

Mochizuki *et al.* [1] nous éclairent sur la dimension spatio-temporelle de la progression de ces signaux, et suggèrent que cet aspect de la signalisation joue un rôle déterminant sur la multiplicité et la spécificité des réponses cellulaires à un signal donné.

1. Mochizuki N, Yamashita S, Kurokawa K, *et al.* Spatio-temporal images of growth-factor-induced activation of Ras and Rap1. *Nature* 2001; 411: 1065-8.
2. Adams SR, Harootunian AT, Buechler YJ, Taylor S.S, Tsien RY. Fluorescence ratio imaging of cyclic AMP in single cells. *Nature* 1991; 349: 694-7.

3. Zaccolo M, De Giorgi F, Cho CY, *et al.* A genetically encoded, fluorescent indicator for cyclic AMP in living cells. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 25-9.
4. Miyawaki A, Griesbeck O, Heim R, Tsien RY. Dynamic and quantitative Ca²⁺ measurements using improved cameleons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2135-40.
5. Miyawaki A, Llopis J, Heim R, *et al.* Fluorescent indicators for Ca²⁺ based on green fluorescent proteins and calmodulin. *Nature* 1997; 388: 882-7.
6. Miyawaki A, Tsien RY. Monitoring protein conformations and interactions by fluorescence resonance energy transfer between mutants of green fluorescent protein. *Methods Enzymol* 2000; 327: 472-500.
7. Béranger F, Goud B, Tavitian A, de Gunzburg J. Association of the *ras*-antagonistic Rap1/Krev-1 proteins with the Golgi complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 1606-10.
8. Pizon V, Desjardins, M, Bucci C, Parton, R.G, Zerial M. Association of Rap1a and Rap1b pro-

- teins with late endocytic/phagocytic compartments and Rap2a with the Golgi complex. *J Cell Sci* 1994; 107: 1661-70.
9. York RD, Yao H, Dillon T, *et al.* Rap1 mediates sustained MAP kinase activation induced by nerve growth factor. *Nature* 1998; 392: 622-6.
10. Bos, J.L. All in the family ? New insights and questions regarding interconnectivity of Ras, Rap1 and Ral. *Embo J* 1998; 17: 6776-82.

Jean de Gunzburg

Inserm U. 528, Institut Curie, Section recherche, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 5, France.

BRÈVES

■■■ **Les Druzes d'Israël et la P-cadhérine.** Une des nombreuses formes d'hypotrichose observées chez l'homme est associée à une dystrophie maculaire qui évolue vers une cécité précoce. Il s'agit de l'HJMD (pour *hypotrichosis with juvenile macular dystrophy*). Peu fréquente, son mode de transmission, récessif autosomique, a été démontré par le groupe d'Arnold Munich qui a pu étudier une fratrie d'origine portugaise dont les parents étaient originaires du même village [1]. Une équipe israélienne vient de découvrir le gène en cause grâce à l'étude de quatre grandes familles druzes vivant au nord d'Israël (cette population musulmane de rite initiatique dérivé de l'Ismaélisme est très fortement endogame) [2]. Après avoir situé le locus en 16q22.1, dans la région où se trouvent rassemblés les gènes codant pour les cadhérines, ces chercheurs ont mis en évidence la même délétion, (981delG), dans le gène *CDH3* chez tous les malades. Ce gène code pour la P-cadhérine (P car exprimée dans le placenta) et la mutation doit entraîner la production d'une protéine tronquée, non fonctionnelle. Les cadhérines sont des molécules d'adhérence,

constitutives des jonctions adhérentes intercellulaires. Elles comportent cinq domaines extracellulaires, un domaine transmembranaire et une courte terminaison intracellulaire qui interagit avec les filaments d'actine par l'intermédiaire des caténines (*m/s* 1999, n°1, p. 116-7). Elles sont impliquées dans le développement des poils et de la rétine, mais seule la P-cadhérine est exprimée dans le follicule pileux, alors que les E- et P-cadhérines sont présentes dans les cellules épithéliales. Si la E-cadhérine peut partiellement compenser la déficience de la P-cadhérine dans l'épiderme, l'absence de cette dernière dans les follicules pileux aboutit à une alopecie partielle et à des cheveux anormaux de type pseudomoniléthrix (épaisseur irrégulière avec renflements et rétrécissements) et de type *pili torti* (torsion à 180°). Dans la rétine, le rôle de la P-cadhérine n'est pas encore bien connu, mais l'examen du fond d'œil montre des cicatrices atrophiques dans la macula, entourées de zones de dégénérescence pigmentaire. Par quel mécanisme la perte de fonction de la P-cadhérine peut-elle entraîner une atteinte des follicules pileux et de l'épithélium pigmentaire de la rétine ? En

l'absence de son extrémité intracytoplasmique, perdue dans la protéine tronquée, la fixation avec l'actine du cytosquelette devient impossible et doit inhiber l'action de la β -caténine qui contrôle la morphogenèse des follicules pileux [3]. Chez la souris adulte, le maintien de l'activité de la β -caténine (contrôlée par un promoteur de l'épiderme) entraîne la formation de nouveaux follicules (glandes sébacées, papilles dermiques) et les poils continuent à pousser [4]. Toutefois, il ne serait pas judicieux de choisir la souris comme modèle animal de l'HJMD, car la perte de la P-cadhérine n'entraîne chez elle ni hypotrichose, ni dystrophie maculaire [5].

- [1. Souied E, *et al.* *Ophtal Genet* 1995; 16: 11-5.]
- [2. Sprecher E, *et al.* *Nat Genet* 2001; 29: 134-6.]
- [3. Huelsken J, *et al.* *Cell* 2001; 105: 533-45.]
- [4. Gat U, *et al.* *Cell* 1998; 95: 605-145.]
- [5. Radice GL, *et al.* *J Cell Biol* 1997; 139: 1025-32.]