relación con las policistinas 1 y 2 (42).

Manifestaciones clínicas

Tal y como se ha comentado, existen diferentes grados de severidad de presentación de la enfermedad. Se puede diferenciar una forma más severa de una más moderada.

Ambas se caracterizan por la presencia de dilataciones fusiformes no obstructivas en los túbulos colectores renales. La **forma más severa** tiene una presentación *in útero*, en el recién nacido o en la primera infancia, aunque en la mayoría de los casos los riñones ya se encuentran aumentados de tamaño al nacimiento, y el embarazo viene marcado por un importante oligohidramnios.

El aumento de tamaño renal es bilateral y carece de diferenciación del parénquima corticomédular, aunque si mantiene el contorno reniforme. Cuando se realiza una prueba ecográfica, se observan unos riñones hiperecogénicos con múltiples quistes de muy pequeño tamaño en los túbulos distales y colectores.

Los pacientes presentan oliguria o anuria, alteraciones hidroelectrolíticas como la hiponatremia, además de complicaciones derivadas del oligohidramnios *-poco líquido amniótico-*, entre las que se destaca la hipoplasia pulmonar por su gran relación a una elevada mortalidad. Debido al tamaño de los riñones, los pacientes presentan dificultades en la alimentación y con el tiempo, es frecuente el desarrollo de una hipertensión pulmonar grave (37,42).

El 80% de los pacientes que sufren ERPAR presentan hipertensión arterial muy refractaria al tratamiento (45).

Aquellos pacientes que presentan la forma más severa de esta enfermedad recesiva, presentan un fenotipo marcado por oligohidramnios e insuficiencia renal, con nombre propio: **fenotipo Potter** (Figura 19). Estos pacientes cuentan con un aumento bilateral de los riñones, hipoplasia pulmonar, una *fascies* característica y extremidades en posiciones anómalas y con contracturas, y pies zambo (45,46).

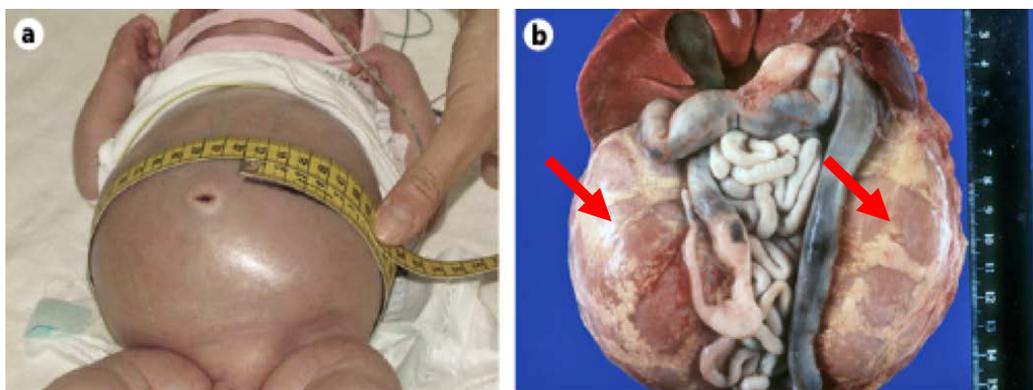


Figura 19. Enfermedad de riñón poliquistico autosómica recesiva (ERPAR) *a.* Se puede observar un neonato con el abdomen distendido por la presencia de riñones muy agrandados, que provocan problemas respiratorios. *b.* Órganos abdominales de paciente fallecido con ERPAR en el periodo perinatal. Se observan los riñones (flecha roja) aumentados de tamaño de forma bilateral, manteniendo la estructura reniforme. Imagen adaptada de Bergmann et. al, 2019 (44)

La **forma moderada** presenta unos riñones de tamaño normal con leves alteraciones medulares. Esta afectación medular es muy difícil de identificarse por lo que se suelen utilizar técnicas ecográficas de muy alta resolución, y la función renal apenas se encuentra alterada. Los síntomas acompañantes son los consecuentes de un problema en la capacidad de concentración de orina, como la polidipsia y la poliuria (37,41,42).

Uno de los criterios definitorios de esta enfermedad es la alteración hepática, por lo que el diagnóstico de estos pacientes suele ser de manera casual mediante ecografías, tras el diagnóstico de **fibrosis hepática congénita (FHC)**.

Esta fibrosis hepática afecta principalmente los conductos biliares y al sistema venoso portal. Su histopatología se define por la presencia de remanentes embrionarios en los conductos biliares, alteraciones en la ramificación hepática del sistema porta, y una fibrosis portal que empeora conforme aumenta la edad del paciente. Las manifestaciones clínicas de esta fibrosis hepática corresponden a las propias de una hipertensión portal no cirrótica, manteniendo una función hepática mantenida. La clínica normalmente asociada a esta hipertensión portal puede dar lugar a complicaciones de gravedad con el desarrollo de la enfermedad, como las varices gastroesofágicas con riesgo de sangrado y esplenomegalia acompañada con pancitopenia marcada por hiperesplenismo (37,47).

Ecográficamente, el hígado del recién nacido es normal, no siendo detectable esta patología hasta los primeros años de vida. Una vez instaurada la fibrosis, el tamaño del

hígado aumenta, y esto afecta principalmente al lóbulo hepático izquierdo, siendo posible palparlo bajo la apófisis xifoides (37,48).

Existe una entidad patológica propia, el *síndrome de Caroli*, que se presenta en más del 70% de los pacientes con FHC. Este síndrome viene descrito por la presencia de dilataciones quísticas de los conductos biliares, predisponiendo la aparición de colangitis (47).

Diagnóstico

Teniendo en cuenta la gran variabilidad fenotípica expuesta en el apartado anterior, es evidente la dificultad existente a la hora de diagnosticar esta enfermedad.

La clínica y los antecedentes familiares que presenta el paciente son esenciales para poder sospechar esta patología y, por consiguiente, llevar a cabo un correcto diagnóstico. La ausencia de patología del sistema nervioso central, polidactilia o afección ocular apoya el diagnóstico de ERPAR, ya que en el caso de que existan estos síntomas, el diagnóstico se puede orientar hacia otros síndromes más concretos (42).

Las pruebas complementarias que ayudan a confirmar este diagnóstico se basan tanto en el análisis genético como en las técnicas de imagen. La más utilizada de estas últimas es la ecografía, debido a su inocuidad y rentabilidad. La resonancia magnética también se puede usar para diagnosticar esta enfermedad (Figura 20) (39).

Hay ocasiones en las que la expresión de la enfermedad ocurre de manera muy florida desde el periodo *intra* útero donde es posible detectar en una ecografía prenatal la presencia de formaciones quísticas renales. En estos casos, si la detección de alteraciones ecográficas ocurre entre la semana 21 y 26 de gestación, el pronóstico será fatal (46).

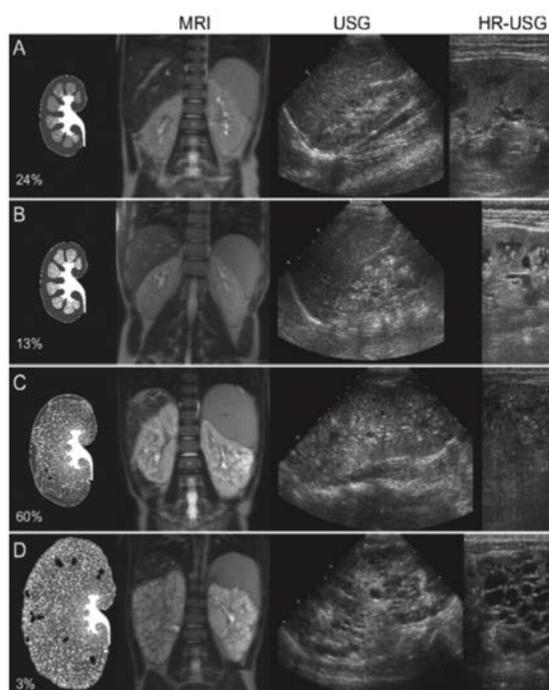


Figura 20. Imágenes diagnósticas en RMN y ecografía de ERPAR .

- A. *Riñones de tamaño normal, hiperecogénicos y dilataciones ductales afectando partes de la médula (puntos blancos)*
- B. *Riñones agrandados de forma leve, hiperecogénicos y dilataciones ductales afectando médula, pero no corteza.*
- C. *Riñones agrandados, hiperecogénicos con afectación difusa y dilataciones ductales, que solo respetan partes de la corteza. Se pueden observar macroquistes (puntos negros)*
- D. *Riñones agrandados de forma masiva, con afectación completa tanto de médula como de corteza, y múltiples macroquistes.*

MRI: resonancia magnética. USG: ecografía. HR-USG: ecografía de alta resolución, Imagen adaptada de Grochowsky et. al, 2019 (37)

La prueba *gold standard* para la diagnosis de esta enfermedad es el diagnóstico molecular. Dado el gran tamaño del gen PHKD1 y su gran heterogeneidad alélica es muy difícil llegar a un diagnóstico claro pero gracias a los grandes avances en la *NGS (Next-Generation Sequencing)*, está siendo posible secuenciar grandes paneles genéticos, que permiten llevar a cabo un *screening* de la enfermedad (42,43).

Manejo de la enfermedad y pronóstico

Esta patología carece de un tratamiento propio, por lo que su manejo va orientado a paliar los síntomas producidos por todas las complicaciones derivadas de la aparición de quistes renales y de la fibrosis hepática.

La **hipertensión arterial** que suele aparecer en el primer mes de vida de los pacientes, responde bien a una dieta con restricción salina, y a partir del año se facilita su control mediante el uso de fármacos antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), y en el caso de que exista una mala tolerancia a estos, se pueden emplear los antagonistas de receptores de la angiotensina II (ARA II) (42).

Las alteraciones **hidroelectrolíticas** derivadas de los defectos renales en la capacidad de concentración de orina, hace que el control de la dieta y los aportes de nutrientes y sales sea muy estrecho, siendo una manifestación frecuente la acidosis metabólica (45).

Son muchos los pacientes que con los años van a requerir diálisis, ya sea peritoneal o hemodiálisis, ya que el fallo renal va a evolucionar hacia una insuficiencia renal crónica, que en última instancia dará lugar a la **enfermedad renal terminal** en más de la mitad de los pacientes (47). Esta situación, junto con la CHF y sus complicaciones asociadas, es indicación de trasplante hepático y renal en estos pacientes (44,45). Aproximadamente el 60% de pacientes con ERPAR diagnosticada en el periodo perinatal necesitarán un trasplante renal ente los 10 y 15 años de vida (37,39).

El control de la **FHC** consiste, en muchas ocasiones, en la realización de *shunts* portosistémicos para evitar en un futuro sangrados de varices gastroesofágicas. Además, es muy importante la prevención primaria, concienciando a los pacientes sobre las conductas a evitar para que la aparición de estas complicaciones de la hipertensión portal se retrasen lo máximo posible. La esplenectomía en estos pacientes está contraindicada, ya que la clínica que produce no supone ningún riesgo para la vida, y la ausencia del bazo puede exacerbar aún más las manifestaciones de la hipertensión portal (45,47).

Son muy frecuentes los episodios de **colangitis** en la ERPAR, sobre todo en aquellos que conjuntamente presentan el síndrome de *Caroli*. Las alteraciones en los conductos biliares favorecen las infecciones, por lo que, aunque no se considera un tratamiento antibiótico preventivo, si se recomienda antibioterapia profiláctica de 6 a 12 semanas después de un episodio (45). En el caso de que estos episodios infecciosos sean muy recurrentes, el tratamiento de elección es el trasplante hepático (47).

Enfermedad renal poliquística autosómica dominante

La ERPAD es la patología renal hereditaria más frecuente, a nivel mundial, causante de la enfermedad renal crónica. Es considerada la cuarta causa de enfermedad renal en etapa terminal, y afecta a de 1 cada 1000 personas (43,49).

A diferencia de la enfermedad poliquística renal recesiva, esta patología se manifiesta en etapas más tardías. La mayoría de los pacientes comienzan la clínica en la cuarta década de la vida, aunque también pueden existir casos donde la edad de manifestación se asemeje más a la forma recesiva, siendo entonces el pronóstico de la enfermedad mucho más desfavorable (42,44).

Aproximadamente, un 75% de los pacientes alcanza una situación de fallo renal terminal a los 70 años. A pesar de que no exista una diferencia entre sexos de cara a la prevalencia de la enfermedad, se ha demostrado como en los varones, el cuadro es más progresivo que en las mujeres. Existen diversas asociaciones de la ERPAD a otras enfermedades, como la enfermedad quística hepática, donde se ha constatado una mayor prevalencia en el sexo femenino, debido probablemente a la influencia hormonal (42).

Etiopatogenia

Existen dos genes principales causantes de esta patología. El 85% de los casos de ERPAD están causados por las alteraciones en el gen PKD1, localizado en el cromosoma 16 (16p13.3). Otro gen con relevancia en la patogenia de esta enfermedad es el PKD2 (4q22.1), siendo responsable de aproximadamente el 10% de los casos. El 5% restante se producen por alteraciones en otros genes, que a día de hoy todavía se encuentran en estudio (Figura 18) (42).

La **policistina-1** (PC1) es una proteína integral de la membrana que cuenta con 11 dominios transmembrana, y es codificada por el gen PKD1 (50).

Existe otra proteína, en este caso codificada por el gen PKD2, la **policistina-2** (PC2), perteneciente a la familia de TRP que actúa como un canal no selectivo al ion calcio. Esta proteína se localiza en el retículo endoplásmico mediando así la liberación de calcio. Su función y asociación a la PC1 es fundamental para entender la relación entre estas proteínas y el cilio primario (Figura 21) (42,51).

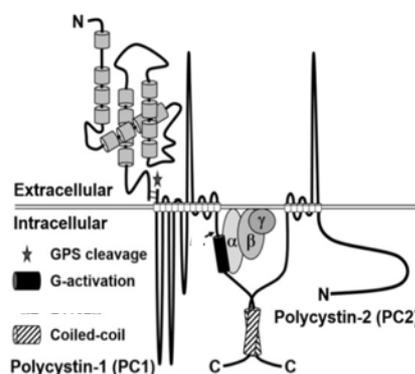


Figura 21. Estructura de PC1. El cilindro negro representa el dominio de activación acoplado a proteína G. El cilindro a rayas representa la interacción con PC2. Imagen adaptada de Parnell et. al, 2018 (49)

La agrupación entre PC1 y PC2 forma un **complejo** encargado de regular la concentración de calcio intracelular, entre otras. Las vías de señalización que se ven alteradas en esta enfermedad se han asociado con un aumento del AMPc intracelular, principalmente por la activación del receptor de la vasopresina V2, siendo esto fundamental para poder plantear un tratamiento efectivo (44). Esto refleja cómo la presencia de estas proteínas en la membrana ciliar explica la función mecanosensora

del cilio primario del epitelio renal respecto a las concentraciones del lumen (Figura 22) (52).

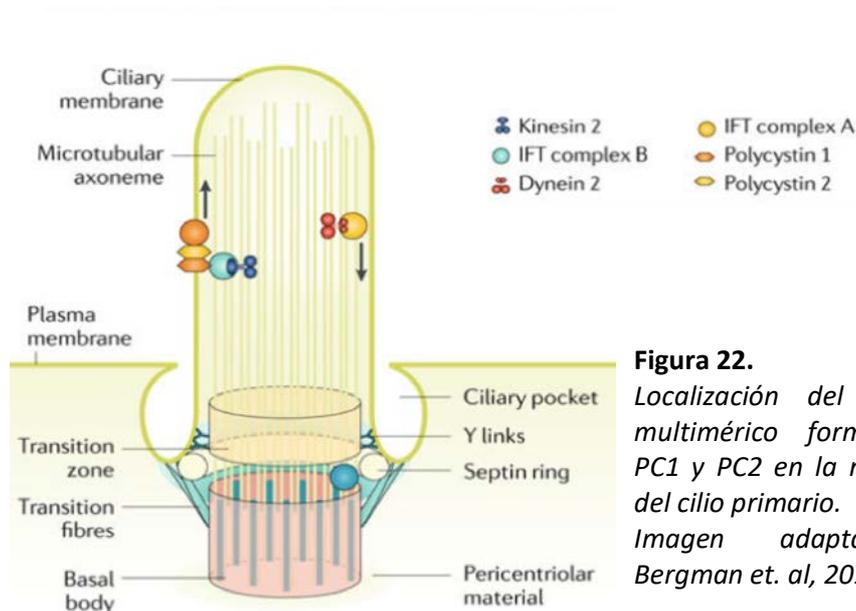


Figura 22. Localización del complejo multimérico formado por PC1 y PC2 en la membrana del cilio primario. Imagen adaptada de Bergman et. al, 2018 (41)

Diferentes mutaciones de los genes PKD1 y PKD2, tanto en la línea germinal como somáticas, hacen que los niveles de las polycistinas se vean disminuidos, favoreciendo la aparición de quistes. También es fundamental tener en cuenta los factores ambientales, los cuales pueden interferir tanto en la formación de los quistes como en la afectación de la función renal (42).

Los quistes en los pacientes con ERPAD se originan en el epitelio renal, aunque un mínimo porcentaje (1%) derivan de las nefronas. Estos se desprenden cuando la presencia de las polycistinas se encuentra por debajo de un umbral crítico, imposibilitando el desempeño de sus funciones. Alteraciones en numerosas vías de señalización conllevan a una disminución de calcio intracelular y un aumento considerable de AMPc, favoreciendo el crecimiento y formación de los quistes renales (53,54).

Histopatología

La enfermedad poliquística renal autosómica dominante se caracteriza por la presencia de **quistes**. Los distintivos de las células epiteliales que los conforman consisten en una abundante proliferación del epitelio, una anormal secreción de fluidos y alteraciones en la disposición de la matriz extracelular. El aumento de tamaño de los quistes comprime las estructuras renales cercanas, afectando nefronas, intersticio y vaso, lo que promueve cambios a nivel circulatorio y linfático periquístico (Figura 23). Las nefronas obstruidas, en muchas ocasiones, dan lugar a glomerulos atubulares favoreciendo la apoptosis de túbulos proximales. Además, todas estas alteraciones en su conjunto, favorecen un

aumento considerable de citoquinas y células inflamatorias, principalmente macrófagos, a nivel renal (45,55).

Este acúmulo de células inflamatorias en los espacios intersticiales renales se ha demostrado en numerosos ensayos sobre modelos tanto animales como humanos. Se ha visto que existe una citoquina, **MCP-1**, cuya concentración se encuentra elevada en el líquido quístico y se asocia a una peor función renal y pronóstico de la enfermedad. Actualmente se están llevando a cabo diversos estudios para valorar la posibilidad de utilizar esta sustancia como biomarcador de la ADPKD de cara al diagnóstico (41,56).

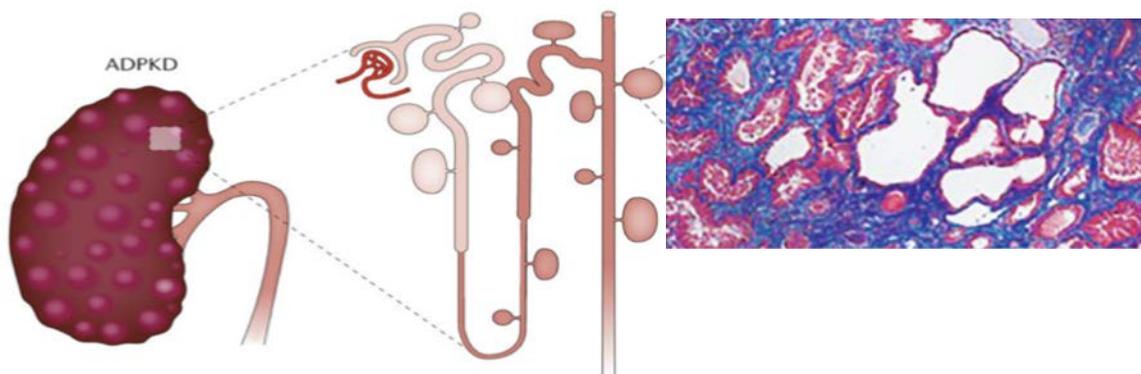


Figura 23. Quistes renales en ERPAD. A) Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de quistes que suelen dar clínica en la edad adulta. Se localizan de forma difusa por el riñón, siendo más frecuentes en las zonas distales. B) la imagen histológica de riñón (teñida con tricrómico de Malloy) pertenece a un paciente de 49 años con Erpad terminal. Se pueden ver pequeños quistes, y fibrosis (azul) Imagen adaptada de Bergman et. al, 2018 (41)

Manifestaciones clínicas

La **expresión fenotípica** de esta enfermedad poliquística varía según el genotipo que posea el paciente. Son varios los estudios que han demostrado cómo las alteraciones en PKD1 suelen propiciar una enfermedad más agresiva y con peor pronóstico. Tal y como se puede observar en la imagen (Figura 23) el nivel de PC1 funcional influye de manera directa sobre el fenotipo renal de los pacientes con esta enfermedad (42).

En situaciones donde la presencia de PC1 se ve disminuida a la mitad, como puede suceder en una haploinsuficiencia causada por un alelo inactivo, la edad de inicio de la enfermedad es la adulta. En cambio, se ha visto que la ausencia total de PC1 resulta letal. Además de esto, el **fenotipo renal** de la enfermedad también se ve afectado por la penetrancia incompleta de los alelos del gen PKD1. Por ejemplo, el alelo *PKD1Y528C* da lugar a un fenotipo muy similar a aquel causado por la alteración del gen PKD2, mientras que otro alelo distinto desencadena un fenotipo mucho más florido y severo (42,54,57).

Los quistes renales en estos pacientes inician su desarrollo desde los primeros meses de vida siendo posible su detección en la infancia. Sin embargo, no es hasta la edad adulta, cuando alcanzan un tamaño considerable para producir alteraciones en la función renal, disminuyendo el filtrado glomerular. El desenlace de la mayoría de los pacientes es un

fallo renal crónico que suele precisar de terapia renal sustitutiva, donde se incluye la hemodiálisis, hemofiltración, y en última instancia, trasplante renal (41).

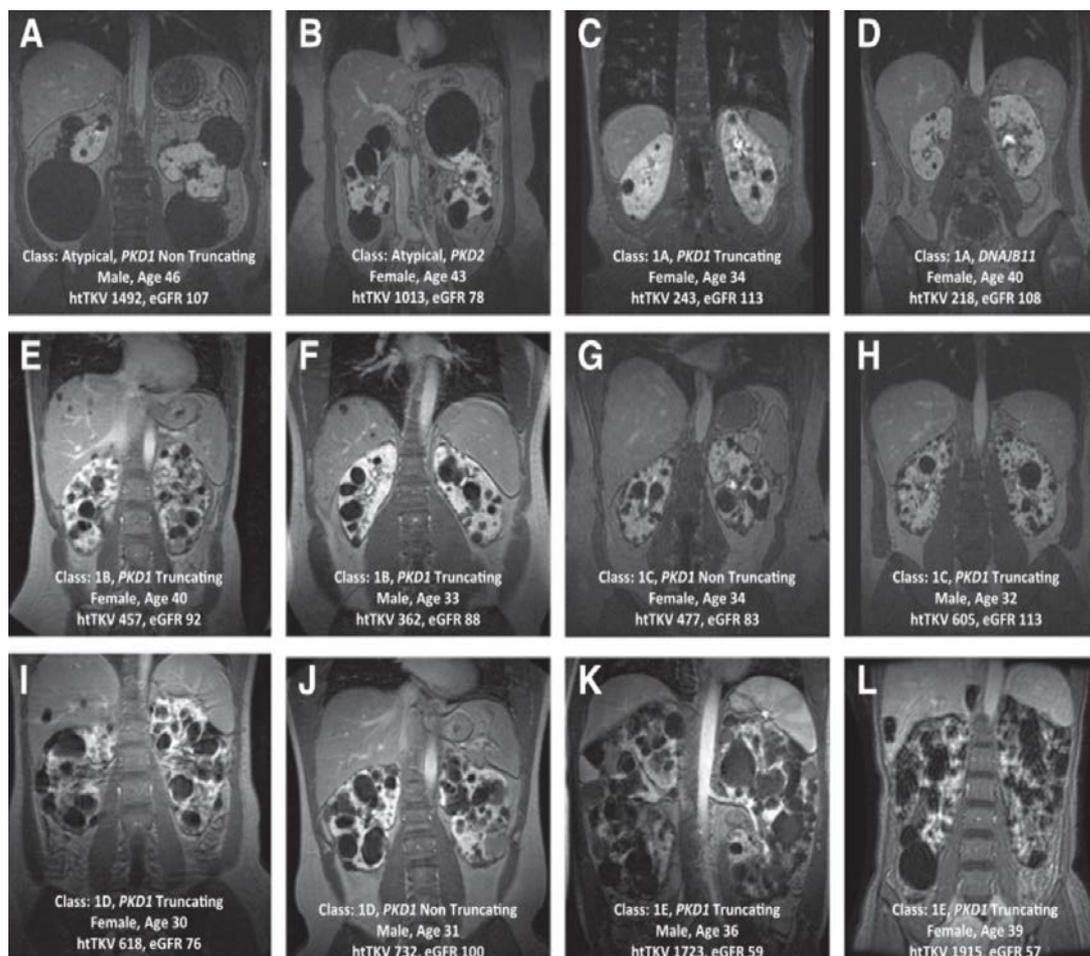


Figura 24. Recopilatorio de imágenes RMN de pacientes con ERPAD. En la imagen se puede apreciar la gran variabilidad de la enfermedad entre 12 individuos, dependiendo del gen afectado. Imagen de Chebib et. al, 2018 (55)

Por la gran ubicuidad de las policistinas, esta enfermedad se define como sistémica, ya que no solo los riñones se ven afectados. La primera manifestación clínica de esta enfermedad suele ser una **hipertensión arterial** aún cuando la función renal se mantiene dentro de los límites de la normalidad. Se ha visto que esta es la primera causa de morbilidad cardiovascular en estos pacientes, siendo la primera complicación en la infancia de la enfermedad, y aumentando su prevalencia conforme avanza la edad del paciente. Se cree que la amplia presencia de alteraciones vasculares se debe a la relación existente entre los bajos niveles de policistina en células endoteliales y células musculares lisas, produciendo alteraciones en las respuestas al estrés por cizallamiento (*laminar shear stress*) (48,58).

Además de la hipertensión arterial, estos pacientes presentan otras manifestaciones clínicas de origen cardiovascular, entre las que se encuentran la hipertrofia ventricular izquierda, dilataciones del tronco aórtico, alteraciones en válvulas cardíacas y aneurismas intracraneales (59). De entre las mencionadas, los **aneurismas intracraneales** (ICA) son las más llamativas, ya que se ha visto que en estos pacientes el

riesgo de padecerlas es hasta 5 veces mayor que en la población general (Figura 25) (52). También se ha constatado como existe más probabilidades de padecer estas aneurismas en familiares de pacientes con ERPAD que hayan sufrido alguna complicación intracraneal. La complicación de mayor gravedad es la ruptura, siendo la edad media aproximada de ruptura los 40 años, existiendo en estas situaciones un 50% de mortalidad. Los factores que incrementan el riesgo de ruptura son el tamaño, la localización posterior, la historia familiar de ruptura de ICA así como antecedentes personales de hemorragia subaracnoidea (45,60).



Figura 25. Reconstrucción de angio-RMN con contraste. La imagen corresponde a un paciente de 45 años afecto de ERPAD con un aneurisma de 2mm (circulo rojo). Imagen adaptada de Wilkinson et. al, 2019 (59)

Los pacientes con ERPAD además de presentar quistes a nivel renal, también es frecuente la **afectación quística hepática o pancreática**. Los quistes hepáticos, al igual que ocurría en la forma recesiva de la enfermedad, derivan del epitelio biliar. La severidad de estos es variable, siendo más frecuente en mujeres. Más del 80% de los pacientes afectados de ERPAD presentan quiste a nivel del hígado a los 30 años de edad. En contadas ocasiones pueden desarrollar una enfermedad poliquística hepática requiriendo intervención quirúrgica para su tratamiento (52).

El **cuadro clínico típico** de esta enfermedad tiene su debut alrededor de los 30 años de vida. En el 75% de los casos se presenta como una hipertensión arterial de difícil control y dolor en el flanco. Muchos pacientes consultan por complicaciones propias de los quistes renales, como puede ser sangrado o infección del tracto urinario. En la exploración física se suele palpar una masa grande con apariencia nodular.

Diagnóstico

Actualmente para poder hacer un diagnóstico de ERPAD, además de tener en cuenta la historia familiar del paciente, es fundamental la realización de pruebas de imagen. La **ecografía** es la técnica de imagen de elección en el diagnóstico de ERPAD, aunque en casos dudosos donde los pacientes son más jóvenes se necesita información más precisa para poder llegar a un diagnóstico, utilizándose entonces la resonancia magnética y el scanner (42,58).

Los pacientes que se encuentran en riesgo de padecer la enfermedad se dividen en grupos de edad, y dependiendo del número de quistes renales se puede confirmar el diagnóstico de la enfermedad (Tabla 1).

Age	Genotype		
	PKD1 mutation	PKD2 mutation	Unknown ADPKD genotype
15–30 years	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 cysts^a • PPV = 100% • SEN = 94.3% 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 cysts^a • PPV = 100% • SEN = 69.5% 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 cysts^a • PPV = 100% • SEN = 81.7%
30–39 years	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 cysts^a • PPV = 100% • SEN = 96.6% 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 cysts^a • PPV=100% • SEN = 94.9% 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 cysts^a • PPV=100% • SEN = 95.5%
40–59 years	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 cysts in each kidney • PPV = 100% • SEN = 92.6% 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 cysts in each kidney • PPV = 100% • SEN = 88.8% 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 cysts in each kidney • PPV = 100% • SEN = 90%

Tabla 1. Criterios ecográficos para el diagnóstico de ERPAD en pacientes en riesgo.
Imagen de Bergman et. al, 2018 (41)

El desarrollo de los quistes en esta enfermedad está muy relacionado con la edad, incluso individuos que carecen de mutaciones propias de la enfermedad poliquística renal pueden desarrollar quistes renales con el paso de los años. Por esta razón, para poder diagnosticar esta enfermedad en pacientes mayores de 60 años es necesaria la presencia de 4 o más quistes en cada riñón (58,61).

En situaciones donde se requiere un diagnóstico más precoz, es posible llevar a cabo un **diagnóstico genético**. Existen diferentes situaciones especiales que son indicación para usar estos test genéticos. Lo más frecuente es que se lleven a cabo en pacientes con historia familiar negativa de ERPAD, bien para poder identificar la mutación *de novo* causante, o en aquellos casos cuyo origen es desconocido.

En los pacientes menores de 18 años que permanecen asintomáticos no se realiza un *screening* de la enfermedad; y tampoco se realiza un *screening* prenatal. Existe mucha controversia a cerca de la **detección precoz de ICAs** en estos pacientes. Son muchos los estudios que han llegado a la conclusión donde el *screening* de ICA es únicamente beneficioso en aquellos pacientes con antecedentes personales o familiares de ruptura de ICAs (Figura 26). La mayoría de los casos asintomáticos estudiados hasta el momento, presentaban aneurismas con un diámetro inferior a 7 milímetros y en localización anterior, lo que no supone mayor riesgo que la población general. Esto hace que el *screening* de ICAs en estos pacientes se resuma a aquellos casos con mayor riesgo de ruptura, y previamente a intervenciones quirúrgicas mayores (60,62).

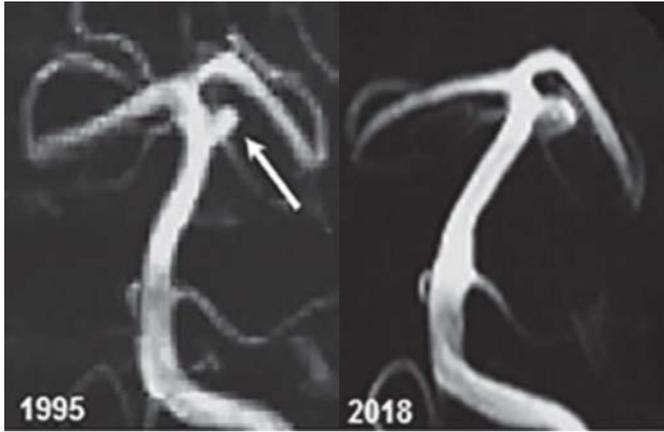


Figura 26. Estabilidad de ICA de pequeño tamaño detectada por screening de paciente asintomático. Mujer de 45 años de edad con historia familiar de hemorragia subaracnoidea. Se le detectó un aneurisma de 4.7mm (<7mm) en la arteria cerebelosa superior izquierda (flecha blanca) en 1995. la imagen de la derecha muestra como tras el paso de 23 años, incrementó su tamaño a 6.2mm, manteniéndose estable. Imagen adaptada de Sanchis et. al, 2019 (61)

Manejo de la enfermedad y pronóstico

Gracias a los ensayos clínicos y estudios que se han hecho sobre esta enfermedad, se ha creado un algoritmo que permite identificar a los pacientes con fallo renal crónico precoz. Para ello se usa el parámetro **htTKV**, que se encarga de relacionar el tamaño renal total con la altura del individuo, y con el filtrado glomerular (54). Las recomendaciones europeas revelan que un rápido descenso de la función renal en pacientes jóvenes, junto con un aumento de htTKV, favorece la identificación de los pacientes con enfermedad renal rápidamente progresiva, facilitando su tratamiento y mejorando su evolución (45,58).

El manejo de las manifestaciones clínicas consiste en prevenir y tratar todas las complicaciones que surjan en el desarrollo de la enfermedad, como las infecciones o los cálculos renales. Actualmente únicamente existe un fármaco aceptado para el tratamiento de ERPAD, el **tolvaptán**. Este es un antagonista de los receptores V2 de la vasopresina (ADH), y actúa disminuyendo los niveles de AMPc en las células quísticas disminuyendo también la secreción de fluidos (55,63). Después de la aprobación en mayo de 2015 de este fármaco por la Agencia de Medicinas Europea (EMA), se publicaron recomendaciones sobre su uso en aquellos pacientes con poliquistosis renal (Figura 27).



Figura 27. Criterios de valoración para iniciar tratamiento con tolvaptán. Es necesario individualizar el tratamiento a cada paciente. (a) Edad>18 años priorizando los menores de 50. (b) ERC estadio 1-3, priorizando pacientes 1-3a. Entre los criterios de rápida progresión se incluye alteraciones analíticas del filtrado glomerular, alteraciones en las pruebas de imagen y mutaciones truncantes en PKD1 junto con síntomas precoces de la enfermedad ya comentados. Imagen de Torra et. al, 2014 (62)

La progresión de la enfermedad hacia un fallo renal terminal, hace que tras la administración de fármacos para llevar a cabo un control sintomático y la hemodiálisis, el tratamiento que consigue mejores resultados en la población sea el **trasplante renal**. Aproximadamente un 25% de los pacientes requieren una nefrectomía radical previa al trasplante para así conseguir más espacio en la cavidad abdominal. Los resultados descritos afirman que al año tras el trasplante, el número de quistes nativos se reduce entre un 30% y un 40% (57,58,63).

Nefronoptisis

La **nefronoptisis** (NP) es la causa genética, con patrón de herencia recesivo, más frecuente de enfermedad renal en etapa terminal en edad pediátrica. Su incidencia en el mundo es de uno por cada 50000 nacidos vivos, siendo su presentación clínica muy variable (64,65).

Esta enfermedad fue descrita por primera vez en el año 1945 como una tubulopatía pierde sal, que tras años de investigación se ha podido llegar a la definición de enfermedad tubulointersticial crónica con presencia quística en los riñones. Se ha visto una gran heterogeneidad entre la expresión genética y fenotípica, encontrándose en continuo estudio los posibles genes causantes de la enfermedad. Gracias a la constante investigación, el estudio génico de la NP ha ayudado a definir otras ciliopatías raras asociadas a esta enfermedad (66,67).

Etiopatogenia

Actualmente se han identificado unos 25 genes causantes de NP. La mayoría de estos, al igual que ocurre en otras ciliopatías, codifica proteínas altamente relacionadas con el cilio primario. Es en la zona de transición del cilio primario donde se encuentran los complejos proteicos alterados por mutaciones en estos genes (68).

El gen que más frecuentemente se ve alterado es el encargado de codificar la nefrocistina-1, el **NPHP1**. A este gen se le atribuyen un 20% de los casos de nefronoptisis, siendo la delección homocigótica la variación génica más prevalente (34,64).

Hasta el momento, los genes de los que existe más información son NPHP1-6 (Tabla 2). De entre todos, cabe destacar el gen NPHP2/INVS, responsable de codificar la **nefrocistina-2/inversina**. Esta proteína desempeña sus funciones en las células renales, encargándose de organizar una correcta polaridad celular. En situaciones donde esta proteína se ve alterada, se produce un defecto en la estructura y organización de las nefronas y túbulos (36,64).

A pesar de todos los avances respecto al origen etiopatogénico de la enfermedad, todavía el 60% de los casos de NP tiene un origen genético incierto. Esto puede deberse al solapamiento genético existente entre esta entidad, y otros síndromes ciliopáticos con menor incidencia poblacional que se comentarán en apartados posteriores (35,64).

Diseases	Mutated Genes	Features
Nephronophthisis	NPHP1, NPHP3, NPHP2 (INVS), NPHP4, NPHP5/IQCB1, NPHP6/CEP290, NPHP7/GLIS2, NPHP8/RPGRIP1L, NPHP9/NEK8, TMEM67/MKS3, TTC21B/BTS11, WDR19, ZNF423, CEP164, ANKS6, CEP83, DCDC2, MAPKBP1	Renal fibrosis and cyst formation

Tabla 2. Genes causantes de NP. Imagen adaptada de Adamiok-Otrowska et. al, 2020 (67)

Manifestaciones clínicas

La nefronoptosis es una enfermedad sistémica, cuyas variaciones fenotípicas incluyen un amplio rango sintomático, desde afectación renal exclusiva a cuadros de difícil diagnóstico por los muchos órganos afectados (64).

Actualmente se han diferenciado tres entidades clínicas básicas donde existe una correlación genotipo-fenotipo clara. Estas se clasifican según la edad de aparición de la insuficiencia renal terminal.

La **NP infantil**, cuya edad de insuficiencia renal terminal aparece cerca del año de edad, está causada en la mayoría de los casos por NPHP2/INVS. Sus manifestaciones clínicas son las propias derivadas del fallo renal, como hipertensión arterial severa, junto con oligohidramnios. Esto provoca que el paciente desarrolle hipoplasia pulmonar, dimorfismos faciales y contracturas de las extremidades. Los riñones se suelen encontrar aumentados de tamaño con formaciones quísticas corticales. A nivel extrarrenal, es frecuente la presencia de fibrosis hepática así como defectos septales cardíacos (35).

Cuando la edad de instauración del fallo renal terminal ronda los 13 años, el cuadro nefrológico se denomina **NP juvenil**, siendo la más prevalente. Este puede estar causado por todos los genes ya comentados, exceptuando el gen causante de la enfermedad infantil. El cuadro se caracteriza por síntomas inespecíficos como polidipsia, poliuria y enuresis derivados de la incapacidad de concentrar la orina. A diferencia del cuadro anterior, los pacientes tienen una presión sanguínea normal, y un tamaño renal disminuido (Figura 28) (69,70).

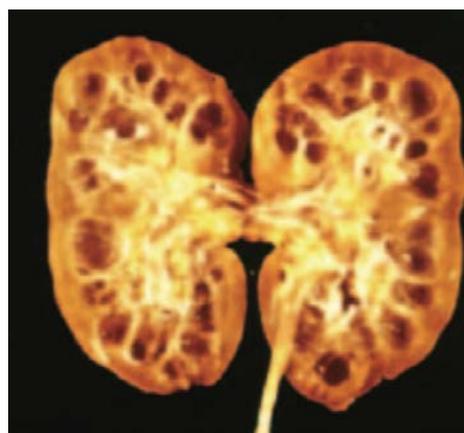


Figura 28. Morfología renal de NP. Imagen macroscópica de un riñón de tamaño normal, con quistes en la unión corticomedular. Imagen adaptada de Hildebrant y Zhou et. al, 2007 (35)

La última entidad clínica bien definida es la NP que afecta a **adolescentes y adultos**. La edad media de instauración de la insuficiencia renal terminal es a los 19 años, y sus manifestaciones clínicas son similares a las ya descritas en el cuadro juvenil (66,69).

Histopatología

El estudio microscópico de esta patología se caracteriza por una **triada típica**: quistes corticomedulares, afectación tubulointersticial y rotura de la membrana basal tubular (Figura 29) (35,71).

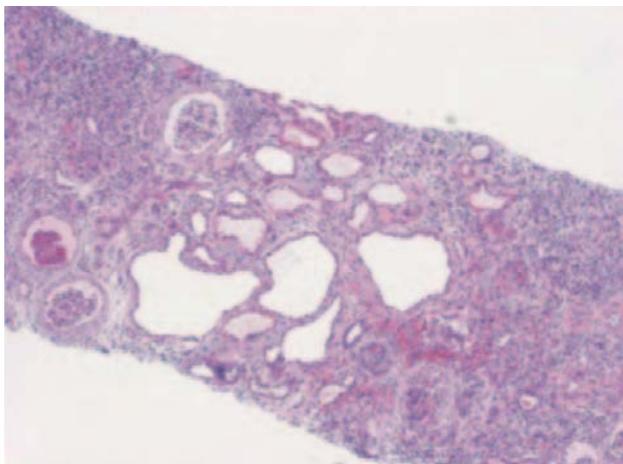


Figura 29. Imagen histológica renal de NP. Se puede apreciar la presencia de fibrosis intersticial y periglomerular. Los espacios blancos representan los quistes corticomedulares. Imagen adaptada de Dirks et. al, 2007 (71)

Diagnóstico

Esta enfermedad supone un reto para los profesionales sanitarios la hora de llegar a un diagnóstico claro. Siguiendo las conclusiones de varios estudios (35,68,71), la NP cuenta con una penetrancia completa, pero su diagnóstico se mantiene complejo. Esto se debe a la presencia de síntomas inespecíficos y solapamiento con otras enfermedades, tanto genotípica como fenotípicamente.

La prueba diagnóstica *gold standard*, al igual que ocurre con otras patologías renales, es la **ecografía**. La imagen se caracteriza por un tamaño renal normal, o disminuido a diferencia del resto de las poliquistosis renales ya comentadas. Resulta muy difícil observar un cambio entre la corteza y la medula renal, y existe un aumento de la ecogenicidad (Figura 30) (32,36).

Figura 30. Imagen ecográfica renal. Se puede observar un riñón hiperecogénico, con pérdida de la diferenciación de la unión corticomedular, y presencia de quistes (puntos negros). Imagen adaptada de Hildebrant y Zhou et. al, 2007 (35)



Dependiendo del gen mutado, la edad de aparición de los quistes es distinta. Por ejemplo, cuando el causante del cuadro es *NPHP1*, el inicio de los quistes tiene lugar en la adolescencia. Sin embargo, cuando los genes afectados son *NPHP3* o *NPHP6*, los quistes suelen aparecer antes de los 7 años de edad (64).

La **biopsia renal** es una técnica cuyo uso levanta cierta controversia. Se cree que esta técnica debería ser empleada en aquellos pacientes en los cuales el resultado histológico

obtenido vaya a ser diferencial respecto a otras enfermedades, lo que no siempre es posible (69).

Al igual que ocurre con múltiples enfermedades de base genética, los avances en la secuenciación genómica han supuesto una revolución, siendo el **diagnóstico molecular** el único disponible para proporcionar al paciente y a su familia un diagnóstico preciso y fiable. Es importante tener en cuenta, que una ausencia de mutación génica en la secuenciación, no permite descartar la presencia de la enfermedad (43,69).

Manejo de la enfermedad y pronóstico

Actualmente, esta patología carece de un tratamiento específico, por lo que el objetivo principal terapéutico consiste en disminuir la progresión de la enfermedad renal hacia la etapa más terminal. Para ello se usan diferentes **medidas de soporte** entre las que se encuentran la reposición hidroelectrolítica, especialmente en periodos de enfermedad. El control de la anemia, la hipertensión y la proteinuria derivados de la afectación renal también es importante en el manejo de la NP. En el caso de los pacientes pediátricos que presenten un severo retraso del crecimiento a consecuencia de la insuficiencia renal crónica, es útil la administración de hormona de crecimiento (67,69,72).

Son varios los estudios que se han hecho para tratar de desarrollar un tratamiento curativo de esta entidad patológica. El **trasplante renal** se ha identificado como terapia curativa de elección, ya que tras el trasplante, la nefronoptosis no recidiva (69,70).

Además de las medidas de soporte comentadas, existen medidas altamente recomendadas en estos pacientes para prevenir posibles complicaciones de la enfermedad. La **vacunación** gripal anual, así como otras vacunas (neumococo y hepatitis B) están indicadas. **Medidas higiénico-dietéticas** con el fin de evitar el sobrepeso, la obesidad y el sedentarismo son fundamentales para prevenir complicaciones de origen cardiovascular (73,74).

OTRAS CILIOPATÍAS

Además de las tres enfermedades ya comentadas, cuya principal afectación es renal, existen muchas más ciliopatías sobre las cuales cada vez se tiene más información útil para su diagnóstico y manejo.

Síndrome de Bardet Biedl

Este síndrome fue por primera vez descrito sobre los años 20, denominándose *Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl*. Con el paso de los años, los diferentes casos de la enfermedad y su correspondiente estudio, han permitido diferenciar entre dos enfermedades distintas, siendo el Síndrome de Bardet-Biedl (SBB) el más prevalente, en el que nos vamos a centrar en este trabajo (75,76).

Tal y como ocurre en la mayoría de las ciliopatías, este síndrome se caracteriza por una seguir un patrón de herencia recesiva, afectando en Europa a 1 de cada 125.000 nacidos vivos. Al igual que pasa con otras enfermedades recesivas, existe una mayor prevalencia

en regiones geográficas dónde la consanguineidad es más frecuente, siendo en este caso la zona de Oriente Medio donde se han constatado más casos de SBB (75,77,78). Hasta el día de hoy, se han descrito 25 genes responsables de la enfermedad, siendo *BBS1* y *BBS10* los más prevalentes. A pesar de los avances en técnicas de diagnóstico genético, aún está por definir la causa del 20% de los casos descritos de SBB (76,79).

Se han descrito varios casos donde esta enfermedad se manifiesta intrafamiliarmente con diferencias significativas entre los individuos afectados. Esto ha hecho plantearse a los profesionales la posibilidad de un patrón de herencia distinto, descubriéndose así la **herencia trialélica**. Esta hace referencia a la presencia de tres mutaciones en dos *loci*, lo que podría explicar la diferencia clínica entre pacientes de una misma familia (80).

Las **manifestaciones clínicas** propias del SBB ayudan al diagnóstico, ya que este se hace según unos criterios clínicos que se han ido modificando con el tiempo, descritos por primera vez en 1999 por Beales (Tabla 3)(80). Para poder diagnosticar el Síndrome de Bardet-Biedl, es necesario que se cumplan 3 estén presentes 3 rasgos mayores de la enfermedad, o bien 4 menores junto con 2 mayores.

Estos rasgo mayores, definitorios de la enfermedad, están presentes en la mayoría de los casos. Las características fundamentales son las alteraciones visuales, las anomalías morfo funcionales renales, la polidactilia y la obesidad (Figura 31).

Además de estos rasgos, son muy comunes las alteraciones morfológicas craneofaciales, enfermedades endocrinas como la Diabetes Mellitus tipo 2, y la anosmia. Esta última manifestación se correlaciona con la función que desempeñan las proteínas que conforman el BBSoma en el cilio primario, explicada más adelante (81).

Feature Type	Diagnostic Features
Major criteria	Renal anomalies Rod-cone dystrophy Polydactyly Obesity Learning disabilities, cognitive impairment Hypogonadism in males
Minor criteria	Speech disorder Ocular defects Brachydactyly, syndactyly Developmental delay Polyuria, polydipsia Ataxia Mild spasticity Diabetes mellitus Dental crowding, hypodontia, small roots, high-arched palate Congenital heart disease Hepatic fibrosis

Tabla 3. Criterios clínicos diagnósticos de SBB. Es necesario cumplir 3 mayores, o 4 menores junto con 2 mayores. Las manifestaciones más prevalentes son las alteraciones renales, la distrofia retiniana, la polidactilia, la obesidad, el hipogonadismo principalmente en varones y el retraso mental. Imagen de Panny et. al, 2017 (76)

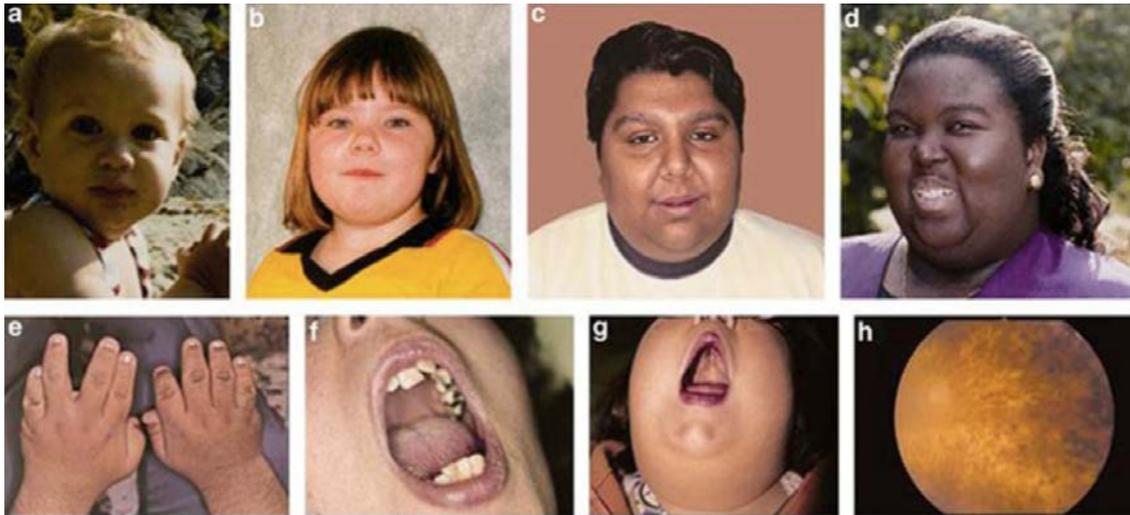


Figura 31. Manifestaciones clínicas y diagnósticas del Síndrome Bardet-Biedl. A-D) Rasgos faciales típicos como hipoplasia malar, retrognatia y puente nasal deprimido entre otras. Estas no siempre están presentes, y pueden ser muy sutiles. E) Braquidactilia. F) Apiñamiento de los dientes. G) Paladar ojival. H) Distrofia retiniana en fondo de ojo. Imagen adaptada de Forsythe et. al, 2018 (75)

La **distrofia retiniana** se manifiesta en los primeros años de vida del paciente como una ceguera de predominio nocturno, que junto con una disminución de la agudeza visual suelen ser las razones que le llevan a la consulta, pero no es a partir de los 5 años de edad cuando los resultados del examen del fondo de ojo son significativos. (75). Es muy frecuente que estos pacientes desarrollen una ceguera completa en la segunda o tercera década de la vida (82). En el caso de la **enfermedad renal**, a diferencia de las enfermedades descritas anteriormente, el SBB no se caracteriza por la presencia exagerada de formaciones quísticas. La hidronefrosis y el reflujo vesicoureteral son más frecuentes que los quistes, aunque la enfermedad renal crónica sigue siendo lo que más preocupa a los expertos. Esto se debe a que, según diversos estudios realizados, cerca de un 31% y 42% de niños y adultos se ven afectados, respectivamente (37,82).

Más del 70% de los pacientes con Síndrome de Bardet-Biedl desarrollan cierta **obesidad central** en el primer año de vida, a pesar de que el peso al nacimiento haya sido normal. El Índice de Masa Corporal (IMC) medio de estos pacientes se sitúa en torno a un 35,7kg/m² (82). Los mecanismos responsables de este aumento de peso son todavía una incógnita, aunque se ha visto una relación clara entre esta enfermedad y la disrupción del eje hipotálamo-leptina-melanocortina (83).

Las malformaciones de las extremidades, como la **polidactilia** suelen ser hallazgos que hacen sospechar la presencia de esta ciliopatía. La existencia de dedos supernumerarios es mucho más frecuente en el lado cubital de la mano, y en el lado peroneo del pie. Es muy habitual la asociación de polidactilia con sindactilia (fusión congénita de dos o más dedos) (Figura 32) (77,84).



Figura 32. Polidactilia en pies y manos. Varón de 15 años de origen pakistaní que acude a consulta por dificultad en la visión durante la noche, obesidad y dificultad para realizar los ejercicios del colegio. En su familia había un caso similar, no diagnosticado. En la imagen (flechas rojas) se ven dedos supernumerarios en los lados cubitales y peroneos de las extremidades. Imagen adaptada de Kumar et. al, 2020 (77)

El Síndrome de Bardet-Biedl es una ciliopatía primaria, pero se han documentado casos con síntomas y signos propios de ciliopatías móviles como las infecciones respiratorias crónicas y los defectos de lateralidad, lo que consolida aún más las teorías que relacionan las funciones entre los diferentes tipos ciliares (82).

Gracias a los avances tecnológicos en lo que respecta a las técnicas de diagnóstico genético, es posible proporcionar un diagnóstico genético más preciso a las familias, siendo las pruebas de genética molecular las únicas disponibles para facilitar esta tarea (75). En lo que respecta al manejo y tratamiento de este síndrome, todavía queda mucho camino por recorrer. El soporte sintomático de la enfermedad y sus complicaciones son, de momento, las únicas medidas existentes de control del SBB (75,79,82)

Síndromes complejos

A medida que avanzan los estudios y mejora el desarrollo de técnicas de diagnóstico, el número de síndromes cuyo origen se encuentra en la alteración del cilio primario ha ido en aumento. En el [Anexo 1](#) se exponen seis ciliopatías de manera resumida, que entre sus manifestaciones clínicas, y las enfermedades previamente explicadas, se pueden observar ciertas similitudes.

Debido al desconocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de muchas de estas enfermedades, el manejo y tratamiento de las ciliopatías expuestas siguen siendo a día de hoy un reto para los profesionales (85).

COVID-19 Y DISFUNCIÓN CILIAR

La situación global que estamos viviendo en este momento está siendo marcada por la COVID-19, una enfermedad de origen infeccioso vírico que se detectó por primera vez en China, en la ciudad de Wuhan, en Diciembre del año 2019. El agente causal es el SARS-CoV-2, un virus perteneciente a la familia *coronaviridae*, con un genoma RNA de monocatenario (86).

En las últimas décadas, la aparición de enfermedades humanas de origen infeccioso, principalmente vírico, se encuentra en aumento. En los años 2002 y 2012, dos virus respiratorios de la misma familia que el SARS-CoV-2, tuvieron especial importancia en el desarrollo de dos enfermedades que confluían en un fallo respiratorio agudo y síndrome de distress respiratorio en los pacientes adultos (86).

La **COVID-19** es una enfermedad que también causa defectos respiratorios, pero estas no son sus únicas manifestaciones. El cuadro clínico se suele caracterizar por tos seca, fiebre y fatiga. Se han descrito también manifestaciones gastrointestinales como la diarrea, muy frecuente en pacientes que sufren un cuadro más leve (87). Los síntomas sensoriales como la anosmia y ageusia han sido descritos hasta en el 60% de los pacientes, manifestándose de manera simultánea en la mayoría de los casos (Figura 33) (88,89).

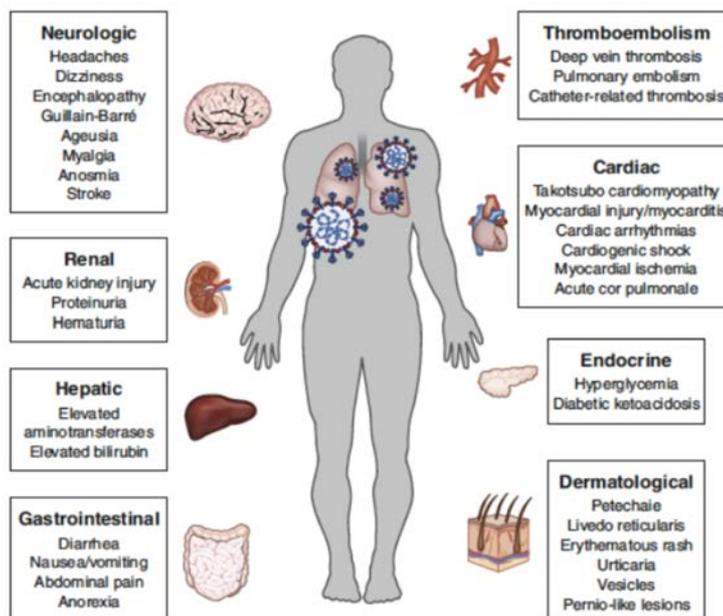


Figura 33. Ilustración resumen de las manifestaciones extrapulmonares de la COVID19. Imagen adaptada de Gupta et. al, 2020 (87)

Respecto a estos síntomas sensoriales de la enfermedad, se ha despertado cierta controversia, ya que no fue hasta abril de 2020, tras la realización de numerosos estudios que se consideró la **anosmia** como un síntoma propio de la enfermedad (86). Son muchas las teorías que tratan de explicar los mecanismos responsables de la pérdida de olfato en los pacientes con COVID-19 (88).

Al igual que ocurre en muchos otros órganos sensoriales, el cilio primario del epitelio olfatorio contiene los receptores necesarios para llevar a cabo la transducción de señales olfatorias, y así hacer llegar la información correspondiente a la corteza cerebral (Figura 34). En el caso de que se produzca una infección por este virus, el epitelio olfatorio sufre una inflamación que termina dañando y alterando la estructura del cilio sensorial, lo que conlleva a un defecto en la percepción de los estímulos olfatorios. Esta teoría se ve respaldada tanto por la expresión fenotípica de la anosmia en ciliopatías como el síndrome de Bardet-Biedl ya comentado, como por diferentes estudios realizados de la actuación de virus sobre el epitelio olfatorio (86).

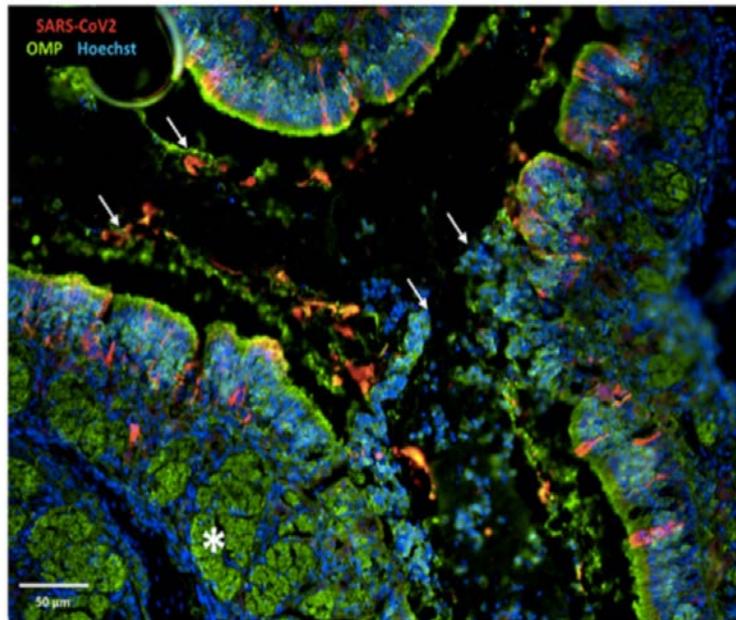


Figura 34. Localización de SARS-Cov2 en la cavidad nasal. Muestra con doble tinción de mucosa olfatoria contra SARS-Cov2 y marcador de neuronas sensoriales olfatorias. El epitelio olfatorio se encuentra desorganizado, pero los haces de axones de las neuronas sensoriales olfatorias se encuentran bien conservadas (asterisco blanco). La luz de la cavidad nasal contiene agregados celulares por la tinción Hoechst nuclear, y la presencia de antígenos del virus y neuronas olfatorias. Imagen de Bryche et. al, 2020 (88)

La mayoría de las enfermedades estudiadas, como el asma que afecta aproximadamente al 5% de la población mundial, son muy prevalentes (90). A raíz de esto, son varios los científicos que han empezado a revisar otras patologías que afectan a colectivos más reducidos, que pueden ser más susceptibles a esta infección debido a sus manifestaciones clínicas y a su base etiopatogénica.

Disquinesia ciliar primaria (PCD)

La disquinesia ciliar primaria es una enfermedad que se agrupa dentro de las ciliopatías motoras. Tal y como se ha descrito al inicio de este documento, los cilios motores difieren de los cilios primarios en su estructura, estando esta formada por el patrón microtubular de 9+2. Las proteínas motoras asociadas, dineínas y kinesinas, son

esenciales para el correcto movimiento del cilio en el desempeño de sus funciones (Figura 35) (91,92).

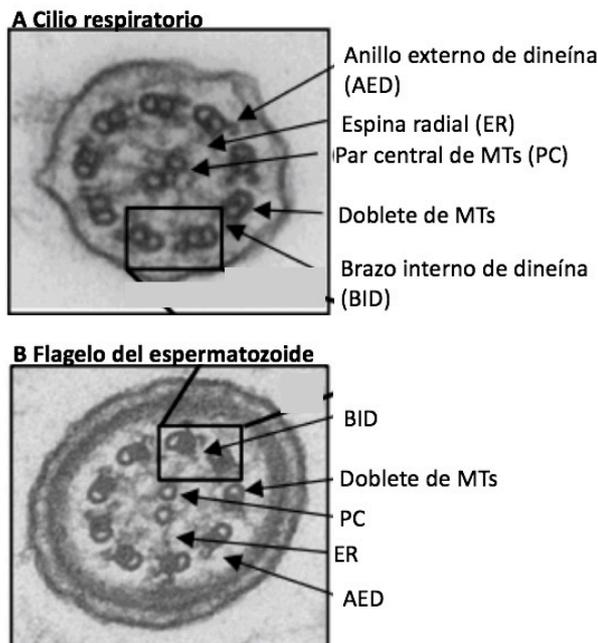


Figura 35. Estructura del axonema de cilios móviles en microscopio electrónico. A) Cilios del epitelio respiratorio B) Flagelo de espermatozoide. El doblete de microtúbulos laterales está unido al par central por RS. Los brazos externos de dineína favorecen el movimiento de la estructura. Imagen adaptada de *Sironen et. al, 2020 (92)*

La **PCD** se considera una enfermedad rara con una incidencia de 1 de cada 20000 nacidos vivos, y es muy heterogénea. Al igual que pasaba con las ciliopatías primarias, la presencia diseminada del cilio por todo el organismo, hace que la afectación orgánica sea múltiple de manera simultánea (91,93). Esta enfermedad genética sigue una herencia mendeliana autosómica recesiva, aunque recientemente se han documentado casos de pacientes con ceguera ligada al cromosoma X relacionados con mutaciones en un gen determinado, *RPGR*, que tienen infecciones respiratorias muy recurrentes. Esto ha demostrado el posible solapamiento funcional de los cilios móviles con los cilios primarios (91,93).

Su patogenia se basa en la alteración de la biogénesis ciliar, provocando defectos en su ultraestructura y función. Esto principalmente altera el **aclaramiento mucociliar**, ya que la presencia de cilios móviles en el epitelio respiratorio es muy significativa. Estos también se encuentran en los senos paranasales, en el oído medio y en el tracto reproductivo. Avances en el estudio genético de esta enfermedad han sido determinantes en la identificación de más de 40 genes asociados a la PCD, mostrando también correlaciones, entre defecto estructural y genotipo, muy consistentes (92).

Recientemente se han descrito dos genes, *CCD39* y *CCD40*, que se han asociado a un patrón estructural ciliar que no se había reconocido antes. Este patrón se caracteriza por la ausencia de los brazos internos de dineína y por alteraciones en la organización de los microtúbulos (93,94). Todos estos estudios sugieren que alrededor de un 70% de los pacientes con disquinesia ciliar primaria cuentan con al menos un defecto ultraestructural reconocible (94).

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son muy variadas y se suelen iniciar en los primeros años de vida. La mayoría de los pacientes presentan **afecciones**

pulmonares, bronquitis crónica, episodios de otitis media muy recurrentes que suelen ser resistentes a antibioterapia (Figura 36) (94,95).

Las manifestaciones también pueden ser extrapulmonares. El cilio nodal, debido a sus características estructurales propias, también se encuentra afectado en esta enfermedad, dando lugar a defectos de lateralidad. Estas alteraciones de orientación de órganos están presentes en más del 50% de los pacientes, y un hallazgo precoz de **heterotaxia** puede facilitar el diagnóstico de la ciliopatía.



Figura 36. TAC de alta resolución axial. *Paciente brasileño de 30 años con PCD y enfermedad pulmonar avanzada. Afectación de bases pulmonares, con engrosamiento de paredes bronquiales, signo de anillo en sello y áreas de consolidación. Imagen de Olm et. al, 2015 (95)*

Los cilios móviles desempeñan un papel fundamental en el movimiento de fluidos, muy importante en la reproducción. Las mujeres con PCD tienen alterada la función del epitelio ciliar de las trompas de Falopio, lo que puede dar lugar a problemas en la fecundación o embarazos ectópicos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes varones con PCD son infértiles por reducción en la movilidad de los espermatozoides (96). Esta **infertilidad masculina** se ha ido estudiando, demostrándose en varios estudios cómo no todas las mutaciones de la PCD causan esta infertilidad. Como consecuencia, a la hora del diagnóstico de la enfermedad es fundamental realizar un estudio genético para poder proporcionar ayuda e información al paciente y su familia de cara al futuro deseo reproductivo (92).

Existen numerosas enfermedades y fenotipos que pueden coexistir con esta ciliopatía, siendo muy frecuentes las enfermedades cardíacas congénitas, la retinitis pigmentosa, el *pectum excavatum* y la escoliosis. Estas dos últimas entidades la presentan hasta el 10% de los casos, pero no existe una causa que explique esta relación.

En el periodo neonatal, los paciente que sufren esta enfermedad suelen presentar sinusitis crónica y tos con expectoración, que comienzan relativamente tras el nacimiento. Más del 80% de los neonatos a término con PCD presentan **distress respiratorio** con taquipnea, trabajo respiratorio marcado y requieren administración de oxígeno. Este distress tiene ciertas características que lo diferencian de la taquipnea transitoria del recién nacido, ya que el inicio ocurre sobre las 12 horas de vida, requiere terapia de oxígeno por más tiempo y existe una mayor incidencia tras el episodio de atelectasias y de colapso lobar (96,97).

Órgano	Manifestación clínica
Prenatal	Detección por ecografía de <i>situs inversus totalis</i> (25% tienen DCP) o heteroataxia (prevalencia de DCP desconocida). El 40-50% de las DCP presentan <i>situs inversus totalis</i> Ventriculomegalia cerebral fetal leve
Neonatal	> 75% presentan distrés respiratorio precisando O ₂ Rinorrea continua desde primer día de vida <i>Situs inversus</i> u otras formas de heteroataxia Hidrocefalia, en algunos individuos con DCP (reflejan disfunción de los cilios del epéndimo)
Infancia	Tos, productiva o húmeda, crónica, asociada, o no, a atelectasias o neumonías recurrentes Asma atípico, que no responde al tratamiento, especialmente si cursa con tos húmeda Bronquiectasias idiopáticas Rinitis diaria persistente. Pólipos nasales (raros a esta edad) Sinusitis crónica en niños mayores Otitis media secretora Pérdida de audición
Adolescencia y edad adulta	Como en la infancia Bronquiectasias más evidentes en el adulto Expectoración mucopurulenta crónica Dedos en palillo de tambor, en ocasiones Patrón espirométrico progresivo, obstructivo o mixto Poliposis nasal y halitosis Infertilidad en varones (=50%) debida a la inmovilidad de los espermatozoides Embarazo ectópico y subfertilidad en mujeres

Tabla 4. Manifestaciones clínicas según edad en PCD. Imagen de *Escribano et. al, 2013 (97)*

Estos pacientes también son más propensos a las **infecciones respiratorias**, siendo los patógenos principales *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus Aureus* y *Streptococcus pneumoniae* (96). Debido a esta mayor predisposición a las infecciones bacterianas que la población general por una alteración en el aclaramiento mucociliar, se ha planteado cómo la infección por el virus SARS-CoV-2 puede afectar a estos pacientes.

Uno de los estudios pioneros que trata de encontrar una posible relación entre esta enfermedad y la COVID19, llevado a cabo por las investigadoras Eva SL. Pedersen y Claudia E. Kuehni con las que contacté por correo electrónico y de las que recibí sus estudios preliminares, se basa en la respuesta a cuestionarios online por parte de pacientes con PCD y sus familiares. Esta cohorte observacional publicada a finales del año 2020, cuyos resultados definitivos se esperan para el año 2022, siguió durante un periodo de ocho meses a 556 pacientes. Los criterios de inclusión del estudio se centraron en el diagnóstico o sospecha de la enfermedad (98).

El **diagnóstico** de la PCD es complejo, con un retraso aproximado de 5 años en Europa y EEUU (96). Esto ocurre entre otras razones por la existencia de otras patologías que

pueden dar lugar una clínica similar como puede ser la Fibrosis quística. Una vez se descarta esta entidad y se sospecha de PCD, se llevan a cabo numerosos test para confirmar el diagnóstico (92,93). La mayoría de los pacientes presentan niveles de óxido nítrico nasal disminuido, aunque a todos los pacientes se les hace un frotis para observar el epitelio nasal así como estudios de inmunofluorescencia para localizar la presencia de posibles proteínas aberrantes (93). Una historia clínica detallada, profundizando en los antecedentes personales y familiares del paciente sigue siendo fundamental para la diagnosis (91,96).

Pedersen y colaboradores agruparon a los pacientes que cumplían los criterios en tres grupos de edad, diferenciando entre los menores de 14 años, los adolescentes y los adultos. Se preguntaron si estos pacientes tendrían una mayor incidencia de infección por SARS-CoV-2 o si, en el caso de contraer la enfermedad, el desenlace sería más desfavorable que en la población general (98).

	Total N=578 n (%)	Children (0-19 years) N=219 n (%)	Adults (≥20 years) N=359 n (%)
Male	221 (39)	113 (52)	110 (31)
Female	352 (61)	106 (48)	247 (69)
Tested for SARS-CoV-2			
never	319 (55)	123 (53)	196 (55)
once	146 (25)	61 (28)	85 (24)
twice or more	113 (20)	35 (16)	78 (22)
Confirmed SARS-CoV-2 infections (positive PCR or antibody test at any time during study period, N (%), 95% CI)	12 (2.1, 1.1-3.6)	4 (1.8, 0.5-4.6)	8 (2.2, 1.0-4.3)
No symptoms	2 (17)	2	0
Mild symptoms, not hospitalised ^a	8 (67)	1	7
Moderate symptoms, not hospitalised ^b	1 (8)	1	0
Severe symptoms, hospitalised ^c	1 (8)	0	1
Very severe symptoms (ICU care, intubation or death)	0	0	0

Tabla 5. Relación entre PCD e infección por SARS-CoV-2. Este estudio longitudinal internacional de casi 600 personas con PCD descubrió que solo el 2,1% de la población del estudio había tenido una infección por SARS-CoV-2 confirmada por una prueba específica. Tabla modificada de Pedersen et. al, 2020 (99)

Estas hipótesis iniciales fueron rebatidas al final del estudio, ya que los resultados concluyeron que la tasa de infección de la muestra no difería de la población general, y los casos infectados no manifestaban cuadros de mayor severidad (99).

CONCLUSIONES

El estudio de la estructura del cilio primario y de los genes encargados de codificar las proteínas que participan en su estabilidad y correcto funcionamiento, ha permitido conocer la base etiopatogénica de muchas enfermedades, en su mayoría autosómicas recesivas, que hasta el momento se consideraba desconocida.

En los últimos años se ha modificado la manera en la que se clasifican estas ciliopatías debido al increíble avance de las técnicas de secuenciación genética y diagnóstico molecular. Así es, que con el paso del tiempo, ya no se siguen únicamente criterios clínicos en el diagnóstico de las enfermedades, sino que se tienen en cuenta los genes mutados responsables de cada cuadro. Eso hace que el estudio de cada enfermedad rara sea más completo al tener en cuenta tanto la expresión fenotípica como genotípica.

En la actualidad, los avances más prometedores se dirigen al estudio de estrategias terapéuticas para el tratamiento de la disfunción ciliar; lo cual permitiría un salto de calidad en el manejo de la enfermedad. Por ello, son muchos los ensayos que se están llevando a cabo con el fin de dar con fármacos concretos cuya diana de actuación sea el cilio primario, para poder frenar, modificar o atenuar las manifestaciones producidas por defectos en el mismo.

Para concluir, el conjunto de conocimientos que engloba tanto al cilio primario como a sus diferentes vías de señalización se encuentra en constante renovación e innovación, suponiendo un campo de estudio del que todavía queda mucho por entender.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias a Ana, tutora de este trabajo, que me ha aconsejado en este último tramo de la carrera. Gracias por tu ayuda, paciencia y dedicación.

Agradecer a mis padres, Carmen y Chema, y a Mini, por ayudarme a conseguir este sueño y apoyarme a través del teléfono estos seis años fuera de casa. A Lala, me hubiese encantado que estuvieses aquí, ya tienes dos nietas médicas. Gracias a Senén, por ser mi modelo a seguir estando a más de mil kilómetros de distancia.

Espero que estéis orgullosos de mi.

A todos los compañeros y amigos que me llevo de Santander, pero sobre todo a la familia que he formado aquí: Xabi, Rawel, Celia, el Hood, Leti y Marina, gracias por todos los momentos vividos.

Por último, me gustaría dar las gracias a Ana e Inés, porque mis éxitos son tan míos como vuestros. Gracias por acompañarme desde el minuto uno, y por formar un hogar conmigo.

Que suene la Despedida una última vez.

Gracias

Marina.

Santander, 26 de mayo de 2021

GLOSARIO

ADH: Vasopresina

COP: Coatómero

CP110: Proteína centrosomal de 110kDa

Dhh: Ligando Desert

DVL: Proteína *dishevelled*

ERPAD: Enfermedad renal poliquística autosómica dominante

ERPAR: Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva

FHC: Fibrosis hepática congénita

HEF1: Potenciador humano de filamentación (*human enhancer of filamentation*)

ICA: Aneurisma intracraneal

IFT: Sistema de transporte intraflagelar

Ihh: Ligando Indian

LRP5/6: Proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad

MCP-1: Proteína quimiotática de monocitos 1

MTOC: Centro organizador de microtúbulos

NAFLD: Enfermedad de hígado grado no alcohólico

NGS: Secuenciación de nueva generación

NP: Nefronoptosis

OFD-1: Síndrome orofaciocdigital tipo 1

PC1: Policistina 1

PC2: Policistina 2

PCD: Disquinesia ciliar primaria

PCP: Polaridad celular planar

SBB: Síndrome de Bardet-Biedl

Shh: Ligando Sonic

SJB: Síndrome de Joubert

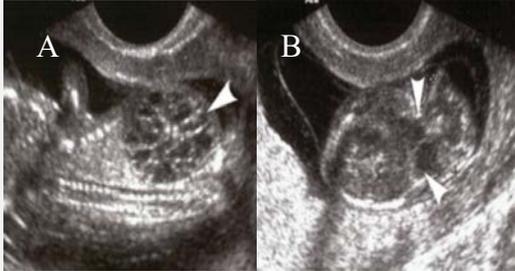
SMK: Síndrome de Meckel-Gruber

VC: Vesícula ciliar

Anexo 1

Enfermedad	Epidemiología	Genética	Breve descripción clínica	Imagen diagnóstica	Referencias
Síndrome de Joubert (SJB)	1 : 80000	AR 35 genes (NPHP1, TMEM67,AHI1 entre otros) OFD1 patrón ligado a X	Tres criterios diagnósticos clínicos: <ul style="list-style-type: none"> - Hipoplasia del vermis cerebeloso (<i>Signo molar</i>), importante en el pronóstico. - Hipotonía al nacimiento que evoluciona a ataxia en el niño. - Retraso en el desarrollo/disminución de la capacidad intelectual. <p><u>Otros rasgos</u> prevalentes: apraxia oculomotora, nistagmo. Amplio rango de defectos neurocognitivos.</p> <p>También manifestaciones extra neurológicas: riñón poliquistico, afectación hepática.</p>		Grochowsy et. al, 2019 (37) Parisi et. al, 2019 (100) Parisi et. al, 2017 (101) Bachman-Gagescu et. al, 2020 (85) Guo et. al, 2019 (102)
Síndrome de Senior Loken	1 : 1000000 Existen unos 150 casos en el mundo	AR Casos descritos: deleción de NPHP1, NHP3, NHP6/CEP290 entre otros.	Asociación de Nefronoptisis juvenil y degeneración retiniana , lo que progresa a una ceguera completa y a una insuficiencia renal crónica terminal. <u>Otras</u> manifestaciones de la enfermedad incluyen obesidad, disfunción hepática, quistes y retraso en el neurodesarrollo.		Kaur et. al, 2016 (103) Ning et. al, 2020 (104) Khairil-Ridzwan et. al, 2019 (105) Katagiri et. Al, 2018 (106) Cella et. Al, 2010 (107)

Síndrome de Meckel-Gruber (SMK)

<p>1: 135000</p> <p>Poblaciones concretas (regiones de la India 1:1300)</p>	<p>AR, letal intraútero</p> <p>14 genes: -<i>MKS1</i> (7% de casos) -<i>TMEM67</i> (más frec., 16%)</p>	<p>Triada clínica característica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Encefalocele occipital - Riñón poliquistico que protruye el abdomen - Polidactilia postaxial <p>Puede existir FHC, alteraciones óseas y musculares.</p>		<p><i>Hartill et. al, 2017</i> (108)</p> <p><i>Roy et. al, 2013</i> (109)</p> <p><i>Barisic et. al, 2015</i> (110)</p> <p><i>Leneuve-Dorilas et.al, 2020</i> (111)</p>
---	---	--	---	--

ECO prenatal de feto con SMK.
 A) Flecha indica riñón poliquistico.
 B) Encefalocele (flechas). Imagen adaptada de *Hartill et. al, 2017* (108)

Síndrome de Älstrom

<p>1-9 : 1000000</p> <p>Hay descritos 900 casos</p> <p>Expectativa de vida: 50 años</p>	<p>AR</p> <p>Diferentes variantes del gen <i>ALMS1</i></p>	<p>La mayoría pacientes cuentan con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Distrofia retiniana</u>, cuya primera manifestación es un nistagmo. - Obesidad central. - Hipoacusia neurosensorial bilateral progresiva, presente en >70% de los casos. - Cardiomiopatía de inicio precoz en el niño, o cardiopatía restrictiva en el adulto <p>Estas manifestaciones se suelen acompañar de DM2, enfermedad renal crónica y NAFDL (hígado graso no alcohólico).</p>		<p><i>Paisey et. al, 2019</i> (112)</p> <p><i>Álvarez-Satta et. al, 2015</i> (113)</p> <p><i>Dotan et. al, 2017</i> (114)</p> <p><i>Corbetti et. al, 2013</i> (115)</p>
---	--	---	--	---

RMN cardíaca con contraste. Flechas: engrosamiento de tabique septal y pared ventricular lateral. Esto sugiere una fibrosis difusa y severa. Imagen de *Corbetti et. al, 2013* (115)

Síndrome Orofaciodigital tipo 1 (OFD-1)

1:50000

Letal en varones

Dominante Ligado a X

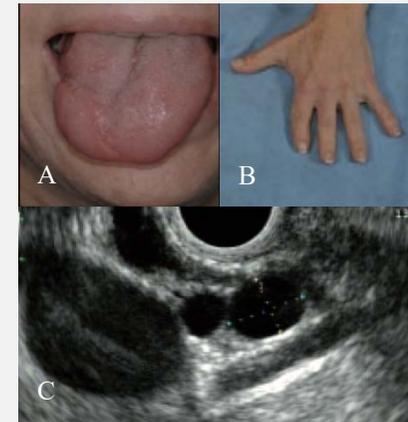
Gen *OFD1* (relacionado con otras ciliopatías)

Los pacientes presentan **alteraciones faciales** que pueden expresarse sutilmente: hipertelorismo, asimetría facial, hipoplasia de aletas nasales, entre otras.

Disminución de capacidad intelectual en 50% de los casos.

Fibrosis hepática, pancreática y presencia de quistes **renales** derivados del glomérulo.

Lesiones dermatológicas: quistes miliares e hipotricosis muy frecuentes al diagnóstico.



Fenotipo OFD-1. A-B) Lengua fisurada y braquidactilia C) Ecografía endoscópica que muestra quistes pancreáticos. Imagen adaptada de Grochowsy et. al, 2019 (37)

Hannah et. al, 2019 (116)
Bruel et. al, 2017 (117)
Boldrini et. al, 2014 (118)
Alkattan et. al, 2015 (119)

Síndrome de COACH

< 1 : 1000000

AR

Causado por genes participes en SJ y SMK

TMEM67 origen de la mayoría de los casos descritos

El acrónimo **COACH** significa:

- Hipoplasia de vermis del cerebelo
- Oligofrenia
- Ataxia
- Colobomas
- Fibrosis hepática

Estas manifestaciones se añaden a las ya explicadas a cerca del Síndrome de Joubert.



Coloboma en ojo izquierdo. La localización inferonasal de la lesión corresponde con la posición de la fisura óptica. Imagen de George et. al, 2020 (121)

Parisi et. al, 2019 (100)
George et. al, 2020 (120)
Doherty et. al, 2010 (121)

BIBLIOGRAFÍA

1. Satir P. CILIA: before and after. Cilia [Internet]. 2017;6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5343305/>
2. Satir P, Christensen ST. Structure and function of mammalian cilia. *Histochem Cell Biol*. 2008;129(6):687-93.
3. Kierszenbaum AL. Epitelio. En: *Histología y Biología Celular Introducción a la Anatomía patológica*. 5 Edición. ELSEVIER; 2020. p. 2-50.
4. Mirvis M, Stearns T, James Nelson W. Cilium structure, assembly, and disassembly regulated by the cytoskeleton. *Biochem J*. 2018;475(14):2329-53.
5. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Signaling Pathways That Depend on Regulated Proteolysis. *Mol Biol Cell 4th Ed* [Internet]. 2002; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26918/>
6. Bernabé-Rubio M, Alonso MA. Routes and machinery of primary cilium biogenesis. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2017;74(22):4077-95.
7. Lee KH. Involvement of Wnt signaling in primary cilia assembly and disassembly. *FEBS J*. 2020;287(23):5027-38.
8. M. Cooper G. La célula. 7ª. MARBAN; 2017;(12):530-663.
9. Bujakowska KM, Liu Q, Pierce EA. Photoreceptor Cilia and Retinal Ciliopathies. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2017 ;9(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5629997/>
10. Takiar V, Caplan MJ. Polycystic Kidney Disease: Pathogenesis and Potential Therapies. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(10):1337-43.
11. Irigoín F, Badano JL. Keeping the Balance Between Proliferation and Differentiation: The Primary Cilium. *Curr Genomics*. 2011;12(4):285-97.
12. 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.
13. Yang H, Huang K. Dissecting the Vesicular Trafficking Function of IFT Subunits. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2020;7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2019.00352/full>
14. Intraflagellar transport trains and motors_ Insights from structure | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1084952119301533?token=0DAA42EB34239182C1D30A97C88A9E9AD588BC8AF8CE42A9FC4BD2FF01D99142929A0C7BBBBE4889359C3D38B00DB4EF>

15. Scheidel N, Blacque OE. Intraflagellar Transport Complex A Genes Differentially Regulate Cilium Formation and Transition Zone Gating. *Curr Biol*. 2018;28(20):3279-3287.e2.
16. Wingfield JL, Lechtreck K-F, Lorentzen E. Trafficking of ciliary membrane proteins by the intraflagellar transport/BBSome machinery. *Essays Biochem*. 2018;62(6):753-63.
17. Yuan X, Yang S. Primary Cilia and Intraflagellar Transport Proteins in Bone and Cartilage. *J Dent Res*. 2016;95(12):1341-9.
18. Hilgendorf KI, Johnson CT, Jackson PK. The primary cilium as a cellular receiver: organizing ciliary GPCR signaling. *Curr Opin Cell Biol*. 2016;39:84-92.
19. Wu F, Zhang Y, Sun B, McMahon AP, Wang Y. Hedgehog Signaling: From Basic Biology to Cancer Therapy. *Cell Chem Biol*. 2017;24(3):252-80.
20. Ma Z, Qin M, Liang H, Chen R, Cai S, Huang Z, et al. Primary cilia-dependent signaling is involved in regulating mesenchymal stem cell proliferation and pluripotency maintenance. *J Mol Histol*. 2020;51(3):241-50.
21. Goetz SC, Ocbina PJR, Anderson KV. The Primary Cilium as a Hedgehog Signal Transduction Machine. *Methods Cell Biol*. 2009;94:199-222.
22. Kong JH, Siebold C, Rohatgi R. Biochemical mechanisms of vertebrate hedgehog signaling. *Dev Camb Engl [Internet]*. 2019;146(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6550017/>
23. Garcia-Gonzalo FR, Phua SC, Roberson EC, Garcia G, Abedin M, Schurmans S, et al. Phosphoinositides Regulate Ciliary Protein Trafficking to Modulate Hedgehog Signaling. *Dev Cell*. 2015;34(4):400-9.
24. Wang Y, Zhou CJ, Liu Y. Wnt Signaling in Kidney Development and Disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018;153:181-207.
25. Fabbri L, Bost F, Mazure NM. Primary Cilium in Cancer Hallmarks. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2019;20(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6471594/>
26. Smith CEL, Lake AVR, Johnson CA. Primary Cilia, Ciliogenesis and the Actin Cytoskeleton: A Little Less Resorption, A Little More Actin Please. *Front Cell Dev Biol [Internet]*. 2020 ;8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7773788/>
27. Chen HY, Kelley RA, Li T, Swaroop A. Primary cilia biogenesis and associated retinal ciliopathies. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;110:70-88.
28. Avasthi P, Maser RL, Tran PV. Chapter 11. Primary Cilia in Cystic Kidney Disease. *En: Kidney development and disease*. Springer; 2018. p. 281-321.

29. Xie S, Farmer T, Naslavsky N, Caplan S. MICAL-L1 coordinates ciliogenesis by recruiting EHD1 to the primary cilium. *J Cell Sci* [Internet]. 2019;132(22). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6899013/>
30. Gerdes JM, Davis EE, Katsanis N. The Vertebrate Primary Cilium in Development, Homeostasis, and Disease. *Cell*. 2009;137(1):32-45.
31. Ferkol TW, Leigh MW. Ciliopathies: the central role of cilia in a spectrum of pediatric disorders. *J Pediatr*. 2012;160(3):366-71.
32. Hua K, Ferland RJ. Primary cilia reconsidered in the context of ciliopathies: Extraciliary and ciliary functions of cilia proteins converge on a polarity theme? *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol*. 2018;40(8):e1700132.
33. Shaheen R, Szymanska K, Basu B, Patel N, Ewida N, Faqeih E, et al. Characterizing the morbid genome of ciliopathies. *Genome Biol* [Internet]. 2016 ;17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5126998/>
34. Lambacher NJ, Bruel A-L, van Dam TJP, Szymańska 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.
35. Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-Associated Ciliopathies. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1855-71.
36. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1533-43.
37. Grochowsky A, Gunay-Aygun M. Clinical characteristics of individual organ system disease in non-motile ciliopathies. *Transl Sci Rare Dis*. 4(1-2):1-23.
38. Carmenate ZR, Zubia DF. La disfunción del cilio primario y su relación con las ciliopatías. *Bases moleculares y celulares*. 2017;12(1):9.
39. McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. Ciliopathies and the Kidney: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(3):410-9.
40. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol CB*. 2017;27(21):R1147-51.
41. Song CJ, Zimmerman KA, Henke SJ, Yoder BK. Inflammation and Fibrosis in Polycystic Kidney Disease. *Results Probl Cell Differ*. 2017;60:323-44.
42. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4(1):50.
43. Santoni M, Piva F, Cimadamore A, Giulietti M, Battelli N, Montironi R, et al. Exploring the Spectrum of Kidney Ciliopathies. *Diagnostics* [Internet]. 2020;10(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7766105/>

44. Haumann S, Müller R-U, Liebau MC. Metabolic Changes in Polycystic Kidney Disease as a Potential Target for Systemic Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(17). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7503958/>
45. Bergmann C. Early and Severe Polycystic Kidney Disease and Related Ciliopathies: An Emerging Field of Interest. *Nephron*. 2019;141(1):50-60.
46. Jung J, Seo GH, Kim Y-M, Han YM, Park JK, Kim G-H, et al. Fatal outcome of autosomal recessive polycystic kidney disease in neonates with recessive PKHD1 mutations. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020;99(19). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7440252/>
47. Meral Gunay-Aygun, W. A Gahl et al. Congenital Hepatic Fibrosis Overview. 2014:22.
48. Mateescu T, Gheonea M, Enculescu AC, Nechita F, Pirici D, Rogoveanu I. Polycystic kidney disease in neonates and infants. Clinical diagnosis and histopathological correlation. 2019:12.
49. Hung P-H, Lin C-H, Hung K-Y, Muo C-H, Chung M-C, Chang C-H, et al. Clinical burden of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Aging*. 2020;12(4):3899-910.
50. Walker RV, Keynton JL, Grimes DT, Sreekumar V, Williams DJ, Esapa C, et al. Ciliary exclusion of Polycystin-2 promotes kidney cystogenesis in an autosomal dominant polycystic kidney disease model. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731238/>
51. Parnell SC, Magenheimer BS, Maser RL, Pavlov TS, Havens MA, Hastings ML, et al. A mutation affecting polycystin-1 mediated heterotrimeric G-protein signaling causes PKD. *Hum Mol Genet*. 2018;27(19):3313-24.
52. Harris PC, Torres VE. Polycystic Kidney Disease. *Annu Rev Med*. 2009;60:321-37.
53. Brill AL, Ehrlich BE. Polycystin 2: a calcium channel, channel partner, and regulator of calcium homeostasis in ADPKD. *Cell Signal*. 2020;66:109490.
54. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2018;29(1):13-23.
55. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1930-42.
56. Torres VE, Harris PC. Progress in the understanding of polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(2):70-2.
57. Chebib FT, Torres VE. Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2018;13:1765-76.

58. Gimpel C, Bergmann C, Bockenbauer D, Breysen L, Cadnapaphornchai MA, Cetiner M, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(11):713-26.
59. Helal I, Handous I, Khadhar M, Bezzine H, Hamida F, Abdallah T. Ruptured intracranial aneurysm and recessive polycystic kidney Disease: A Rare Association. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2019;30(4):982.
60. Wilkinson DA, Heung M, Deol A, Chaudhary N, Gemmete JJ, Thompson BG, et al. Cerebral Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Comparison of Management Approaches. *Neurosurgery*. 2019;84(6):E352-61.
61. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, Dahl NK, Harris PC, Mrug M, et al. A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2018;29(10):2458-70.
62. Sanchis IM, Shukoor S, Irazabal MV, Madsen CD, Chebib FT, Hogan MC, et al. Presymptomatic Screening for Intracranial Aneurysms in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2019;14(8):1151-60.
63. Torra R. Tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante. *Med Clínica*. 2014;142(2):73-9.
64. König J, Kranz B, König S, Schlingmann KP, Titieni A, Tönshoff B, et al. Phenotypic Spectrum of Children with Nephronophthisis and Related Ciliopathies. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017;12(12):1974-83.
65. Malik SA, Modarage K, Goggolidou P. The Role of Wnt Signalling in Chronic Kidney Disease (CKD). *Genes [Internet]*. 2020;11(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290783/>
66. Srivastava S, Molinari E, Raman S, Sayer JA. Many Genes—One Disease? Genetics of Nephronophthisis (NPHP) and NPHP-Associated Disorders. *Front Pediatr [Internet]*. 2018;5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5770800/>
67. Gogondeau D, Lemullois M, Le Borgne P, Castelli M, Aubusson-Fleury A, Arnaiz O, et al. MKS-NPHP module proteins control ciliary shedding at the transition zone. *PLoS Biol [Internet]*. 2020;18(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093003/>
68. Adamiok-Ostrowska A, Piekietko-Witkowska A. Ciliary Genes in Renal Cystic Diseases. *Cells [Internet]*. 2020;9(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226761/>
69. Luo F, Tao Y. Nephronophthisis: A review of genotype–phenotype correlation. *Nephrol Carlton Vic*. 2018;23(10):904-11.

70. Stokman M, Lilien M, Knoers N. Nephronophthisis. 2016;39.
71. Dirks J, Remuzzi G, Horton S, Schieppati A, Rizvi SAH. Diseases of the Kidney and the Urinary System. 2006:12.
72. Larrue R, Chamley P, Bardyn T, Lionet A, Gnemmi V, Cauffiez C, et al. Diagnostic utility of whole-genome sequencing for nephronophthisis. NPJ Genomic Med [Internet]. 2020;5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7506526/>
73. Pedro Arango Sancho et al. Nefronoptisis | Nefrología al día [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-nefronoptisis-256>
74. C. J. Fernández de Monter et al. Nefronoptisis juvenil familiar (comunicación de 16 familias con un árbol genealógico común) [Internet]. 2002. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699500012377>
75. Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales PL. Managing Bardet–Biedl Syndrome—Now and in the Future. Front Pediatr [Internet]. 2018;6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5816783/>
76. Panny A, Glurich I, Haws RM, Acharya A. Oral and Craniofacial Anomalies of Bardet–Biedl Syndrome: Dental Management in the Context of a Rare Disease. J Dent Res. 2017;96(12):1361-9.
77. Kumar A, Husain A, Saleem A, Khawaja UA, Virani S. Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome: A Rare Case With a Literature Review. Cureus [Internet]2020;12(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7720918/>
78. Khan BA, Shahid A, Bin Nazir M, Khan KS, Punshi A. Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome: A Case Report. Cureus [Internet]. 2019;11(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6820889/>
79. Oliaei F, Narimani H. Bardet-Biedl 9 Syndrome, A Rare Mutation. 2020;14(2):4.
80. Priya S, Nampoothiri S, Sen P, Sripriya S. Bardet–Biedl syndrome: Genetics, molecular pathophysiology, and disease management. Indian J Ophthalmol. 2016;64(9):620-7.
81. Shrinkhal, Singh A, Agrawal A, Mittal SK, Udenia H, Bandu GH. A rare case of Bardet–Biedl syndrome. Taiwan J Ophthalmol. 2019;10(2):138-40.
82. Forsyth R, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview [Internet]. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>
83. Pomeroy J, Krentz AD, Richardson JG, Berg RL, VanWormer JJ, Haws RM. Bardet-Biedl syndrome: Weight patterns and genetics in a rare obesity syndrome. Pediatr Obes [Internet]. 2021;16(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7816264/>

84. Khan SA, Ansari MZA, Khalid M. Bardet Biedl syndrome: A rare genetic disorder. 2020;2.
85. Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Bulgheroni S, Chen ML, D'Arrigo S, Glass IA, et al. Healthcare recommendations for Joubert syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(1):229-49.
86. Li W, Li M, Ou G. COVID-19, cilia, and smell. *Febs J*. 2020;287(17):3672-6.
87. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-32.
88. Bryche B, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Ar Gouilh M, et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun*. 2020;89:579-86.
89. Lund Håheim L. Epithelial cilia is the first line of defence against Coronavirus; addressing the observed age-gradient in the COVID-19 infection. *Med Hypotheses*. 2020;143:110064.
90. OMS | Asma [Internet]. WHO. World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/respiratory/asthma/es/>
91. Horani A, Ferkol TW. Advances in the Genetics of Primary Ciliary Dyskinesia. *Chest*. 2018;154(3):645-52.
92. Sironen A, Shoemark A, Patel M, Loebinger MR, Mitchison HM. Sperm defects in primary ciliary dyskinesia and related causes of male infertility. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(11):2029-48.
93. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, et al. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):e24-39.
94. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, Lee H-S, Dell SD, Sagel SD, et al. Clinical Features of Childhood Primary Ciliary Dyskinesia by Genotype and Ultrastructural Phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):316-24.
95. Olm MAK, Caldini EG, Mauad T. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Bras Pneumol*. 2015;41(3):251-63.
96. Knowles M, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):449-61.
97. Escribano Montaner A, Armengot Carceller M. Discinesia ciliar primaria. *An Pediatr*. 2013;11:38-45.
98. Pedersen ESL, Collaud ENR, Mozun R, et al. COVID-PCD – a participatory research study on the impact of COVID-19 in people with Primary Ciliary Dyskinesia. *ERJ Open Res* 2020; in press (<https://doi.org/10.1183/23120541.00843-2020>).

99. Pedersen ESL, Goutaki M, Harris AL, Dixon L. SARS-CoV-2 infections in people with PCD: neither frequent nor particularly severe. 2020:10
100. Parisi MA. The molecular genetics of Joubert syndrome and related ciliopathies: The challenges of genetic and phenotypic heterogeneity. *Transl Sci Rare Dis.* 2019;4(1-2):25-49.
101. Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome [Internet]. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1325/>
102. Guo J, Otis J, Suciú SK, Catalano C, Xing L, Constable S, et al. Primary cilia signaling promotes axonal tract development and is disrupted in Joubert Syndrome Related Disorder models. *Dev Cell.* 2019;51(6):759-774.e5.
103. Kaur A, Dhir SK, Goyal G, Mittal N, Goyal RK. Senior Loken Syndrome. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2016;10(11):SD03-4.
104. Ning K, Song E, Sendayen BE, Prosseda PP, Chang K, Ghaffarieh A, et al. Defective INPP5E distribution in NPHP1-related Senior–Loken syndrome. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2020;9(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7963418/>
105. Khairil-Ridzwan KK, Azian A, Hanizasurana H, Shatriah I. Exudative Retinal Detachment due to Coats Disease in a Teenager with Senior-Loken Syndrome: Case Report and Review of Literature. *Cureus* [Internet]. 2019;11(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6561513/>
106. Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K, Murai N, Matsui Z, Kubo H, et al. Compound heterozygous splice site variants in the SCLT1 gene highlight an additional candidate locus for Senior-Løken syndrome. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6233217/>
107. Cella W, Lima LH, Wang N-K, Tosi J, Yannuzzi LA, Tsang SH. Autofluorescence and High-Resolution OCT Findings Revealed Ciliopathy in Senior-Loken Syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye* [Internet]. 2010. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943561/>
108. Hartill V, Szymanska K, Sharif SM, Wheway G, Johnson CA. Meckel–Gruber Syndrome: An Update on Diagnosis, Clinical Management, and Research Advances. *Front Pediatr* [Internet]. 2017;5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5701918/>
109. Roy J, Pal M. Meckel Gruber Syndrome. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2013;7(9):2102-3.
110. Barisic I, Boban L, Loane M, Garne E, Wellesley D, Calzolari E, et al. Meckel–Gruber Syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(6):746-52.

111. Leneuve-Dorilas M, Ahoukeng Nanda P, Deshayes J. Meckel-gruber syndrome: About an evocative case in French Guiana—When ultrasound is insufficient for accurate diagnosis in a complex syndrome. *Clin Case Rep*. 2020;8(3):433-6.
112. Paisey RB, Steeds R, Barrett T, Williams D, Geberhiwot T, Gunay-Aygun M. Alström Syndrome [Internet]. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1267/>
113. Álvarez-Satta M, Castro-Sánchez S, Valverde D. Alström syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2015;8:171-9.
114. Dotan G, Khetan V, Marshall JD, Affel E, Armiger-George D, Naggert JK, et al. Spectral-domain optical coherence tomography findings in Alström syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2017;38(5):440-5.
115. Corbetti F, Razzolini R, Bettini V, Marshall JD, Naggert J, Tona F, et al. Alström Syndrome: Cardiac Magnetic Resonance findings. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1257-63.
116. Hannah WB, DeBrosse S, Kinghorn B, Strausbaugh S, Aitken ML, Rosenfeld M, et al. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: Hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2019;7(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6732318/>
117. Bruel A-L, Franco B, Duffourd Y, Thevenon J, Jego L, Lopez E, et al. 15 years of research on Oral-Facial-Digital syndromes: from 1 to 16 causal genes. *J Med Genet*. 2017;54(6):371-80.
118. Boldrini MP. Síndrome orofaciodigital tipo I. Expresión fenotípica variable. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2014; Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2014/v112n6a12.pdf>
119. AlKattan WM, Al-Qattan MM, Bafaqeeh SA. The pathogenesis of the clinical features of oral-facial-digital syndrome type I. *Saudi Med J*. noviembre de 2015;36(11):1277-84.
120. George A, Cogliati T, Brooks BP. Genetics of syndromic ocular coloboma: CHARGE and COACH syndromes. *Exp Eye Res*. 2020;193:107940.
121. Doherty D, Parisi MA, Finn LS, Gunay-Aygun M, Al-Mateen M, Bates D, et al. Mutations in 3 genes (MKS3, CC2D2A and RPGRIP1L) cause COACH syndrome (Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis). *J Med Genet*. 2010;47(1):8-21.