HAL
open science

Le fuseau mitotique, le centrosome et le cancer : trouvez l'intrus ! [Centrosomes, mitotic spindle and cancer: find the odd one out!]

Pierre Romé, Claude Prigent, Régis Giet

To cite this version:

Pierre Romé, Claude Prigent, Régis Giet. Le fuseau mitotique, le centrosome et le cancer : trouvez l'intrus ! [Centrosomes, mitotic spindle and cancer: find the odd one out!]. Médecine/Sciences, 2010, 26 (4), pp.377-83. 10.1051/medsci/2010264377 . inserm-00476712

HAL Id: inserm-00476712

https://inserm.hal.science/inserm-00476712

Submitted on 27 Mar 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

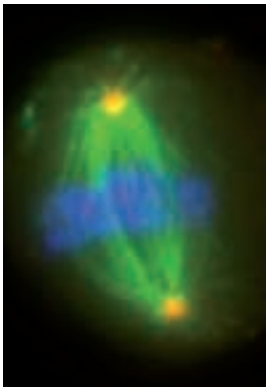
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MEDECINE/SCIENCES 2010 ; 26 : 377-83

Le fuseau mitotique, le centrosome et le cancer : trouvez l'intrus !

Pierre Romé, Claude Prigent, Régis Giet

>Les centrosomes ont un rôle majeur dans la ségrégation du matériel génétique entre les deux cellules filles. Ils le font par la nucléation des microtubules qui forment une structure très spécialisée : le fuseau mitotique. Au-delà de leur rôle dans la mitose, des données récentes ont révélé le rôle crucial des centrosomes dans le processus de divisions asymétriques permettant l'acquisition d'identité différente entre les deux cellules filles. Parmi les mécanismes contrôlés par les centrosomes, nous discuterons la ségrégation inégale de déterminants d'identité cellulaire localisés au niveau du cortex, et l'héritage différentiel du centrosome « paternel » et du centrosome « fils » dans les deux cellules filles, expliquant l'asynchronisme d'expression des cils primaires régulant la réponse aux signaux environnementaux. Des mécanismes de surveillance existent qui permettent de réguler les anomalies quantitatives ou qualitatives du fonctionnement des centrosomes, susceptibles d'entraîner aberrations chromosomiques et aneuploïdie, conduisant à la formation de tumeurs. <



Institut de génétique
et développement de Rennes,
UMR 6061, Faculté de médecine,
2, avenue
du professeur Léon Bernard,
CS 34317,
35043 Rennes Cedex, France.
pierre.rome@univ-rennes1.fr

Introduction : les centrosomes et la mitose

La majorité des cellules des eucaryotes possèdent un centrosome (ou centre organisateur des microtubules) formé par deux centrioles entourés par du matériel péricentriolaire (MPC) [1]. Au cours de l'interphase, la cellule duplique son centrosome, elle effectue ainsi une copie de chaque centriole. Les deux centrosomes se séparent, migrent autour du noyau et subissent une maturation, c'est-à-dire que le MPC augmente en taille pour nucléer des microtubules très dynamiques qui formeront une structure fusiforme composée essentiellement de microtubules. Cette structure très spécialisée, le fuseau mitotique, servira à ségréger le matériel génétique (les chromosomes) dans les deux futures cellules filles *(Figure 1)*. Chaque chromosome est constitué de deux chromatides identiques possédant chacune un kinétochore qui est un site particulier d'attachement pour les microtubules du fuseau mitotique. Ces microtubules relient le kinétochore de chaque chromatide à un centrosome. Chaque chromosome est ainsi attaché aux pôles opposés du fuseau mitotique par des microtubules qui le maintiennent sous tension sur la plaque métaphasique.

Les cellules humaines possèdent 46 chromosomes, soit 92 kinétochores. La cellule dispose de mécanismes permettant de réguler les attachements incorrects pour éviter les erreurs dans la transmission du matériel génétique. De plus, elle possède un point de contrôle d'assemblage du fuseau mitotique : le SAC (*spindle assembly checkpoint*) qui induit un ralentissement du processus mitotique pour permettre de corriger les anomalies d'attachement des kinétochores aux microtubules [2]. Lorsque les chromosomes sont parfaitement alignés à l'équateur de la cellule et correctement attachés aux microtubules du fuseau mitotique, les chromatides perdent leur cohésion et migrent vers les pôles en deux lots identiques *(Figure 2A)*.

La mitose assure donc la répartition égale du matériel génétique dans les deux cellules filles mais l'idée très répandue que ce soit là son unique fonction est inexacte car il existe deux grands types de divisons cellulaires. La division symétrique assure le renouvellement et la croissance cellulaires. La division asymétrique, quant à elle, assure la diversité cellulaire au sein d'un orga-

Article disponible sur le site http://www.medecinesciences.org ou http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2010264377

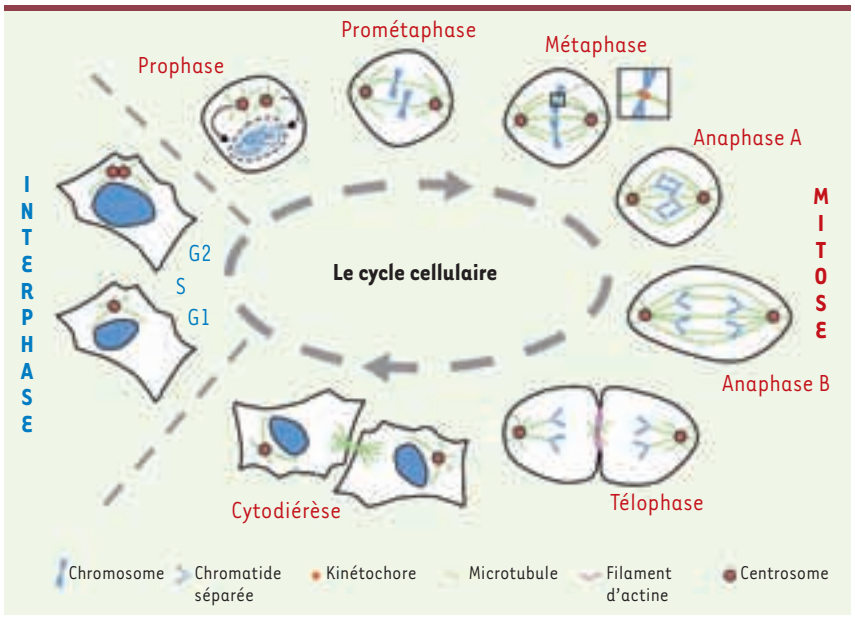


Figure 1. Résumé du cycle cellulaire. Le cycle cellulaire se décompose en deux phases majeures, l'interphase (environ 20 heures) et la mitose (environ 1 heure). L'interphase est constituée de la phase de synthèse (phase S) séparée par les phases intermédiaires G1 et G2. Durant la phase S, la cellule réplique son ADN (bleu) afin que chaque cellule fille reçoive une information génétique rigoureusement identique à celle de la cellule mère. Durant cette phase, le centrosome (ou centre organisateur des microtubules, rond rouge) est également dupliqué. En fin de G2, la cellule s'arrondit et entre en mitose. Pendant la prophase, les deux centrosomes se séparent, maturent et nucléent des microtubules très dynamiques (vert) qui formeront les futurs pôles du fuseau mitotique. Simultanément, l'enveloppe nucléaire se rompt et l'ADN se condense en structures compactes : les chromosomes. Pendant la prométaphase, les microtubules s'attachent aux kinétochores (orange, dans le cadre d'agrandissement) des chromosomes. Lors de la métaphase, les chromosomes sont parfaitement alignés à l'équateur de la cellule. Durant l'anaphase A, les chromatides sœurs des chromosomes perdent leur cohésion et migrent vers les pôles du fuseau mitotique en deux lots identiques. L'anaphase B favorise la séparation des chromatides par l'éloignement des pôles eux-mêmes. Simultanément se met en place à l'équateur un anneau contractile d'actine (rose). Lors de la télophase, l'anneau se contracte et induit la séparation physique des deux cellules filles. Les chromosomes se décondensent et l'enveloppe nucléaire se reconstitue durant la cytodiérèse, ultime étape de la mitose, correspondant à la séparation physique totale des deux cellules filles qui ne seront plus reliées que par un pont de microtubules (le pont intermédiaire) qui disparaît par la suite. Chacune de ces cellules filles pourra à son tour engager un nouveau cycle et se diviser.

nisme. Dans ce dernier cas, la cellule mère répartit d'abord de manière asymétrique des déterminants d'identité cellulaire au niveau du cortex, puis utilise le site de clivage permettant de les distribuer dans les deux cellules filles qui, même si elles restent génétiquement identiques, auront des destinées différentes [3]. Une mauvaise répartition de ces déterminants (facteurs de prolifération) pourrait occasionner l'apparition de tumeurs.

Le processus de la mitose est finement régulé et un défaut de régulation peut être à l'origine d'une instabilité génétique due à une ségrégation inégale des chromatides sœurs dans les deux cellules filles (c'est l'aneuploïdie) pouvant être à l'origine de cancers. Nous discuterons dans cette revue des progrès réalisés dans différents systèmes *in vitro* et *in vivo*, qui abordent les connexions complexes existantes entre la machinerie de ségrégation des chromosomes et le cancer.

Centrosomes et cancer

L'idée que des mitoses anormales pouvaient produire des cellules avec un nombre anormal de centrosomes et contribuer au processus de cancérisation a été émise par Theodor Boveri il y a maintenant presque cent ans [4]. On sait maintenant que l'instabilité génétique, qui est une caractéristique des tumeurs, va très souvent de pair avec la présence de centrosomes surnuméraires [5].

Les mécanismes à l'origine de la présence de plus de deux centrosomes dans une cellule sont multiples et ne sont pas tous compris. Dans certains cas, la simple surexpression d'une protéine comme la kinase SAK/plk4 suffit à provoquer une amplification du nombre des centrosomes dans les cellules [6, 7].

Importance de l'intégrité du centrosome pour la progression du cycle cellulaire

Un des rôles principaux du centrosome est d'assurer la nucléation des microtubules tout au long du cycle cellulaire, tant en interphase qu'en mitose (en régulant l'organisation et l'assemblage des microtubules du fuseau mitotique). Cependant, la composition en protéines du centrosome (plusieurs centaines de protéines centrosomales existent) varie au cours de la progression du cycle cellulaire, suggérant des rôles multiples qui varient en fonction des phases du cycle [8]. Des études menées par Mikule *et al.* ont par exemple montré que l'ablation par ARN interférence d'une quinzaine de protéines du centrosome induisait, dans au moins quatre types cellulaires différents, un arrêt des cellules en phase G1. Ces cellules bloquées en G1 présentent des

défauts dans l'organisation et la structure du centrosome qui est dans l'impossibilité de se dupliquer. Les auteurs de cette étude suggèrent l'existence d'un point de contrôle sensible à l'intégrité des centrosomes qu'ils ont baptisé le « *centrosome assembly checkpoint* ». Cet arrêt en G1 dépend de la présence de la protéine p53 (protéine suppresseur de tumeur qui s'accumule sur le centrosome endommagé). Ainsi, les cellules HeLa, qui ont un défaut d'activité de la protéine p53, perdent cette capacité à réagir aux dommages subis par les centrosomes [9, 10].

Contrôle du nombre de centrosomes

Il a longtemps été admis que la présence d'un nombre anormal de centrosomes (supérieur à 2) induisait des mitoses multipolaires responsables d'une ségrégation anormale des chromosomes et donnait naissance à trois (ou plus) cellules filles. On sait aujourd'hui que de telles aberrations du cycle cellulaire génèrent des cellules filles fortement aneuploïdes et non viables (le nombre d'aberrations chromosomiques est trop important pour être compatible avec la survie des cellules) [11] *(Figure 2B)*.

En réalité, il semble que la plupart des cellules cancéreuses soient capables de regrouper les centrosomes surnuméraires pour former un fuseau bipolaire. Ce phénomène, encore mal compris, est appelé le « regroupement de centrosomes » (ou *centrosome clustering*) et son existence à été démontrée *in vitro* comme *in vivo* [12-15]. Ce mécanisme, qui se met en place peu de temps avant la ségrégation des chromatides sœurs, peut avoir de graves conséquences pour la cellule en générant de l'aneuploïdie. En effet, avant le *clustering*, une cellule possédant trois centrosomes va générer un fuseau tripolaire transitoire durant lequel les centrosomes vont attacher les kinétochores des chromosomes *via* les microtubules. Après le regroupement des centrosomes, un même kinétochore peut se retrouver connecté à deux centrosomes se trouvant à des pôles opposés, c'est ce que l'on appelle un attachement mérotélique. Si ce défaut n'est pas détecté par le SAC, la ségrégation devient aléatoire et peut engendrer des retards dans la ségrégation des chromatides sœurs. On sait que les attachements mérotéliques sont une source majeure d'aneuploïdie dans les cellules de mammifères [11, 16, 17] *(Figure 3)*. D'un point de vue moléculaire, le phénomène de regroupement des centrosomes est très mal compris. Néanmoins, il semble que la dynéine et la kinésine NCD (*non claret disjunctional protein*), qui sont des moteurs associés aux microtubules du fuseau mitotique, soient impliquées dans ce processus de regroupement des centrosomes. De même, la protéine NuMA (*nuclear mitotic apparatus protein 1*) associée aux pôles du fuseau mitotique serait également impliquée [12, 14, 18-21]. Ces protéines contraignent les microtubules à former un fuseau bipolaire, ce qui est la fonction première de ces molécules dans des cellules normales (comme elles le font pour les fuseaux méiotiques qui sont assemblés en absence de centrosomes).

Le point de contrôle d'assemblage du fuseau mitotique (SAC) au cœur du processus

Le SAC est un mécanisme de surveillance qui permet de contrôler l'attachement correct de chacun des deux kinétochores des chromosomes aux microtubules [22]. En plus des protéines qui organisent les microtubules du fuseau mitotique, certaines protéines impliquées dans le SAC se sont révélées être importantes dans le regroupement de centrosomes surnuméraires [21]. De récentes avancées chez *Drosophila melanogaster* (mouche du vinaigre) ont montré que le SAC, en présence de centrosomes multiples, retardait la ségrégation des chromosomes, laissant du temps à la cellule pour regrouper les centrosomes aux pôles (afin de former un fuseau mitotique bipolaire) et pour corriger les éventuels attachements anormaux [11, 12, 23]

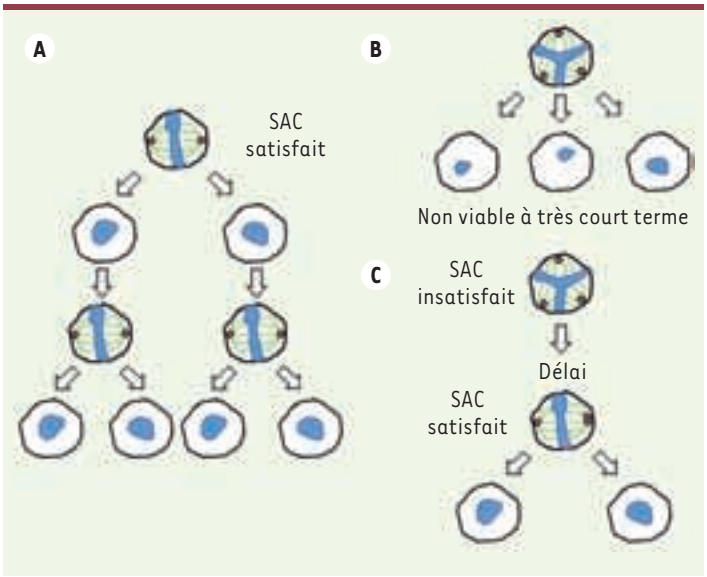


Figure 2. Schémas de la division symétrique. A. La division bipolaire assure la ségrégation égale du matériel génétique dans les deux futures cellules filles. ***B.*** La division multipolaire se révèle létale pour les cellules filles à très court terme à cause de l'aneuploïdie que celle-ci génère. ***C.*** Pour une cellule avec un fuseau multipolaire, le SAC n'est pas satisfait, ce qui induit un délai laissant le temps à la cellule de regrouper les centrosomes surnuméraires (*centrosome clustering*) et de corriger les éventuels attachements mérotéliques. Une fois que le SAC est satisfait, la division bipolaire peut avoir lieu mais des erreurs peuvent subsister. Le matériel génétique est en bleu, les centrosomes en rouge et le fuseau mitotique en vert.

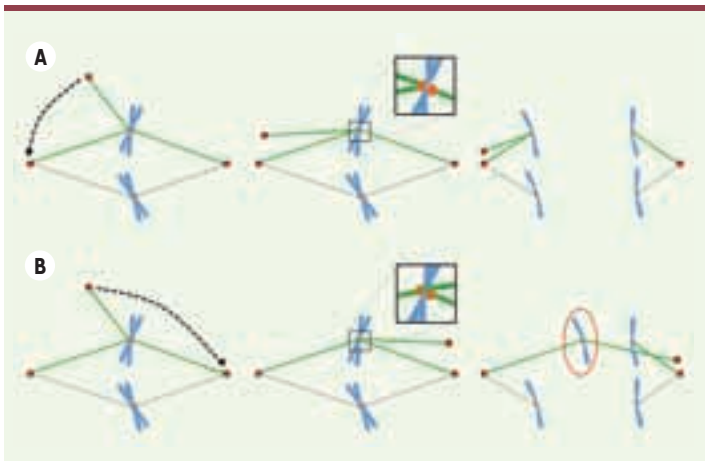


Figure 3. ***Schéma du phénomène de regroupement des centrosomes dans une cellule possédant plus de deux centrosomes. A.*** Deux centrosomes (rouge) nucléent des microtubules (vert) qui attachent le même kinétochore (orange) d'une même chromatide (bleu). Suite au phénomène de regroupement (*via* des moteurs moléculaires comme NCD/HSET), les deux centrosomes ayant attaché le même kinétochore se retrouvent au même pôle. La ségrégation des chromatides se déroule alors correctement. ***B.*** Cas similaire au cas A. Dans cette configuration, les centrosomes qui ont attaché le même kinétochore sont amenés à deux pôles opposés de la cellule après le regroupement. Si ce défaut n'est pas corrigé, ces centrosomes exercent alors des forces opposées sur la même chromatide rendant la ségrégation de celle-ci aléatoire (retard de ségrégation de chromatide entouré en rouge) (d'après [11]).

(Figure 2C). On pense que, du fait des nombreuses erreurs d'attachement théoriquement créées au cours de la formation du fuseau multipolaire transitoire, certains attachements mérotéliques persistent après le regroupement des centrosomes, aboutissant à une mauvaise ségrégation des chromatides sœurs.

L'adhérence cellulaire orchestre le regroupement des centrosomes surnuméraires

Pendant la mitose, des adhérences cellulaires résistent à l'arrondissement cellulaire et induisent la formation de fibres de rétraction qui servent de point d'ancrage à la cellule sur la matrice extracellulaire. Ces fibres concentrent en leur sein des protéines capables de déterminer l'orientation du fuseau mitotique. Il est possible de forcer les cellules à adopter des formes particulières en les cultivant sur des empreintes de fibronectine disposées sur un support solide [24-26]. Ce point de départ a servi à mettre au point des expériences très élégantes avec des cellules en culture *in vitro*. Sur une empreinte en forme de Y, la cellule possède trois points d'adhérence. Si des cellules présentant plus de deux centrosomes sont cultivées sur ce support, elles vont avoir tendance à former des fuseaux tripolaires (15 %) *(Figure 4A)*. Si l'empreinte est en forme de H, proposant cette fois à la cellule non plus trois mais seulement deux points d'adhérence opposés, alors le phénomène de regroupement des centrosomes est prédominant et, par conséquent, les fuseaux mitotiques formés sont presque exclusivement bipolaires (97 %) *(Figure 4B)* [21, 27]. Les processus d'adhérence cellulaire sont donc d'une importance cruciale dans le phénomène de regroupement de centrosomes surnuméraires.

Le regroupement de centrosomes : nouvelle cible thérapeutique ?

Le centrosome est au cœur de nombreux projets d'études liés au cancer. La compréhension et l'identification des molécules impliquées dans le processus de regroupement de centrosomes permettraient à terme de fournir de nouvelles cibles thérapeutiques dans la lutte contre le cancer. En effet, l'assurance d'une division cellulaire bipolaire dans une cellule possédant un nombre anormal de centrosomes dépend entièrement du mécanisme de regroupement des centrosomes, du point de contrôle d'assemblage du fuseau mitotique (SAC) et de l'adhérence des cellules. Ainsi la capacité des cellules cancéreuses à regrouper leurs centrosomes afin de se diviser de façon bipolaire pourrait être leur talon d'Achille. Cette hypothèse est étayée par les travaux de Kwon *et al.* [21] qui démontrent que ce processus, qui n'est pas indispensable pour la survie des cellules normales ne possédant que deux centrosomes, le devient dans les cellules cancéreuses possédant plus de deux centrosomes. Ainsi, ce mécanisme pourrait être une cible thérapeutique spécifique des cellules cancéreuses. Un excellent candidat est la kinésine NCD (dont l'orthologue humain est la protéine HSET). La déplétion de cette protéine bloque le regroupement des centrosomes, induit des fuseaux multipolaires et donc la mort des cellules filles issues de cellules possédant des centrosomes surnuméraires sans affecter les cellules saines qui possèdent deux centrosomes [21]. HSET représenterait donc à ce jour une nouvelle cible thérapeutique qui permettrait de limiter spécifiquement la croissance des cellules cancéreuses dont la spécificité est la présence de centrosomes surnuméraires en provoquant des divisions multipolaires létales à court terme.

Rôle des centrosomes dans la division asymétrique

La division asymétrique est à l'origine de la diversité cellulaire des organismes. Les cellules souches adultes par exemple se divisent de façon asymétrique pour donner naissance à une nouvelle cellule souche (assurant ainsi l'autorenouvellement des cellules souches) et une cellule différenciée (assurant la diversité cellulaire). L'héritage différentiel du centrosome « paternel » et du centrosome « fils » dans les deux cellules filles participerait à cette acquisition d'identité différente entre les deux cellules filles *via* une orientation du fuseau mitotique dictée par la ségrégation inégale des

centrosomes. C'est le cas chez la drosophile dans la lignée germinale du mâle et lors du développement du système nerveux central [28, 29].

Importance du centrosome dans la division asymétrique et la prolifération chez la mouche

Les neuroblastes chez la drosophile sont un très bon modèle d'étude de la division asymétrique. En effet, dans le cerveau de la drosophile, les neuroblastes se divisent de façon asymétrique afin d'assurer à la fois le renouvellement du stock de neuroblastes et la formation d'une cellule différenciée GMC (*ganglion mother cell*). Cette dernière se divisera une nouvelle fois pour donner naissance à une cellule gliale et un neurone, donc deux cellules différenciées, différentes entre elles et différentes de la cellule mère. Ce processus de division asymétrique est bien connu et dépend de la ségrégation inégale de déterminants d'identité cellulaire localisés au niveau du cortex formant deux pôles à la cellule contre lesquels se réoriente le fuseau mitotique [47] (➜).

(➜) Voir l'article de N.T. Chartier *et al.*, m/s mars 2010, n° 3, page 251

Lorsque la division cellulaire s'achève, ces déterminants se retrouvent de manière différentielle dans les deux cellules filles. Cette ségrégation inégale des déterminants dépend d'une orientation spécifique du fuseau mitotique *(Figure 5A)* [30-35]. Lors de l'orientation du fuseau mitotique (entrée en mitose), c'est le centrosome le plus âgé qui commence à nucléer les microtubules nécessaires à l'orientation du fuseau mitotique [36]. Les neuroblastes de drosophiles mutantes pour le gène *DSas-4* sont dépourvus de centrosomes et, faute de microtubules émanant du centrosome, certains neuroblastes se divisent de façon symétrique et les déterminants d'identité cellulaire ségrégent de façon anormale. Malgré tout, ces mouches parviennent à l'âge adulte, preuve que le centrosome n'est pas indispensable chez la mouche pour générer un organisme entier. En revanche, l'absence de centrioles interfère avec la génération du flagelle et des organes mécanosensoriels. Ainsi, les mouches adultes *DSas4* sont stériles et meurent prématurément [37]. Ce n'est pas le cas chez les mammifères car les souris déficientes en centrosomes meurent à un stade très précoce du développement embryonnaire [38]. La différence de viabilité entre les deux systèmes pourrait être due à la taille du génome à ségréger durant la mitose chez les mammifères (le nombre de chromosomes est de 4 chez la mouche et de 46 chez l'homme). Par conséquent, il est possible qu'un assemblage très rigoureux et performant du fuseau mitotique soit requis pour ségréger les grands génomes. Les mouches SAKOE (qui surexpriment la protéine kinase SAK/plk4) présentent des centrosomes surnuméraires et sont parfaitement viables. Cependant, quand on injecte des cellules issues du système nerveux central de mouches SAKOE dans l'abdomen de mouches sauvages, celles-ci développent des tumeurs, conséquence d'une prolifération excessive de neuroblastes [12]. C'est d'ailleurs le cas pour les mouches déficientes dans le processus de division asymétrique [30, 31, 34, 39, 40]. Cette prolifération excessive est due au fait que les mouches possédant plusieurs centrosomes présentent des défauts d'orientation du fuseau mitotique et une mauvaise ségrégation des déterminants d'identité cellulaire. Ces divisions anormales forcent les cellules filles à générer deux neuroblastes plutôt qu'un neuroblaste et une GMC. Ainsi, le rapport prolifération/différenciation est biaisé en faveur de la prolifération des neuroblastes *(Figure 5B)*.

L'importance du centrosome dans la ciliogenèse et les maladies génétiques

La duplication des centrioles est comparable à la réplication de l'ADN, une cellule qui se divise donne naissance à deux cellules filles dont l'une des cellules possède en réalité un centriole « grand-père » et un centriole « fils ». L'autre cellule fille possède un centriole « père » et un centriole « fils ». La cellule fille qui possède le centriole le plus

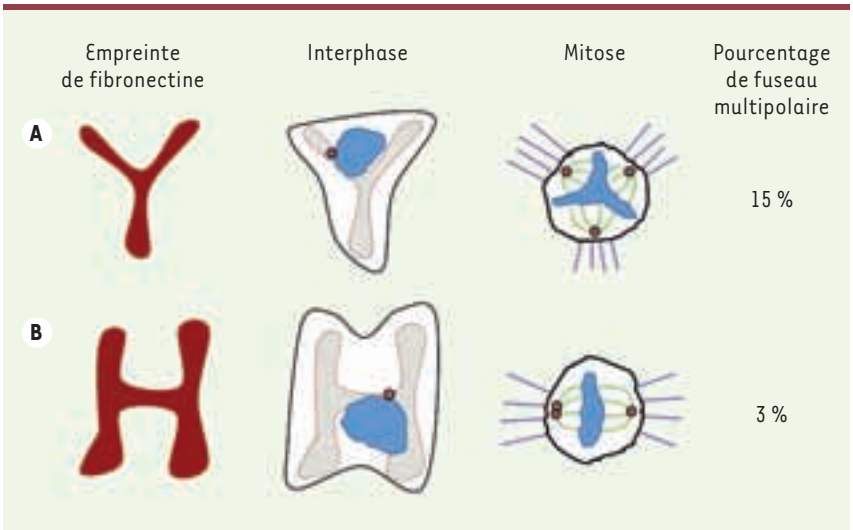


Figure 4. ***Relations entre l'adhérence cellulaire et le regroupement de centrosomes.*** Une empreinte de fibronectine est réalisée sur lame (rouge foncé). Les cellules en interphase adoptent la forme de cette empreinte en créant des points d'adhérence. Lorsque celles-ci entrent en mitose, des points d'adhérence induisent la formation de fibres de rétraction (violet). Le regroupement des centrosomes est dicté par la forme initiale de l'empreinte. ***A.*** Si l'empreinte offre trois points d'adhérence à la cellule en interphase, celle-ci aura une plus grande probabilité de se diviser de façon tripolaire. ***B.*** Si l'empreinte offre à la cellule deux points d'adhérence bien opposés, la division sera bipolaire dans la majorité des cas (d'après [21, 25-27]).

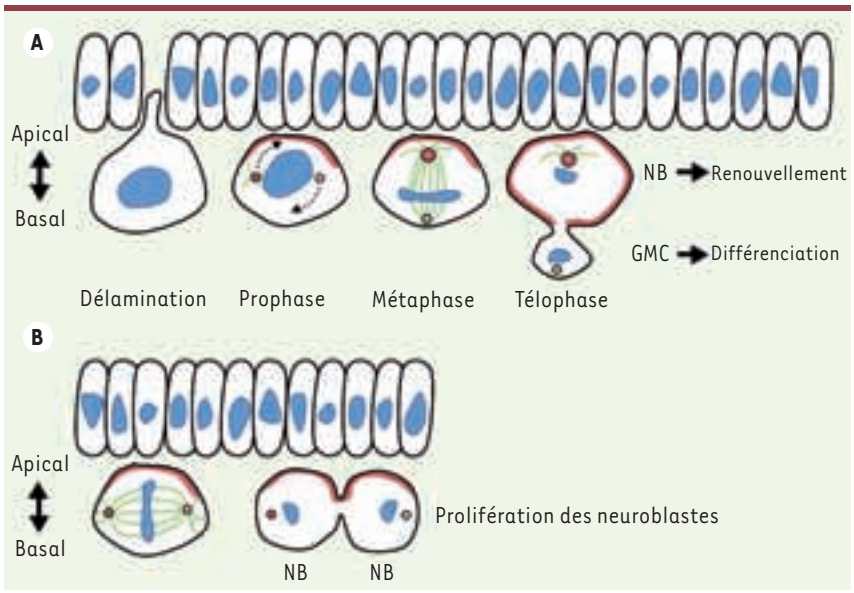


Figure 5. ***La division asymétrique des neuroblastes du système nerveux central de la drosophile. A.*** Après la délamination, le neuroblaste organise son fuseau de façon perpendiculaire à l'épithélium. Le centrosome « paternel » (rond rouge) qui nuclée plus de microtubules se retrouve du côté apical tandis que le centrosome « fils » (rond rose) migre du côté basal. Des déterminants d'identité cellulaire (en rouge) (tels que l'aPKC pour *atypical Protein kinase C*) ségrègent alors uniquement dans la cellule fille du côté apical qui deviendra de ce fait un neuroblaste (NB). L'autre cellule ne possédant pas ces déterminants deviendra une GMC (*ganglion mother cell,* qui se divisera à nouveau pour générer deux neurones). ***B.*** Dans certains mutants, le fuseau mitotique s'oriente de façon parallèle à l'épithélium, ce qui a pour conséquence la ségrégation des déterminants d'identité cellulaire dans les deux cellules filles qui deviendront alors deux neuroblastes. La division n'est plus asymétrique et les neuroblastes prolifèrent pouvant induire l'apparition de tumeurs chez la drosophile (d'après [30]).

vieux va générer, *via* celui-ci, une structure appelée cil primaire tandis que le centriole plus jeune dans l'autre cellule fille développera un cil de façon plus tardive. Cette asymétrie temporelle va permettre à l'une des deux cellules filles de capter des signaux environnementaux avant l'autre lui permettant ainsi d'y être exposée et d'y répondre pendant une durée plus longue. Cette cellule pourrait ainsi capter un signal transitoire ou peu abondant, ou encore modifier le comportement de la cellule sœur avant que celle-ci ne soit réceptive à son tour à ce signal [41]. Il est évident que les cils jouent des rôles importants dans de nombreuses voies de signalisation. Cette découverte suggère que la ségrégation différentielle des centrioles en fonction de leur âge, et donc l'apparition asynchrone des cils, pourraient influencer le destin cellulaire des deux cellules filles et leur capacité à se différencier au sein d'un tissu. Un nombre important de mutations dans des gènes codant pour des molécules impliquées dans la ciliogenèse a été identifié dans des maladies génétiques, de nombreux syndromes (Meckel-Gruber), des maladies du rein (polykystose rénale) [42] et des cancers [43-45]. De plus, dans certains cas, l'identité des cellules souches dépend de leur positionnement. Le cil primaire pourrait alors servir de capteur de position pour les cellules au sein des tissus [46].

Directions futures

Le centrosome reste un centre organisateur important dans la cellule. Lors de la division cellulaire, un de ses rôles majeurs est d'orchestrer l'assemblage du fuseau mitotique. Des erreurs dans le contrôle du nombre de centrosomes favorisent des défauts de ségrégation des chromosomes. Dans le cas de la division asymétrique, des anomalies du nombre de centrosomes aboutissent à une ségrégation anarchique de facteurs d'identité corticaux pouvant alors induire la formation de tumeurs chez la drosophile. Bien qu'aucune preuve n'ait été apportée chez les vertébrés supérieurs, ce processus de division asymétrique pourrait être impliqué dans certaines maladies ou cancers.

C'est un fait assez remarquable que les cellules de mammifères, comme elles le font pour l'ADN qui subit des dommages, semblent aussi capables de déceler les défauts d'assemblage du centrosome et peuvent bloquer leur prolifération en conséquence. Le centrosome révèle aussi des fonctions nouvelles liées à la faculté des centrioles à former des cils servant de plateforme de signalisation et impliqués dans des maladies génétiques humaines. Petit par la taille, le centrosome, cette organite située au centre de la cellule, est grand par ses fonctions et nous réserve probablement d'autres surprises et fonctions essentielles encore insoupçonnées. ◊

SUMMARY

Centrosomes, mitotic spindle and cancer: find the odd one out!

Centrosomes are essential protagonists during cell division through microtubule nucleation and spindle formation which are key to the harmonious distribution of sister chromatids in the two daughter cells. However, during the past decade, a wealth of new observations has extended their role beyond mitosis, particularly in the asymmetrical partition of cell fate determinants. Remarkably, asymmetric centrosome inheritance per se, through the segregation of differently aged mother centrioles, seems

to regulate the differential behaviour of daughter cells, in part through asynchronous expression of primary cilia, governing the response to environmental signals. It is thus understandable why any quantitative or qualitative dysfunction of centrioles contributes to genomic instability and thus tumorigenesis. ◊

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier le Dr. Manuel Théry pour son expertise et ses précieux conseils. Merci également au Dr. Nathalie Franck pour son aide dans la relecture de cette revue. Le travail personnel des auteurs a bénéficié des financements du CNRS, de la Ligue Nationale contre le Cancer et de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR). Pierre Romé est financé par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

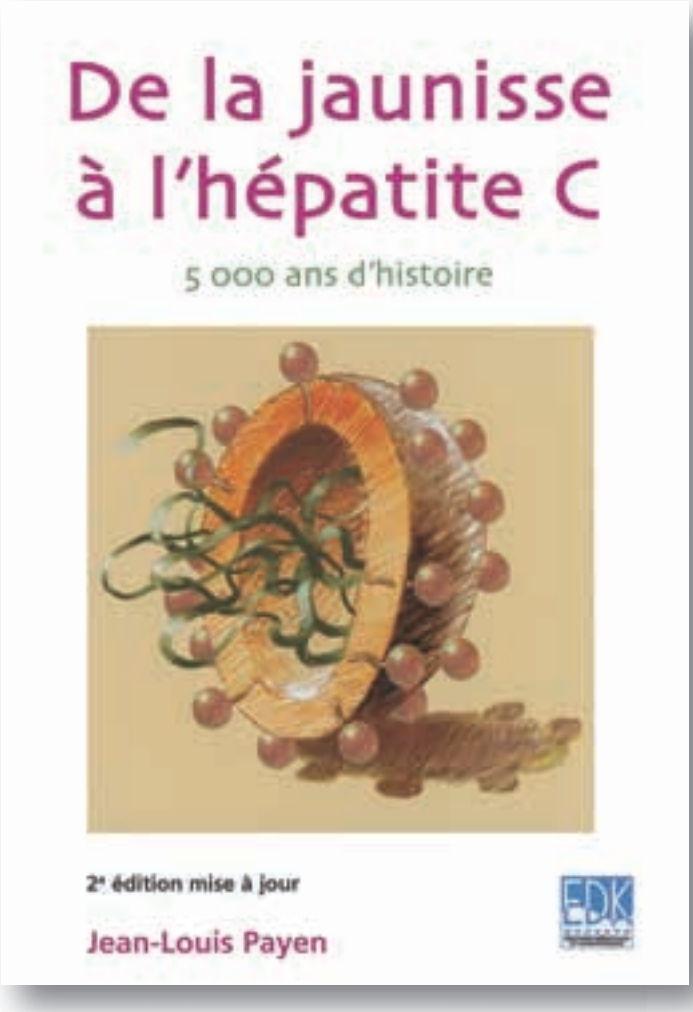
Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Bornens M. Centrosome composition and microtubule anchoring mechanisms. *Curr Opin Cell Biol* 2002 ; 14 : 25-34.
2. Karess R. Rod-Zw10-Zwilch: a key player in the spindle checkpoint. *Trends Cell Biol* 2005 ; 15 : 386-92.
3. Giet R, Prigent C. Contrôle de la détermination cellulaire par les centrosomes. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 656-8.
4. Boveri T. *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren*. Jena : Verlag von Gustav Fischer, 1914.
5. Nigg EA. Origins and consequences of centrosome aberrations in human cancers. *Int J Cancer* 2006 ; 119 : 2717-23.
6. Bettencourt-Dias M, Rodrigues-Martins A, Carpenter L, *et al*. SAK/PLK4 is required for centriole duplication and flagella development. *Curr Biol* 2005 ; 15 : 2199-207.
7. Kleylein-Sohn J, Westendorf J, Le Clech M, *et al*. Plk4-induced centriole biogenesis in human cells. *Dev Cell* 2007 ; 13 : 190-202.
8. Doxsey S, McCollum D, Theurkauf W. Centrosomes in cellular regulation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005 ; 21 : 411-34.
9. Mikule K, Delaval B, Kaldis P, *et al*. Loss of centrosome integrity induces p38-p53-p21-dependent G1-S arrest. *Nat Cell Biol* 2007 ; 9 : 160-70.
10. La Terra S, English CN, Hergert P, *et al*. The de novo centriole assembly pathway in HeLa cells: cell cycle progression and centriole assembly/maturation. *J Cell Biol* 2005 ; 168 : 713-22.
11. Ganem NJ, Godinho SA, Pellman D. A mechanism linking extra centrosomes to chromosomal instability. *Nature* 2009 ; 460 : 278-82.
12. Basto R, Brunk K, Vinadogrova T, *et al*. Centrosome amplification can initiate tumorigenesis in flies. *Cell* 2008 ; 133 : 1032-42.
13. Murphy TD. Drosophila skpA, a component of SCF ubiquitin ligases, regulates centrosome duplication independently of cyclin E accumulation. *J Cell Sci* 2003 ; 116 : 2321-32.
14. Quintyne NJ, Reing JE, Hoffelder DR, *et al*. Spindle multipolarity is prevented by centrosomal clustering. *Science* 2005 ; 307 : 127-9.
15. Ring D, Hubble R, Kirschner M. Mitosis in a cell with multiple centrioles. *J Cell Biol* 1982 ; 94 : 549-56.
16. Cimini D, Howell B, Maddox P, *et al*. Merotelic kinetochore orientation is a major mechanism of aneuploidy in mitotic mammalian tissue cells. *J Cell Biol* 2001 ; 153 : 517-27.
17. Silkworth WT, Nardi IK, Scholl LM, Cimini D. Multipolar spindle pole coalescence is a major source of kinetochore mis-attachment and chromosome mis-segregation in cancer cells. *PLoS One* 2009 ; 4 : e6564.
18. Saunders W. Centrosomal amplification and spindle multipolarity in cancer cells. *Semin Cancer Biol* 2005 ; 15 : 25-32.
19. Goshima G, Nedelec F, Vale RD. Mechanisms for focusing mitotic spindle poles by minus end-directed motor proteins. *J Cell Biol* 2005 ; 171 : 229-40.
20. Gergely F, Basto R. Multiple centrosomes: together they stand, divided they fall. *Genes Dev* 2008 ; 22 : 2291-6.
21. Kwon M, Godinho SA, Chandhok NS, *et al*. Mechanisms to suppress multipolar divisions in cancer cells with extra centrosomes. *Genes Dev* 2008 ; 22 : 2189-203.
22. Musacchio A, Salmon ED. The spindle-assembly checkpoint in space and time. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007 ; 8 : 379-93.
23. Yang Z, Loncarek J, Khodjakov A, Rieder CL. Extra centrosomes and/or chromosomes prolong mitosis in human cells. *Nat Cell Biol* 2008 ; 10 : 748-51.
24. Thery M, Racine V, Pepin A, *et al.* The extracellular matrix guides the orientation of the cell division axis. *Nat Cell Biol* 2005 ; 7 : 947-53.
25. Thery M, Jimenez-Dalmaroni A, Racine V, *et al*. Experimental and theoretical study of mitotic spindle orientation. *Nature* 2007 ; 447 : 493-6.
26. Thery M, Bornens M. L'adhérence guide la polarité cellulaire. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 230-2.
27. Godinho SA, Kwon M, Pellman D. Centrosomes and cancer: how cancer cells divide with too many centrosomes. *Cancer Metastasis Rev* 2009 ; 28 : 85-98.
28. Cheng J, Turkel N, Hemati N, *et al*. Centrosome misorientation reduces stem cell division during ageing. *Nature* 2008 ; 456 : 599-604.
29. Yamashita YM, Mahowald AP, Perlin JR, Fuller MT. Asymmetric inheritance of mother versus daughter centrosome in stem cell division. *Science* 2007 ; 315 : 518-21.
30. Yu F, Kuo CT, Jan YN. Drosophila neuroblast asymmetric cell division: recent advances and implications for stem cell biology. *Neuron* 2006 ; 51 : 13-20.
31. Lee CY, Andersen RO, Cabernard C, *et al*. Drosophila Aurora-A kinase inhibits neuroblast self-renewal by regulating aPKC/Numb cortical polarity and spindle orientation. *Genes Dev* 2006 ; 20 : 3464-74.
32. Yamashita YM, Fuller MT. Asymmetric centrosome behavior and the mechanisms of stem cell division. *J Cell Biol* 2008 ; 180 : 261-6.
33. Bowman SK, Neumuller RA, Novatchkova M, *et al*. The Drosophila NuMA Homolog Mud regulates spindle orientation in asymmetric cell division. *Dev Cell* 2006 ; 10 : 731-42.
34. Betschinger J, Mechtler K, Knoblich JA. Asymmetric segregation of the tumor suppressor brat regulates self-renewal in Drosophila neural stem cells. *Cell* 2006 ; 124 : 1241-53.
35. Siller KH, Doe CQ. Spindle orientation during asymmetric cell division. *Nat Cell Biol* 2009 ; 11 : 365-74.
36. Gonzalez C. Spindle orientation, asymmetric division and tumour suppression in Drosophila stem cells. *Nat Rev Genet* 2007 ; 8 : 462-72.
37. Basto R, Lau J, Vinogradova T, *et al*. Flies without centrioles. *Cell* 2006 ; 125 : 1375-86.
38. Hudson JW, Kozarova A, Cheung P, *et al*. Late mitotic failure in mice lacking Sak, a polo-like kinase. *Curr Biol* 2001 ; 11 : 441-6.
39. Caussinus E, Gonzalez C. Induction of tumor growth by altered stem-cell asymmetric division in Drosophila melanogaster. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 1125-9.
40. Bello B, Reichert H, Hirth F. The brain tumor gene negatively regulates neural progenitor cell proliferation in the larval central brain of Drosophila. *Development* 2006 ; 133 : 2639-48.
41. Anderson CT, Stearns T. Centriole age underlies asynchronous primary cilium growth in mammalian cells. *Curr Biol* 2009 ; 19 : 1498-502.
42. D'Angelo A, Franco B. The dynamic cilium in human diseases. *Pathogenetics* 2009 ; 2 : 3.
43. Han YG, Kim HJ, Dlugosz AA, *et al*. Dual and opposing roles of primary cilia in medulloblastoma development. *Nat Med* 2009 ; 15 : 1062-5.
44. Wong SY, Seol AD, So PL, *et al*. Primary cilia can both mediate and suppress Hedgehog pathway-dependent tumorigenesis. *Nat Med* 2009 ; 15 : 1055-61.
45. Plotnikova OV, Golemis EA, Pugacheva EN. Cell cycle-dependent ciliogenesis and cancer. *Cancer Res* 2008 ; 68 : 2058-61.
46. Benzing T, Walz G. Cilium-generated signaling: a cellular GPS? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006 ; 15 : 245-9.
47. Chartier NT, Hyenne V, Labbé JC. Mécanismes de division cellulaire asymétrique : des organismes modèles au développement tumoral. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 251-8.

TIRÉS À PART

P. Romé



La jaunisse est un symptôme facilement identifiable ; il paraissait bien naturel que l'homme, confronté à une modification de la couleur de ses yeux et de sa peau ait de tous temps recherché les causes de cette transformation.

Il n'est donc pas surprenant que le premier traité de médecine, écrit 3 000 ans avant J.C. par un médecin sumérien, décrive déjà la jaunisse. À chaque époque de l'histoire de la médecine, les praticiens, influencés par les concepts médicaux de leur temps, attribuèrent une ou plusieurs explications particulières à ce symptôme. Ainsi, du démon *Ahhâzu* des Sumériens à la sophistication des biotechnologies qui permirent la découverte du virus de l'hépatite C, le lecteur cheminera sur une période de 5 000 ans au travers des différents continents.

Ici encore, l'histoire se révèle une formidable source de réflexion : le foie souvent impliqué dans l'apparition des jaunisses est-il le siège de l'âme ?

Les expérimentations humaines chez des volontaires ou chez des enfants handicapés mentaux étaient-elles justifiées pour permettre la découverte des virus des hépatites ?

Le formidable développement de la transfusion sanguine, des vaccinations, mais aussi de la toxicomanie explique-t-il les épidémies d'hépatites du XXe siècle ?

Autant de questions qui sont abordées dans ce livre passionnant et accessible à tous.

ISBN : 978-2-8425-4136-1 128 pages

BON DE COMMANDE

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92310 Sèvres
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : ....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage

De la jaunisse à l'hépatite C : 12 € + 3 € de port = **15 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

❒ Par chèque, à l'ordre de **EDK**

❒ Par carte bancaire : ❒ Visa ❒ Eurocard/Mastercard

Carte n° |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| Signature :

N° de contrôle au dos de la carte : |_|_|_|

Date d'expiration : |_|_| |_|_|