

# Ciliopatía y dismorfología. Repercusión en la patología de baja prevalencia

*Manuel Cruz Hernández*

EXCMO. SR. PRESIDENTE,  
ILMOS. SEÑORES ACADÉMICOS,  
MUY ILUSTRES AUTORIDADES,  
SEÑORAS Y SEÑORES:

Sólo encuentro palabras de honda gratitud para todos los que han facilitado, en un ejercicio de su magnanimidad, mi ingreso en esta ilustre Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana.

Agradecimiento, pues, a los miembros de su Junta de Gobierno y a todos los Académicos por esta inmerecida distinción, que mostraré con orgullo entre las más brillantes de mi vida académica y profesional, y a los que simbolizo en nuestro presidente el Excelentísimo Profesor Antonio Llombart Bosch y el académico peticionario formal de mi ingreso Profesor Juan Brines Solanes, cuyo afecto comprobado es un motivo importante de mi llegada a esta prestigiosa tribuna. Me incluye entre sus maestros, pero también él ha sido para mí un estímulo imprescindible y un pilar sólido de mis principales publicaciones como el *Tratado de*

*Pediatría, el Manual y la Colección de Terapéutica pediátrica.*

Todos me conceden además la oportunidad de unir los lazos académicos entre Valencia y Barcelona, que otros más los tendieron, sin tener la pretensión de remontarme a la época de Ramón y Cajal y Luis Simarro. En mi caso es grato evocar así mismo a los que los tuve próximos en alguna de mis etapas docentes anteriores en las Universidades de Granada, Sevilla y Cádiz, como Manuel Evangelista y Victor Smith, y Santiago Griso-lía en la fundación Cuenca-Villoro de Zaragoza.

Permitan que aluda igualmente con un emocionado recuerdo a varios colegas pediátricos con los que compartí un afán común, alguna tarea puntual de nuestra ciencia y siempre la esperanza en el mejor cuidado del menor. Así, tuve la oportunidad de ver cómo Tomás Sala y Joaquín Colomer consolidaban la Escuela valenciana de pediatría, que había fundado Ramón Gómez Ferrer, mientras José Selfa o Jorge Comín destacaban en la faceta preventiva y social de nuestra ciencia, ensanchando sus límites cronológicos reales hasta la adolescencia. Podría añadir muchos más, pero son suficientes para dejar constancia de que su huella es profunda y extensa, gracias a sus obras y a sus discípulos tan numerosos como ilustres. El profesor Juan Brines y su Escuela lo demuestran cada día.

## Elección del tema

Desde la atalaya de esta Academia, me enfrento al dilema de elegir un tema para esta disertación sobre algo concerniente a la medicina presente. Aunque sea incurriendo en aquel «presentismo» que tanto criticó el añorado José María López Piñero, busco algún concepto de cierta novedad donde, una vez aceptado, pueda tener utilidad la doctrina de esta alta institución, recordando el valor persistente de las Reales Academias de Medicina, no siempre bien comprendidas.

Es reconocida, en efecto, su acción en el mantenimiento de la tradición y también de la historia, madre de la vida en palabras de Cervantes, pero igualmente —como el programa científico de cada curso en esta Academia muestra— es posible su competencia actual sobre todas las cuestiones sanitarias y en especial los problemas más complejos o no tratados de manera suficiente en otras tribunas científicas y docentes.

Por ello, para corresponder a tan honrosa invitación desecho traer aquí mi conocida preocupación en el campo de la ética, o bien el viejo reto de la iatrogenia en la terapéutica moderna o quizás la irrupción en el terreno diagnóstico de la genética. Al final me decido por un asunto que afecta a todo lo referido y que siempre preocupa: algo relativo a la dismorfología y por tanto a las enfermedades de baja prevalencia.

## **Trascendencia presente de las enfermedades de baja prevalencia**

Conocidas también como enfermedades minoritarias y más a menudo como enfermedades raras, por su dominante origen genético tienen lógicamente su comienzo no rara vez en la edad pediátrica. Comprenden las que tienen una prevalencia menor de 5 casos por 10.000 habitantes y se considera que existen 3 millones de personas afectas en España y unos 36 millones en la Unión europea. Y al menos la mitad de la discapacidad –sobre todo la intelectual– está relacionada con ellas, con lo que su interés social se equipara con la preocupación científica, en cuanto a menudo queda sin resolver algún aspecto etiopatogénico, diagnóstico o terapéutico.

Además, desde hace 25 años existe información cierta sobre su incremento. En parte es relativo, porque la persona afecta y toda su familia no quieren ser excluidas de la actividad social y al mismo tiempo, aunque insuficiente, el avance en prevención y tratamiento ha conseguido una disminución de la patología de alta prevalencia, como la infecciosa. El avance diagnóstico contribuye de forma evidente en su mayor relieve actual, lo mismo que la más larga supervivencia, pero el origen primero habría que buscarlo en el aumento de las mutaciones, como recuerda J. Brines, maestro en el enfoque evolutivo de la Medicina.

## **Ciliopatía en dismorfología**

Como todavía no me puedo permitir el lujo de quedar al margen del progreso de nuestra ciencia y de la medicina en general, no hace mucho tiempo que vengo atraído por un nuevo concepto o enfoque patogénico, que puede explicar el origen de algunas enfermedades, empezando por las recordadas como minoritarias. Se trata de las ciliopatías, que suman ya decenas de entidades clínicas y vienen a cubrir, junto con la epigenética, el hueco dejado en las enfermedades congénitas o de base genética, cuando no es suficiente el genoma.

### **¿Qué tienen de común estas entidades?**

Además de la frecuente repetición de algún dato clínico común, como la afectación renal por ejemplo, se ha descubierto que en todas ellas existe una alteración en una organela hasta ahora mal conocida: el cilio primario celular. Desde hace poco, está pasando de ser olvidado a ocupar un lugar destacado en la función y patología de la célula.

No debe ser confundido con el cilio móvil propio de la célula epitelial ciliada del aparato respiratorio, del espermatozoide, de las células endimarias o de la trompa de Falopio, con repercusión patológica ya veterana como procesos respiratorios o infertilidad.

El cilio primario es un elemento celular mejor conocido ahora. Viene a completar y complicar la estructura de la célula. Su complejidad ha ido paralela a la tecnología disponible para su estudio, desde la bioquímica y genética hasta la microscopía electrónica. Como es bien sabido se han ido sumando: centrosoma, centriolos, citoesqueleto, lisosoma, mitocondrias, retículos endoplásmicos liso, rugoso y aparato de Golgi, ribosomas.

Cuando algunos salimos de la Facultad, estos elementos celulares no eran bien conocidos en su totalidad. Luego a los clínicos, la patología nos ha ido enseñando la nueva histología y la fisiología compleja, en cuanto el médico conoce el progreso histológico en buena parte a través de la patología: por ejemplo, la función del lisosoma, al comprobar la importancia de la enfermedad lisosomal como una lipoidosis, una glucogenosis o el grupo de mucopolisacaridosis. O de la mitocondria ante la compleja enfermedad mitocondrial sea una miopatía, una encefalopatía o una tubulopatía, por ejemplo. Debe añadir ahora el cilio primario y su patología.

### **Características estructurales del cilio primario**

¿Cómo es este pequeño pelo o pestaña (eso significa cilio en griego)? Tiene una estructura algo compleja, que me atrevo a resumir ante una audiencia donde hay expertos de fama mundial. Destaca su esqueleto o axonema, cubierto por una membrana especializada y apo-

yado sobre un cuerpo basal, donde se produce la captación de las proteínas y complejo proteico, que circulan hacia dentro y hacia fuera del cilio. Este, lo mismo que el cilio móvil y el citoesqueleto, está formado por microtúbulos, designándose como 9+0 a diferencia del cilio móvil que es 9+2 porque este segundo tiene microtúbulos centrales y brazos de dineína.

### **Funciones del cilio primario**

El cilio primario está ampliamente difundido en el cuerpo humano. Parece que existe en todas sus células, menos en las sanguíneas, apareciendo cuando la célula sale del período de mitosis y entra en fase quiescente. Los estudios de microscopia electrónica de barrido y de transmisión muestran cómo al comenzar un nuevo ciclo mitótico se reabsorbe nuevamente.

No se conocía su actividad, pensando que era un vestigio sin interés. Ahora su función resulta fundamental. Si el cilio móvil se puede considerar como una escoba, el cilio primario es una antena. En efecto, al actuar como un centro de señales para diversas vías del desarrollo, cumpliría en síntesis, las siguientes funciones:

- Recepción de estímulos diversos (lumínicos, mecánicos, hormonales, factores de crecimiento, osmolaridad, citocinas), compartiendo con el citoesqueleto la respuesta al microambiente.

- Transmisión y modulación de señales al interior de la célula, y esto para una gran variedad de procesos.
- Papel destacado en la división celular.
- Sede de genes importantes y sus proteínas, como se verá más adelante.
- Funciones diferentes según los órganos.
- Consecuencias patológicas variables según el estado evolutivo o del desarrollo.

### **Datos genéticos**

Se ha descubierto la participación en la actividad del cilio primario de 40 genes y mil polipéptidos, pero aquí mencionaré algunos ejemplos destacados acerca de los genes y las proteínas encontradas en el cilio primario con evidente repercusión clínica:

- policistina y fibrocistina están relacionadas con las diversas enfermedades quísticas renales;
- los genes MKS1 a MKS intervienen en el síndrome de Meckel-Gruber;
- la proteína MKS1 del síndrome de Meckel-Gruber y otras ciliopatías también es nula o ausente en el 90% de casos de encefalocele y otras alteraciones del cierre del tubo neural (Vogel);



- un gen MKS5 mutado se localiza en el cuerpo basal y en el centrosoma del cilio en casos de encefalocele;
- el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) se localiza en el cilio, siendo esencial para la emigración de las células precursoras de oligodendrocitos en la médula espinal y el cerebro, por lo que su alteración produce defectos de cierre del tubo neural;
- el gen GL12 presenta mutaciones en la holoprosencefalia;
- varios genes desde NPHP1,3,8 y otros se han localizado en el cilio en el síndrome de Joubert;
- la mutación corresponde al gen NPHP5 (nefrocistina) en el síndrome retino-renal de Senior-Löken;
- las mutaciones del gen GL13 destacan en el síndrome orofaciodigital;
- hay mutación de la proteína HYLS-1 en el síndrome hidroletalus;
- la ausencia de la proteína tectonic 1 conlleva una incorrecta formación de cilios y da lugar a polidactilia, simetría y otros defectos del desarrollo;
- otras alteraciones se refieren a la retinitis pigmentaria, algunas displasias esqueléticas como el síndrome de Jeune, obesidades mórbidas congénitas en

los síndromes de Bardet-Biedl y Alstrom, y encefalopatías idiopáticas, cuya explicación etiopatogénica se comprendería ahora mejor como una alteración del cilio primario.

## **Epigenética**

La epigenética debe ser incluida en esta revisión, siquiera de forma tangencial, ya que en su empuje relativamente reciente permite explicar también el origen de algunos procesos patológicos. Compite así a veces con la ciliopatía. Dejando aparte el terreno de la oncología, recuerdo que se conocen alteraciones de la metilación del ADN (uno de los principales mecanismos epigenéticos) en las enfermedades de Angelmann, Beckwith-Wiedemann, Rett, Prader-Willi y cromosoma X frágil, todas ellas trastornos malformativos congénitos y de baja prevalencia.

## **Ciliopatía**

Es la patología relacionada con el cilio primario. Comprende, como se ha visto, trastornos génicos heterogéneos, producidos por mutación de genes y sus proteínas, localizados en el cilio celular primario. Puede faltar el cilio o más bien su función está alterada. El resultado será diferente según el momento de actuación de la noxa, sea en la fase prenatal o a lo largo de

la vida postnatal. También según la intensidad de la lesión. Por ello el proceso patológico puede ir desde una gran malformación o una enfermedad poliquística renal hasta un trastorno sensorial o una enfermedad degenerativa del SNC como ataxia y discapacidad intelectual.

Recordaré, en obligado resumen, un ramillete de esta patología relacionada con la dismorfología, casi siempre de herencia autosómica recesiva y de la que tengo experiencia clínica personal:

Síndrome de Bardet-Biedl. Es de los más conocidos. Desglosado del síndrome de Laurence-Moon, y recientemente vueltos a unir por la genética, asocia una serie de síntomas, que en parte se verán repetidos en la demás patología seleccionada:

Obesidad-Diabetes mellitus-Degeneración retiniana-Discapacidad intelectual-Enfermedad quística renal o Malformación de vías urinarias-Polidactilia.

Síndrome de Alstrom. Merece ser citado en segundo lugar, ya que no es demasiado raro y tiene una clínica llamativa:

Obesidad genética-Diabetes mellitus con resistencia a la insulina - Hipogonadismo hipogonadotrofo - Retinitis pigmentaria - Discapacidad intelectual - Hipoacusia.

Síndrome de Joubert. Es la segunda ataxia hereditaria después de la conocida enfermedad de Friedreich. Presenta principalmente:

Ataxia crónica por agenesia o hipoplasia del vermis cerebeloso ( con una imagen característica en la RM, como un molar) - Coloboma retiniano - Discapacidad intelectual - Nefronoptisis.

Síndrome de Meckel. Conocido también como síndrome de Meckel-Gruber, queda definido por:

Meningoencefalocèle - Discapacidad intelectual - Riñón poliquístico - Displasia de conductos biliares (con dilatación) - Polidactilia. Hipoplasia pulmonar - Cardiopatía.

Enfermedad de Hippel-Lindau. De herencia AD, es una angiomatosis cerebello-retiniana, incluida como síndrome neurocutáneo o antigua facomatosis. La clínica suele quedar bien manifiesta pasada la pubertad con:

Hemangioblastomas múltiples (cerebelo, médula espinal, retina) - Quistes de páncreas - Carcinoma de células claras en riñón - Feocromocitoma.

Síndrome de Senior-Löken. Se denomina también síndrome retino-renal con:

Retinitis pigmentosa - Nefronoptisis - Diversas malformaciones asociadas.

Síndrome orofaciodigital. Igualmente presenta:

Fisura del labio superior- Malformaciones de nariz y lengua (festoneada)-Polidactilia, o bien sindactilia, y braquidactilia-Poliquistosis renal (en el tipo II).

Síndrome de Jeune. Conocido por su otra denominación más preocupante: displasia torácica asfixiante, asocia:

Displasia esquelética, destacando: tórax estrecho con costillas muy cortas-Nefropatía con displasia quística tubular-Degeneración retiniana y anomalías de las vías biliares.

## **Defectos de cierre del tubo neural**

Es un segundo capítulo a destacar al tratarse de una frecuente malformación, que sigue en frecuencia a las cardiopatías congénitas. Comprenden desde la anencefalia y craneoquisis como más graves hasta el encefalocele y meningocele, pasando por la principal, la espina bífida. En conjunto tienen una incidencia natural, si el curso de la gestación no se altera, de 1/1.500 nacimientos.

Hasta ahora se aceptó en su etiopatogenia una interacción de la predisposición genética con los factores ambientales. La acción preventiva del ácido fólico apo-

varía esta justificación patogénica. Sin embargo, el problema debe ser revisado a la luz de una posible ciliopatía (Vogel et al, 2012), en cuanto el cilio interviene para regular la migración de las células madre neurales.

## **Riñón poliquístico**

Es una patología de mayor prevalencia y mejor conocida. Por ello, no es necesario aquí un recuerdo detallado, bastando anotar sus varios tipos:

- Enfermedad poliquística renal AD. La más frecuente y con patología generalmente en la edad adulta en forma de hematuria, hipertensión o dolor.
- Enfermedad poliquística renal AR. Con afectación hepática, de instauración precoz y pronóstico prácticamente letal. La mutación corresponde al gen ARPKD, con locus en 6p21.1-p12.
- Nefronoptosis. También AR y causa importante de insuficiencia renal se une a otras ciliopatías, como se vio antes. Las lesiones quísticas están localizadas en la unión córtico-medular.

Hay más tipos de enfermedad quística renal como es la displasia renal multiquística, el riñón en esponja de Cacchi-Ricci y otros.

## Obesidad

En la continua investigación de sus factores exógenos bien conocidos y por ahora prioritarios, no se deja de indagar sobre el papel de otros mecanismos endógenos. Entre ellos los genéticos con numerosos genes implicados, a los que suma el posible nuevo papel del cilio primario. Se parte de la obesidad destacada en el cuadro clínico de algunas ciliopatías, como en el síndrome de Bardet-Biedl, lo que enfocó la atención a la disfunción del cilio en la obesidad mórbida. Hay datos que sugieren que la pérdida de sensibilidad a la leptina en estos pacientes, pasaría a ser secundaria. Además, la mutación de los cilios impediría la función del receptor de melanocortina (MCH), hormona situada entre las piezas clave en el control del apetito (Berbasi, 2011).

## Otras enfermedades

Más de 20 enfermedades se conocen ya como ciliopatía y se recomienda su estudio en diversos cuadros patológicos que no tengan suficiente explicación etiopatogénica actual, como:

- Discapacidad intelectual.
- Hidrocefalia malformativa, como el síndrome de Dandy-Walker.
- Alteraciones cerebelosas.

- Otras malformaciones del SNC no citadas antes, como el síndrome hidroletalus.
- Amaurosis congénita de Leber.
- Sordera neurosensorial congénita.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Displasias esqueléticas como los síndromes de Ellis-Van Creveld, Majewski y Weyers además de las mencionadas previamente.
- Hepatopatías, como la fibrosis hepática
- Cardiopatía.

Como es habitual en las enfermedades mal conocidas o de baja prevalencia, ya hay una activa asociación de pacientes con ciliopatía o presunta ciliopatía : Ciliopathy Alliance. Según datos de esta asociación la ciliopatía afectaría al 1 por mil de la población, con lo que dejaría de ser una enfermedad rara.

Como conclusiones me permito insistir en los siguientes puntos:

- La complejidad del cilio primario y la amplitud de sus funciones, constituye un terreno propicio para nuevos descubrimientos.



- Hay una evidencia de que en clínica humana tienen un papel patogénico los trastornos del cilio primario y de las proteínas responsables de la ciliogénesis.
- Hay valiosos trabajos multicéntricos, aunque la mayoría están basados en modelos animales, pero la clínica puede devolver parte de las aportaciones recibidas desde las ciencias básicas, como es el caso de la neurocirugía prenatal, que al salvar las vidas de fetos afectados de encefalocele o raquisquisis, permiten que con ellos aumenten las series de pacientes donde es posible estudiar los nuevos aspectos genéticos y celulares.
- Los conocedores de la función del cilio primario afirman que permitirá mejorar los conocimientos sobre conductas humanas básicas como el aprendizaje, el estado de ánimo y la memoria.
- Algunos experimentos de laboratorio sobre ciliopatías permiten esperar una posible aplicación terapéutica.
- Después de la lenta aplicación terapéutica del genoma y su esperanzador complemento con la epigenética, a los clínicos y docentes corresponde prestar atención al progreso en la investigación sobre ciliopatías, atendiendo en lo posible a las personas afectas y a su entorno.

- Todos, igualmente, debemos advertir con prudencia que se está abriendo una nueva ventana a la explicación del mecanismo de producción de una amplia patología, desde las encefalopatías y malformaciones diversas hasta la discapacidad intelectual y la obesidad, con la esperanza de renovar su orientación preventiva y su tratamiento.

## **Bibliografía**

ADAMS M. (2010). The primary cilium: An orphan organella finds a home. *Nature Education*, 3 : 54-60.

BADANO JL, MITSUMA N, BEALES PL *et al.* (2006). The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Ann Rev Genomics Hum Genet*, 7 : 125-48.

BASSUK AG, KIBAR Z. (2009). Genetic basis of neural tube defects. *Semin Pediatr Neurol*, 16 : 101-110.

BERBASI N, YODER B. Is obesity a ciliopathy triggered by malfunctioning primary cilia? *American Society for Cell Biology*, 15.12.2011.

BRINES J. (201). *Prefacio de la obra «Manual ilustrado de enfermedades raras»* (M. Cruz, J. Bosch). Madrid. Ergon.

CHIH B, CHIUN Y, CHALOUNI C *et al.* (2012). A ciliopathy complex at the transition zone protects the cilia as a privileged membrane domain. *Nature Cell Biology*, 14 : 61- 72.

FLECTCHER DA, MULLINS ERD. (2010). Cell mechanims and the cytoskeleton. *Nature*, 463:485-491.

GASCUE C, TAN PL, CARDENAS M *et al.* (2012). Direct role of Bardet-Biedl proteins in transcriptional regulation. *J Cell Sci*, 125 : 362-375.

HILDEBRANDT F, BENZING T, KATSENIS N. (2011). Cilio-pathies. *N Engl J Med*, 364 : 1533-1543.

HUBER C, CORMIER DAIRE V. (2012). Ciliary disorders of the skeleton. *Am J Med Genet C Sem Med Genet*, 160 : 165-174.

KENNEDY MP, OMRAN H, LEIG M *et al.* (2007). Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *Circulation*, 115 : 2814-2821.

LEE JE, SILHAVY JL, ZAKI MS *et al.* (2012). CEP41 is mutated in Joubert sndrome and is required for tubulin glutamylation at the cilium. *Nat Genet*, 44 : 193-199.

LOGAN CV, ABDEL Z, JOHSON CA. (2011). Molecular genetics and pathogenic mechanisms for the severe ciliopathies: insights into neurodevelopmental and patho-

genesis of neural tube defects. *Mol Neurobiol*, 43 : 12-26.

LOUVI A, GROVE EA. (2011). Cilia in the CNS: the quiet organelle claims center stage. *Neuron*, 69 : 1046-1060.

MARTINEZ CA, NORTHRUP H, LIN JI. (2009). Genetic association study of putative functional single nucleotide polymorphisms of genes in folate metabolism and spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*, 201 : 394e.

MIRZADEH Z, HAN YG, SORIANO M, GARCIA-VERDUGO JM, ÁLVAREZ-BUYLLA A. (2008). Cilia organize ependymal planar polarity. *Cell Stem*, 3 : 265-278.

NIETO REY JL. (2011). Ciliopatías renales. *Rev Esp Pediat*, 67 : 332-339.

NOVARINO G, AKIZU N, GLEESON JG. (2011). Modeling human disease in humans: the ciliopathies. *Cell*, 147 : 70-79.

ONG AC, WHEATLEY DN. (2003). Polycystic kidney disease - the ciliary connection. *Lancet*, 361 : 774-6.

ORTIZ A. (2004). Cilios y citogénesis. *Nefrología*, 24 : 307-311.

SATTAR S, GLEESON JG. (2011). The ciliopathies in neuronal development: a clinical approach to investigation of Joubert syndrome and Joubert syndrome-related disorders. *Dev Med Child Neurol*, 53 : 793-8.

VOGEL TW, CARTER CS, ABODE-IVAMAH K *et al.* (2012). The role of primary cilia en the pathophysiology of neural tube defects. *Neurosurg Focus*, 33 (4) E2.

ZAKI MS, SATTER S, MASSOUDI RA *et al.* (2011). Co-occurrence of distinct ciliopathy in single families suggest genetic modifiers. *Am J Genet A*, 155 : 3042-9.

Palabras clave: Cilio. Cilia. Ciliopatía. Defectos de cierre del tubo neural.

