

Primární řasinky a jejich biologické funkce

Josef Dvořák¹, Veronika Sitorová², Dimitar Hadži Nikolov², Jaroslav Mokry³, Igor Richter⁴,
Stanislav Filip¹, Aleš Ryška², Jiří Petera¹

¹Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

²Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové

³Ústav histologie a embryologie LF UK Hradec Králové

⁴Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Primární řasinka je senzorická buněčná organela, která se v klidové fázi buněčného cyklu vyskytuje u většiny lidských buněk, včetně buněk embryonálních, kmenových a buněk stromatu nádoru. Přítomnost primární řasinky na povrchu buňky je přechodná: vyskytuje se v klidové G1 (G0) fázi a na počátku S fáze buněčného cyklu. Bazálním tělískem primární řasinky je mateřská centriola. U většiny nádorových buněk se primární řasinka nevyskytuje. Výjimkou jsou nádory, které jsou závislé na signální dráze Hedgehog a tím i na primární řasince, jako například bazocelulární karcinom kůže či meduloblastom. Primární řasinka je pozorována i u trojitě negativního karcinomu prsu. V primárních řasinkách je přítomna řada receptorů, včetně mechanosenzorů, receptorů pro růstové faktory (EGFR, PDGFR), hormony (somatostatin), biologicky aktivní látky (serotonin) a morfogeny (Hedgehog, Wnt). V primární řasince se vyskytují signální dráhy Hedgehog a Wnt. U těch typů lidských buněk, které mají primární řasinku – tedy u naprosté většiny buněk, se signální dráhy Hedgehog a Wnt vyskytují výlučně právě jen v primární řasince. Cílem tohoto sdělení je přehled biologických funkcí primárních řasinek.

Klíčová slova: primární řasinky, centrioly, nádorové buňky, EGFR, PDGFR, Hedgehog, Wnt.

Primary cilia and their biological functions

The primary cilium is a sensory organelle protruding in the quiescent phase of the cell cycle from the surface of the majority of human cells, including embryonic cells, stem cells and stromal cells of malignant tumors. The presence of primary cilium on the cell surface is transient, limited to the quiescent G1 (G0) phase, as well as the beginning of the S phase of the cell cycle. Primary cilium is formed from the centriole. Most cancer cells do not possess the primary cilium, with some exceptions, such as tumors depending on the Hedgehog pathway -e.g. basal cell carcinoma or medulloblastoma. The primary cilium is present also in cells of triple negative breast carcinoma. Primary cilia are equipped with a variety of receptors, including mechanosensors, receptors for growth factors (EGFR, PDGFR), hormones (somatostatin), biologically active substances (serotonin) and morphogens (Hedgehog, Wnt). Multiple components of Hedgehog and Wnt pathways are localized in the primary cilium. In the human cells possessing the primary cilium (majority of the human cells) Hedgehog and Wnt pathways are located exclusively in primary cilium. The aim of this paper is review of the current knowledge of the biological functions of the primary cilia.

Key words: primary cilia, centrioles, cancer cells, EGFR, PDGFR, Hedgehog, Wnt.

Onkologie 2011; 5(4): 234–238

Úvod

Primární řasinka je senzorická buněčná organela extracelulárního prostředí. Primární řasinka se vyskytuje u naprosté většiny typů zdravých lidských buněk (s výjimkou např. buněk hematopoetických či hepatocytů) a u buněk stromatu nádorů. U většiny typů nádorových buněk se primární řasinka nevyskytuje. Výjimkou jsou nádory, které jsou závislé na signální dráze Hedgehog a tím i na primární řasince, jako například bazocelulární karcinom kůže či meduloblastom. Primární řasinka je pozorována i u trojitě negativního karcinomu prsu. U velké části typů nádorů a přednádorových lézí stav výskytu primární řasinky zatím není znám, protože doposud nebyl zjišťován.

Přítomnost primární řasinky na povrchu buňky je přechodná: vyskytuje se v klidové fázi G1 (G0) a na počátku S fáze buněčného cyklu, před vstupem nebo v průběhu G2 fáze buněč-

ného cyklu je resorbována. Bazálním tělískem primární řasinky je mateřská centriola. Primární řasinka se na povrchu buňky vyskytuje vždy právě v jednom exempláři.

Po ukončení mitózy centrosom (obě centrioly s pericentriolárním materiálem) migruje k povrchu buňky, kde se mateřská centriola diferencuje v bazální tělísko, ze kterého vyrůstají mikrotubuly primární řasinky (1). Pouze zralá mateřská centriola může vytvořit primární řasinku. Před zahájením mitózy jsou mikrotubuly primární řasinky rozpuštěny. Tím se uvolní bazální tělísko/mateřská centriola a centrosom se může přemístit k jádru buňky, aby mohla být zahájena mitóza. Doposud nebyly pozorovány buňky, které by měly současně primární řasinku i mitotické vřeténko.

Zvýšený zájem o primární řasinky v poslední době postupně odhaluje strukturní komplexnost

primárních řasinek (2). Zatímco původní odhady počtu proteinů bazálního tělíska a axonematu primární řasinky se v roce 1995 pohybovaly v rozmezí 150–250 (3), již v roce 2005 stoupl odhad počtu proteinů na 300–500 (4, 5). V současné době je odhadován počet různých polypeptidů primární řasinky obratlovce přibližně na 1 000 (2, 6). Nejsložitější jsou primární řasinky fotoreceptorů. Je možné, že po začlenění dat z proteomické studie primární řasinky fotoreceptoru myši se stávající počet ještě zvýší (2, 7). U většiny těchto proteinů doposud není známa jejich funkce (4, 5). Tato strukturní komplexnost odráží mnohostrannost rolí, které primární řasinky u obratlovců zastávají (2).

Primární řasinka byla popsána ve druhé polovině 19. století. Název je odvozen od řasinkové buňky epitelu dýchacích cest, kde bylo během buněčného vývoje pozorováno, že se nejprve

z mateřské centrioly vytváří jedna nepohyblivá (primární) řasinka a následně v průběhu diferenciace, acentriolárně, několik set pohyblivých (sekundárních) řasinek. Z historického hlediska je zajímavé, že tato buněčná organela nebyla po dobu více než 100 let uváděna v učebnicích biologie, neboť nebyla považována za důležitou. V současné době je studium primární řasinky jednou z nejbouřlivěji se vyvíjejících oblastí buněčné biologie.

Senzorické funkce primární řasinky

Primární řasinky jsou téměř v každém typu buněk lidského těla, kde slouží jako senzorické orgány extracelulárního prostředí. Vnější a vnitřní prostředí vnímáme prostřednictvím primárních řasinek. Nejlépe je prostudována funkce primárních řasinek v buňkách smyslových orgánů, kde se obvykle jedná o primární řasinky senzorických neuronů (8). Nově je rozpoznávána senzorická úloha primárních řasinek v nesenzorických tkáních (9). Primární řasinky se tvoří preferenčně na apikálním povrchu epitelových buněk (10). V případě buněk epitelu se primární řasinka nachází vždy apikálně, v centru luminálního povrchu. Primární řasinky tak směřují do lumina ledvinových kanálků, močových cest, intra- i extrahepatálních žlučových cest, vývodů pankreatu, mléčné žlázy, sliznic bronchů, trávicí trubice, vejcovodů, v endymu směrem do mozkových komor a míšního kanálu, v endotelu cév a srdce (11, 12) a podobně. Primární řasinky se vyskytují i u buněk mezenchymových, ačkoliv apikobazální polaritu nemají (2). Primární řasinky prostřednictvím mechanosenzorických polycystinových kalciových kanálů lokalizovaných v membráně primární řasinky (13, 14) monitorují rychlost proudu a velikost smykové síly proudu tekutiny (síly působící ve směru tečny k ploše lumina) například krve v cévách a srdci, moče v ledvinových kanálkách, žluče ve žlučových cestách, mozkomíšního moku v mozkových komorách a míšním kanále a podobně. Primární řasinky mají prostřednictvím svých receptorů také funkce chemosenzorické: detekci specifických ligandů, růstových faktorů (EGF, PDGF), morfogenů (Hedgehog, Wnt), hormonů (somatostatin) a biologicky aktivních látek (serotonin) (15). Na primárních řasinkách jsou prokázány receptory spřažené s G proteinem (G protein-coupled receptors) a iontové kanály (16). Primární řasinky se podílí na regulaci vápníku v buňce (17). Některé receptory se cyklicky pohybují uvnitř a vně membrány primární řasinky, což umožňuje kontinuální odebrání vzorků extracelulárního prostředí (10, 18, 19).

V některých specializovaných případech mohou primární řasinky reagovat na teplotu (20), osmolalitu (21) nebo gravitaci (22).

Receptory pro růstové faktory přítomné na primární řasince

Na membráně primární řasinky byly prokázány receptory pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) a receptory pro destičkový růstový faktor (platelet-derived growth factor receptor- α PDGR- α) (23, 24). Bylo pozorováno, že po hladovění buňky jsou receptory PDGFR- α umístěny téměř výlučně na primární řasince (23) a počet EGFR je významně zvýšen (24). Krátce po podvázání primární řasinky je po celé délce primární řasinky pozorován fosfotyrozín a fosfo-MEK1/2 (23). Při absenci primární řasinky se PDGFR- α neakumuluje v žádném membránovém kompartmentu (23). Souhrn těchto pozorování svědčí pro to, že primární řasinka je výlučným místem aktivity PDGFR- α . Navíc přítomnost fosfo-MEK1/2 v primární řasince svědčí o tom, že se v primární řasince vyskytují meziproducty signální kaskády PDGFR, jako je Ras, Raf a protein kináza C (10).

Význam lokalizace EGFR na primární řasince doposud není zcela jasný (24). Je prokázáno, že stimulace EGFR vyvolává tok vápníku polycystinovým kalciovým kanálem (24). Zatím není jasné, zda je EGFR signální transdukce cestou primární řasinky dostatečná pro vyvolání cytoplazmatické transdukce či zda je EGFR signální transdukce cestou primární řasinky odlišitelná od EGFR signální transdukce cestou plazmatické membrány (10, 25, 26, 27).

Ačkoliv receptory pro jiné růstové faktory doposud na primární řasince nebyly nalezeny, bylo prokázáno, že růstový faktor pro fibroblasty (fibroblast growth factor – FGF) moduluje délku primární řasinky (28).

Receptory morfogenních proteinů Hedgehog a Wnt

V primární řasince se vyskytují signální dráhy Hedgehog (Hh) a Wnt, včetně dráhy planární buněčné polarity. U těch typů lidských buněk, které mají primární řasinku – tedy u naprosté většiny buněk, se signální dráhy Hedgehog a Wnt vyskytují výlučně právě jen v primární řasince.

Hlavním receptorem Hh proteinů je Patched (Patched homolog 1 a 2 – Ptch1 a Ptch2) (29). Buněčná odpověď na proteiny Hh je určována poměrem mezi počtem Patched receptorů na buňce s navázaným Hh proteinem a počtem receptorů bez navázaného Hh proteinu (30). Všechny tři ligandy signální dráhy Hh: Sonic

hedgehog, Desert hedgehog a Indian hedgehog se vážou se stejnou afinitou k 12transmembránovému receptoru Patched, který je produktem onkospresorického genu Patched (Ptch) (31).

Signální dráha Wnt (zkratka z Wingless/Int-1) zahrnuje několik signálních větví, z nichž nejdůležitější je Wnt/ β -kateninová dráha (nazývaná též kanonická dráha), která je založena na aktivitě β -kateninu. Kanonická signální dráha Wnt/ β -kateninu je aktivována vazbou Wnt ligandu na 7transmembránový receptor Frizzled (Fz) a jeho koreceptor „low-density lipoprotein receptor related protein 6 (LRP6)” anebo jeho blízký příbuzný LRP5.

Receptory hormonální, čichové a receptory spřažené s G proteinem přítomné na primární řasince

Zatímco vztah mezi primární řasinkou a receptory růstových faktorů a morfogenů se začíná postupně objasňovat, o hormonálních a čichových receptorech, které jsou lokalizovány na primární řasince, je zatím publikováno málo informací. Na membráně primární řasinky byla prokázána přítomnost somatostatinových a serotoninových receptorů, není však známo, zda dysfunkce primární řasinky vede k poruše jejich efektorových komplexů. Naopak signální dráha leptinu je porušena u Bardet-Biedlova syndromu, není však prokázáno, zda jsou receptory leptinu lokalizovány na primární řasince (10). Na primární řasince byla také prokázána přítomnost receptorů spřažených s G proteinem, které však zatím nejsou blíže charakterizovány (16).

Oddělení receptorů pro růstové faktory v kompartmentu primární řasinky v klidové fázi buněčného cyklu

Receptory pro růstové faktory jako EGFR (částečně) a PDGFR- α (výlučně) jsou odděleny v kompartmentu primární řasinky v průběhu klidové fáze buněčného cyklu, což brání aberantní signalizaci.

Primární řasinka může imobilizovat určitou část populace receptorů uvnitř membrány primární řasinky na úkor ostatních receptorů prostřednictvím jejich kontinuálního dynamického transportu do a z primární řasinky (10, 18). Tato schopnost koncentrovat a imobilizovat receptory v membráně primární řasinky zvyšuje vzdálenost vysoké koncentrace komplexů katalytických receptorů od důležitých cytoplazmatických efektorů, čímž snižuje potenciální riziko jejich aberantního spuštění.

V případě buňky, která má primární řasinku, je k aktivaci jejích cytoplazmatických a jaderných efektorů nutné nejprve aktivovat receptory na primární řasince, které musí být následně dopraveny funkčním intraflagelárním transportem do těla buňky, kde mohou aktivovat cytoplazmatické efekторы a následně spustit přepis genů nutných pro zahájení buněčného dělení. Kromě toho musí být současně rozpuštěna primární řasinka a musí dojít k transformaci bazálního tělíska na centriolu potřebnou k zahájení mitózy.

Na rozdíl od toho buňce, která nemá primární řasinku, postačují k zahájení buněčného dělení kratší enzymatické kaskády s menším množstvím regulačních proteinů: není nutný funkční intraflagelární transport k dopravě signálních molekul z aktivovaných receptorů z primární řasinky, není nutné rozpustit primární řasinku a nemusí dojít k transformaci bazálního tělíska na centriolu, potřebnou k zahájení mitózy.

Receptory pro růstové faktory, které nejsou odděleny v kompartmentu primární řasinky, jsou náchylnější k aberantní aktivaci a snáze mohou aktivovat cytoplazmatické efekторы. Při mutacích, při kterých není vytvořena primární řasinka, se receptory pro růstové faktory, které jsou normálně odděleny uvnitř primární řasinky, akumulují v jiných kompartmentech buňky nebo jsou destabilizovány (23, 24, 32). Bylo například pozorováno, že ztráta kinesinu podobnému proteinu Kif3a, který je podjednotkou heterotrimerického motorického proteinu kinesinu-2, skládajícího se ze dvou motorických Kif3a, Kif3b a jedné nemotorické podjednotky Kap3 a je nezbytný pro anterográdní transport proteinů do primární řasinky, brání tvorbě primární řasinky a vede k trvalé aktivaci mitogenem aktivované protein kinázy (MAPK) (32, 33). Podobně při absenci primární řasinky se polycystin 2 akumuluje v apikální plazmatické membráně buněk tubulů ledvin, což vede k neslábnuocí a deregulované signalizaci kalciovými kanály (34).

Souhrn těchto pozorování svědčí pro to, že ztráta primární řasinky vede k redistribuci receptorů růstových faktorů v buněčné membráně a následné aberantní signalizaci. Naopak přítomnost primární řasinky umožňuje buňkám jemnější regulaci, vyšší a spolehlivější kontrolu signální transdukce. Z těchto důvodů je primární řasinka některými autory považována za organelu, která suprimuje solidní nádory (10).

Vztah primární řasinky a proteasomu

Proteasom se nachází pod primární řasinkou v okolí centrosomu a bazálního tělíska/centrioly. Proteasom, též proteosom, je bílkovinný kom-

plex, který selektivně proteolyticky degraduje molekuly bílkovin označené ubiquitinem. Ke stimulaci proliferace může dojít nejenom zvýšenou produkcí signálních molekul, ale i jejich nedostatečnou degradací. Bylo pozorováno, že řada proteinů primární řasinky, včetně β -kateninu a dalších signálních molekul, je degradována prostřednictvím proteasomu pod primární řasinkou (2, 35, 36). Je možné, že primární řasinka poskytuje určitý kanál pro dopravu signálních molekul směrem do proteasomu a ztráta primární řasinky vede k trvalé signalizaci akumulací signálních molekul, které by měly být degradovány v proteasomu, jako je β -katenin. Tento mechanismus může přispět k pozorovanému zvýšení Wnt signalizace při mutacích, při kterých se nevytváří primární řasinka (10, 33, 37).

Prohlubeň (kapsa) primární řasinky

Dle typu buněk primární řasinka buď ční celá z povrchu buňky do extracelulárního prostředí, nebo je částečně zanořena do invaginace plazmatické membrány, která obepíná její proximální část a pouze distální část primární řasinky ční zevně. Oblast plazmatické membrány při bázi různých typů řasinek primárních, pohyblivých i bičíků je charakterizována endocystickou aktivitou klatrinem opláštěných vezikul a interakcí s aktinovým cytoskeletem (38).

V literatuře není úplná shoda v terminologii názvů této invaginace. Francouzští autoři vzhledem k podobnosti s invaginací bičíku jednobuněčné *Trypanosomy* tuto invaginaci nazývají kapsa řasinky (ciliary pocket) (38). Kanadští autoři označení kapsa řasinky vyhražují pouze pro invaginaci bičíků a pohyblivých řasinek (39, 40). Pro invaginaci plazmatické membrány primární řasinky používají název prohlubeň řasinky (cilium pit) a pro prostor mezi membránou primární řasinky a plazmatickou membránou rezervoár řasinky (cilium reservoir) (39, 40). Tito autoři upozorňují na odlišnosti této invaginace u pohyblivého bičíku jednobuněčné *Trypanosomy* a u primární řasinky savců. Kapsa se vyskytuje spíše u pohyblivých bičíků než u nepohyblivých primárních řasinek. Bičík je relativně méně zanořen do kapsy vzhledem ke své délce v porovnání s prohlubní primární řasinky. Kapsa bičíku má na rozdíl od prohlubně primární řasinky vysoce strukturovanou oblast svého křčku (39). U lidských buněk byla prohlubeň primární řasinky poprvé popsána u astrocytů mozku [40]. Prohlubeň primární řasinky byla pozorována také u buněk epitelu ledvin a v buňkách retinálního pigmentového epitelu. Kapsa byla popsána u pohyblivých řa-

sinek buněk ependymu a bičíků spermatid (38). Rezervoár řasinky je prostorem přímo navazujícím na extracelulární prostředí, šíře tohoto kanálu však může být variabilní. U astrocytů byla pozorována korelace mezi objemem prohlubně a přítomností aktinových filament. Po podání cytochalasinu D, který rozpustil aktinová filamenta, se zvětšila vzdálenost mezi membránou primární řasinky a plazmatickou membránou, a tím se zvětšil objem rezervoáru. Předpokládá se proto, že prohlubeň řasinky je dynamická struktura, která může ovlivňovat mikroprostředí v rezervoáru primární řasinky a tím ovlivňovat funkci primární řasinky. V plazmatické membráně prohlubně probíhá aktivní endocytóza signálních molekul. Rezervoár pravděpodobně také umožňuje koncentrovat proteiny, ionty, hormony nebo neurotransmitery tak, že mohou účinněji působit na receptory primární řasinky (40).

Interakce exosom – primární řasinka

Ačkoliv doposud nebyla prokázána sekretorická funkce primárních řasinek prostřednictvím exosomů se sekrečními proteiny, bylo prokázáno, že primární řasinky, v rámci mezibuněčné komunikace, přijímají signály prostřednictvím exosomů ve žluči (41). Exosomy jsou do žluči produkovány hepatocyty i cholangiocyty. Po přichycení exosomů k primárním řasinkám cholangiocyty byla pozorována řada změn, včetně snížení proliferace výstelky žlučododů; tyto účinky však nebyly patrné v případě, že primární řasinky cholangiocyty byly farmakologicky odstraněny (41).

Exosomy nazvané „nodal vesicular parcels (NVPs)“, které obsahují morfogen sonig hedgehog a kyselinu retinovou, byly prokázány i v usměrněném proudu tekutiny přes primitivní uzel savčího embrya, kde se podílejí na vzniku pravolevé asymetrie organismu v embryonálním vývoji (42). V tomto případě se však pravděpodobně jedná o jiný typ signálních vezikul, protože se svou velikostí 0,3–5 μm v průměru jsou 10–100 násobně větší než exosomy žlučové (41).

Asynchronní růst a asymetrická signalizace primárních řasinek na povrchu sesterských buněk dle věku jejich centriol/bazálního tělíska

Rozdíl ve věku mateřských centriol v sesterských buňkách je dán způsobem duplikace centriol. V G1 fázi buněčného cyklu má buňka 1

pár centriol z předchozího buněčného cyklu: 1 mateřskou a 1 dceřinou. V S fázi se obě centrioly stanou mateřskými, tím že ze strany každé z nich vyroste dceřiná centriola. Centriola, která byla v G1 fázi dceřiná, se od S fáze nazývá mateřská a centriola, ta která byla v G1 fázi mateřská, se od S fáze nazývá starší mateřská (older mother/grandmother centriole). Po této duplikaci centriol jsou v G2 fázi v buňce 2 centrosomy, z nich 1 obsahuje starší mateřskou centriolu a 1 novou mateřskou centriolu. Po ukončení mitózy vzniknou 2 dceřiné buňky, z nichž každá získá 1 pár centriol. Jedna dceřiná buňka vždy získá pár centriol s mateřskou centriolou a druhá dceřiná buňka pár centriol se starší mateřskou centriolou. K tomuto malému rozdílu dochází při každé mitóze, u každé dvojice dceřiných buněk.

U myších fibroblastů byl pozorován asynchronní růst primárních řasinek po mitóze v sesterských buňkách v závislosti na stáří centrioly/bazálního tělíska primární řasinky (42). Primární řasinka obvykle vyroste jako první na povrchu té sesterské buňky, která má starší mateřskou centriolu. V závislosti na věku centrioly/bazálního tělíska je na primárních řasinkách sesterských buněk asymetricky lokalizován signální protein inversin a receptor PDGFR- α , primární řasinky sesterských buněk také asymetricky reagují na Sonic hedgehog. Byla pozorována akumulace funkčních komponent v primární řasince během času. Tyto výsledky ukazují, že oddělení různě starých mateřských centriol vede k důležité asymetrii při každém dělení buněk živočichů, která může ovlivnit schopnost sesterských buněk reagovat na změny prostředí a potenciálně ovlivnit i chování nebo osud obou sesterských buněk (43).

Asymetrie dle věku centriol byla popsána i u jiných typů buněk a organismů. V případě asymetrického dělení kmenových samčích zárodečných buněk *Drosophily*, starší centrosom zůstává v kmenové buňce, zatímco mladší centrosom je oddělen do diferencující se buňky (44). Délka bičíku jednobuněčné řasy *Pleurochrysis carterae* závisí na věku centrioly: nová centriola vytváří krátký bičík v prvním buněčném cyklu a dlouhý bičík v následujících cyklech (45). Obdobná asymetrie byla popsána i u *Chlamydomonas* (46).

Souhrn těchto pozorování podporuje závěr, že věk centrioly ovlivňuje tvorbu, strukturu a funkci primárních řasinek. Asynchronní růst primárních řasinek a asymetrické rozdělení receptorů na primárních řasinkách může umožňovat sesterským buňkám odstupňovanou detekci

signálů prostředí. Pokud je signál přechodný, krátce působící nebo v omezeném množství, může buňka, která má jako první primární řasinku, na tento signál reagovat, na rozdíl od její sesterské buňky (43).

Závěr

Primární řasinka je senzorická buněčná organela, která se v klidové fázi buněčného cyklu vyskytuje u naprosté většiny typů zdravých lidských buněk a u buněk stromatu nádorů. U většiny typů nádorových buněk se primární řasinka nevyskytuje. Ztráta senzorické primární řasinky může ovlivňovat průběh buněčného cyklu omezenou schopností buňky reagovat na vnější podněty. Ztráta primární řasinky vede také k redistribuci receptorů pro růstové faktory v buněčné membráně a následné aberantní signalizaci. Naopak přítomnost primární řasinky umožňuje buňkám jemnější regulaci, vyšší a spolehlivější kontrolu signální transdukce. Primární řasinka poskytuje určitý kanál pro dopravu signálních molekul směrem do proteasomu pod primární řasinkou a ztráta primární řasinky vede k trvalé signalizaci akumulací molekul, které by měly být degradovány v proteasomu, jako je např. β -katenin.

V průběhu buněčného cyklu centriola/bazální tělísko cyklicky migruje: v době, kdy organizuje mitotické vřetenko v centru buňky, se nazývá centriola, zatímco v době, kdy je ukotvena v buněčné membráně a kdy z ní vyrůstají mikrotubuly primární řasinky, je označována jako bazální tělísko. Nemůže však být na obou místech současně: dokud primární řasinka existuje (váže mateřskou centriolu k buněčné membráně), nemůže být zahájena mitóza. Doposud nebyly pozorovány buňky, které by měly současně primární řasinku a mitotické vřetenko. Trvalá přítomnost centriol v blízkosti jádra může odstranit restrikce buněčného cyklu spojené s cyklem primární řasinky. Takovéto restrikce však nemohou být univerzální pro malignitu savců, protože například hematopoetické buňky nebo hepatocyty primární řasinku nemají.

S výjimkou nádorů, jejichž vývoj je závislý na signální dráze Hedgehog a tím i primární řasince (například bazocelulární karcinom kůže či meduloblastom), primární řasinka pravděpodobně působí jako organela suprimující solidní nádory.

Práce byla podpořena Studentským výzkumným projektem SVV 53251 a výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura

1. Plotnikova OV, Golemis EA, Pugacheva EN. Cell cycle-dependent ciliogenesis and cancer. *Cancer Res* 2008; 68(7): 2058–2061.
2. Gerdes JM, Davis EE, Katsanis N. The vertebrate primary cilium in development, homeostasis, and disease. *Cell* 2009; 137(1): 32–45.
3. Dutcher SK. Flagellar assembly in two hundred and fifty easy-to-follow steps. *Trends Genet* 1995; 11(10): 398–404.
4. Li JB, Gerdes JM, Haycraft CJ, et al. Comparative genomics identifies a flagellar and basal body proteome that includes the BBS5 human disease gene. *Cell* 2004; 117(4): 541–552.
5. Pazour GJ, Agrin N, Leszyk J, Witman GB. Proteomic analysis of eukaryotic cilium. *J Cell Biol* 2005; 170(1): 103–113.
6. Gherman A, Davis EE, Katsanis N. The ciliary proteome database: an integrated community resource for the genetic and functional dissection of cilia. *Nat Genet* 2006; 38(9): 961–962.
7. Liu Q, Tan G, Levenkova N, et al. The proteome of the mouse photoreceptor sensory cilium complex. *Mol Cell Proteomics* 2007; 6(8): 1299–1377.
8. Konrádová V, Uhlík J, Vajner L. Funkční histologie 2000; H&H Vyšehradská, s.r.o., Jinočany, 2. vydání, 291s.
9. Pan J, Wang Q, Snell WJ. Cilium-generated signaling and cilia-related disorders. *Lab Invest*. 2005; 85(4): 452–463.
10. Seeley ES, Nachury MV. Constructing and deconstructing roles for the primary cilium in tissue architecture and cancer 300–313. V: Sloboda R: Primary cilia; Methods in cell biology, vol 94; Elsevier, Burlington, Massachusetts, USA, 2009; 386s.
11. Abou Alaiwi WA, Takahashi M, Mell BR, Jones TJ, Ratnam S, Kolb RJ, Nauli SM. Ciliary polycystin-2 is a mechanosensitive calcium channel involved in nitric oxide signaling cascades. *Circ Res* 2009; 104(7): 860–869.
12. Hierck BP, Van der Heiden K, Alkemade FE, et al. Primary cilia sensitize endothelial cells for fluid shear stress. *Dev Dyn* 2008; 237(3): 725–735.
13. Praetorius HA, Spring KR. Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium. *J Membr Biol* 2001; 184(1): 71–79.
14. Yoder BK, Hou X, Guay-Woodford LM. The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and cystin, are co-localized in renal cilia. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(10): 2508–2516.
15. Satir P, Pedersen LB, Christensen ST. The primary cilium at a glance. *J Cell Sci* 2010; 123(4): 499–503.
16. Marshall WF, Nonaka S. Cilia: tuning in to the cell's antenna. *Curr Biol* 2006; 16(15): R604–614.
17. Santos N, Reiter JF. Building it up and taking it down: the regulation of vertebrate ciliogenesis. *Dev Dyn* 2008; 237(8): 1972–1981.
18. Huang K, Diener DR, Mitchell A, Pazour GJ, Witman GB, Rosenbaum JL. Function and dynamics of PKD2 in *Chlamydomonas reinhardtii* flagella. *J Cell Biol* 2007; 179(3): 501–514.
19. Rohatgi R, Milenkovic L, Scott MP. Patched1 regulates hedgehog signaling at the primary cilium. *Science* 2007; 317(5836): 372–376.
20. Kuhara A, Okumura M, Kimata T, Tanizawa Y, Takano R, Kimura KD, Inada H, Matsumoto K, Mori I. Temperature sensing by an olfactory neuron in a circuit controlling behavior of *C. elegans*. *Science* 2008; 320(5877): 803–807.
21. Christensen ST, Voss JW, Teilmann SC, Lambert IH. High expression of the taurine transporter TauT in primary cilia of NIH3T3 fibroblasts. *Cell Biol Int* 2005; 29(5): 347–351.
22. Moorman SJ, Shorr AZ. The primary cilium as a gravitational force transducer and a regulator of transcriptional noise. *Dev Dyn* 2008; 237(8): 1955–1999.
23. Schneider L, Clement CA, Teilmann SC, Pazour GJ, Hoffmann EK, Satir P, Christensen ST. PDGFR α signaling is regulated through the primary cilium in fibroblasts. *Curr Biol*. 2005; 15(20): 1861–1866.

24. Ma R, Li WP, Rundle D, Kong J, Akbarali HI, Tsiokas L. PKD2 functions as an epidermal growth factor-activated plasma membrane channel. *Mol Cell Biol* 2005; 25(18): 8285–8298.
25. Kleener P. Etiologie a patogeneze nádorového procesu s. 39–71. In: Kleener P: *Klinická onkologie Galén* 2002; 686s.
26. Kleener P, Kleener P Jr. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii Grada Publihing 2010; 209s.
27. Sirák I, Hatlová J, Petera J, et al. Receptor pro epidermální růstový faktor a jeho úloha v radioterapii. *Klin Okol* 2008; 21(6): 338–347.
28. Neugebauer JM, Amack JD, Peterson AG, Bisgrove BW, Yost HJ. FGF signalling during embryo development regulates cilia length in diverse epithelia. *Nature* 2009; 458(7238): 651–654.
29. Xie J. Implications of hedgehog signaling antagonists for cancer therapy. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2008; 40(7): 670–680.
30. Casali A, Struhl G: Reading the Hedgehog morphogen gradient by measuring the ratio of bound to unbound Patched protein. *Nature* 2004; 431(7004): 76–80.
31. Wong SY, Seol AD, So PL, Ermilov AN, et al. Primary cilia can both mediate and suppress Hedgehog pathway-dependent tumorigenesis. *Nat Med* 2009; 15(9): 1055–1061.
32. Lin F, Hiesberger T, Cordes K, Sinclair AM, Goldstein LS, Somlo S, Igarashi P. Kidney-specific inactivation of the KIF3A subunit of kinesin-II inhibits renal ciliogenesis and produces polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(9): 5286–5291.
33. Cano DA, Sekine S, Hebrok M. Primary cilia deletion in pancreatic epithelial cells results in cyst formation and pancreatitis. *Gastroenterology* 2006; 131(6): 1856–1869.
34. Siroky BJ, Ferguson WB, Fuson AL, et al. Loss of primary cilia results in deregulated and unabated apical calcium entry in ARPKD collecting duct cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(6): 1320–1328.
35. Aberle H, Bauer A, Stappert J, Kispert A, Kemler R. Beta-catenin is a target for the ubiquitin-proteasome pathway. *EMBO J* 1997; 16(13): 3797–3804.
36. Fabunmi RP, Wigley WC, Thomas PJ, DeMartino GN. Activity and regulation of the centrosome-associated proteasome. *J Biol Chem* 2000; 275(1): 409–413.
37. Corbit KC, Shyer AE, Dowdle WE, et al. Kif3a constrains beta-catenin-dependent Wnt signalling through dual ciliary and non-ciliary mechanisms. *Nat Cell Biol* 2008; 10(1): 70–76.
38. Molla-Herman A, Ghossoub R, Blisnick T, et al. The ciliary pocket: an endocytic membrane domain at the base of primary and motile cilia. *J Cell Sci* 2010; 123(Pt 10): 1785–1795.
39. Moser JJ, Fritzler MJ, Ou Y, Rattner JB. The PCM-basal body/primary cilium coalition. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21(2): 148–155.
40. Moser JJ, Fritzler MJ, Rattner JB. Primary ciliogenesis defects are associated with human astrocytoma/glioblastoma cells. *BMC Cancer* 2009; 9: 448.
41. Masyuk AI, Huang BQ, Ward CJ, et al. Biliary exosomes influence cholangiocyte regulatory mechanisms and proliferation through interaction with primary cilia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299(4): G990–999.
42. Tanaka Y, Okada Y, Hirokawa N. FGF-induced vesicular release of Sonic hedgehog and retinoic acid in leftward nodal flow is critical for left-right determination. *Nature* 2005; 435(7039): 172–177.
43. Anderson CT, Stearns T. Centriole age underlies asynchronous primary cilium growth in mammalian cells. *Curr Biol* 2009; 19(17): 1498–1502.
44. Yamashita YM, Mahowald AP, Perlin JR, Fuller MT. Asymmetric inheritance of mother versus daughter centrosome in stem cell division. *Science* 2007; 315(5811): 518–521.
45. Beech PL, Wetherbee R, Pickett-Heaps JD. Transformation of the flagella and associated flagellar components during cell division in the flagellar components during cell division in the coccilithophorid *Pleurochrysis carterae*. *Protoplasma* 1988; 145: 37–46.
46. Dutcher SK, Trabuco EC. The UNI3 gene is required for assembly of basal bodies of *Chlamydomonas* and encodes delta-tubulin, a new member of the tubulin superfamily. *Mol Biol Cell* 1998; 9(6): 1293–1308.

doc. MUDr. Josef Dvořák, Ph.D.

*Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
dvorakj@fnhk.cz*
