



Des centrosomes à la microcéphalie : suivez le lien

Véronique Marthiens, Renata Basto

► To cite this version:

Véronique Marthiens, Renata Basto. Des centrosomes à la microcéphalie : suivez le lien. Médecine/Sciences, 2014, 30, pp.133 - 136. <10.1051/medsci/20143002006>. <hal-03455116>

HAL Id: hal-03455116

<https://hal.science/hal-03455116v1>

Submitted on 29 Nov 2021

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.



HAL Authorization



RÉFÉRENCES

- Shida T, Cueva JG, Xu Z, *et al.* The major alpha-tubulin K40 acetyltransferase alphaTAT1 promotes rapid ciliogenesis and efficient mechanosensation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 21517-22.
- Montagnac G, Meas-Yedid V, Irondelle M, *et al.* alphaTAT1 catalyses microtubule acetylation at clathrin-coated pits. *Nature* 2013 ; 502 : 567-70.
- McMahon HT, Boucrot E. Molecular mechanism and physiological functions of clathrin-mediated endocytosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011 ; 12 : 517-33.
- Hinrichsen L, Harborth J, Andrees L, *et al.* Effect of clathrin heavy chain- and alpha-adaptin-specific small inhibitory RNAs on endocytic accessory proteins and receptor trafficking in HeLa cells. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 45160-70.
- Rappoport JZ, Simon SM. Real-time analysis of clathrin-mediated endocytosis during cell migration. *J Cell Sci* 2003 ; 116 : 847-55.
- Gundersen GG, Bulinski JC. Selective stabilization of microtubules oriented toward the direction of cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 5946-50.
- Watanabe T, Noritake J, Kaibuchi K. Regulation of microtubules in cell migration. *Trends Cell Biol* 2005 ; 15 : 76-83.
- Nogales E, Whittaker M, Milligan RA, Downing KH. High-resolution model of the microtubule. *Cell* 1999 ; 96 : 79-88.

NOUVELLE

Des centrosomes à la microcéphalie : suivez le lien

Véronique Marthiens, Renata Basto

Équipe biologie du centrosome et du cil,
Institut Curie, CNRS UMR144,
12, rue Lhomond, 75005 Paris, France.
renata.basto@curie.fr
veronique.marthiens@curie.fr

Le centrosome est le principal centre organisateur des microtubules dans les cellules animales. Il est formé d'une paire de centrioles entourée d'une matrice protéique amorphe, appelée matrice péri-centriolaire, responsable de la nucléation et de l'ancrage des microtubules [1]. Dans la majorité des cellules en interphase, un des deux centrioles sert de base à la formation d'un cil primaire, un organite essentiel à la signalisation en aval de certains facteurs de croissance. La duplication des centrioles se produit au cours des phases G1/S du cycle cellulaire et permet la formation de deux centrosomes (Figure 1A). Lors de la mitose, les deux centrosomes facilitent la formation d'un fuseau bipolaire. En contrôlant la nucléation des microtubules astraux, ils participent également au positionnement correct de ce même fuseau. En contexte normal, la duplication des centrioles se limite à la formation d'un seul pro-centriole par centriole père et par cycle cellulaire. Cette duplication est contrôlée par un jeu d'activation et de dégradation par protéolyse de protéines clés. Le rôle de la sérine/thréonine kinase Plk4 (*Polo-like*

kinase 4) est notamment reconnu comme essentiel à ce processus. L'absence de Plk4 bloque en effet la duplication centriolaire, alors que sa surexpression entraîne la formation d'un excès de centrioles [2].

La dérégulation du cycle de duplication des centrioles et certains défauts de la division cellulaire conduisent à l'accumulation de centrosomes surnuméraires dans la cellule (Figure 1A). Cette condition, encore appelée amplification centrosomale, a été à l'origine observée dans un grand nombre de tumeurs solides humaines [3]. Plus récemment, des mutations ont été identifiées dans des gènes codant pour des protéines du centrosome chez des patients atteints d'hypoplasie tissulaire à la naissance. Parmi ces pathologies, la microcéphalie primaire autosomique récessive (MCPH) est définie par une réduction du périmètre crânien de l'ordre de deux déviations standard par rapport à des individus de même âge et de même sexe. Certaines microcéphalies s'accompagnent de nanisme, comme dans le cas du nanisme microcéphalique ostéodysplasique primor-

dial (MOPDII) et du syndrome de Seckel. On compte également certaines formes de lissencéphalie, où les patients ont à la fois un cortex de petite taille et d'aspect lisse en raison de défauts de migration des neurones [4]. L'allongement de la liste des pathologies associées à des défauts du centrosome souligne l'importance de mieux comprendre les mécanismes fondamentaux de la biogenèse de cet organite et de développer des modèles animaux pour étudier les conséquences de son dysfonctionnement sur le développement et l'homéostasie des tissus.

L'excès de centrosomes contribue à une réduction de la taille du cerveau

Les mutations identifiées chez des patients atteints de MCPH ont été incriminées dans la diminution du nombre de centrosomes fonctionnels dans la population des cellules souches neuronales (CSN) [5, 6]. Notre équipe a récemment développé et caractérisé une lignée de souris chez laquelle l'amplification centrosomale est restreinte à la population des CSN [7]. Nous avons choisi de perturber la machinerie de duplication

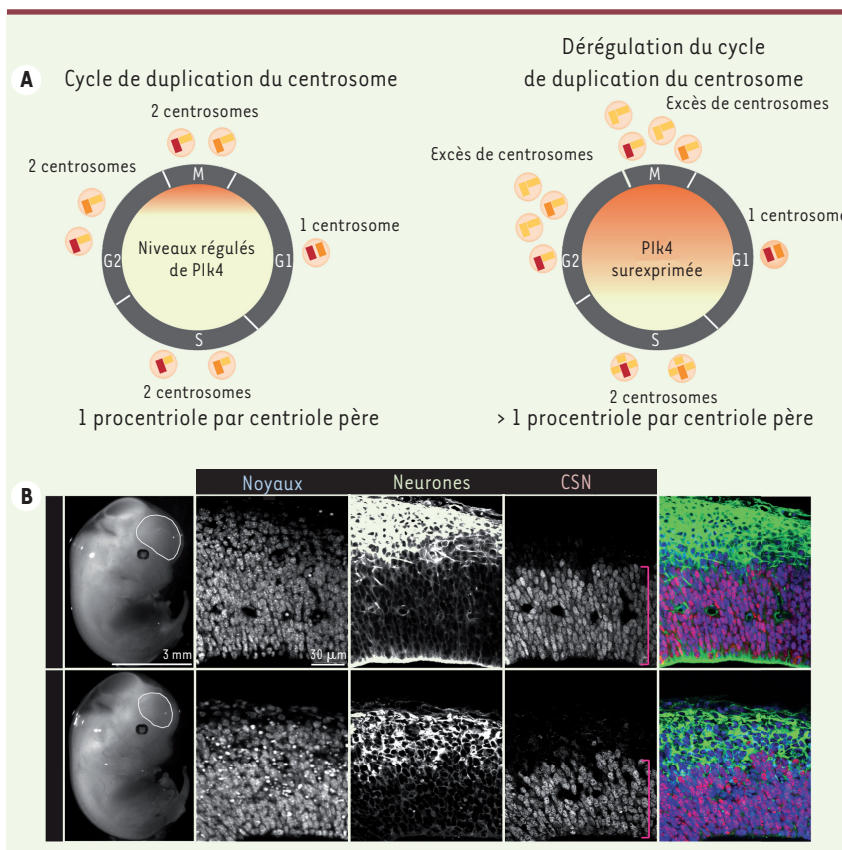


Figure 1. Cycle de duplication du centrosome et conséquence de l'amplification centrosomale dans le cortex cérébral. **A.** À gauche, schéma récapitulant le cycle de duplication du centrosome lorsque les niveaux de la protéine Plk4 sont normalement régulés au cours du cycle cellulaire. À droite, schéma illustrant la formation d'un excès de centrosomes lorsque la protéine Plk4 est surexprimée. **B.** À gauche, illustration de la réduction de taille de la vésicule télencéphalique (ligne blanche pleine) dans un embryon avec une amplification centrosomale (panneau du bas), par comparaison avec un embryon contrôle de la même portée (panneau du haut). À droite, marquages immunofluorescents des populations de neurones (vert) et de cellules souches neurogènes (CSN) (rouge) sur des coupes coronales de vésicule télencéphalique d'un embryon contrôle (haut) et microcéphale (bas). Certains noyaux marqués en bleu apparaissent condensés dans le cerveau de l'embryon microcéphale, indiquant un taux de mort cellulaire élevé.

des centrioles en surexprimant la protéine Plk4, et focalisé notre attention sur le développement du cortex cérébral (Figure 1A). Nous avons observé une réduction graduelle de la taille de l'encéphale au cours du développement (Figure 1B), de l'ordre de 50 % chez les nouveau-nés. Cette réduction s'accompagne d'une diminution de la réserve des CSN sans altération du programme de neurogenèse (Figure 1B). En outre, l'architecture du cortex semble parfaitement préservée à la naissance comme en témoignent la présence et l'organisation

des différentes populations de neurones. La réduction de la taille de l'encéphale que nous avons observée est donc proportionnée, comme c'est le cas dans la pathologie humaine. Toutefois, dans notre étude, elle est associée à une augmentation, et non à une réduction, du nombre de centrosomes fonctionnels. En accord avec nos résultats, deux études récentes ont observé un excès de centrosomes dans des cellules de patients microcéphales – l'une dans des fibroblastes primaires porteurs d'une mutation du gène *Cep135* (centrosomal pro-

tein 135 kDa), l'autre dans des cellules lymphoblastoïdes porteuses d'une mutation du gène microcéphaline [8, 9]. L'ensemble de ces observations conforte le lien de causalité entre l'amplification centrosomale et la microcéphalie.

Des études antérieures avaient suspecté l'implication de défauts d'orientation du fuseau mitotique à l'origine de la microcéphalie [5, 6]. Ces défauts conduiraient à une diminution prématurée de la réserve des CSN, seules capables de donner naissance aux cellules neuronales et gliales qui constituent le tissu nerveux. Toutefois, nous n'avons constaté aucun défaut d'orientation du fuseau dans le cerveau des souris où la microcéphalie est causée par une amplification centrosomale. Les mécanismes de la pathologie sont donc différents dans ce contexte.

L'aneuploïdie est à l'origine de la microcéphalie

Nous avons donc décidé d'explorer l'origine de la microcéphalie observée [7]. Nous n'avons identifié aucun défaut anomalies de la formation du fuseau mitotique et de la ségrégation des chromosomes (Figure 2). Dans le cortex des embryons contrôles, les deux centrosomes forment un fuseau bipolaire qui contribue à une ségrégation équitable des chromatides sœurs pendant l'anaphase (Figure 2A). Dans le cortex des embryons microcéphales, nous avons observé des divisions anormales. D'une part, nous avons observé des fuseaux multipolaires, avec une répartition des chromosomes en trois lots au lieu de deux au moment de l'anaphase (Figure 2C). Ces anaphases tripolaires sont la conséquence directe d'un excès de centrosomes en début de mitose, qui est responsable de la formation d'un fuseau avec plusieurs pôles. D'autre part, nous avons observé des anaphases bipolaires, où les centrosomes surnuméraires se regroupent pour former deux pôles et où certaines chromatides sont retardées dans leur ségrégation

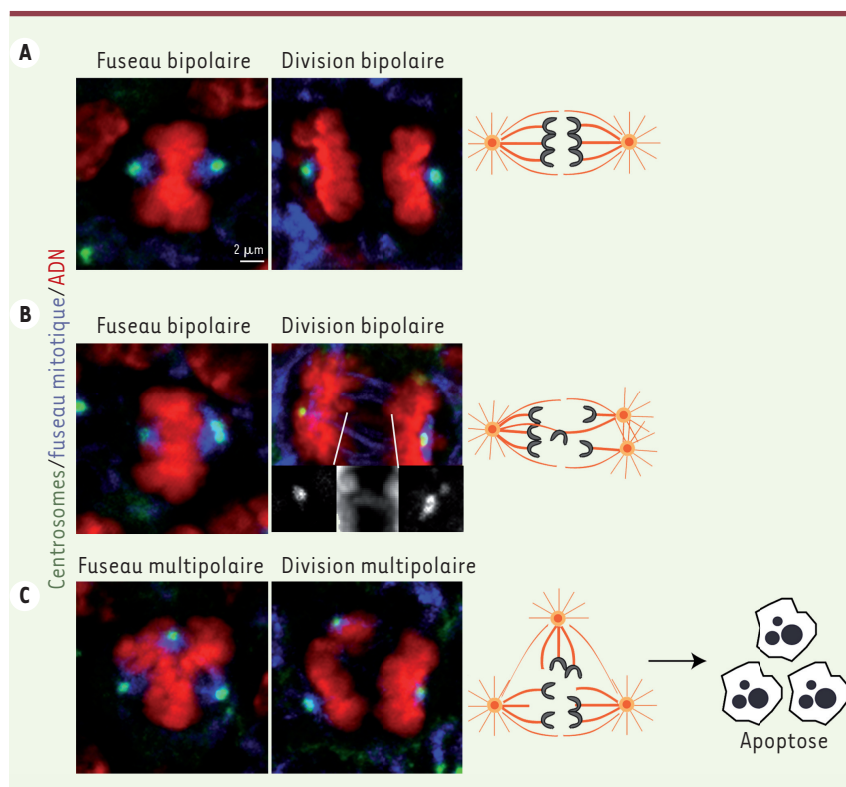


Figure 2. Conséquences de l'amplification centrosomale dans les cellules souches neuronales. Les panneaux de gauche représentent des métaphases, une étape caractérisée par l'attachement des chromatides aux microtubules du fuseau via leurs kinétochores. Les panneaux de droite représentent des anaphases, une étape caractérisée par la séparation des chromatides sœurs en deux lots dans le cas d'un fuseau bipolaire (**A**, **B**), et en trois lots dans le cas d'un fuseau tripolaire (**C**). L'ADN est en rouge, les centrosomes en vert et les microtubules en bleu. Des agrandissements des centrosomes et d'un chromosome dont la ségrégation est retardée sont présentés en noir et blanc dans le cas de la mitose bipolaire en (**B**). Les schémas de droite représentent les fuseaux mitotiques correspondants. Les centrosomes représentés sous forme d'asters forment les pôles du fuseau et les chromatides en gris sont attachés aux microtubules et en cours de séparation. Les divisions multipolaires (**C**) produisent fréquemment des cellules fille aneuploïdes non viables.

(Figure 2B). Ces deux types de figures mitotiques anormales sont fréquemment observées dans des contextes tumoraux [10]. Nous avons ainsi montré que la présence de centrosomes surnuméraires en début de mitose dans les CSN perturbe l'attachement des chromatides sœurs et entraîne des anomalies de leur ségrégation à la fin de la division cellulaire. De telles anomalies sont à l'origine de l'accumulation dans le cerveau embryonnaire de cellules filles aneuploïdes – caractérisées par la perte ou le gain d'un ou plusieurs chromosomes entiers. En accord avec les données de la littérature [11], nous avons observé

que les cellules filles aneuploïdes non viables étaient éliminées par apoptose. Nous en avons conclu que l'apoptose des CSN aneuploïdes expliquait la diminution prématurée de la réserve de progéniteurs, et donc probablement la microcéphalie observée [7].


Des travaux antérieurs ont montré que la protéine p53 inhibe la prolifération des cellules aneuploïdes et induit leur mort cellulaire par apoptose [12, 13]. Nous avons donc généré une lignée de souris surexprimant la protéine Plk4 et invalidée pour le gène p53, et confirmé que p53 était bien responsable de la mort des CSN aneuploïdes dans le cerveau des

embryons microcéphales [7]. De plus, nous avons montré qu'en l'absence de p53, les CSN aneuploïdes continuaient à se diviser avant d'entamer prématurément le programme de différenciation neuronale, une réponse à l'aneuploïdie observée pour la première fois. De manière inattendue, l'accumulation de neurones aneuploïdes dans le cerveau des embryons mutants n'affecte pas la survie de l'organisme après la naissance. Elle a pourtant des conséquences délétères sur l'homéostasie du tissu nerveux à l'âge adulte, puisqu'elle est à l'origine d'une dégénérescence prématurée du tissu cérébral [7].

Conclusions et perspectives

Nos résultats montrent que la microcéphalie peut être une conséquence majeure d'une anomalie du nombre de centrosomes dans le tissu nerveux en développement. Les défauts d'orientation du fuseau ont été initialement proposés comme responsables des hypoplasies de l'encéphale. Nous proposons un mécanisme alternatif, non exclusif, qui ferait intervenir l'élimination de CSN aneuploïdes dans l'étiologie des microcéphalies associées à une amplification centrosomale. En effet, nous montrons que l'excès de centrosomes perturbe la transmission du matériel génétique au moment de la division, et diminue la réserve de CSN capables de se différencier en neurones, en affectant leur survie. Une comparaison de la division et de la survie des CSN avec un excès de centrosomes aux différents stades de l'ontogénie nous permettra de mieux comprendre la vulnérabilité du tissu embryonnaire à l'amplification centrosomale.

Plus généralement, notre modèle murin se révèle particulièrement adapté à l'étude des causes et des conséquences de l'aneuploïdie sur le développement et l'homéostasie des tissus. Il nous a déjà permis de mieux comprendre l'étiologie des microcéphalies liées à une amplification centrosomale et sera un atout pour déterminer pourquoi le

développement du cerveau est le processus le plus perturbé. 

From centrosomes to microcephaly: follow the link

LIENS D'INTÉRÊT

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

REMERCIEMENTS

AICR, ERC, ATIP, CNRS et Institut Curie-FRM, la Ligue contre le cancer.

RÉFÉRENCES

1. Bornens M. Centrosome composition and microtubule anchoring mechanisms. *Curr Opin Cell Biol* 2002 ; 14 : 25-34.
2. Habedanck R, Stierhof YD, Wilkinson CJ, Nigg EA. The Polo kinase Plk4 functions in centriole duplication. *Nat Cell Biol* 2005 ; 7 : 1140-6.
3. Nigg EA. Origins and consequences of centrosome aberrations in human cancers. *Int J Cancer* 2006 ; 119 : 2717-23.
4. Bettencourt-Dias M, Hildebrandt F, Pellman D, et al. Centrosomes and cilia in human disease. *Trends Genet* 2011 ; 27 : 307-15.
5. Thornton GK, Woods CG. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trends Genet* 2009 ; 25 : 501-10.
6. Kindl AM, Passemard S, Kumar P, et al. Many roads lead to primary autosomal recessive microcephaly. *Prog Neurobiol* 2010 ; 90 : 363-83.
7. Marthiens V, Rujano MA, Penetier C, et al. Centrosome amplification causes microcephaly. *Nat Cell Biol* 2013 ; 15 : 731-40.
8. Hussain MS, Baig SM, Neumann S, et al. A truncating mutation of CEP135 causes primary microcephaly and disturbed centrosomal function. *Am J Hum Genet* 2012 ; 90 : 871-8.
9. Alderton GK, Galbiati L, Griffith E, et al. Regulation of mitotic entry by microcephalin and its overlap with ATR signalling. *Nat Cell Biol* 2006 ; 8 : 725-33.
10. Quintyne NJ, Reing JE, Hoffelder DR, et al. Spindle multipolarity is prevented by centrosomal clustering. *Science* 2005 ; 307 : 127-9.
11. Ganem NJ, Godinho SA, Pellman D. A mechanism linking extra centrosomes to chromosomal instability. *Nature* 2009 ; 460 : 278-82.
12. Thompson SL, Compton DA. Proliferation of aneuploid human cells is limited by a p53-dependent mechanism. *J Cell Biol* 2010 ; 188 : 369-81.
13. Holland AJ, Fachinetti D, Zhu Q, et al. The autoregulated instability of Polo-like kinase 4 limits centrosome duplication to once per cell cycle. *Genes Dev* 2012 ; 26 : 2684-9.

NOUVELLE

La collectrine : un nouveau composant du système rénine-angiotensine ?

Antoine Bril¹, Michel Félétou²

Le système rénine-angiotensine (SRA) : une grande famille

Le système rénine-angiotensine (SRA) est certainement le système hormonal le plus important impliqué dans la régulation de la pression artérielle, et il a fait l'objet d'études innombrables depuis la description par Tigerstedt et Bergman en 1898 [1] des effets vasopresseurs d'un extrait rénal. Le SRA, physiologiquement essentiel au maintien de la volémie, de la natrémie et de la pression artérielle, est impliqué dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires, y compris l'hypertension artérielle [11, 12]. Classiquement, ce système circulant implique deux étages avec la transformation, par la rénine produite par le rein, de l'angiotensinogène (produit par le foie) en peptide inactif, l'angiotensine-I, lui-même substrat de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE-1 ou ACE) qui libère le peptide

actif « final », l'angiotensine II ; ce dernier agit principalement - via le récepteur AT-1 - sur le rein (rétention sodée, sécrétion d'aldostérone) et la paroi vasculaire (vasoconstriction, prolifération et différenciation des cellules musculaires lisses). Cette vision d'un SRA circulant s'est complexifiée au fil du temps avec l'identification d'un SRA tissulaire et d'un SRA au niveau central [2, 3], ainsi que de toute une famille de peptides biologiquement actifs. L'enzyme de conversion de l'angiotensine est non seulement le nœud du SRA, mais elle joue également un rôle primordial dans le système kallikréines-kinines (Figure 1) et, finalement, peut se comporter comme un récepteur membranaire et déclencher une cascade de signalisation intracellulaire [4]. Toutefois, sont maintenant établis comme faisant partie du SRA : (1) un système tissulaire, avec en particulier l'angio-

¹ Recherche et développement, Institut de recherches internationales Servier, 53, rue Carnot, 92150 Suresnes, France ;
² Unité de recherche et de découverte cardiovasculaire, Institut de recherches Servier, 11, rue des Moulineaux, 92150 Suresnes, France.
michel.feletou@fr.netgrs.com
antoine.bril@fr.netgrs.com

tensine (1-12), fonctionnant de façon indépendante du système circulant, (2) le récepteur de la rénine (et de son précurseur la prorénine), qui transmet certaines des actions biologiques de cet enzyme, ainsi que des systèmes de contre-régulation impliquant, d'une part, (3) l'angiotensine II stimulant le sous-type de récepteur AT-2, et, d'autre part, (4) la voie engageant l'ACE-2, la génération d'angiotensine (1-7) et la stimulation du récepteur Mas (Figure 1).

La collectrine, un homologue de l'ACE-2, est impliquée dans la régulation hydrosodée

La collectrine (Tmem27 ou Nx-17), une protéine de 222 acides aminés, est un des nouveaux éléments récemment identifiés du SRA. Cette glycoprotéine transmembranaire possède 50 % d'homologie avec l'ACE-2, mais ne comporte pas de domaine catalytique [5]. Elle est