

■■■■ **MIF, cible d'un traitement du choc septique?**

La cytokine MIF, *macrophage migration inhibitory factor*, identifiée il y a 20 ans comme un produit des lymphocytes T, et qui à ce titre mérite pour certains le qualificatif d'interleukine-0, a plutôt mauvaise réputation. Produite également par les monocytes/macrophages et par l'hypophyse, c'est un puissant inducteur de cytokines pro-inflammatoires, et elle s'oppose à l'action des glucocorticoïdes qui pourtant induisent sa production. Une équipe suisse vient d'en démontrer le rôle néfaste dans le choc septique [1]. On connaît la gravité du choc septique, presque constamment mortel, surtout par les conséquences du syndrome inflammatoire qui lui est associé. Aucune thérapeutique n'a jusqu'à maintenant réussi à le juguler. La neutralisation des cytokines TNF- α et interleukine-1, médiateurs essentiels, étant de façon surprenante sans effet majeur, sauf dans les modèles de septicémie animale. Le modèle animal de choc septique utilisé par les auteurs, qui mime au plus près la pathologie humaine, n'est pas l'injection IV de toxines bactériennes mais la péritonite bactérienne créée chez la souris par blessure du caecum après sa ligature. L'utilisation de souris TNF α ^{-/-} accentue la gravité du syndrome infectieux avec une mortalité de 100 %. Le résultat spectaculaire de l'étude de T. Calandra *et al.* est la protection conférée par une injection unique de 100 μ g d'anticorps anti-MIF à des souris TNF α ^{-/-} puisque 62 % des animaux survivent, et que l'effet est encore net si l'injection est retardée de 8 heures après l'induction de la péritonite. En revanche, la neutralisation du MIF endogène chez des souris porteuses d'une infection mineure n'a aucun effet adverse. Si les résultats sont évidents, le mode d'action de MIF est encore bien mystérieux. C'est dans ce contexte qu'un article publié dans *Nature* [2] apporte quelques éclaircissements: MIF, qui entre dans la cellule par endocytose, se lie dans le cytosol à Jab1 (*m/s 1999, n° 8-9, p. 1042*) et bloque les deux actions

princeps de ce co-activateur transcriptionnel. L'une conduit Jab-1 à stimuler l'activité transcriptionnelle de AP1, voie qui passe par JNK (*c-jun aminoterminal kinase*). L'autre contrôle en partie le cycle cellulaire, puisque Jab-1 transporte l'inhibiteur p27^{Kip} hors du noyau vers le protéasome qui le dégrade, permettant ainsi la levée de la quiescence cellulaire. Le complexe MIF-Jab-1 interagit avec ces deux voies, bloque la voie JNK, et s'oppose à la dégradation de p27^{Kip}. Ce n'est sûrement pas un hasard si le récepteur des glucocorticoïdes se lie aussi à Jab1. Il est probable que ce fil d'Ariane va nous mener quelque part, et on peut donc espérer que ces études seront le fondement théorique d'une possible stratégie thérapeutique efficace du redoutable choc septique.

[1. Calandra T, *et al. Nat Med* 2000; 6: 164-70.]

[2. Kleeman R, *et al. Nature* 2000; 408: 211-16.]

■■■■ **Lipine pour... lipodystrophie.**

M. Moldès et B. Fève nous font part dans ce même numéro de *médecine/sciences* des données récentes sur les mécanismes gouvernant l'adipogenèse (*m/s 2001, n° 2, p. 262*). Un nouveau facteur pourrait bientôt compléter encore ce schéma. Une équipe américaine vient en effet d'identifier le gène *lpin1*, codant une protéine de 891 aa appelée lipine [1]. Ce gène est responsable du phénotype des souches de souris *fld* et *fld2l*, toutes deux atteintes de lipodystrophie avec diminution de la masse adipeuse, hépatomégalie, hypertriglycéridémie et résistance à l'insuline. Le transcrite est normalement exprimé principalement dans le tissu adipeux, et l'on observe une induction de son expression pendant la différenciation des préadipocytes. Aucun transcrite n'est observé dans le tissu adipeux des souris *fld*, et il existe un réarrangement génomique complexe de *fld* associant une délétion, une duplication et une inversion. En revanche, chez les souris *fld2l*, seule une mutation ponctuelle de *lpin1* responsable d'une sub-

stitution Gly84Arg est observée, et les transcrits sont augmentés. Cela suggère l'existence d'un rétrocontrôle positif probablement dû à la perte de fonction de la protéine. L'étude par expression dans les cellules HEK293 et 3T3-L1 montre que la protéine normale est principalement localisée dans le noyau, tandis que la protéine mutée *lpin2l* se situe plutôt dans le cytoplasme. Ainsi, il est possible que la localisation nucléaire de la protéine soit indispensable à sa fonction qui reste toutefois à déterminer précisément, en particulier sa place dans le processus d'adipogenèse. Enfin, la lipine pourrait définir une nouvelle famille de protéines nucléaires: deux autres gènes *lpin2* et *3* ont en effet été identifiés chez la souris, trois gènes homologues (*lpin1* à *3*) chez l'homme, et de nombreux homologues dans des espèces aussi diverses que la drosophile, *C. elegans* ou la levure.

[1. Péterfy M, *et al. Nat Genet* 2001; 27: 121-4.]

JOURNÉES INTERNATIONALES D'ENDOCRINOLOGIE CLINIQUE HENRI-PIERRE-KLOTZ
Société Française d'Endocrinologie
17-18 mai 2001

Les 44^{es} Journées Internationales d'Endocrinologie Clinique auront lieu à Paris les 17 et 18 mai 2001 et seront consacrées à: « Obésité: le retour vers l'endocrinologie »

Renseignements:
Dr G. Copinschi
Laboratoire de Médecine Expérimentale
Université Libre de Bruxelles - CP 618
808, route de Lennik
B-1070 Bruxelles - Belgique