

► Depuis notre étude séminale en 2003, beaucoup a été écrit sur la voie classique de signalisation de la polarité planaire cellulaire (*core planar cell polarity*, PCP) et l'oreille interne. En seulement quelques années, et en utilisant l'oreille interne comme modèle d'étude, notre compréhension des bases moléculaires de cette voie de signalisation et de son influence sur le développement des tissus chez les mammifères a considérablement augmenté. Récemment, un certain nombre d'études utilisant divers modèles de développement animal ont mis à jour des liens originaux entre le cil et la PCP. De plus, l'étude des cellules ciliées de l'organe de l'audition a de nouveau permis d'élucider, au moins partiellement, un de ces liens. Dans cette revue, nous présenterons les différents mécanismes et rôles de la voie de signalisation de la PCP chez les mammifères et les invertébrés. À la lumière des résultats récents, nous synthétiserons les connaissances actuelles sur la PCP dans le développement d'un épithélium de mammifère, l'organe de Corti ou organe de l'audition, et nous discuterons l'impact de ces données. Nous focaliserons notre attention sur les relations entre les complexes de polarité asymétriques et la position du cil. Cette dernière s'avère essentielle à l'établissement de la polarité globale du tissu. ◀

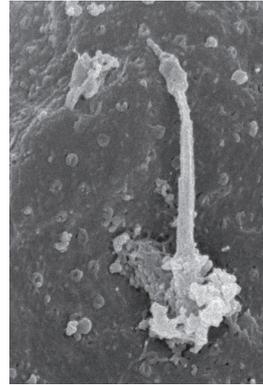
Cellules sensorielles ciliées de l'organe de Corti

Stéréocils et kinocil des cellules sensorielles ciliées

L'organe sensoriel de l'audition, appelé organe de Corti, est localisé au sein de la cochlée qui est un tube enroulé dont la forme rappelle celle d'une coquille d'escargot. La

Les liens multiples entre les cils et la polarité planaire cellulaire

Jérôme Ezan, Mireille Montcouquiol



Groupe polarité planaire et plasticité, Inserm U862, neurocentre Magendie, université de Bordeaux, 146, rue Leo-Saignat 33077 Bordeaux, France. mireille.montcouquiol@inserm.fr jerome.ezan@inserm.fr

quasi majorité des cellules de mammifères possèdent un ou plusieurs cils, et ceux qui sont présents à la surface des cellules de l'organe de Corti revêtent une importance particulière dans la fonction auditive. L'organe de Corti est constitué d'un ensemble mosaïque de cellules spécialisées et variées se déployant sur quatre rangées de cellules sensorielles ciliées (CC), entourées par des cellules de soutien non sensorielles (CS) (Figure 1A-E) [1]. C'est au niveau de la région basale de chaque cellule sensorielle ciliée que les fibres du nerf auditif se connectent, permettant la transformation du signal sonore mécanique en signal électrique. Chaque cellule sensorielle ciliée est pourvue dans sa région apicale d'une touffe de stéréocils de taille croissante qui forment une touffe ciliaire (Figure 1F). Il est important de noter que malgré leur dénomination stéréocils, ces structures sont uniquement composées d'actine (sans tubuline) ; ce ne sont donc pas de vrais cils. Les touffes ciliaires peuvent adopter chez l'animal adulte des formes en « U, V » ou « W » suivant l'état de maturation des cellules, et la coordination de leur orientation dans le tissu donne l'organisation typique en chevron de l'épithélium cochléaire (Figure 1A, 1D, 1G), critique pour la fonction auditive. Ces touffes d'actine sont donc typiquement polarisées et orientées de façon concertée dans une seule et même direction, définissant l'axe de la polarité planaire (PCP) (Figure 1D). Au sommet de chaque touffe, à la pointe du « V », se trouve un cil unique appelé kinocil, qui est un cil primaire spécialisé (riche en microtubules) qui sert de point d'ancrage pour la formation de la touffe ciliaire (riche en actine) (Figure 1A-D, F). Ainsi, la position du kinocil définit la PCP de chaque cellule sensorielle ciliée dans le tissu cochléaire.

Polarité planaire dans l'organe de Corti

De façon générale, la PCP est définie comme la polarité coordonnée des cellules épithéliales dans le plan de l'épithélium. Elle se situe donc

Cet article fait partie du numéro thématique de *médecine/sciences* intitulé « Cils primaires et ciliopathies » (*m/s* n° 11, vol. 30, novembre 2014).

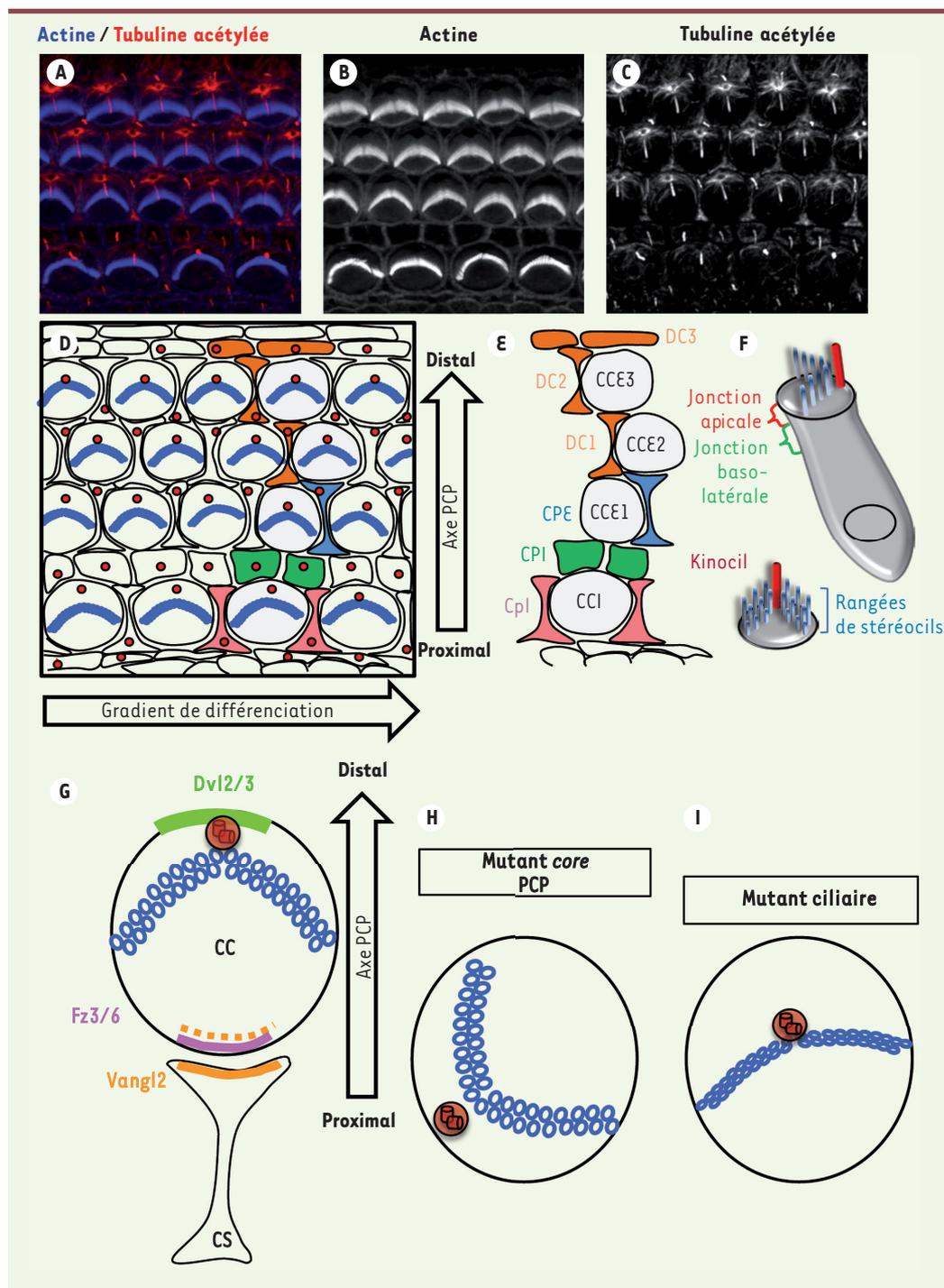


Figure 1. Analyse morphologique des cils de l'épithélium cochléaire.

A-C. Vue de la surface d'un épithélium cochléaire de souris à la naissance (P0). Les cellules sont immunomarquées avec de la phalloïdine identifiant la F-actine et révélant la structure de la touffe ciliaire (**A-B**; bleu), et avec un anticorps dirigé contre la tubuline acétylée, révélant la position du kinocil (**A, C**; rouge). **D-E.** Représentations schématiques de l'organisation mosaïque de l'épithélium présenté en **A**. Par souci de clarté, seuls les corpuscules basaux (rouge) sont présentés. Les stéréocils (bleu) et les cils/corpuscules basaux (rouge) sont orientés et polarisés de façon coordonnée selon l'axe proximo-distal (qui détermine la direction de la PCP). **E.** Vue éclatée décrivant les différents types cellulaires au sein de l'épithélium représenté en **D**. Au sein de la mosaïque de cellules sont présentes : les cellules sensorielles ciliées internes (CCI) et externes (CCE) alignées

en trois rangées (CCE1-3). Elles sont en contact avec des cellules de soutien (CS) de différents types : cellules de Deiter (DC1-3), cellules du pilier interne (CPI) et externe (CPE), et les cellules phalangiennes internes (CPL). **F.** En haut : vue de profil d'une CC isolée : la région apicale de la CC contient la plaque cuticulaire, zone dense d'actine où s'insèrent les stéréocils d'actine (bleu dégradé) avec le kinocil (rouge) à la pointe du V, et la zone baso-latérale où s'accumulent les protéines de la PCP classique. Pour des raisons de simplification, une seule rangée de stéréocils est illustrée. En bas : vue de face en 3D de la surface apicale de la CC, avec sa touffe ciliaire schématisée, composée de 3 rangées de stéréocils de taille croissante, et du kinocil. **G.** Localisation de quelques protéines core PCP. Vangl2 est localisée à la jonction entre CC et cellules de soutien, et est enrichie dans la cellule de soutien. **H.** Phénotype typique de la mutation d'un gène core PCP : défaut de position périphérique du corpuscule basal/cil, mauvaise orientation de la touffe ciliaire, dont la forme est normale. **I.** Phénotype typique de la mutation d'un gène ciliaire : défaut de position centrale du corpuscule basal, mauvaise orientation de la touffe ciliaire dont la morphologie est perturbée.

perpendiculairement à la polarité classique apico-basale (*Figure 1F*) et se caractérise par une voie de signalisation conservée au fil de l'évolution. Les gènes contrôlant la PCP sont en fait répartis en au moins deux cassettes : (1) une cassette comprenant ceux qui codent pour les protéines Fat/Dachsous/*four-jointed* (qui ne feront pas l'objet de cette revue), et (2) une autre cassette comprenant les *core genes* (gènes centraux en français) qui codent pour des protéines transmembranaires : van Gogh/strabismus (Vang/Stbm), frizzled (Fz), starry night/flamingo (Stan/Fmi), ou des protéines cytosoliques : *dishevelled* (Dsh chez la drosophile, Dvl chez les vertébrés), prickle (Pk) et diego (Dgo) [2, 3]. C'est dans les années 1980 que ces gènes dit centraux et gouvernant la PCP ont été identifiés chez les invertébrés. Leur mutation induit chez la drosophile des défauts de polarisation et une mauvaise orientation de structures telles que les trichomes (poils d'actine couvrant l'aile) ou encore les ommatidies (groupe de photorécepteurs de l'œil). Les protéines de la PCP sont réparties de façon asymétrique à la surface des cellules des épithéliums, et définissent des domaines opposés le long de l'axe proximo-distal (*Figure 1G*, Dvl2/3 accumulés en distal et Fz3/6 accumulés en proximal). Les interactions spécifiques entre ces protéines les rendent interdépendantes, et la mutation d'un seul des gènes qui les codent suffit à perturber la localisation asymétrique des autres, engendrant une perte de polarité [4]. Chez les vertébrés, la PCP se manifeste par l'orientation directionnelle de structures externes, telles que l'alignement des écailles de poisson, des plumes des oiseaux ou des poils couvrant la peau des mammifères.

En 2003, l'utilisation de la cochlée comme modèle d'étude nous a permis de valider l'hypothèse selon laquelle le modèle de la PCP, l'épithélium de l'aile de drosophile, était transposable chez les mammifères [5-7]. Dans l'épithélium de l'aile de drosophile ou dans l'épithélium cochléaire de mammifères, les protéines PCP sont réparties de façon asymétrique à la surface du tissu épithélial, et elles définissent des domaines opposés le long de l'axe proximo-distal (*Figure 1G*). La moindre perturbation dans la voie de signalisation de la PCP (gènes centraux) induit des défauts de polarisation qui aboutissent à des défauts d'orientation aussi bien des poils d'actine chez la mouche que des touffes de stéréocils chez le mammifère (*Figure 1G*) [8]. Dans la cochlée, ces défauts d'orientation sont facilement identifiables et quantifiables, ce qui a permis l'identification de gènes PCP « associés », différents des gènes « centraux » classiques, et dont la mutation affecte la PCP chez les mammifères et pas toujours chez les invertébrés. Ainsi, chez la drosophile, la mutation de *PTK7* (*protein tyrosine kinase 7*) entraîne des défauts de guidage axonal, et la mutation de *Scribble1* conduit à des problèmes de polarité apico-basale alors que chez le mammifère, ces mutations entraînent des anomalies de PCP dans la cochlée [5, 9]. Cependant, il est à noter que la mutation des gènes centraux reste généralement plus délétère que celle des gènes dit « associés » au niveau de la cochlée. Très rapidement, l'étude de la PCP a été étendue à d'autres tissus tels que le muscle, le cœur, les vaisseaux, les os, le rein ou le système nerveux, simplement parce que l'on a réalisé que la mutation des gènes PCP affecte l'organisation, la forme et la fonction de la plupart des tissus étudiés [10-12]. De nombreuses études démontrent le caractère essentiel de la PCP dans la réorganisation du cytosquelette (actine, microtubule). Celui-ci a un effet sur des

mécanismes cellulaires tels que la migration et la division cellulaire orientée et, *in fine*, une influence majeure sur des processus développementaux, tels que la gastrulation/fermeture du tube neural ou, plus largement, la morphogenèse des organes ; ceci explique probablement le nombre important de tissus affectés par mutation de gènes PCP [13]. Plus récemment, on a pu faire des corrélations entre la perturbation de cette signalisation chez les vertébrés et diverses pathologies [14]. Ainsi, la PCP et les gènes qui la contrôlent sont impliqués dans un certain nombre de pathologies, telles que la polykystose rénale [15], l'hydrocéphalie [16], la maladie de Bardet-Biedl [17] ou l'autisme et l'épilepsie [18, 19]. De façon intéressante, on observe, dans un certain nombre de ces pathologies, des défauts de polarisation dans les tissus affectés, ce qui est un trait commun avec certaines ciliopathies [20]. De fait, ce qui était considéré initialement comme un mécanisme spécifique chez la drosophile est devenu une voie de signalisation majeure du développement des vertébrés.

Les liens entre les cils et la polarité planaire : un vrai casse-tête !

À ce jour, il apparaît que les cils (et leur position) et la PCP peuvent s'influencer de façon réciproque. Malgré le parallèle évident entre la polarisation des trichomes d'actine des ailes de la drosophile et celle des touffes d'actine des cellules ciliées cochléaires, une différence majeure existe : le rôle joué par le cil/kinocil dans les cellules ciliées cochléaires [21]. Des études en microscopie électronique à balayage de l'épithélium cochléaire ont révélé, il y a de nombreuses années, que dans les cellules sensorielles ciliées en cours de différenciation, l'axonème du kinocil pousse initialement au centre de la surface apicale et migre vers le bord distal de chaque cellule sensorielle ciliée à mesure que la maturation se déroule, ce qui définit de façon très précoce la PCP translationnelle (*Figure 2*) [22]. Les stéréocils d'actine se développent en se servant de ce kinocil (seul vrai cil), comme une plante se sert d'un tuteur (*Figure 1F*). Ainsi, la position du kinocil prédit la position à la pointe du « V » et l'orientation de la touffe de stéréocils d'actine avant que celle-ci ne soit formée. Le kinocil prend naissance à partir d'un centrosome, dans ce cas appelé corpuscule basal, et développe un axonème riche en microtubules, axonème transitoire dans la cochlée de la souris et qui disparaît approximativement deux à trois semaines après la naissance, tandis que le corpuscule basal/centrosome persiste [23]. C'est en étudiant l'impact des mutations de gènes impliqués

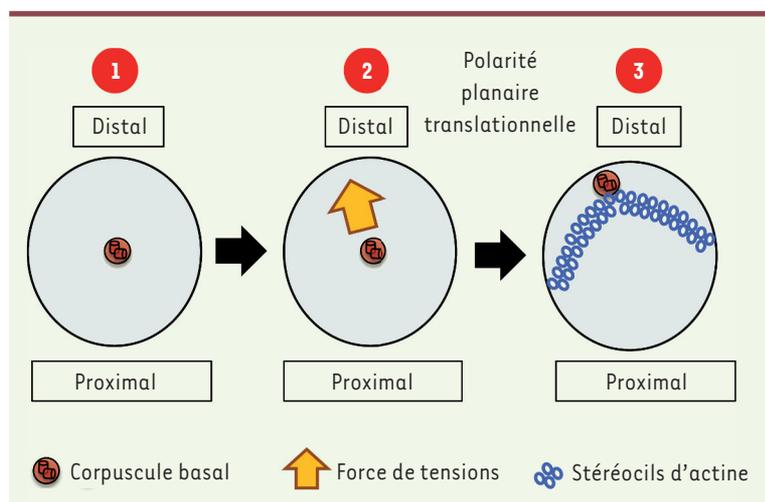


Figure 2. Illustration de la polarité planaire translationnelle dans la cellule sensorielle ciliée de la cochlée.

Durant le développement embryonnaire (étape 1), le cil (représenté uniquement par son corpuscule basal en rouge foncé) est en position centrale à la surface apicale de la cellule sensorielle ciliée. Durant l'étape 2, des forces de tensions mettant en jeu le cytosquelette participent à la migration du corpuscule basal/cil vers le pôle distal de la cellule ciliée. Une fois positionné correctement, le cil va guider l'orientation et la morphogenèse correcte des stéréocils d'actine (en bleu) à l'étape 3.

La PCP et ses voies de signalisation

dans le syndrome de Bardet-Biedl (BBS-4 et -6) [39] (→) que A.J. Ross et al. démontrèrent les premiers l'implication des kinocils et corpuscules basaux dans la PCP au sein de la cochlée [17].

Les auteurs ont montré en particulier qu'un défaut de positionnement du kinocil entraînait de faibles défauts d'orientation et une morphologie anormale de la touffe ciliaire (aplatie) (Figure 11). Ces phénotypes cochléaires ont été décrits depuis cette étude dans d'autres mutants murins de gènes ciliaires. Il est maintenant admis que le syndrome de Bardet-Biedl (BBS ; OMIM 209900) fait partie d'un ensemble de troubles génétiques humains pléiotropes, dénommés ciliopathies [24].

Ces pathologies sont associées à des défauts de formation ou de maintien des cils primaires et des corpuscules basaux, et s'expriment cliniquement par une obésité [39] (→) une maladie polykystique des reins, une rétinite pigmentaire, un *situs inversus*, un diabète et une surdité neurosensorielle [25].

Des phénotypes comparables sont observés dans des modèles de souris mutantes pour *ALMS1* (*Alstrom syndrome 1*), un gène essentiel dans le syndrome d'Alström (ALMS ; OMIM 203800) [26], ou encore *MKS1* (*Meckel syndrome 1* ; OMIM 249000) [27], *MKS5* (également appelée *RPGRIP1L* [*retinitis pigmentosa GTPase regulator interacting protein 1L*]/*FTM*) [28] et *MKS3* [29, 40] (→)

Compte tenu de l'importance du kinocil dans la mise en place précoce de la PCP des cellules ciliées, il n'est pas surprenant que des défauts de PCP dans l'oreille interne soient associés aux ciliopathies. Le rôle du kinocil dans la PCP a été démontré de façon convaincante par l'invalidation conditionnelle d'*lft88* (*intraflagellar 88*) (mutant *Polaris*) [30] et *Kif3A* (*kinesin family member 3A*) [31]. L'ablation de ces deux gènes entraîne une absence de formation du kinocil et, par voie de conséquence, une mauvaise orientation des stéréocils des cellules ciliées cochléaires, qui semblent perdre tout repère. Récemment, la mutation conditionnelle de *Vangl2* chez la souris a permis de corréler la fonction de ce gène avec des déficits auditifs [32]

(→) Voir la Synthèse de K. Chennen et al., page 1034 de ce numéro

(→) Voir la Synthèse de K. Chennen et al., page 1034 de ce numéro

(→) Voir la Synthèse de R. Bachmann-Gagescu, page 1011 de ce numéro

Les interactions génétiques, physiques et fonctionnelles entre les protéines liées au cil/centrosome et celles de la voie de signalisation de la PCP ont été observées dans de nombreux contextes biologiques, en particulier au niveau du nœud embryonnaire et des cellules épendymaires à la surface des ventricules cérébraux de la souris, mais aussi au niveau de l'épiderme de xénope, de l'épithélium trachéal chez la souris, des reins chez le mammifère, ou encore de la plaque du plancher du tube neural chez le poisson zèbre [33]. L'ensemble de ces études démontrent que lors de mutation de gènes nécessaires à la formation ou la fonction des cils (motiles ou non), la PCP du tissu est perturbée et que, réciproquement, la mutation des *core genes* (PCP classique) entraîne une perturbation de la localisation ou de la fonction de certains cils [41] (→).

(→) Voir la Synthèse de J. Vieillard et al., page 968 de ce numéro

Malgré ces observations, le rôle du cil dans l'établissement de la PCP (et inversement) chez les mammifères reste controversé [33, 34]. Deux études importantes soulignent cette contradiction : (1) un manuscrit de C. Jones et al. démontre que chez un mutant ciliaire (absence de cil, mutant *lft88*), l'asymétrie des protéines de la PCP est maintenue dans la cochlée, alors que l'orientation des cellules ciliées cochléaires est affectée [30], et (2) un manuscrit de N.R. Deans et al. démontre que l'asymétrie de la protéine *prickle 2* n'est pas corrélée à la position du kinocil dans l'épithélium du vestibule de l'oreille interne (organe voisin de la cochlée et nécessaire à l'équilibre) [35].

Ces études montrent que l'asymétrie des protéines centrales de la PCP, telles que *Vangl2* (*van Gogh-like protein 2*) ou *frizzled 3*, n'est pas affectée chez les mutants ciliaires, et n'est pas corrélée avec la position du cil. Il est donc difficile d'envisager que l'accumula-

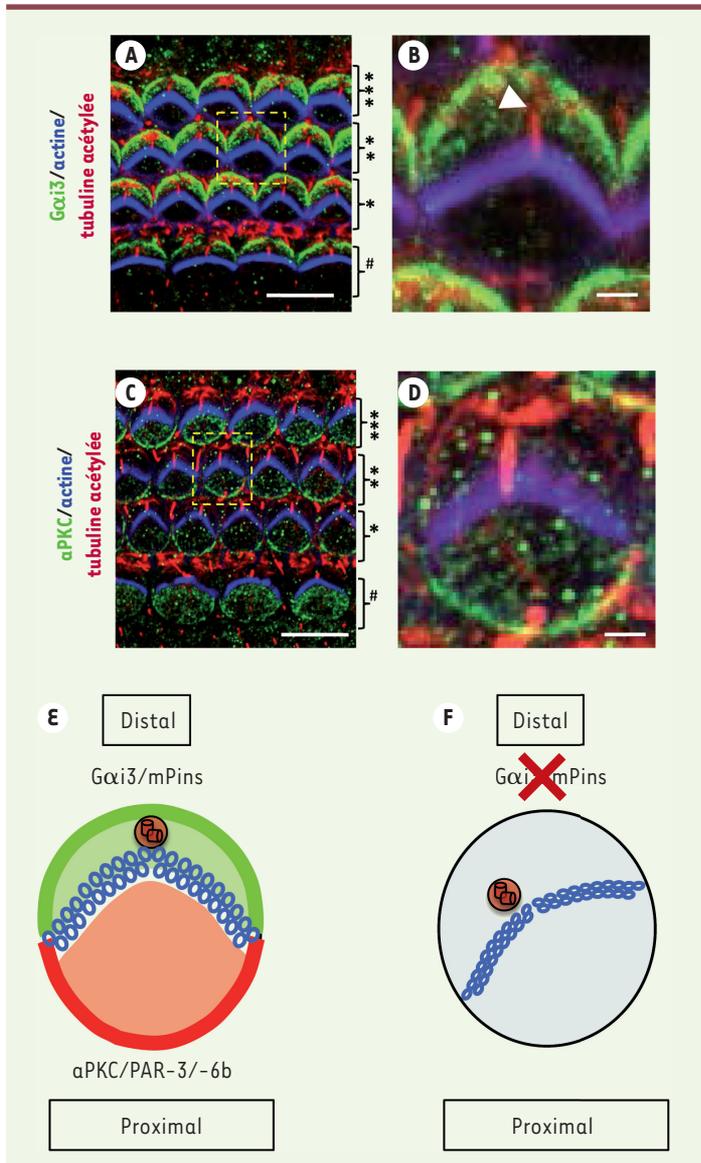


Figure 3. Distribution asymétrique des protéines PCP apicales. Vues de surfaces d'épithéliums cochléaires à la naissance (P0). Les cellules sont immunomarquées en vert pour $G\alpha i3$ (A-B) et aPKC (C-D), en bleu pour les stéréocils d'actine (phalloïdine) et en rouge pour les cils de tubuline acétylée [38] (A-D). E. Représentation schématique de la répartition asymétrique et opposée des complexes de polarité au sein de la cellule ciliée cochléaire avec $G\alpha i3$ /mPins (vert) au pôle distal du côté du cil et aPKC/PAR-3/PAR-6b (rouge) au pôle proximal. F. Défaut de position du corpuscule basal/cil, de l'orientation et de la morphologie de la touffe ciliaire lors de l'inhibition de fonction ou lors de mutation des protéines du complexe $G\alpha i3$ /mPins.

tion asymétrique des protéines centrales de la PCP détermine la position du cil. Pourtant, dans les tissus où la PCP est la mieux caractérisée, comme l'aile de drosophile, la localisation spatiale asymétrique des protéines de la PCP est la seule preuve d'une voie de signalisation active. La voie de la PCP n'est, en effet, pas une voie de signalisation au sens classique du terme, comme par exemple la voie Wnt canonique

qui agit au niveau transcriptionnel et s'accompagne de changements facilement quantifiables. Il n'y a donc pas de mesure spécifique de l'activation de la PCP, si ce n'est l'asymétrie de distribution des protéines, qui semble un préalable nécessaire à des modifications du cytosquelette, puis de la forme et de la polarisation de la cellule.

Mais alors, les gènes centraux de la PCP, dont *Vangl2*, participent-ils à la migration de ce cil ? À la lumière de notre récente observation que *Vangl2* est principalement localisée du côté distal des cellules de soutien, à l'interface cellules sensorielles ciliées/cellules de soutien non sensorielles (Figure 1G) [36], nous avons émis l'hypothèse selon laquelle une autre cassette de gènes de la PCP pourrait influencer la position du kinocil/corpuscule basal de façon autonome, propre à la cellule sensorielle ciliée, et ainsi contrôler la PCP translationnelle, c'est-à-dire la migration du cil [22], alors que la PCP classique contrôlerait/coordonnerait de façon plus globale la PCP du tissu. Il est à noter que cette accumulation de *Vangl2* du côté distal de la cellule de soutien rapproche au moins en partie les bases moléculaires de la PCP des mammifères et des invertébrés : en effet, les homologues/orthologues de *Vang* et *Fz* sont sur des membranes opposées et non pas sur le même côté de la membrane d'une même cellule [14]. Pour autant, la localisation de *Dvl2-GFP* (*dishevelled segment polarity-2-green fluorescent protein*, un interacteur potentiel de *Fz*) dans la partie distale de la cellule de soutien, c'est-à-dire à l'opposé de l'accumulation de *Fz3/6* (Figure 1G), atteste de la complexité des mécanismes moléculaires de la PCP chez les mammifères. Des travaux restent à accomplir pour déterminer de façon précise les bases moléculaires de la PCP dans ce modèle d'étude.

Une nouvelle voie de la PCP : des signaux asymétriques apicaux

Au début des années 2000, F. Schweisguth et Y. Bellaïche ont démontré dans le modèle de drosophile que *strabismus* (*Stbm* ou *Vang*) et *Fz* permettent la localisation asymétrique à la membrane de la protéine *Pins* (*partner of inscuteable*) [37]. Un gène central de la PCP participait donc à la distribution asymétrique d'une autre protéine, et cette asymétrie permettait l'orientation correcte du faisceau de division de la cellule lors de sa division. Or, le faisceau de division est une structure faite de tubuline, tout comme le kinocil. Ce lien entre des protéines de la PCP classique (*Vang*/*Fz*) et *Pins*, une autre protéine distribuée de façon asymétrique et contrôlant le cytosquelette de tubuline, pouvait donc être le chaînon manquant dans le contrôle de la position du cil dans la cochlée.

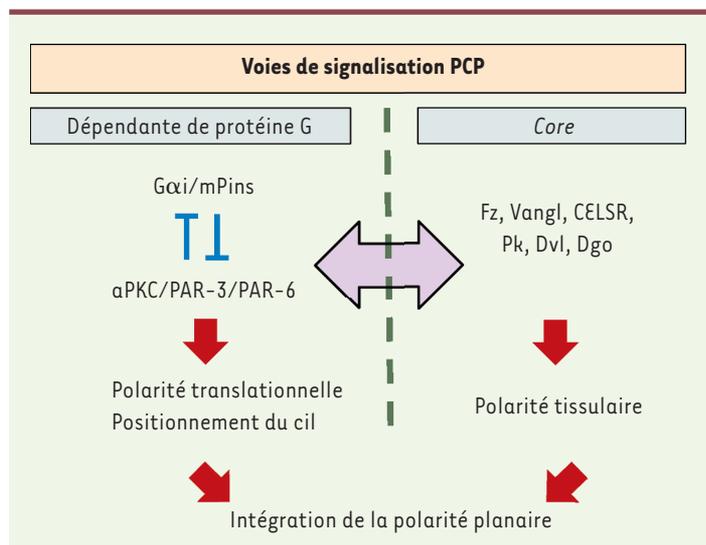


Figure 4. Les voies de signalisation PCP. Au sein de l'épithélium cochléaire, la polarité planaire est établie par l'intégration de deux voies de signalisation : la voie dépendante des protéines G, qui définit une PCP autonome pour chaque cellule ciliée, et la voie *core* PCP, qui définit une polarité tissulaire permettant la coordination de la PCP dans l'épithélium. CELSR : *cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor* ; Dgo : *Diego protein*.

Nous avons ainsi émis l'hypothèse que les complexes de polarité, qui contrôlent la position du centrosome pendant la division cellulaire asymétrique, sont utilisés dans les cellules post-mitotiques pour contrôler la position du cil. Ceci nous a permis d'identifier une voie PCP différente d'un point de vue moléculaire de la voie classique de la PCP, que nous appellerons voie PCP dépendante des protéines G [38]. Cette voie de signalisation est composée de deux complexes protéiques distribués de façon asymétrique et complémentaire dans la cellule ciliée cochléaire : le complexe protéique $G\alpha_i$ /mammalian Pins (mPins) d'un côté, et le complexe PAR-6b (*partitioning defective-6b*)/ α PKC (*atypical* PKC) de l'autre (Figure 3). La distribution spatio-temporelle de ces complexes est parfaitement corrélée à la position du cil avec la séquence d'évènements suivante : (1) établissement de l'asymétrie du complexe $G\alpha_i$ /mPins du côté distal ; (2) mouvement du cil vers le pôle distal ; et (3) organisation/orientation correcte des stéréocils d'actine. Ces résultats démontrent que, contrairement aux protéines de la PCP classique (voir ci-dessus), la distribution de ces protéines est une lecture fiable de la position du cil, et que cette voie PCP dépendante des protéines G contrôle la PCP translationnelle autonome de la cellule ciliée cochléaire. Ce mouvement du cil semble dépendre d'une modulation, par le complexe $G\alpha_i$ /mPins, de la dynamique de l'aster de microtubules nucléé par les corps basaux du cil. Cette observation est d'autant plus excitante qu'elle démontre que les mêmes protéines qui contrôlent la division cellulaire asymétrique dans des cellules mitotiques, contrôlent également la position du cil primaire dans des cellules post-mitotiques, *via* une distribution asymétrique des protéines et la modulation de la dynamique de la tubuline.

Une autre observation de notre étude a mis en évidence que la perturbation de l'activité de la voie PCP dépendante des protéines G

entraîne, non seulement des phénotypes mutants de PCP classiques (mauvaise position du cil et mauvaise orientation de la touffe ciliaire), mais également des changements de la forme de la touffe ciliaire qui est soit aplatie (Figure 3F), soit complètement circulaire, un phénotype jusqu'alors observé seulement chez les mutants *Ift88*, *BBS* ou *Kif3A*, mais pas chez les mutants *core* PCP classiques (Figure 1H-I). Ces résultats démontrent que les protéines de cette voie de signalisation sont à l'intersection entre la position du cil et la voie de la PCP classique.

Cette étude a montré sans équivoque que l'établissement correct de la PCP dans l'épithélium cochléaire de mammifère est le résultat de l'intégration d'au moins deux voies de signalisation : la voie de signalisation *core* PCP classique, dont les protéines sont distribuées de façon asymétrique au niveau baso-latéral, et la voie de signalisation PCP dépendante des protéines G, dont les protéines sont distribuées de façon asymétrique au niveau apical (Figure 4). L'intégration des signaux de ces deux voies de polarité planaire coordonne l'orientation planaire dans l'épithélium cochléaire. Aussi, nous faisons l'hypothèse que ces mécanismes sont très certainement conservés dans d'autres types de tissus, tels que l'épendyme des ventricules cérébraux ou encore l'épiderme de xénope. De futures études dans ces différents modèles permettront certainement d'éclairer la physiopathologie de certaines ciliopathies. \diamond

SUMMARY

The multiple links between cilia and planar cell polarity

Since our seminal study in 2003, much has been written about core planar cell polarity (core PCP) signaling and the inner ear. In just a few years, and using the inner ear as a model system, our understanding of the molecular basis of this signaling pathway and how it can influence the development of tissues in mammals has increased considerably. Recently, a number of studies using various animal models of development have uncovered original relationships between the cilia and PCP, and the study of the hair cells of the inner ear has helped elucidating one of these links. In this review, we highlight the differences of PCP signaling between mammals and invertebrates. In the light of recent results, we sum up our current knowledge about PCP signaling in the mammalian cochlear epithelium and we discuss the impact of recent data in the field. We focus our attention on the interrelationship between asymmetric polarity complexes and the position of the cilium, which is essential for the establishment of the overall tissue polarity. \diamond

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Legendre K, Petit C, El-Amraoui A. La cellule ciliée externe de la cochlée des mammifères : un amplificateur aux propriétés exceptionnelles. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 117-20.
2. Schweisguth F. Bases génétiques de la polarité planaire. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 424-30.
3. Singh J, Mlodzik M. Planar cell polarity signaling: Coordination of cellular orientation across tissues. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2012 ; 1 : 479-99.
4. Strutt H, Strutt D. Asymmetric localisation of planar polarity proteins: Mechanisms and consequences. *Semin Cell Dev Biol* 2009 ; 20 : 957-63.
5. Montcouquiol M, Rachel RA, Lanford PJ, et al. Identification of Vangl2 and Scrb1 as planar polarity genes in mammals. *Nature* 2003 ; 423 : 173-7.
6. Curtin JA, Quint E, Tsipouri V, et al. Mutation of Celsr1 disrupts planar polarity of inner ear hair cells and causes severe neural tube defects in the mouse. *Curr Biol* 2003 ; 13 : 1129-33.
7. Ezan J, Montcouquiol M. Revisiting planar cell polarity in the inner ear. *Semin Cell Dev Biol* 2013 ; 24 : 499-506.
8. Goodrich LV, Strutt D. Principles of planar polarity in animal development. *Development* 2011 ; 138 : 1877-92.
9. Lu X, Borchers AG, Jolicoeur C, et al. PTK7/CCK-4 is a novel regulator of planar cell polarity in vertebrates. *Nature* 2004 ; 430 : 93-8.
10. Wansteleben C, Meijlink F. The planar cell polarity pathway in vertebrate development. *Dev Dyn* 2011 ; 240 : 616-26.
11. McNeill H. Planar cell polarity and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2104-11.
12. Tissir F, Goffinet AM. Shaping the nervous system: role of the core planar cell polarity genes. *Nat Rev Neurosci* 2013 ; 14 : 525-35.
13. Zallen JA. Planar polarity and tissue morphogenesis. *Cell* 2007 ; 129 : 1051-63.
14. Simons M, Mlodzik M. Planar cell polarity signaling: from fly development to human disease. *Annu Rev Genet* 2008 ; 42 : 517-40.
15. Fischer E, Pontoglio M. Polarité planaire et polykystose rénale. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 576-8.
16. Tissir F, Qu Y, Montcouquiol M, et al. Lack of cadherins Celsr2 and Celsr3 impairs ependymal ciliogenesis, leading to fatal hydrocephalus. *Nat Neurosci* 2010 ; 13 : 700-7.
17. Ross AJ, May-Simera H, Eichers ER, et al. Disruption of Bardet-Biedl syndrome ciliary proteins perturbs planar cell polarity in vertebrates. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 1135-40.
18. Tao H, Manak JR, Sowers L, et al. Mutations in prickle orthologs cause seizures in flies, mice, and humans. *Am J Hum Genet* 2011 ; 88 : 138-49.
19. Sowers LP, Loo L, Wu Y, et al. Disruption of the non-canonical Wnt gene PRICKLE2 leads to autism-like behaviors with evidence for hippocampal synaptic dysfunction. *Mol Psychiatry* 2013 ; 18 : 1077-89.
20. Fischer E, Pontoglio M. Planar cell polarity and cilia. *Semin Cell Dev Biol* 2009 ; 20 : 998-1005.
21. Eaton S. Planar polarization of *Drosophila* and vertebrate epithelia. *Curr Opin Cell Biol* 1997 ; 9 : 860-6.
22. Wallingford JB. Planar cell polarity signaling, cilia and polarized ciliary beating. *Curr Opin Cell Biol* 2010 ; 22 : 597-604.
23. Lim DJ, Anniko M. Developmental morphology of the mouse inner ear. A scanning electron microscopic observation. *Acta Otolaryngol* 1985 ; 422 (suppl) : 1-69.
24. Baker K, Beales PL. Making sense of cilia in disease: the human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009 ; 151C : 281-95.
25. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1533-43.
26. Jagger D, Collin G, Kelly J, et al. Alström syndrome protein ALMS1 localizes to basal bodies of cochlear hair cells and regulates cilium-dependent planar cell polarity. *Hum Mol Genet* 2011 ; 20 : 466-81.
27. Cui C, Chatterjee B, Francis D, et al. Disruption of Mks1 localization to the mother centriole causes cilia defects and developmental malformations in Meckel-Gruber syndrome. *Dis Model Mech* 2011 ; 4 : 43-56.
28. Mahuzier A, Gaudé HM, Grampa V, et al. Dishevelled stabilization by the ciliopathy protein Rpgrip1l is essential for planar cell polarity. *J Cell Biol* 2012 ; 198 : 927-40.
29. Leightner AC, Hommerding CJ, Peng Y, et al. The Meckel syndrome protein meckelin (TMEM67) is a key regulator of cilia function but is not required for tissue planar polarity. *Hum Mol Genet* 2013 ; 22 : 2024-40.
30. Jones C, Roper VC, Foucher I, et al. Ciliary proteins link basal body polarization to planar cell polarity regulation. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 69-77.
31. Sipe CW, Lu X. Kif3a regulates planar polarization of auditory hair cells through both ciliary and non-ciliary mechanisms. *Development* 2011 ; 138 : 3441-9.
32. Copley CO1, Duncan JS, Liu C, et al. Postnatal refinement of auditory hair cell planar polarity deficits occurs in the absence of Vangl2. *J Neurosci* 2013 ; 33 : 14001-16.
33. Wallingford JB, Mitchell B. Strange as it may seem: the many links between Wnt signaling, planar cell polarity, and cilia. *Genes Dev* 2011 ; 25 : 201-13.
34. Bayly R, Axelrod JD. Pointing in the right direction: new developments in the field of planar cell polarity. *Nat Rev Genet* 2011 ; 12 : 385-91.
35. Deans MR, Antic D, Suyama K, et al. Asymmetric distribution of prickle-like 2 reveals an early underlying polarization of vestibular sensory epithelia in the inner ear. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 3139-47.
36. Giese AP, Ezan J, Wang L, et al. Gipc1 has a dual role in Vangl2 trafficking and hair bundle integrity in the inner ear. *Development* 2012 ; 139 : 3775-85.
37. Bellaïche Y, Beaudoin-Massiani O, Stuttem I, Schweisguth F. The planar cell polarity protein Strabismus promotes Pins anterior localization during asymmetric division of sensory organ precursor cells in *Drosophila*. *Development* 2004 ; 131 : 469-78.
38. Ezan J, Lasvaux L, Gezer A, et al. Primary cilium migration depends on G-protein signalling control of subapical cytoskeleton. *Nat Cell Biol* 2013 ; 15 : 1107-15.
39. Chennen K, Scerbo MJ, Dollfus H, et al. Syndrome de Bardet-Biedl : cils et obésité. De la génétique à l'approche intégrative. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 1034-9.
40. Bachmann-Gagescu R. Complexité génétique des ciliopathies et identification de nouveaux gènes. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 1011-23.
41. Vieillard J, Jerber J, Durand B. Contrôle transcriptionnel des gènes ciliaires. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 968-75.

TIRÉS À PART

M. Montcouquiol

Bon de commande

À retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Hépatite B** : 54 € + 3 € de port = **57 € TTC** offre exceptionnelle réservée aux abonnés à m/s jusqu'au 31 décembre 2010

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

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

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

Hépatite B

Jean-Michel Pawlotsky
Daniel Dhumeaux



ISBN : 978-2-8425-4131-6 576 pages