and metabolic phenotypes of mice lacking nora-

drenaline and adrenaline. *Nature* 1997; 387: 94-7. 5. Seydoux J. Défaut de thermogenèse et obésité. *Med Sci* 1987; 3: 387-93.

6. Thomas SA, Matsumoto AM, Palmiter RD. Noradrenaline is essential for mouse fetal development. *Nature* 1995; 374:643-6.

## BRÈVES BEE

La molécule inflammatoire (MIF) et l'insuline : une promiscuité d'intérêt! le MIF (macrophage migration inhibitory factor) fait son entrée aujourd'hui dans le domaine du métabolisme glucidique. L'identification de la protéine dans la cellule β pancréatique et son effet stimulant sur la sécrétion d'insuline [1] enrichissent encore la panoplie des multiples fonctions de MIF. Produit par les lymphocytes T, les macrophages et l'hypophyse, le MIF est un médiateur important dans les processus pro-inflammatoires et la réponse au choc septique, et contrecarre les effects immunosuppresseurs et anti-inflammatoires des glucocorticoïdes. Une étude germano-helvético-américaine démontre, chez la souris, la présence de la protéine dans les cellules β pancréatiques, et sa co-localisation avec l'insuline dans des granules de sécrétion. Dans des îlots de rat, comme dans la lignée cellulaire INS-1 insulino-sécrétrice, le glucose induit une augmentation (de 3 et 4 fois) de la quantité basale d'ARNm de MIF. Le glucose étant activateur de la production de MIF, et de la sécrétion d'insuline, l'hypothèse d'un effet régulateur de MÎF sur la sécrétion d'insuline était séduisante. Cet effet a été effectivement mis en évidence à l'aide d'anticorps anti-MIF : ceux-ci inhibent la sécrétion d'insuline par des îlots de rat périfusés en milieu glucosé, phénomène réversible après retrait de l'anticorps. Confirmant cette observation, l'ajout de MIF recombinant à la préparation augmente la sécrétion insulinique des îlots induite par le glucose. Enfin, dans des cellules INS-1 transfectées avec un vecteur d'expression plasmidique MIF anti-

sens, une nette diminution de la sécrétion d'insuline est observée. Ces résultats indiquent que MIF, produit de sécrétion de la cellule  $\beta$ , fonctionne comme un régulateur autocrine de la sécrétion d'insuline. Outre son rôle dans la réponse à l'inflammation, l'infection et le stress, on peut penser que, dans des conditions inflammatoires chroniques, une concentration importante de MIF circulant potentialise la sécrétion d'insuline pour préserver l'intégrité métabolique de l'hôte et assurer sa survie.

[1. Waeber G, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 4782-7.]

NF1 et voie de l'AMP cyclique... au moins chez la drosophile. NF1 est le gène impliqué dans la neurofibromatose de type 1. Il code pour une protéine GAP (GTPase-activating protein)  $(m/s n^{\circ} 1,$ vol. 8, p. 91). De nombreux arguments indiquent qu'une hyperactivité des voies de transmission des signaux passant par l'activation de Ras, liée aux défauts de désactivation de Ras-GTP en Ras-GDP, est impliquée dans la physiopathologie des neurinomes multiples caractérisant la neurofibromatose de type 1 [1]. L'équipe d'André Bernards (Charlestown, MA, USA), en collaboration avec celle de J.F. Gusella, rapporte maintenant que, chez la drosophile, le gène Nf1 semblait plus impliqué dans la transmission du signal passant par la protéine kinase A (PKA) stimulée par l'AMP

cyclique que par celles de Ras [2, 3]. Des drosophiles déficientes en NF1 sont viables mais ont une petite taille. Cela contraste avec le phénotype des souris Nf1-/- qui meurent durant le développement embryonnaire [1]. De manière encore plus surprenante, le phénotype des drosophiles homozygotes pour le déficit en NF1 est restauré par transfert d'un gène codant pour la sous-unité catalytique de la PKA [2]. De belles expériences de génétique montrent que le signal passant par un neuropeptide PACAP38, connu pour activer la synthèse de l'AMP cyclique (pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide), est inhibé chez les mouches déficientes en NF1. Cette inhibition semble être due à un blocage chez ces mouches de l'activation de l'adénylyl cyclase, codée par le gène rutabaga (m/s n° 8, vol. 11, p. 1175). L'action du peptide PACAP38 sur un courant potassium, qui exige à la fois la stimulation de la voie AMP cyclique et de la voie Ras-Raf, est restaurée par des agents pharmacologiques augmentant la concentration intracellulaire de l'AMP cyclique. Ces résultats obtenus chez la drosophile invitent maintenant à reposer la question du mode d'action de NF1 chez les mammifères. Chez ces derniers, outre la régulation négative de Ras, NF1 agit-il également comme un stimulateur de l'adénylyl cyclase et, ainsi, comme un régulateur positif du signal relayé par l'AMP cyclique.

[1. Henry I. *Med Sci* 1995; 11: 93-8.]

[2. The I, et al. Science 1997; 276: 791-4.]

[3. Guo HF, et al. Science 1997; 276: 795-8.]

<sup>1.</sup> Ricquier D. Thermogenèse et obésité : mécanismes moléculaires. *Med Sci* 1985 ; 1 : 147-53.

<sup>2.</sup> Emorine L, Strosberg D. Structure et fonction du récepteur  $\beta\text{--}3$  adrénergique. Med Sci 1993 ; 9 : 1228-35.

<sup>3.</sup> Enerbäck S, Jacobsson A, Simpson EM, Guerra C, Yamashita H, Harper ME, Kozak LP. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are coldensitive but not obese. *Nature* 1997; 387: 90-4.

4. Thomas SA, Palmiter RD. Thermoregulatory