

RÉFÉRENCES

15. Naveilhan P, Hassani H, Canals JM, *et al.* Normal feeding behaviour, body weight and leptin response requires the Y2 neuropeptide Y receptor. *Nat Med* 1999; 5: 1188-93.
16. Pedrazzini T, Seydoux J, Kunstner P, *et al.* Cardiovascular response, feeding behavior and locomotor activity in mice lacking the NPY Y1 receptor. *Nat Med* 1998; 4: 722-6.
17. Hua XY, Boublick JH, Spicer MA, Rivier JE, Brown MR, Yaksh TL. The antinociceptive effects of spinally administered neuropeptide Y in the rat: systematic studies on structure-activity relationship. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 258: 243-8.
18. Zhang X, Shi T, Holmberg K, *et al.* Expression and regulation of neuropeptide Y Y2 receptor in sensory and autonomic ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 729-34.
19. Xu SX, Hao JX, Xu XJ, Hokfelt T, Wiesenfeld-Hallin Z. The effect of intrathecal selective agonists of Y1 and Y2 neuropeptide Y receptors on the flexor reflex in the normal and axotomized rats. *Brain Res* 1999; 833: 251-7.
20. Naveilhan P, Hassani H, Lucas G, *et al.* Reduced anti-nociception and inflammation in mice lacking neuropeptide Y Y1 receptors. *Nature* 2001; 409: 513-7.
21. Jancso N, Jancso-Gabor A, Szolcsanyi J. Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *Br J Pharmacol* 1967; 31: 138-51.
22. Cao YQ, Mantyh PW, Carlson EJ, Gillespie AM, Epstein CJ, Basbaum AI. Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. *Nature* 1998; 392: 390-4.

Philippe Naveilhan

Laboratory of Molecular Neurobiology, Dept of Medical biochemistry and Biophysics, Karolinska Institute, S-17177 Stockholm, Suède.

Adresse actuelle: Inserm U. 437, 30, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes Cedex 01, France.

TIRÉS À PART

P. Naveilhan.

BRÈVES

■■■ **L'absence d' α -caténine entraîne un phénotype de carcinome épidermique.** La cadhérine-E est un composant essentiel des jonctions adhérentes qui garantissent l'intégrité des épithéliums, et en particulier de l'épiderme. Le domaine intracytoplasmique de la cadhérine-E se lie d'une part à la β -caténine, un intermédiaire des voies de transduction et d'adhérence (*m/s* 2001 n°2, p. 257), et à l' α -caténine, qui, elle, se lie au cytosquelette d'actine. On connaît l'impact d'un dysfonctionnement des jonctions adhérentes en oncogénèse, et en particulier des mutations de la voie cadhérine-E- β -caténine, mais les conséquences de l'absence d' α -caténine chez l'animal adulte (elle est létale chez l'embryon par anomalie du trophoctoderme) sont inconnues. Le groupe d'Elaine Fuchs a construit un mutant conditionnel en croisant des souris exprimant la recombinase Cre sous contrôle du promoteur de la kératine 14, qui ne s'exprime que dans l'épiderme, avec des souris dont le gène de l' α -caténine est « floxé ». De façon tout à fait inattendue, les nouveau-nés présentent au niveau de l'ensemble de leur épiderme les caractéristiques d'un carcinome squameux *in situ*. Le derme était à nu en de nombreuses zones, les moustaches absentes, les membres incomplètement développés. Histologiquement et en microscopie électronique, la continuité épithéliale était atteinte, avec une diminution des desmosomes et des jonctions serrées. Surtout, ce qui était très inattendu, l'absence d' α -caténine entraînait une hyperprolifération massive dans toutes les couches de l'épiderme, alors que normalement seule la couche profonde prolifère. Il en résultait la formation de masses désorganisées, et *in vitro* l'absence d'inhibition de contact normalement induite lors de l'adhérence homotypique entre les molécules de cadhérine E. Cette

prolifération anormale n'abolissait pas toute différenciation et les marqueurs involucrine et loricrine, caractéristiques des kératinocytes mûrs étaient exprimés par certaines cellules. Cette réaction proliférative ne reflète pas un processus de cicatrisation induit par la rupture de continuité épithéliale car elle n'existe pas chez les animaux dépourvus de desmoplakine, qui présentent les mêmes anomalies des jonctions adhérentes. La prolifération incontrôlée est due à une activation permanente de la voie Ras-MAPK, en réponse à une sensibilité accrue à l'insuline et à l'IGF-I (*insulin growth factor*). Curieusement, chez ces souris α -caténine^{-/-}, contrairement aux souris sauvages, l'IRS-1 (*insulin responsive substrate*) complexé à la cadhérine-E est phosphorylé en réponse à l'addition d'insuline. Il est donc probable que l'absence de l' α -caténine perturbe la réponse cellulaire à l'insuline, par un mécanisme encore mal compris, mais qui conduit à une prolifération incontrôlée. Reste à comprendre si ces données ont une application pour la compréhension des cancers cutanés humains.

[1. Vasioukhin V, *et al.* *Cell* 2001; 104: 605-17.]