

## Transcriptional regulatory logic of cilium formation in *C. elegans*

---

- resumen en castellano al primer borrador de la tesis -

Los cilios son estructuras eucariotas complejas conservadas evolutivamente que, proyectando desde la superficie de las células, desempeñan un gran número de funciones biológicas. Los cilios se clasifican tradicionalmente en móviles o sensoriales y en su composición intervienen cientos de proteínas. Este conjunto de genes que codifican para los componentes ciliares se conoce como cilioma. Las mutaciones en el cilioma subyacen a un grupo cada vez mayor de enfermedades multisistémicas altamente pleiotrópicas denominadas globalmente como ciliopatías. Estas enfermedades se caracterizan, entre otros síntomas, por retraso mental, defectos sensoriales y/o trastornos metabólicos. A pesar de que se estima que 1 de cada 1.000 personas está afectada por estas enfermedades, las bases moleculares de las ciliopatías son todavía poco conocidas.

El adecuado ensamblaje y funcionalidad del cilio requieren de la expresión estrechamente coordinada de los componentes del cilio; sin embargo, se sabe poco sobre la lógica reguladora que controla la transcripción del cilioma. La mayoría de los genes del cilioma son compartidos tanto por cilios móviles como sensoriales. Los factores de transcripción (FTs) de la familia RFX tienen un papel evolutivamente conservado en la regulación transcripcional del cilioma tanto móvil como sensorial. En los vertebrados, la transcripción del cilioma móvil también está regulada directamente por FoxJ1, un FT de la familia *forkhead* (FKH). Sin embargo, hasta la fecha, se desconocen los FTs que actúan junto a RFX en la transcripción del cilioma sensorial en cualquier organismo.

En este trabajo, hemos identificado a FKH-8, un FT de la familia FKH, como selector terminal del cilioma sensorial de *C. elegans*. *fkh-8* se expresa de forma consistente en las sesenta neuronas sensoriales ciliadas de *C. elegans*, se une a las regiones reguladoras de los genes del cilioma sensorial, también es necesario para la correcta expresión de los genes del cilioma y actúa de forma sinérgica con el conocido regulador maestro de la ciliogénesis DAF-19/RFX. En consecuencia, los mutantes para *fkh-8* muestran una amplia gama de defectos de comportamiento en una plétora de paradigmas sensoriales, incluyendo la olfacción, la gustación y la mecano-sensación.

Así, hemos identificado, por primera vez, un FT que actúa junto con los FTs de la familia RFX en la regulación directa del cilioma sensorial. Además, nuestros resultados, junto con trabajos anteriores, muestran que los FTs FKH y RFX actúan conjuntamente en la regulación de los cilios tanto móviles como sensoriales, lo que sugiere que esta lógica reguladora podría ser un rasgo evolutivo antiguo anterior a la subespecialización funcional de los cilios. Finalmente, esperamos que los resultados de nuestro trabajo ayuden a entender mejor las bases biológicas de las ciliopatías huérfanas.