

Uloga centriola, centrosoma i trepetljika u nastanku nekih bolesti

Vidan, Nikolina

Undergraduate thesis / Završni rad

2010

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:993647>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

**ULOGA CENTRIOLA, CENTROSOMA I TREPETLJICA U NASTANKU
NEKIH BOLESTI**

**CENTRIOLES, CENTROSOMES, AND CILIA IN HEALTH AND
DISEASE**

SEMINARSKI RAD

Nikolina Vidan

Preddiplomski studij molekularne biologije

(Bachelor Study of Molecular Biology)

Mentor: Prof. dr. sc. Višnja Besendorfer

Zagreb, 2010.

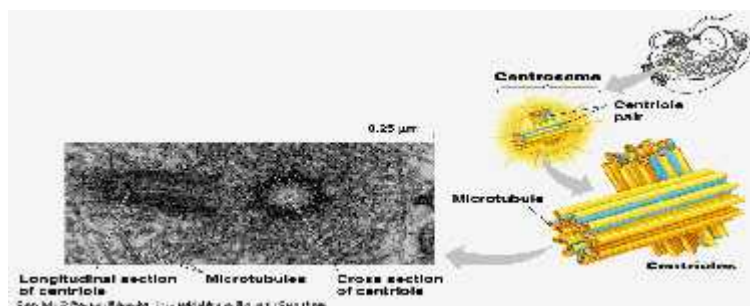
Sadržaj

1. UVOD	3
2. CENTROSOMI I NASTANAK TUMORA	4
2.1. Amplifikacija centrosoma i nastanak tumora kod vinske mušice	5
3. CENTROSOMI I REGULACIJA VELIČINE MOZGA I TIJELA	6
3.1. Primarna autosomalna recesivna mikrocefalija	6
3.2. Pericentrin	7
4. TREPETLJIKE I BOLESTI KOD LJUDI	8
4.1. Trepetljike i nastanak raka.....	9
5. LITERATURA.....	11
6. SAŽETAK.....	14
7. SUMMARY	15

1. UVOD

Centrosom je glavno središte mikrotubularnog ustrojavanja kod animalnih stanica. Smješten je pokraj jezgre, blizu središnjeg dijela stanica u interfazi. U mitozu, membrana jezgre puca i mikrotubuli dolaze u kontakt s kromosomima kako bi izgradili mitotsko vreteno. Centrosomi većine animalnih stanica sadrže par okomito orijentiranih **centriola** koji su okruženi amorfnom pericentriolarnom tvari (slika 1). Centriol je valjkasta struktura slika na bazalnim tijelima bičeva i trepetljika. Jedan centriol se obično sastoji od devet tripleta mikrotubula (mikrotubul = dio citoskeleta koji nastaje polimerizacijom tubulina) (Cooper, 2004). Odstupanja od ovakve građe nalazimo kod embrija vinske mušice, *Drosophila melanogaster*, koja ima devet dubleta i kod ranog embrija oblika *Caenorhabditis elegans* gdje nalazimo devet singleta (<http://en.wikipedia.org/wiki/Centriole>). Centrioli sudjeluju u organizaciji diobenog vretena i u citokinezi, ali nisu nužne za ulogu centrosoma u organizaciji mikrotubula. Centriol nasljeđen od majke ima ključnu ulogu u stvaranju trepetljika i bičeva. **Trepetljike** su izbojena membrane citoplazme podržana mikrotubulima i odgovorne su za kretanje eukariotskih stanica. Temeljna struktura bičeva i trepetljika je aksonema sastavljena od mikrotubula (u strukturi "9+2"- dva središnja mikrotubula okružena s devet vanjskih) i proteina (Cooper, 2004).

Theodor Boveri je davno otvorio pitanje o povezanosti aberacija u broju centrosoma i raka na koje danas još nemamo odgovor, samo pretpostavke. U ovom pregledu radova naglasak će biti na istraživanjima utjecaja disfunkcije centrosoma na nastanak tumora, geneti kim dokazima koji povezuju centrosome s regulacijom veličine mozga i tijela, te na ulozi centriolnih aberacija u ciliopatiji.



Slika 1. Centrosom i centrioli.

2. CENTROSOMI I NASTANAK TUMORA

Boveri je iznio hipotezu da se rak razvije kao posljedica pogrešne segregacije kromosoma za vrijeme stani ne diobe, a upravo centrosomske aberacije pridonose takvim pogreškama. Zadnjih desetak godina znanstvenici pokušavaju odgovoriti na pitanje jesu li centrosomske aberacije uistinu uzrok raka i, ako je to tako, o kakvom se mehanizmu radi. Isto tako zanima ih i kako centrosomske aberacije nastaju, kako stanica na njih odgovara i koju selektivnu prednost mogu pružiti tumorskim stanicama. Uzročno posljedično vezu između centrosomskih aberacija i nastanka raka teško je pronaći. Poznato je da deregulacija nekih onkogenih i tumor supresor gena utječe na broj kromosoma, ali je jasnih genetičkih dokaza koji bi povezali centrosomalne proteine i onkogenezu jako malo. U izgradnju centrosoma uključen je veliki broj proteina. Neki smatraju da iako je u slučaju raka određen broj gena koji kodiraju za proteine centrosoma mutiran, da je učestalost mutacije pojedinog gena zanemarivo mala. S druge strane smatraju mogućim da alteracije u razini ekspresije centrosomskih proteina mogu dovesti do centrosomskih abnormalnosti. Ipak, postoje dokazi koji povezuju centrosomske abnormalnosti i nastanak tumora kod vinske mušice.

2.1. Amplifikacija centrosoma i nastanak tumora kod vinske mušice

Amplifikacija centrosoma dovodi do geneti ke nestabilnosti što predstavlja bitan faktor u razvoju raka. Potvrda ove teorije je istraživanje koje je pokazalo da potaknuta geneti ka nestabilnost kod miševa dovodi do pove ane stope nastanka raka u nekim tkivima (Beth, 2007). Dokazano je i da amplifikacija centrosoma ne mora nužno dovesti do pojave multipolarnog diobenog vretena (Quintyne, 2005). Naime, jedna od glavnih zada a centrosoma je osiguravanje bipolarnog diobenog vretena. U nekim stanicama dodatni centrosomi formiraju nakupine pa na kraju opet dobijemo bipolarno diobeno vreteno. Smatra se da su mnoge stanice raka razvile mahanizam kako stvarati nakupine centrosoma za vrijeme mitoze kako bi izbjegle potencijalno letalne, visoke razine aneuploidije (Brinkley, 2001).

Kod vinske mušice i ljudi, proteinska kinaza SAK/PLK4 ima bitnu ulogu u inicijaciji duplikacije centrosoma pa njena prekomjerna ekspresija dovodi do prekomjerne duplikacije centrosoma u stanicama (Kleylein-Sohn, 2007). Geneti kih dokaza koji direktno povezuju specifi ne centrosomalne proteine i rak u ljudi nedostaje, ali nedavno su znanstvenici došli do zanimljive veze izme u centrosomskih abnormalnosti i nastanka tumora kod vinske mušice (Basto, 2008). U ovoj studiji su korištene stabilne transgeni ne linije vinske mušice s prekomjernom ekspresijom proteina SAK kako bi se potakla amplifikacija centrosoma u 60% somatskih stanica i kako bi mogli promatrati dugoro ne posljedice za organizme s previše centrosoma. Rezultati su iznenadili, naime, otkriveno je da se takve stanice dijele "normalno", bipolarno i da ne dolazi do geneti ke nestabilnosti. Kad su promatrali asimetri nu diobu neuroblasta, 10% stanica se na kraju podijelilo simetri no. I najvažnije, pokazali su da transplantacija stanica mozga li inki s viškom centrosoma u abdomen odraslog doma ina (divlji tip) može potaknuti stvaranje metastaziraju ih tumora.

3. CENTROSOMI I REGULACIJA VELIČINE MOZGA I TIJELA

3.1. Primarna autosomalna recesivna mikrocefalija

Primarna autosomalna recesivna mikrocefalija je rijetka urođena bolest koja je glavna karakteristika jako smanjena veličina mozga. Ovo stanje u većini slučajeva ne utječe na organizaciju mozga i dolazi samo do manje mentalne retardacije (Woods, 2005). Pozicijskim kloniranjem indentificirano je pet gena koji su mutirani kod ove bolesti. Zanimljivo je da četiri od njih dokazano kodiraju za proteine koji asociraju s centrosomima: CPAP/HsSAS-4, Cep215/Cdk5Rap2, ASPM, STIL/SIL (Kumar, 2009), a peti (MCPH1) kodira za transkripcijski faktor koji je povezan s DNA-popravkom i čini se da i on asocira s centrosomima (Jeffers, 2008). Protein CPAP/HsSAS-4 je ključni protein u duplikaciji centriola, dok su proteini Cep215/Cdk5Rap2, ASPM i SIL/STIL članovi proteinske porodice koja sudjeluje u organizaciji centrosoma i mikrotubula.

Bilo je teško objasniti zašto mutacije u ovim genima imaju kao posljedicu ovakav specifični defekt u razvoju mozga. Potvrđeno je da se radi o tome da je ljudska živina prastanica bila jako osjetljiva na defekte centrosoma jer se morala dijeliti asimetrično za vrijeme normalnog razvoja mozga (Wang, 2009). Kao što je već navedeno, defekti centrosoma ne utječu bitno na mitozu većine somatskih stanica vinske mušice, dok se kod asimetrične diobe neuroblasta ličinki vide poremećaji. Mutacije u genu *DSas-4* (homolog CPAP/HsSAS-4 kod vinske mušice) ili u centrosominu (homolog Cep215/Cdk5Rap2) dovode do djelomičnih defekata u diobi neuroblasta, ali ne dovode do smanjenja mozga. Ovo upućuje na to da vinske mušice mogu nadoknaditi defektnu diobu neuroblasta i razviti mozak koji je uglavnom normalne veličine (Lucas, 2007). Kod uvijek nema takvog mehanizma koji bi kompenzirao defekt pa dolazi do smanjene veličine mozga. Kod mutanata *DSas-4*, osim što imaju mozak normalne veličine, postoji tendencija prekomjerne proliferacije i stvaranja tumora u postupku abdominalne transplantacije (Castellanos, 2008). Kod ljudi s primarnom autosomalnom mikrocefalijom nije uočena predispozicija za nastanak tumora, ali taj podatak treba uzeti s rezervom budući se radi o rijetkoj bolesti i malom broju proučavanih pacijenata.

3.2. Pericentrin

Pericentrin je osnovna komponenta pericentriolarnog materijala, bitan je za pravilno funkcioniranje centrosoma i citoskeleta. Ovaj protein je jako dobro istražen, a nedavno je ustanovljeno da je mutacija u genu koji ga kodira uzrok Seckelovog sindroma (Griffith, 2008) i sindroma MOPDII (Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II) (Rauch, 2008). Oba ova poremećaja uzrokuju mikrocefalije, a povezane su i sa smanjenom veličinom mozga i drugim svojstvima.

Seckelov sindrom se očituje smanjenom veličinom mozga i tijela, a posljedica je defekta u ATR-ovisnom DNA signalu oštećenja (damage signaling). Mutacije u genu za pericentrin (PCNT) koje uzrokuju gubitak pericentrina u centrosomima, gdje je njegova ključna uloga usidranje građevnih i regulatornih proteina, također uzrokuju i Seckelov sindrom. Otkriveno je i da stanice ljudi kojima je dijagnosticiran Seckelov sindrom imaju, kao odgovor na mutacije u PCNT, defekt u kontrolnoj točki za ATR-ovisnu signalizaciju što predstavlja prvi dokaz koji povezuje strukturne centrosomalne proteine sa signalom DNA oštećenja (Griffith, 2008).

Analizom genetičke povezanosti, druga skupina istraživača otkrila je da bialelna mutacija koja dovodi do gubitka funkcije u PCTN na kromosomu 21q22.3 uzrokuje sindrom MOPDII u 25 pacijenata. Odrasli ljudi s ovim rijetkim nasljednim stanjem imaju prosječnu visinu oko 100 cm, veličina njihovog mozga odgovara onoj kod tromjesečne bebe, ali inteligencija im je gotovo normalna. Odsutnost proteina PCTN dovodi do pogrešne organizacije diobenog vretena i pogrešne segregacije kromosoma (Rauch, 2008).

4. TREPETLJIKE I BOLESTI KOD LJUDI

Razlikujemo dvije vrste trepetljika:

1. pokretne, kod kojih je organizacija mikrotubula 9+2 (imaju središnji par mikrotubula)
2. nepokretne ili primarne, kojima nedostaje središnji par mikrotubula (9+0) i obi no služe kao osjetilni organi.

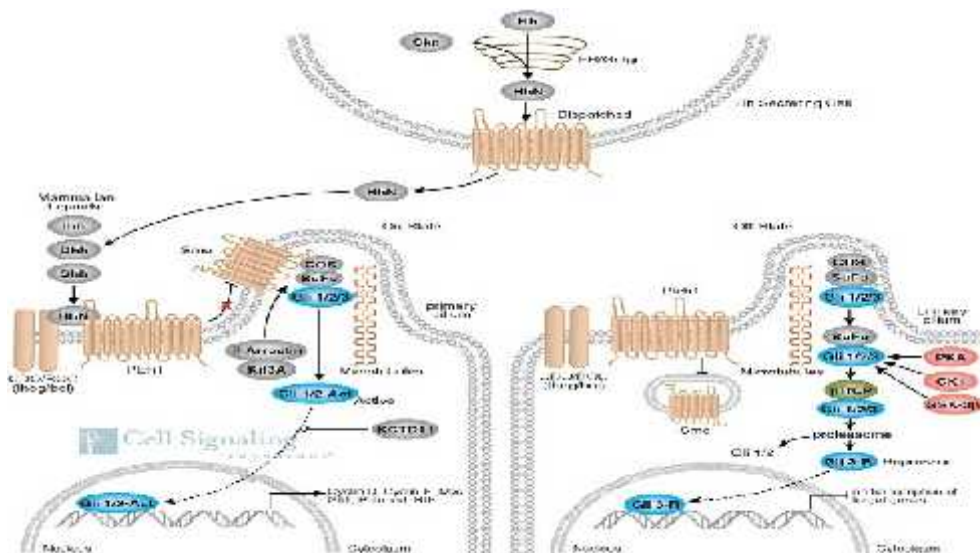
Obje vrste imaju brojne funkcije u ljudskom tijelu pa se njihova disfunkcija o ituje kroz razne bolesti koje op enito nazivamo ciliopatije. Defekt u pokretnim trepetljikama koji se pojavljuje u Kartagenerovom sindromu, esto je povezan s kroni nim bronhitisom i sinusitisom, neplodnosti kod muškaraca i situs inversus (obrnuta organizacija tijela) (Afzelius, 1976). Iz povijesnih razloga, ove se bolesti nazivaju primarne cilijarne diskineziaze (PCD), iako se ne odnose na primarne nepokretne trepetljike, ve su posljedica mutacija u genima koji kodiraju esencijalne proteine za pokretljivost trepetljika, kao što je dinein.

Bolesti povezane s primarnim trepetljikama se nerijetko o ituju kroz širok spektar patologija kao što su polidaktilija (prekomjeran broj prstiju na rukama ili nogama), kranio-facijalne abnormalnosti, malformacije mozga, situs inversus, pretilost, dijabetes i bolest policisti nih bubrega (Nigg, 2009). Nadalje, iako se ini da su bubrezi jako osjetljivi na poreme aje u funkciji trepetljika, pacijenti s policisti nim bubrežima esto nemaju bitne dodatne defekte jetre, slezene, srca i mozga (Chang, 2008). Mutacije koje poremete stvaranje primarnih trepetljika kod miševa dovode do smrti embrija kao posljedica razli itih razvojnih defekata od kojih se neki mogu pripisati problemima u signalnom putu *shh* (sonic hedgehog) (Quinlan, 2008). Signalni put *Shh* je jako bitan u embrionalnom razvoju životinja i evolucijski je jako konzerviran put koji daje informacije o pravilnoj organizaciji tijela (http://en.wikipedia.org/wiki/Hedgehog_signaling_pathway; slika 2). Jedan je od naj eš e reguliranih signalnih puteva u slu aju raka kod ljudi (Jiang, 2008.) Ipak, kod mutiranih miševa kojima je funkcija trepetljika poreme ena tek u odrasloj dobi dolazi do pojave pretilosti. ini se da do toga dolazi zbog manjka trepetljika u osjetilnim živcima koji signaliziraju mišu kada je dovoljno pojeo (Davenport, 2007).

4.1. Trepetljike i nastanak raka

Veza između defekta trepetljika i raka se ne proučava dugo kao ona između centrosoma i tumorigeneze. Ipak, postoje svojstva cilijarnih bolesti koji potvrđuju tu povezanost. Na primjer, ciste na bubregu u slučaju bolesti policističnih bubrega su povezane s povećanom proliferacijom stanica i često s gubitkom polarnosti stanica, svojstvima koja su obilježja raka (Jonassen, 2008).

Moguća poveznica trepetljika i raka je deregulacija koja se događa kada je funkcija trepetljika poremećena i to u signalnim putevima kralježnjaka koji se oslanjaju na trepetljike ili onima čija je aktivnost modulirana trepetljikama (Singla, 2006). Prednost povezivanja aktivnosti ovih puteva i trepetljika je u tome što bi ih, ukoliko se pokaže ispravnim, mogli brzo i specifično regulirati promjenama u duljini trepetljika ili u intraflagelarnom transportu (IFT-u), što bi utjecalo na receptor na trepetljikama ili na rasprostranjenost signala unutar stanice. U ovakvom modelu, primarne trepetljike bi imale ulogu usporedivu s otpornikom u strujnom krugu reguliraju i količinu unutarstaničnog signala ovisno o količini vanstaničnog podražaja. Poremećaj ili interferencija s ovakvim regulatorom imala bi posljedice koje bi utjecale na sposobnost stanice da održi homeostazu (Nigg, 2009).



Slika 2. Signalni put Hedgehog

Istraživanja na miševima su pokazala da se onkogeni signalizacija Hedgehog može potaknuti ekspresijom aktiviranog koreceptora (nazvanog Smoothed), što rezultira karcinomima bazalnih tijela i meduloblastomima (najčešće i maligni tumor mozga kod djece). Ometanje primarnih trepetljika kod ovih miševa jako inhibira stvaranje obje vrste tumora (Han, 2009; Wong, 2009). Obrnuto, ometanje trepetljika ini nastanak tumora vjerojatnijim kada je signalni put Hedgehog reguliran "nizvodno" od trepetljika (pomo u ekspresije transkripcijskog faktora GLI2 (slika 2.). Ovi rezultati pokazuju da su trepetljike nužne za održavanje ravnoteže me u razli itim funkcijama signalnog puta Hedgehog.

Drugi primjer supresije stvaranja tumora pomo u primarnih trepetljika je istraživanje tumor supresor proteina za sindrom von-Hippel-Lindau (VHL). Sindrom VHL prati stvaranje tumora u krvi, nadbubrežnoj žlijezdi i bubregu. Protein pVHL je ubikvitin ligaza E3 koji ima dobro poznatu ulogu u degradiranju faktora induciranih hipoksijom (HIF) i "uzvodna" regulacija ovih faktora u pacijenata s sindromom VHL igra važnu ulogu u inicijaciji tumora. Pokazano je da je pVHL koncentriran u trepetljikama gdje je potreban za održavanje samih trepetljika. Pretpostavlja se da je to odraz njegove sposobnosti da veže i orijentira cilijane mikrotubule (Schermer, 2006). Ova istraživanja o ulozi trepetljika u signalnom putu Hedgehog i sindromu VHL, otvara mogućnost da defekti trepetljika mogu biti povezni s patološkim stanjima kod raka u ljudi.

Važna veza između trepetljika i raka je i u nedavnom otkriću da je kinaza Aurora-A potrebna za resorpciju trepetljika (Pugacheva, 2007). To istraživanje je pokazalo da interakcija između prometastatskog proteina HEF1/Cas-L/NEDD9 i kinaze Aurora-A na bazalnom tijelu trepetljike dovodi do fosforilacije i aktivacije tubulin deacetilaze HDAC6 što konačno uzrokuje raspadanje trepetljika. Primarna funkcija kinaze Aurora-A je stvaranje bipolarnog diobenog vretena iako molekularni detalji ovog procesa još nisu poznati. Sudjeluje i u razvoju centrosoma, funkciji kinetohora, citokinezi, kao i u određivanju sudbine stanice (Barr, 2007). Naime, gen koji kodira za protein Aurora-A je utvrđen u slučaju raka dojke, a pokazana je i njegova prekomjerna ekspresija u slučaju tumora gušterače i želuca. Sve to zajedno protein Aurora-A ini dobrom metodom za pokušaj liječenja raka, ali i iznenađuje što ne znamo puno o njevoj ulozi u normalnim stanicama.

5. LITERATURA

- Afzelius, B.A. 1976.** A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 193: 317-319.
- Barr, A.R., Gergely, F. 2007.** Aurora-A: the maker and breaker of spindle poles. *Journal of Cell Science* 120: 2987-2996.
- Basto, R., Brunk, K., Vinadogrova, T., Peel, N., Franz, A., Khodjakov, A., and Raff, J.W. 2008.** Centrosome Amplification Can Initiate Tumorigenesis in Flies. *The Cell* 133: 1032-1042.
- Beth, A.A. Weaver, Silk, A.D., Momtagna, C., Verdier-Pinard, P., and Cleveland, D.W. 2007.** Aneuploidy Acts Both Oncogenically and as a Tumor Suppressor. *Cancer Cell* 11,: 25-36.
- Brinkley, B.R. 2001.** Managing the centrosome numbers game: From chaos to stability in cancer cell division. *Trends in Cell Biology* 11: 18-21.
- Castellanos, E., Dominguez, P., Gonzalez, C. 2008.** Centrosome dysfunction in *Drosophila* neural stem cells causes tumors that are not due to genome instability. *Current Biology* 18: 1209-1214.
- Chang, M.Y., Ong, A.C. 2008.** Autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances in pathogenesis and treatment. *Nephron Physiology* 108: 1-7.
- Cooper, Geoffrey M. 2004.** Stanica. *Medicinska naklada*, Zagreb.
- Davenport, J.R., Watts, A.J., Roper, V.C., Croyle, M.J., van Groen, T., Wyss, J.M., Nagy, T.R., Kesterson, R.A., Yoder, B.K. 2007.** Disruption of intraflagellar transport in adult mice leads to obesity and slow-onset cystic kidney disease. *Current Biology* 17: 1586-1594.
- Griffith, E., Walker, S., Martin, C.A., Vagnarelli, P., Stiff, T., Vernay, B., Al Sanna, N., Sagga, r A., Hamel, B., Earnshaw, W.C., Jeggo, P.A., Jackson, A.P., O'Driscoll, M. 2008.** Mutations in pericentrin cause Seckel syndrome with defective ATR-dependent DNA damage signaling. *Nature Genetics* 40: 232-236.

Han, YG, Kim, H.J., Dlugosz, A.A., Ellison, D.W., Gilbertson, R.J., Alvarez-Buylla, A. 2009. Dual and opposing roles of primary cilia in medulloblastoma development. *Nature Medicine* 15: 1062-1065.

Jeffers, L.J., Coull, B.J., Stack, S.J., Morrison, C.G. 2008. Distinct BRCT domains in Mcph1/Brit1 mediate ionizing radiation-induced focus formation and centrosomal localization. *Oncogene* 27: 134-144.

Jiang, J., Hui, C.C. 2008. Hedgehog signaling in development and cancer. *Developmental Cell* 15: 801-812.

Jonassen, J.A., San Agustin, J., Follit, J.A., Pazour, G.J. 2008. Deletion of IFT20 in the mouse kidney causes misorientation of the mitotic spindle and cystic kidney disease. *Journal of Cell Biology* 183: 377-384.

Kleylein-Sohn, J. , Westendorf, J. , Le Clech, M. , Habedanck, R. , Stierhof, Y.-D. , Nigg, E.A. 2007. Plk4-Induced Centriole Biogenesis in Human Cells. *Developmental Cell* 13: 190-202.

Kumar, A., Girimaji, S.C., Duvvari, M.R., Blanton, S.H. 2009. Mutations in STIL, encoding a pericentriolar and centrosomal protein, cause primary microcephaly. *American Journal of Human Genetics* 84: 286-290.

Lucas, E.P., Raff, J.W. 2007. Maintaining the proper connection between the centrioles and the pericentriolar matrix requires Drosophila centrosomin. *Journal of Cell Biology*. 178: 725-732.

Nigg, E.A., Raff, J.W. 2009. Centrioles, centrosomes, and cilia in health and disease. *The Cell* 139: 663-678.

Pugacheva, E.N., Jablonski, S.A., Hartman, T.R., Henske, E.P., Golemis, E.A. 2007. HEF1-dependent Aurora A activation induces disassembly of the primary cilium. *The Cell*. 129: 1351-1363.

Quinlan, R.J., Tobin, J.L., Beales, P.L. 2008. Modeling ciliopathies: Primary cilia in development and disease. *Current Topics in Developmental Biology* 84: 249-310.

Quintyne, N.J. , Reing, J.E. , Hoffelder, D.R. , Gollin, S.M. , Saunders, W.S. 2005. Spindle multipolarity is prevented by centrosomal clustering. *Science* 307: 127-129.

Rauch, A., Thiel, C.T., Schindler, D., Wick, U., Crow, Y.J., Ekici, A.B., van Essen, A.J., Goecke, T.O., et al. 2008. Mutations in the pericentrin (PCNT) gene cause primordial dwarfism. *Science* 319: 816-819.

Schermer, B., Ghenoiu, C., Bartram, M., Müller, R.U., Kotsis, F., Höhne, M., Kühn, W., Rapka, M., Nitschke, R., Zentgraf, H., Fliegau, M., Omran, H., Walz, G., Benzing, T. 2006. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein controls ciliogenesis by orienting microtubule growth. *Journal of Cell Biology* 175: 547-554.

Singla, V., Reiter, J.F. 2006. The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science*: 629-633.

Wang, X., Tsai, J.W., Imai, J.H., Lian, W.N., Vallee, R.B., Shi, S.H. 2009. Asymmetric centrosome inheritance maintains neural progenitors in the neocortex. *Nature* 461: 947-955.

Wong, S.Y., Seol, A.D., So, P.L., Ermilov, A.N., Bichakjian, C.K., Epstein, E.H. Jr., Dlugosz, A.A., Reiter, J.F. 2009. Primary cilia can both mediate and suppress Hedgehog pathway-dependent tumorigenesis. *Nature Medicine* 15: 1055-1061.

Woods, C.G., Bond, J. and Enard W. 2005. Autosomal Recessive Primary Microcephaly (MCPH): A Review of Clinical, Molecular, and Evolutionary Findings. *American Journal of Human Genetics* 76: 717-728.

Internetske stranice

<http://en.wikipedia.org/wiki/Centriole>

http://en.wikipedia.org/wiki/Hedgehog_signaling_pathway

6. SAŽETAK

Centrioli su valjkaste strukture okružene pericentriolarnom tvari koje izgrađuju centrosome, a centriol naslijeđen od majke ima ključnu ulogu u formiranju trepetljika. Potaknuti idejom Theodora Boveria o povezanosti centrosoma i raka, znanstvenici danas istražuju tu mogućnost pokušavajući otkriti što detaljnije osnovne mehanizme centrosoma, kao i povezanost s drugim bolestima. Bolesti koje se javljaju kao posljedica aberacija centriola često su rezultat nedostataka u samom nastanku centriola, u strukturi, funkciji i položaju centrosoma ili u formiranju i održavanju barem i trepetljika. Amplifikacija centrosoma je često svojstvo stanica raka jer potiče genetičku nestabilnost i nastanak tumora. Otkrivanje mutacija onkogenih i tumorskih supresorskih gena može biti korisno u dijagnostici i praćenju liječenja.

Svako otkriće na ovom području daje odgovore, nerijetko i otvara nova pitanja, ali nas u konačnici približava uspjehu u liječenju bolesti poput malignih tumora, kao i njihovom ranom otkrivanju.

7.SUMMARY

Centrioles are barrel-shaped structures in matrix of protein (pericentriolar material), which form a core of centrosomes. They are important for forming cilia and flagella, as well. Following Theodor Boveri's idea of link between centrioles and human cancer, scientists are exploring that possibility and trying to find out details of basic mechanisms in centrosome and link with other diseases. Human diseases resulting from centriole aberrations reflect defects in centriole biogenesis, centrosome structure, function and positioning, or the formation and maintenance of cilia and flagella. Centrosome amplification is common feature of cancer cells driving genetic instability and tumorigenesis. Revealing oncogen mutations and tumor supressor genes can be useful in dignostic and treatment.

Every finding in this area answers the questions, often asking new ones, but it is always a step forward to cure for tumors and their early discovery.