

Although marked elevation of serum calcitonin occurred in the patients with pancreatitis, the fall in serum calcium was moderate in most. This may be due to the lesser responsiveness of adult bone to calcitonin and to the eventual 'escape' during which bone becomes essentially unresponsive to continuously high levels of calcitonin<sup>14</sup>. Furthermore, increased levels of parathyroid hormone in response to hypocalcemia may override the effects of calcitonin. The exact mechanism of hypercalcitoninemia in pancreatitis is unknown although the inflamed pancreas releases glucagon which is a potent stimulator of calcitonin release<sup>15,16</sup>.

Although elevated iCT levels were demonstrated using 2 different antisera against calcitonin, the values obtained with antiserum A were consistently higher than with antiserum B. It is well established that many hormones exist in polymorphic forms which are differentially recognized by various antisera. Such is the case with

calcitonin in patients with medullary carcinoma of the thyroid and the present study provides evidence that in pancreatitis as well there is immunochemical heterogeneity of calcitonin<sup>17,18</sup>. The mechanism of hypocalcemia in pancreatitis is complex. Calcitonin, a hypocalcemic hormone, is elevated in this syndrome and may be one of the important contributing or permissive factors.

- 14 L. G. Raisz, J. S. Brand, W. Y. Au and I. Niemann, in: Parathyroid Hormone and Thyrocalcitonin, p. 370. Ed. R. V. Talmage and L. F. Belanger. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1968.
- 15 R. Snider, O. Silva and K. Becker et al., *Lancet* 1, 49 (1975).
- 16 D. Paloyan, E. Paloyan and R. Worolec et al., *Surg. Forum* 17, 348 (1966).
- 17 L. J. Deftos, B. A. Roos, D. Bronzert and J. G. Parthemore, *J. clin. Endocr. Metab.* 40, 409 (1975).
- 18 G. W. Sizemore, H. Heath and J. M. Larson, *J. clin. Invest.* 55, 1111 (1975).

### Caryométrie des cellules réticulaires thymiques de rat: Influence des hormones somatotrope et corticotrope

#### Caryometric study of thymic reticular cells in the rat: Action of GH and ACTH

G. Morel, P. Deschaux et R. Fontanges<sup>1</sup>

Université Claude Bernard, 43, bd du 11 novembre 1918, F-69621 Villeurbanne (France), 10 Octobre 1976

**Summary.** GH stimulates thymic epithelial secreting cells; ACTH inhibits these cells. Thymic involution following hypophysectomy is due to GH and/or corticosteroid deficiency.

Dans un travail précédent<sup>2</sup> nous avons mis en évidence, à l'aide d'une méthode d'analyse taxonomique basée sur l'étude de la surface de coupe des noyaux cellulaires, 3 types de cellules réticulaires dans le thymus de rat: mesenchymateuses, épithéliales et hypertrophiées. Dans le travail que nous rapportons nous avons utilisé cette technique caryométrique pour déterminer les rôles respectifs de la GH et de l'ACTH vis à vis des types cellulaires du thymus et le mode d'action de l'hypophyse sur le thymus. Des rats mâles (Charles River, France), âgés de 60 jours, sont répartis en 6 lots de 3 animaux. Le premier lot, représenté par des animaux normaux reçoit, à partir du 61<sup>e</sup> jour et durant 3 jours des injections i.p. quotidiennes d'une solution saline isotonique (0,5 ml). 3 autres lots (lots 2, 3, 4) sont constitués par des animaux hypophysectomisés à 50 jours; ces animaux reçoivent à partir du 61<sup>e</sup> jour et durant 3 jours des injections i.p. quotidiennes de NaCl (2<sup>e</sup> lot) ou de GH de rat (0,05 mg/100 g de poids corporel) (3<sup>e</sup> lot) ou d'ACTH (0,3 UI/100 g de poids corporel) (4<sup>e</sup> lot). Enfin les 2 derniers lots (lots 5, 6) sont rénalectomisés à 50 jours, reçoivent à partir du 61<sup>e</sup> jour et durant 3 jours des injections i.p. quotidiennes soit de NaCl (5<sup>e</sup> lot) soit d'ACTH (0,3 UI/100 g de poids corporel) (6<sup>e</sup> lot).

Au 64<sup>e</sup> jour, tous les animaux sont sacrifiés par décapitation, les thymus sont prélevés et fixés. L'étude caryométrique est réalisée, selon la technique décrite antérieurement<sup>2</sup>, sur les thymus de chaque lot fixés 24 h, dans le liquide de Zenker. Les coupes de 5 µm sont colorées au trichrome de Masson modifié par l'hématoxylène de Groat et le bleu d'aniline. Les cellules médullaires sont photographiées et les surfaces de coupe des noyaux sont mesurées par planimétrie (Planimètre Elphom Bender et Holén). Les 3 types de cellules réticulaires sont séparées à l'aide d'un programme informatique faisant intervenir une méthode d'analyse taxonomique<sup>3</sup>. L'identification est réalisée par une technique d'imprégnation argentique<sup>4</sup> et par microscopie électronique.

**Résultats et discussion.** L'étude caryométrique permet de quantifier 2 paramètres, la surface nucléaire moyenne de chacun des 3 types cellulaires et leur pourcentage à l'in-

- 1 Les auteurs remercient le NIAMD pour l'envoi de la GH de rat.
- 2 G. Morel, P. Deschaux, E. Cavot et R. Fontanges, *Biomédecine* 24, 417 (1976).
- 3 P. Isoard, M. Fèvre, E. Abrigeon et R. Fontanges, *Biol. Plant.* 16, 71 (1974).
- 4 L. H. Ungewitter, *Stain Technol.* 26, 273 (1951).

Tableau 1. Surfaces nucléaires moyennes (en mm<sup>2</sup>) et pourcentages des différents types cellulaires de la trame thymique chez des rats normaux ou hypophysectomisés

Traitements	Types cellulaires		Epithéliales Surface nucléaire	%	Hypertrophiées Surface nucléaire	%
	Mesenchymateuses Surface nucléaire	%				
Témoin	44,44 ± 0,84	39	75,75 ± 1,00	44	116,09 ± 2,94	17
Hypophysectomisé	45,76 ± 0,74	33	72,13 ± 0,77	47	115,72 ± 2,41	20
	NS	NS	p < 0,01	NS	NS	NS

Tableau 2. Surfaces nucléaires moyennes (en mm<sup>2</sup>) et pourcentages des cellules épithéliales thymiques chez les rats normaux, hypophysectomisés (HX) HX + GH, HX + ACTH, surrénalectomisés (SX), SX + ACTH

	Témoin	Hypophysectomisé (HX)	HX + GH	HX + ACTH	Surrénalectomisé (SX)	SX + ACTH
Surface nucléaire	75,75 ± 1,00	72,13 ± 0,77 p < 0,01*	75,24 ± 0,81 NS*	78,04 ± 0,88 NS*	71,27 ± 0,88 p < 0,01*	59,21 ± 0,80 p < 0,001*
%	44	47 NS*	53 NS*	49 NS*	38 NS*	51 NS*

\*Test de significativité par rapport au témoin.

terior de la médullaire; nous avons montré que ce paramètre était un indice de l'activité cellulaire<sup>5</sup>. L'hypophysectomie se traduit par une diminution significative au niveau de la surface nucléaire moyenne des cellules épithéliales (4,78%; p < 0,01). En revanche, aucune variation significative dans le pourcentage des cellules n'a pu être retenue. L'administration de la GH ou d'ACTH chez les animaux hypophysectomisés corrige la diminution de la surface nucléaire moyenne des cellules épithéliales. L'influence de l'ACTH en l'absence de corticostérone est étudiée chez des animaux surrénalectomisés. L'injection d'ACTH entraîne une diminution de la surface nucléaire moyenne des cellules épithéliales.

Lors d'une étude précédente nous avons pu séparer les différentes catégories de cellules réticulaires thymiques en cellules mésenchymateuses épithéliales et hypertrophiées<sup>2</sup>. D'après certains auteurs, le principe actif thyminique est synthétisé par les cellules à caractères épithélioïdes<sup>6</sup> et plus particulièrement par les cellules épithéliales<sup>7</sup> et son taux est fortement abaissé par l'hypophysectomie<sup>8</sup>; dans le travail que nous rapportons nous constatons que les effets de l'hypophysectomie modifient seulement l'activité des cellules épithéliales. Il semblerait donc que l'activité sécrétrice du thymus se situe au niveau des cellules épithéliales dont le métabolisme est perturbé par l'hypophysectomie.

L'administration d'ACTH ou de GH à des animaux hypophysectomisés permet un effet d'opothérapie de substitution plus important avec l'ACTH. Cependant nous constatons sur des animaux surrénalectomisés chez lesquels l'ACTH provoque un effet indépendant de la corticostérone que l'hormone adrénocorticotropique a un effet propre: une diminution de la surface nucléaire des cellules épithéliales. Donc sur animal simplement hypophysectomisé l'opothérapie de substitution observée n'est que la conséquence d'une hypersécrétion de corticostérone qui, dans un précédent travail<sup>2</sup> s'était avérée augmenter la surface nucléaire. L'hormone de croissance et l'hormone corticotropique exercent *in vivo* un effet antagoniste au niveau de la glande thymique. L'hypophyse jouerait un rôle sur le fonctionnement de la glande thymique par l'intervention d'un mécanisme d'équilibre entre les effets de ses hormones.

- 5 P. Deschaux, G. Morel et R. Fontanges, *J. Physiol.* 69, 192A (1974).  
 6 S. L. Clark, in: *The thymus in Immunology* 85 (1964).  
 7 M. Lundin, *Acta Endocr.* 28, suppl. 40 (1958).  
 8 J. Comsa, *Ann. Endocr.* 20, 795 (1959).

## Temporal effects of ACTH, indomethacin and 7-oxa-13-prostynoic acid upon glucocorticoid production by the human adrenal

Kenneth V. Honn and Walter Chavin

Departments of Radiology and Biology, Wayne State University, Detroit (Michigan 48202, USA),  
 27 September 1976

**Summary.** Indomethacin or 7-oxa-13-prostynoic acid does not alter basal adrenal cortisol output. Preincubation in either, depresses subsequent ACTH-stimulated cortisol output below ACTH alone and controls. Either inhibitor following ACTH preincubation blunts normal ACTH-stimulated cortisol production.

Prostaglandins are believed to exert multiple effects on adrenocortical physiology including an allosteric effect upon ACTH-binding to adrenocortical cells<sup>1</sup>, cAMP generation<sup>2-4</sup>, steroidogenesis<sup>2, 3, 5, 6</sup> and steroid release<sup>7, 8</sup>. Indomethacin, an inhibitor of prostaglandin biosynthesis, and 7-oxa-13-prostynoic acid, a competitive prostaglandin antagonist, have been employed to elucidate the role of prostaglandins in ACTH-induced steroidogenesis<sup>1, 2, 8</sup>, however, some aspects of these inhibitor effects are contradictory. Indomethacin has been reported both to produce no effect<sup>2</sup> and to augment basal steroid release<sup>8</sup>. Further, indomethacin may augment<sup>8</sup> or inhibit<sup>1, 2, 8</sup>

- 1 S. Gallant and A. C. Brownie, *Biochem. biophys. Res. Commun.* 55, 831 (1973).
- 2 K. V. Honn and W. Chavin, *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 73, 164 (1976).
- 3 W. Warner and R. P. Rubin, *Prostaglandins* 9, 83 (1975).
- 4 A. Dazord, A. M. Morera, J. Bertrand and J. M. Saez, *Endocrinology* 95, 352 (1974).
- 5 J. D. Flack and P. W. Ramwell, *Endocrinology* 90, 691 (1972).
- 6 J. D. Flack, R. Jessup and P. W. Ramwell, *Science* 163, 691 (1969).
- 7 M. Fichman, G. Littenberg, J. Woo and R. Horton, *Adv. Biosci.* 9, 313 (1972).
- 8 S. G. Laychock and R. P. Rubin, *Br. J. Pharmac.* 57, 273 (1976).