

Understanding centrosome amplification in cancer: A pathway toward precision-targeted cancer drug development

Taekyung Kim*

Department of Biology Education, Pusan National University, Korea

Received October 6, 2023 / Revised November 10, 2023 / Accepted November 16, 2023

Cell division is an essential process for the survival and development of living organisms. It is critical that duplicated chromosomes are properly segregated into daughter cells during mitosis. The centrosome is the core organelle that forms the microtubule-organizing center (MTOC), which generates the microtubules that make up the mitotic spindle during cell division. The centrosome is also involved in cell signaling and motility. In normal cells, there is one centrosome in G1 that replicates into two in the S phase and matures through G2. During the M phase, duplicated centrosomes move to both ends of the cell, and spindle microtubules that are generated from MTOC move the chromosome to both ends. The cells then split into two to complete the cell division. However, a phenomenon called centrosome amplification (CA), in which the number of centrosomes is higher than normal, is common in cancer cells and can lead to chromosome instability (CIN). This paper discusses the process of centrosome replication and the role of PLK4 in this process. The possible consequences of centrosome amplification and how the PLK4 inhibitor may be able to treat certain types of cancer cells, such as breast cancer and neuroblastoma, will also be discussed.

Key words : Cancer, cell cycle, centrosome, drug development, PLK4

서 론

중심체(centrosome)는 진핵 세포에서 미세소관 형성 센터(microtubule-organizing center, MTOC)를 구성하는 핵심 소기관이며, MTOC는 세포 분열과정에서 방추체를 구성하는 미세소관을 형성한다. 정상적인 세포에서 중심체는 G1기에서 한 개가 존재하고, S 기에서 2개로 복제되어 세포의 양쪽 끝으로 이동한다. 중심체의 MTOC로부터 생성된 방추사는 M 기에서 복제된 염색체와 결합하여 염색체를 양쪽 끝으로 이동시켜 염색체를 분리하고, 이후 세포는 두 개로 나뉘어 세포 분열을 마무리한다. 또한 중심체는 세포 주기 중 간기(interphase)에서 미세소관의 방향성을 조절하여 세포의 극성과 세포의 이동에 관여한다[10]. 뿐만 아니라 중심체는 분화된 세포에서 일차 섬모(primary cilia)의 기저체(basal body)를 형성하며, 세포의 신호 전달의 핵심 기관으로 작용한다[4]. 중심체는 100여 년 전 Theodor Boveri에 의해 발견되었으며, 그는 암세포를 직접

관찰한 적은 없지만 중심체의 개수가 정상보다 많아질 경우 암을 일으킬 것이라고 주장하였다[5]. 실제로 많은 종류의 암세포에서 중심체가 정상적인 숫자보다 많은 중심체 증폭(centrosome amplification) 현상은 흔하게 발생하며, 중심체 증폭 현상은 암세포의 특징을 설명하는 대표적인 현상 중 하나이다[9, 12, 25, 26]. 중심체 증폭 현상은 염색체 불안정성(chromosomal instability, CIN)을 일으키는 원인이 될 수 있으며, 암의 부정적인 예후와 치료제에 대한 저항성과 연관이 있다고 보고되었다[4, 7, 11]. 따라서 중심체 증폭을 제어하는 약물이 암세포에서 효과적인 치료제로 사용될 수 있는지 연구하는 것은 중요한 연구 주제이다. 본 논문에서는 중심체 복제에 대해 알아보고, 중심체 증폭과 암세포와의 관계를 기술하고자 한다. 또한 중심체 증폭의 핵심 인산화효소인 PLK4를 저해하는 약물이 어떻게 특정 종류의 암세포를 치료하는 데 있어 기여할 수 있는지 고찰해 보고자 한다.

본 론

중심체 복제 과정과 PLK4의 역할

중심체는 두 개의 중심립(centriole)으로 이루어져 있으며, 두 중심립은 먼저 생성된 모체 중심립과 나중에 형성된 딸 중심립으로 구성되어 있고, 서로 직교하는 구조를 가지고 있다. 중심립은 두 개의 짧은 원통 모양의 미세소

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-2693, Fax : +82-51-514-8576

E-mail : taekim@pusan.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

관으로 구성되어 있는데, 이 원통을 이루고 있는 것은 3개의 묶음으로 9회 대칭을 이루고 있는 미세소관이다[14]. 또한 중심립은 PCM (pericentriolar material)이라고 불리는 물질로 둘러싸여 있는데, PCM은 γ -Tubulin ring complex (γ -TuRC)을 포함한 미세소관을 형성하는 데 필요한 단백질을 가지고 있을 뿐만 아니라, 소기관의 이동, 단백질 분해 등에 관여하는 단백질들을 포함하고 있다. 중심체의 복제는 세포 주기에서 S 기에서 일어난다. 새로운 중심립은 기존에 존재하는 두 개의 중심립을 기준으로 형성되며, 그 결과 직교하는 두 개의 중심립이 두 개 만들어지게 된다. 중심립의 형성이 시작되면, 이후 중심립이 길어지는 elongation 과정이 일어나며 이후, G2기에서 중심립은 성숙되는 maturation 과정을 거치게 된다[14, 25] (Fig. 1). PLK4는 중심립의 형성을 개시하는 데 있어 핵심적인 인산화효소이며, 중심립의 구성요소인 Cep131, Cep 152, Cep 192, GCP-6 등을 인산화할 뿐만 아니라, 중심립의 초기 형성에 핵심적인 STIL을 인산화한다. STIL은 PLK4와 함께 결합하여 새로운 중심립이 만들어질 자리를 표시하는 역할을 하며 PLK4에 STIL이 인산화되면 튜미바퀴 구조에서 바퀴살의 역할을 하는 SAS-6와 결합할 수 있게 된다[25]. 따라서 PLK4의 활성화는 중심체의 복제와 밀접한 관련이 있다. PLK4의 활성이 저해될 경우 새로운 중심립의 형성을 막을 수 있고, 반대로 PLK4가 과발현 되면 중심체 증폭 현상이 일어나게 된다[8, 24, 29].

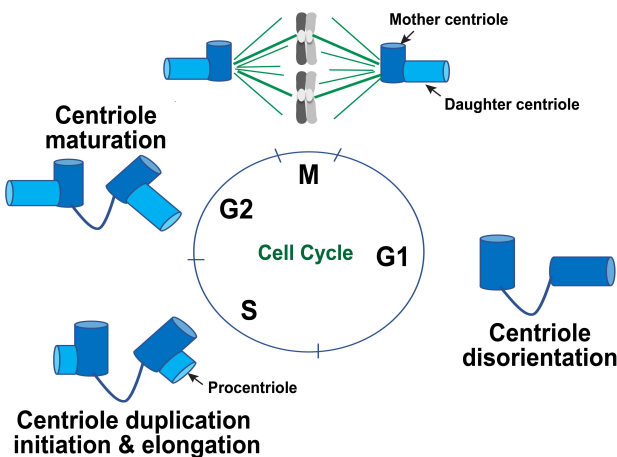


Fig. 1. Centrosome duplication cycle. Schematic of the centrosome duplication during the cell cycle. The centrosome consists of the mother centriole and the daughter centriole that forms later. During S phase, centriole duplication is initiated and the newly formed procentriole elongates. During G2 phase, the centriole matures and is ready to separate. During M phase, centrioles move to each end of the cell, and the spindle microtubules that are formed from the PCM segregate the duplicated chromosomes to complete the cell division.

중심체 증폭 기전과 중심체 증폭이 암세포에 미치는 영향

중심체 증폭 현상은 암세포에서 흔히 발생하며, 발생 원인에는 여러 가지가 존재한다. 그중 대표적인 원인은 세포 분열과정에서 염색체 분리나 세포질 분열 과정에서 문제가 생기는 경우, 중심체를 구성하는 PCM의 파편화, 세포의 융합 등 간접적인 원인과, 중심체를 구성하는 단백질과 중심체 복제에 관여하는 단백질들의 조절에 문제가 생기는 직접적인 원인으로 나눌 수 있다[16]. 이 중 PLK4의 과발현은 유방암, 위암, 전립선암, 직장암, 신경모세포종을 포함한 여러 암세포에서 발견되었으며[2, 18, 28, 31], PLK4를 과발현시켰을 경우 중심체 증폭 현상이 일어날 뿐만 아니라 세포 주기에 따른 중심체의 복제와 상관없이 신생 중심체가 생성될 수 있다는 것이 보고되었다[8, 24].

중심체 증폭 현상의 결과로 여러 문제가 발생할 수 있다. 정상적인 세포에서 중심체가 2개 이상이라면 세포 분열은 정상적으로 이루어지지 않고, 그 결과 세포는 사멸할 것이다. 하지만 암세포에서는 중심체가 증폭된 상황에서 세포 분열을 지속하기 여러 개의 중심체를 응집시킨다. 이 경우 중심체의 응집을 통해 마치 중심체가 두 개인 것처럼 위장하여 세포 분열을 완료할 수 있다. 하지만 그 결과로 염색체 분열 과정에서 오류가 생겨 염색체의 숫자에 이상이 생기는 이수성(aneuploidy)을 일으킬 수 있다[4, 11]. 또한 세포 분열 과정에서 비대칭적으로 분열이 일어나 세포의 운명이 결정되는 발달과정에서 추가적인 중심체의 존재로 인해 비대칭적인 분열이 일어나지 못할 수 있다. 대표적인 예로 초파리의 신경모세포에서 중심체가 증폭된 경우, 비대칭 분열에 오류가 생겨 줄기세포가 증가하여 조직이 과다 증식하였다[9]. 그 외에 세포의 이동 과정에서 핵심적인 역할을 하는 미세소관이 중심체 증폭과 함께 과다하게 생성되어, 세포의 운동성이 강화될 수 있다[1, 13]. 그리고 비정상적인 미세소관의 형성은 세포의 극성을 변화시킬 가능성이 있다[9]. 또 중심체에 의해 생성되는 섬모(cilia)가 세포에 존재하는 경우, 중심체 증폭에 의해 섬모가 여러 개 생성되거나, 또는 반대로 적게 생성이 될 수 있다[8, 20]. 두 경우 모두 섬모에 관련된 신호 경로에 문제가 생기게 되고, 그 결과로 암이 유도될 수 있다(Fig. 2).

중심체의 증폭 현상이 직접적으로 암을 유발하거나 암의 진행을 촉진시킬 수 있을 것인지에 대한 답을 얻기 위해 여러 동물 모델에서 PLK4의 과발현을 유도하여 연구가 진행되었다. 초기 연구는 초파리에서 진행되었는데, 이 연구에서는 중심체 증폭 현상이 자연 종양(spontaneous tumor)를 일으키지는 않았으나, 중심체가 증폭된 신경모세포나 상피세포를 초파리에 이식했을 때는 암을 일으킬 수 있었다[3]. 또한 쥐의 뇌나 포피세포에서 PLK4를 과발현할 경우 세포 분열에 문제가 생기거나 염색체의 이수성

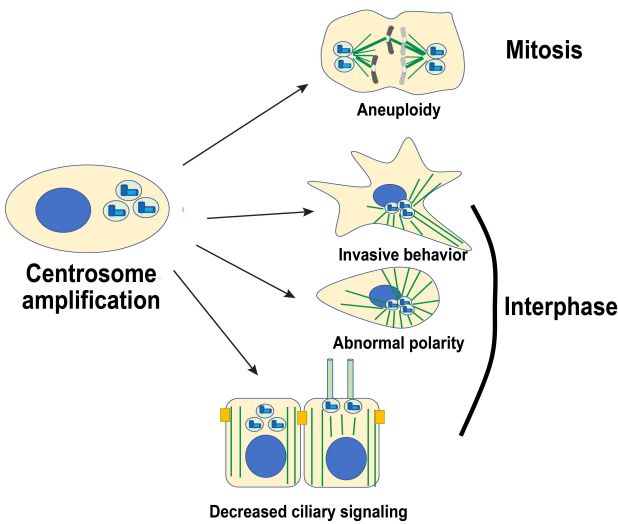


Fig. 2. Consequences of the centrosome amplification. Schematic of the consequences of the centrosome amplification. During mitosis, amplified centrosomes promote chromosome segregation, which can lead to aneuploidy. Also, during interphase, amplified centrosomes can promote cell motility, resulting in invasive behavior of the cell. Extra centrosomes can cause abnormal polarity and disrupt cilia signaling by reducing cilia formation. These consequences may contribute to cancer development.

(aneuploidy)을 보이기는 했지만 자연 종양을 일으키지 못했다[21]. 하지만 p53 돌연변이가 존재하는 쥐에서 혈액암, 육종암의 발달이 촉진되거나 피부와 이자에서 세포가 과도하게 증식할 수 있다는 것이 보고되었다[8, 27]. 따라서 중심체 증폭 현상이 암의 발달에 영향을 주는 것은 확실하지만, 중심체 증폭 현상이 어떻게 암을 어떻게 촉진시키고 발달시킬 수 있는지는 정확하게 이해하기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것이다.

중심체 증폭 제어와 세포 분열과의 연관성

또한 중심체 증폭을 제어하는 약물이 암세포에서 효과적인 치료제로 사용될 수 있을지 규명하기 위한 연구가 진행되었다. Wong 등[29]은 PLK4저해제인 centrinone을 이용하여 암세포와 정상세포를 포함한 여러 세포주에서 중심체를 완전히 제거한 후 세포의 분열을 관찰하였다. Centrinone은 PLK4에 특이적으로 반응하여 기존에 존재하는 중심립을 분해하지 않고, 새로운 중심립의 생성을 효과적으로 막았다. 또한 centrinone은 가역적인 반응을 일으키는 약물로서, 세포에 약물을 계속적으로 처리했을 때는 중심체의 숫자가 줄어들어 결국 모든 중심체를 없앨 수 있었지만, 약물을 제거하였을 때는 10일 후에 다시 중심체의 생성이 완전히 복구되었다.

Centrinone을 이틀간 처리하여 여러 세포주에서 반응을

관찰한 결과, 중심체가 한 개 또는 두 개 존재하는 상황에서는 정상 세포주를 대표하는 RPE1 세포와 암세포주인 HeLa 세포 모두에서 증식 속도가 동일하였다. 하지만 이를 이상 centrinone을 계속 처리하여 중심체가 완전히 제거되었을 때에 RPE1 세포주를 포함한 6개의 정상 세포주에서는 세포가 더 이상 증식하지 못하고 G1기에서 영구적으로 멈춘 후 결국 사멸하였다. RPE1 세포주에서 세포의 G1기에서의 정지는 세포자멸사(apoptosis)에 핵심적인 p53에 의존하였으며, 중심체 제거 시 증식을 멈춘 나머지 세포주에서도 p53가 정상적으로 발현되었다.

반대로 HeLa, NIH/3T3를 포함한 21개의 암세포주에서는 중심체를 제거하여도 세포 분열이 이와 상관없이 계속 진행되었다. 특히 HeLa, NIH/3T3에서는 centrinone을 처리 시 초기에는 DMSO를 처리한 대조군 세포보다 증식 속도가 줄어들었지만, 2주 뒤에는 증식 속도를 완전히 회복하여 중심체가 존재하지 않음에도 불구하고 대조군과 동일한 속도로 증식하였다. 21개의 암세포주 중에서 12개의 세포주에서는 p53 돌연변이가 발견되었다. 이는 중심체 제거에 따른 G1기에서의 정지는 p53에 의존하고 있음을 암시하지만, 21개의 암세포주에서 일어나는 모든 경우를 설명할 수 있는 것은 아니기 때문에 다른 기전도 존재할 가능성이 있음을 의미한다.

본 연구는 정상세포의 증식에는 중심체가 필수적이지만, 중심체의 증폭이 암세포의 증식에 직접적인 연관성이 없을 수도 있다는 것을 암시한다. 그러나 중심체 증폭 현상이 암의 진화와 관련이 있는지에 대해서는 설명하기 어려우며, 따라서 중심체 증폭 현상과 암의 진화와의 관계에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것이다.

PLK4를 타겟으로 하는 약물 개발 및 암에서의 응용 가능성

암세포에서 중심체를 제거하는 것이 암세포의 증식을 막을 수 없더라도 PLK4를 억제하는 약물이 암치료제로서 사용될 수 있음을 보여주는 연구 결과가 보고되었다. Meitinger 등[22, 23]과 Yeow 등[30]에서는 PLK4의 활성을 억제하는 약물이 특정 종류의 암세포에서 효과적일 수 있음을 보여주었다[22, 23, 30]. Meitinger 등[22]에서는 정상세포주인 RPE1 세포에서 centrinone을 처리했을 때 P53 경로에 의존하여 세포가 G1기에 멈춘다는 사실에 근거하여 centrinone을 처리할 때에도 세포의 사멸을 막을 수 있는 유전자를 genome-wide CRISPR/Cas9 knockout 라이브러리를 이용하여 선별했다. 그 결과 TP53BP1, USP28, TRIM37을 knockout 하였을 경우 중심체의 손실에도 P53의 발현량이 증가하지 않았다. 이 중 TRIM37은 중심체에 존재하는 ubiquitin ligase로서, TRIM37은 PLK4의 활성을 막아 중심체가 아닌 곳에서 MTOC가 생성되는 것을 막아준다. 따라서 TRIM37을 knockout 하였을 경우 중심체가 소실되었음에도 중심체를 구성하는 단백질들이 추가적으로 응

집되는 것을 관찰할 수 있었으며, 이로 인해 생성된 중심체가 없는 방추체(acentrosomal spindle assembly)에 의해 세포 분열이 지속되었다. 반대로 TRIM37이 과발현되었을 경우에는 중심체의 복제에 관여하는 CEP192의 분해가 일어나 방추체의 생성이 억제되었고, 그 결과 세포가 사멸하였다. CEP192의 분해는 중심체의 유무에 의존하였으며, PLK4의 억제에 의해 중심체가 소실되는 경우에만 진행되었다.

여러 암세포주 중에서 신경모세포종(neuroblastoma)과 유방암세포에서는 TRIM37 유전자가 증폭되어 과발현되는 것이 보고되었다[6, 15, 17, 19]. Meitinger 등[23]과 Yeow 등[30]에서는 여러 신경모세포종과 유방암 세포주에서 PLK4를 억제하였을 때 세포가 민감하게 반응하여 세포의 증식을 막을 수 있음을 보였다. Centrinone은 HeLa, NIH/3T3 등 여러 종류의 암세포주에서 세포의 증식을 막을 수 없었지만, 5개의 neuroblastoma 세포주와 일부 유방암 세포주에서 세포가 사멸하는 결과를 보였다[23]. 또한 TRIM37이 과발현된 유방암 세포주에서는 중심체의 성숙이 지연되어 세포 분열의 M 기로의 진입이 늦어지고, 그 결과 세포 분열의 오류가 증가함을 확인하였다[30] (Fig. 3).

따라서 TRIM37이 과발현된 특정 유형의 암세포는 PLK4

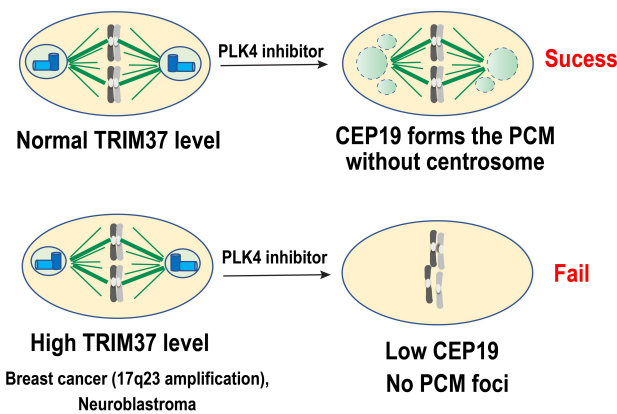


Fig. 3. Using PLK4 inhibitor as a precision targeted cancer drug. Schematic of the application of the PLK4 inhibitor in cancer cells [23, 30]. TRIM37 is a ubiquitin ligase that degrades the CEP192, which forms the PCM. When cells are treated with the PLK4 inhibitor, if TRIM37 levels are normal, CEP19 forms the PCM without centrosomes. Consequently, mitotic spindle forms from the PCM and the cells are able to successfully segregate chromosomes. However, when TRIM37 levels are high, such as in 17q23 amplified breast cancer cells and the neuroblastoma, PLK4 inhibition prevents cells from forming PCM because CEP192 is no longer present. Cells are unable to form mitotic spindle and cells eventually die.

의 활성 억제제에 민감하게 반응하여 특이적으로 사멸할 수 있으며, 이는 PLK4활성 저해제를 표적치료제로서 응용할 수 있는 가능성을 열어준다.

결론

암세포는 비정상적으로 계속 분열하는 세포이며, 이를 이해하기 위해 정상세포와 암세포에서의 세포 분열의 기전을 더 잘 이해할 필요가 있다. 암세포에서는 방추체를 구성하는 MTOC를 생성하는 중심체의 증폭(centrosome amplification)이 빈번하게 일어나며, 중심체 증폭과 암과의 직접적인 연관성은 활발히 연구 중인 분야이다. 중심체의 증폭 기전에는 염색체 분리나 세포질 분열 과정에서 문제가 생기는 경우, 중심체의 과도한 발현 등이 있으며, 이 중 하나의 기전은 PLK4에 의한 중심체 증폭이다. 본 논문에서는 중심체의 증폭을 제어하는 PLK4 활성 억제제가 표적 항암제로서 어떻게 응용될 수 있는지에 대해 논의하였다. 많은 암세포주는 PLK4의 활성 억제의 결과로 중심체는 소실되었지만, 큰 문제 없이 증식하였다. 하지만 중심체의 구성요소인 ubiquitin ligase TRIM37이 과발현된 특정 유형의 유방암세포와 신경모세포종 세포는 PLK4의 활성 억제에 민감하게 반응하였고, 이는 중심체가 존재하지 않는 특수 상황에서 중심체의 구성 요소인 CEP192가 분해되기 때문이다. 따라서 PLK4억제제는 표적 치료제로서 응용될 수 있는 가능성을 열어준다. 중심체 증폭 현상이 암의 진화에 있어 어떤 영향이 있는지는 앞으로 많은 연구가 필요하며, 이 과정에서 PLK4억제제가 어떤 역할을 할 수 있을지 더 많은 연구가 필요할 것이다.

감사의 글

이 과제는 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

1. Arandis, T., Monteiro, P., Adams, S. D., Bridgeman, V. L., Rajeeve, V., Gadaleta, E., Marzec, J., Chelala, C., Malanchi, I., Cutillas, P. R. and Godinho, S. A. 2018. Oxidative stress in cells with extra centrosomes drives non-cell-autonomous invasion. *Dev. Cell.* **47**, 409-424 e9.
2. Bailey, A. W., Suri, A., Chou, P. M., Pundy, T., Gadd, S., Raimondi, S. L., Tomita, T. and Sredni, S. T. 2018. Polo-like kinase 4 (PLK4) is overexpressed in central

- nervous system neuroblastoma (CNS-NB). *Bioengineering (Basel)* **5**, 96
3. Basto, R., Brunk, K., Vinadogrova, T., Peel, N., Franz, A., Khodjakov, A. and Raff, J. W. 2008. Centrosome amplification can initiate tumorigenesis in flies. *Cell* **133**, 1032-1042.
 4. Bettencourt-Dias, M. and Glover, D. M. 2007. Centrosome biogenesis and function: centrosomes brings new understanding. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **8**, 451-463.
 5. Boveri, T. 2008. Concerning the origin of malignant tumours by Theodor Boveri. translated and annotated by Henry Harris. *J. Cell. Sci.* **121**, 1-84.
 6. Bulavin, D. V., Demidov, O. N., Saito, S., Kauraniemi, P., Phillips, C., Amundson, S. A., Ambrosino, C., Sauter, G., Nebreda, A. R., Anderson, C. W., Kallioniemi, A., Fornace, A. J., Jr. and Appella, E. 2002. Amplification of PPM1D in human tumors abrogates p53 tumor-suppressor activity. *Nat. Genet.* **31**, 210-215.
 7. Chan, J. Y. 2011. A clinical overview of centrosome amplification in human cancers. *Int. J. Biol. Sci.* **7**, 1122-1144.
 8. Coelho, P. A., Bury, L., Shahbazi, M. N., Liakath-Ali, K., Tate, P. H., Wormald, S., Hindley, C. J., Huch, M., Archer, J., Skarnes, W. C., Zernicka-Goetz, M. and Glover, D. M. 2015. Over-expression of Plk4 induces centrosome amplification, loss of primary cilia and associated tissue hyperplasia in the mouse. *Open. Biol.* **5**, 150209.
 9. D'Assoro, A. B., Lingle, W. L. and Salisbury, J. L. 2002. Centrosome amplification and the development of cancer. *Oncogene* **21**, 6146-6153.
 10. Fujita, H., Yoshino, Y. and Chiba, N. 2016. Regulation of the centrosome cycle. *Mol. Cell. Oncol.* **3**, e1075643.
 11. Ganem, N. J., Godinho, S. A. and Pellman, D. 2009. A mechanism linking extra centrosomes to chromosomal instability. *Nature* **460**, 278-282.
 12. Godinho, S. A. and Pellman, D. 2014. Causes and consequences of centrosome abnormalities in cancer. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **369**, 20130467
 13. Godinho, S. A., Picone, R., Burute, M., Dagher, R., Su, Y., Leung, C. T., Polyak, K., Brugge, J. S., Thery, M. and Pellman, D. 2014. Oncogene-like induction of cellular invasion from centrosome amplification. *Nature* **510**, 167-171.
 14. Gönczy, P. and Hatzopoulos, G. N. 2019. Centriole assembly at a glance. *J. Cell. Sci.* **132**, jcs228833.
 15. Ho, N., Peng, H., Mayoh, C., Liu, P. Y., Atmadibrata, B., Marshall, G. M., Li, J. and Liu, T. 2018. Delineation of the frequency and boundary of chromosomal copy number variations in paediatric neuroblastoma. *Cell Cycle* **17**, 749-758.
 16. Kalkan, B. M., Ozcan, S. C., Quinyne, N. J., Reed, S. L. and Acilan, C. 2022. Keep calm and carry on with extra centrosomes. *Cancers (Basel)* **14**, 442.
 17. Li, J., Yang, Y., Peng, Y., Austin, R. J., van Eyndhoven, W. G., Nguyen, K. C., Gabriele, T., McCurrach, M. E., Marks, J. R., Hoey, T., Lowe, S. W. and Powers, S. 2002. Oncogenic properties of PPM1D located within a breast cancer amplification epicenter at 17q23. *Nat. Genet.* **31**, 133-134.
 18. Liao, Z. B., Zhang, H. W., Fan, P., Huang, Q. B., Dong, K. S., Qi, Y. Q., Song, J., Chen, L., Liang, H. F., Chen, X. P., Zhang, Z. G. and Zhang, B. X. 2019. High PLK4 expression promotes tumor progression and induces epithelial-mesenchymal transition by regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer. *Int. J. Oncol.* **54**, 479-490.
 19. Liu, Y., Xu, J., Choi, H. H., Han, C., Fang, Y., Li, Y., Van der Jeught, K., Xu, H., Zhang, L., Frieden, M., Wang, L., Eyvani, H., Sun, Y., Zhao, G., Zhang, Y., Liu, S., Wan, J., Huang, C., Ji, G., Lu, X., He, X. and Zhang, X. 2018. Targeting 17q23 amplicon to overcome the resistance to anti-HER2 therapy in HER2+ breast cancer. *Nat. Commun.* **9**, 4718.
 20. Mahjoub, M. R. and Stearns, T. 2012. Supernumerary centrosomes nucleate extra cilia and compromise primary cilium signaling. *Curr. Biol.* **22**, 1628-1634.
 21. Marthiens, V., Rujano, M. A., Penetier, C., Tessier, S., Paul-Gilloteaux, P. and Basto, R. 2013. Centrosome amplification causes microcephaly. *Nat. Cell. Biol.* **15**, 731-740.
 22. Meitinger, F., Anzola, J. V., Kaulich, M., Richardson, A., Stender, J. D., Benner, C., Glass, C. K., Dowdy, S. F., Desai, A., Shiau, A. K. and Oegema, K. 2016. 53BP1 and USP28 mediate p53 activation and G1 arrest after centrosome loss or extended mitotic duration. *J. Cell. Biol.* **214**, 155-166.
 23. Meitinger, F., Ohta, M., Lee, K. Y., Watanabe, S., Davis, R. L., Anzola, J. V., Kabeche, R., Jenkins, D. A., Shiau, A. K., Desai, A. and Oegema, K. 2020. TRIM37 controls cancer-specific vulnerability to PLK4 inhibition. *Nature* **585**, 440-446.
 24. Nabais, C., Pessoa, D., de-Carvalho, J., van Zanten, T., Duarte, P., Mayor, S., Carneiro, J., Telley, I. A. and Bettencourt-Dias, M. 2021. Plk4 triggers autonomous de novo centriole biogenesis and maturation. *J. Cell. Biol.* **220**, e202008090.
 25. Nigg, E. A. and Holland, A. J. 2018. Once and only once: mechanisms of centriole duplication and their deregulation in disease. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **19**, 297-312.
 26. Sabat-Pospiech, D., Fabian-Kolpanowicz, K., Prior, I. A., Coulson, J. M. and Fielding, A. B. 2019. Targeting centrosome amplification, an Achilles' heel of cancer. *Biochem. Soc. Trans.* **47**, 1209-1222.
 27. Sercin, O., Larsimont, J. C., Karambelas, A. E., Marthiens, V., Moers, V., Boeckx, B., Le Mercier, M., Lambrechts, D., Basto, R. and Blanpain, C. 2016. Transient PLK4 overexpression accelerates tumorigenesis in p53-deficient epidermis. *Nat. Cell. Biol.* **18**, 100-110.
 28. Singh, C. K., Denu, R. A., Nihal, M., Shabbir, M., Garvey, D. R., Huang, W., Iczkowski, K. A. and Ahmad, N. 2022. PLK4 is upregulated in prostate cancer and its inhibition reduces centrosome amplification and causes senescence. *Prostate* **82**, 957-969.
 29. Wong, Y. L., Anzola, J. V., Davis, R. L., Yoon, M.,

- Motamedi, A., Kroll, A., Seo, C. P., Hsia, J. E., Kim, S. K., Mitchell, J. W., Mitchell, B. J., Desai, A., Gahman, T. C., Shiau, A. K. and Oegema, K. 2015. Cell biology. Reversible centriole depletion with an inhibitor of Polo-like kinase 4. *Science* **348**, 1155-1160.
30. Yeow, Z. Y., Lambrus, B. G., Marlow, R., Zhan, K. H., Durin, M. A., Evans, L. T., Scott, P. M., Phan, T., Park, E., Ruiz, L. A., Moralli, D., Knight, E. G., Badder, L. M., Novo, D., Haider, S., Green, C. M., Tutt, A. N. J., Lord, C. J., Chapman, J. R. and Holland, A. J. 2020. Targeting TRIM37-driven centrosome dysfunction in 17q23-amplified breast cancer. *Nature* **585**, 447-452.
31. Zhang, Y. Z., Tian, J., Qu, C., Peng, Y., Lei, J. W., Sun, L., Zong, B. G. and Liu, S. C. 2020. A look into the link between centrosome amplification and breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* **132**, 110924.

초록 : 암의 중심체 증폭 이해를 통한 표적 항암제 개발

김태경*

(부산대학교 생물교육과)

세포 분열은 생명체의 생존과 발달에 필수적인 과정이며, 이 과정에서 복제된 염색체가 오류 없이 정확하게 두 개로 분리되는 것이 중요하다. 중심체(centrosome)는 미세소관 형성 센터(microtubule-organizing center, MTOC)를 구성하는 핵심 기관이며, MTOC는 세포 분열과정에서 방추체를 구성하는 미세소관을 형성한다. 또한 중심체는 세포에서의 신호 경로와 운동성에 관여한다. 정상적인 세포에서 중심체는 한 개씩 존재하지만, S 기에서 2개로 복제되어 세포의 양쪽 끝으로 이동하며, MTOC로부터 생성된 방추사는 복제된 염색체와 결합하여 염색체를 양쪽 끝으로 이동시킨다. 이후 세포는 두 개로 나뉘어 세포 분열을 종결한다. 하지만 중심체가 정상적인 숫자보다 많은 중심체 증폭(centrosome amplification) 현상은 암세포에서 흔하게 발생하며, 이것은 염색체 불안정성(chromosomal instability, CIN)을 일으키는 원인이 될 수 있다. 본 논문에서는 중심체 복제 과정에 대해 알아보고, 이 과정에서 PLK4의 역할에 대해 알아본다. 또한 중심체 증폭이 일으킬 수 있는 결과에 대해 알아보고, 중심체 증폭의 핵심 인산화효소인 PLK4를 저해하는 약물이 어떻게 특정 종류의 암세포를 치료하는 데 있어 기여할 수 있는지 고찰해 보고자 한다.