

Caractérisation et évolution physiologique des récepteurs pour les « insulin-like growth factors » I et II (IGFs) dans la glande mammaire de brebis

Catherine DISENHAUS, Lucette BELAIR, J. DJIANE

Laboratoire de Physiologie de la Lactation,
I.N.R.A., 78350 Jouy-en-Josas, France.

Summary. *Characterization and physiological variations of IGFs receptors in the ewe mammary gland.*

Membrane preparations were obtained by differential centrifugations of ewe mammary gland homogenates. These membrane preparations contained specific receptors for IGF₁ and IGF₂ which possess high affinities for their specific ligands (K_a .5 to 1.5 10⁹ M⁻¹).

Maximum binding of ¹²⁵I IGF₁ was obtained after 48 h at 4 °C. This binding was inhibited by unlabelled IGF₁ (ED50 = 14 ng/ml), partially inhibited by high concentrations of insulin (50 µg/ml). Prolactin (oPRL), growth hormone (bGH) or relaxine (Rel) were without effect.

Maximum binding of ¹²⁵I IGF₂ was obtained after 6 h at 20 °C. This binding was inhibited by unlabelled IGF₂ (ED50 = 44 ng/ml), partially inhibited by IGF₁ (ED50 = 200 ng/ml) and unmodified by INS, PRL, bGH or Rel.

Receptor numbers for IGF₁ were significantly higher ($p < 0.01$) on day 100 of pregnancy ($N = 480 \pm 17$ fmoles/mg proteins) compared to day 20 of lactation ($N = 174 \pm 21$ fmoles/mg).

The numbers of IGF₂ receptors were always higher than those of IGF₁ receptors. During pregnancy the numbers of IGF₂ receptors ($N = 1\ 860 \pm 157$ fmoles/mg) were also higher than during lactation.

These results suggest that the mammary gland may constitute a target organ for IGFs. These factors could be involved in the regulation of mammary gland development and during cell differentiation.

Introduction.

L'importance de l'hormone de croissance (GH) dans le complexe hormonal lactogène chez les ruminants a été soulignée depuis de nombreuses années (Cowie et Tindal, 1960 ; Denamur, 1971). Il est maintenant bien connu que l'administration de GH ou de son facteur de libération hypothalamique (GRF) augmente significativement la production laitière (Enright *et al.*, 1986 ; Hart *et al.*, 1985).

Néanmoins, la GH bovine (bGH) n'augmente pas la biosynthèse des caséines ou des matières grasses, ni la sécrétion d' α -lactalbumine d'explants mammaires bovins maintenus en culture (Gertler, Cohen et Maoz, 1983). De plus, il n'a pas été mis en évidence de récepteurs pour la GH dans le tissu mammaire (Gertler, Ashkenazi et Madar, 1984 ; Keys et Djiane, 1987).

L'action de la GH sur la glande mammaire pourrait donc être médiée, soit par des substances dont la libération est dépendante de la GH, soit par un changement dans la partition des nutriments, soit par les deux.

Les somatomédines (« insulin-like growth factors » : IGFs) sont des maillons de l'axe somatotrope qui constituent une famille d'hormones peptidiques impliquée dans diverses activités métaboliques telles que le transport de glucose et d'acides aminés, la synthèse protéique, la synthèse d'ADN et d'ARN et la multiplication cellulaire (Van Wyk *et al.*, 1974). Les deux types d'IGFs du sérum humain — IGF₁ et IGF₂ — ont été isolés et les structures primaires déterminées par Rinderknecht et Humbel (1978). La structure des IGFs semble très conservée lors de l'évolution (Honegger et Humbel, 1986). L'IGF₁ bovin est identique à l'IGF₁ humain. Seuls 3 acides aminés différencient l'IGF₂ bovin de l'IGF₂ humain. Cette différence structurale est suffisante pour que le bIGF₂ montre moins de 10 % de réactivité immunologique croisée avec le h-IGF₂.

Deux différents types de récepteurs pour les IGFs ont été identifiés : un plus spécifique de l'IGF₁ et un plus spécifique de l'IGF₂ (Perdue, 1984).

Il faut noter la très large distribution des récepteurs IGFs dans l'organisme : de multiples organes dans différentes espèces possèdent des récepteurs pour l'un ou les deux facteurs (Rosenfeld et Hintz, 1986). Aucune publication ne rapporte l'existence de récepteurs pour les IGFs dans la glande mammaire normale. Le récepteur de type I, usuellement considéré comme étant le récepteur pour l'IGF₁ est structurellement très proche du récepteur insulinique mais en diffère par sa moindre réactivité à l'anticorps anti-récepteur insulinique et surtout par l'affinité relative des différents ligands : l'insuline se lie au récepteur de type I mais avec une affinité très inférieure à l'IGF₁ et à l'IGF₂. Le récepteur de type II a une affinité supérieure pour IGF₂ que pour IGF₁ et n'a pas d'affinité pour l'insuline.

L'ensemble de ces données : l'action de la GH sur la production laitière, l'absence de récepteurs pour la GH dans le tissu mammaire et la très large distribution des récepteurs pour les IGFs chez les mammifères — nous ont conduit à rechercher la présence de récepteurs pour les IGFs dans la glande mammaire.

Il sera décrit d'une part, les caractéristiques des liaisons spécifiques des ¹²⁵I-IGF₁ et ¹²⁵I-IGF₂ et, d'autre part, l'évolution des récepteurs au cours du cycle gestation-lactation chez la brebis.

Matériels et méthodes.

Animaux. — Des brebis de race Préalpes du Sud ont été sacrifiées à diverses périodes de gestation et de lactation. Les glandes mammaires ont été prélevées, disséquées, pesées et conservées à - 20 °C.

Préparations membranaires. — Le tissu mammaire, dégraissé autant que faire se peut, a été découpé en petits fragments puis homogénéisé à l'aide d'un broyeur « Polytron » dans un tampon Tris (25 mM) pH 7,5 contenant 10 mM de MgCl₂ et 1 mM de phénylméthylsulfonylfluoride (PMSF, Sigma), à raison de 3 ml de tam-

pon par gramme de tissu. L'homogénat est filtré à travers deux épaisseurs de gaze et centrifugé une première fois à 4 000 g pendant 20 min à 4 °C.

Le culot est éliminé et le surnageant est de nouveau centrifugé à 100 000 g pendant 90 min. Le culot de cette deuxième centrifugation est repris dans le même tampon Tris, homogénéisé dans un Potter téflon-verre. La concentration protéique de la préparation est déterminée par la méthode de Lowry (1951).

Hormones.

— L'IGF₁ et l'IGF₂ humains purifiés ont été gracieusement fournis par le Pr. Humbel (Zurich). Les hormones sont marquées à l'iode 125 par la méthode à la chloramine T (Hunter et Greenwood, 1962). Les hormones marquées sont séparées de l'iode libre par chromatographie sur colonne Séphadex G25. La radioactivité spécifique obtenue entre 80 et 200 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$.

— Les autres hormones utilisées sont les suivantes : insuline bovine (INS ; Sigma, 25,6 UI/mg), prolactine ovine (oPRL ; NIAMDD-oPRL 14 : 31 UI/mg), hormone de croissance bovine (bGH ; NIAMDD-bGH-B₁ ; AFP 5 200) et la relaxine porcine.

Etude des récepteurs.

— Les protéines membranaires (100 à 400 μg) sont incubées dans un tampon Tris (25 mM, pH 7,5) contenant 10 mM de MgCl₂, 0,1 % de BSA et 0,02 % d'azide de sodium, en présence d'environ 10⁵ cpm d'hormone (IGF₁ ou IGF₂) radio-iodée et en absence (liaison totale) ou en présence d'un excès (1 μg) d'hormone non radio-iodée (liaison non spécifique). Le volume final de l'incubation est de 500 μl . L'incubation est arrêtée après 16 h à 4 °C dans le cas de l'IGF₁ ou après 4 h à température ambiante pour l'IGF₂ par addition de 3 ml de tampon d'incubation froid. Les tubes sont centrifugés (4 000 g) pendant 15 min à 4 °C, le surnageant est éliminé et la radioactivité du culot mesurée dans un compteur à scintillation (LKB). Les résultats sont exprimés en pourcentages de la radioactivité totale spécifiquement liée.

— Le nombre de sites par mg de protéines et l'affinité de la liaison hormone-récepteur ont été calculés selon la méthode de Scatchard (1949) après incubation des protéines membranaires en présence d'environ 10⁵ cpm d'¹²⁵I-IGF (IGF₁ ou IGF₂) et de quantités croissantes d'hormone non radio-iodée (IGF₁ ou IGF₂).

— Pour l'étude de la spécificité des récepteurs, la liaison du traceur radioactif (¹²⁵I-IGF₁ ou ¹²⁵I-IGF₂) sur des préparations membranaires est mise en compétition avec des concentrations croissantes des différentes préparations hormonales (IGF₁, IGF₂, insuline, bGH, relaxine, prolactine). Les résultats sont exprimés en pourcentage de la liaison observée en l'absence de compétiteur.

Résultats.

Caractérisation des récepteurs pour les IGFs dans la glande mammaire.

— *Cinétique de liaison des ^{125}I -IGFs en fonction de la température.* — Trois températures usuelles ont été étudiées : 4 °C, 20 °C (température ambiante) et 37 °C pendant différentes durées d'incubation.

Les résultats obtenus sont les suivants : le maximum de la liaison de I-IGF₁ est obtenu après 48 h à 4 °C. Environ 75 % de cette liaison maximale sont obtenus après 16 h. A 20 °C, la liaison de l' ^{125}I -IGF₁ est moindre et à 37 °C cette liaison n'est pas stable (fig. 1A). La dissociation de la liaison est difficile à réaliser par

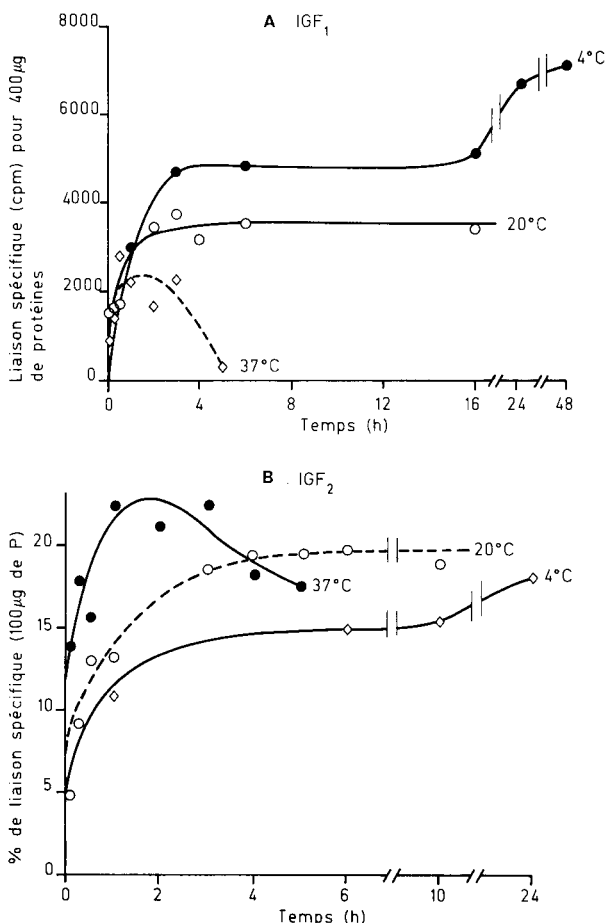


FIG. 1. — *Cinétique de liaison des ^{125}I -IGFs à différentes températures (4 °C, 20 °C, 37 °C).*
 A : 400 µg de protéines membranaires ont été incubés en présence d'environ 10^5 cpm d' ^{125}I IGF₁.
 B : 100 µg de protéines membranaires ont été incubés en présence d'environ 10^5 cpm d' ^{125}I IGF₂.

simple dilution du traceur mais est obtenue par l'addition d'une forte concentration d'insuline accompagnant la dilution (fig. 2A). La figure 1B montre la cinétique de liaison de l' ^{125}I -IGF₂ à différentes températures. A 37 °C, la liaison est importante mais instable. A 20 °C, le maximum de la liaison est obtenu après 6 h. Dès 4 h d'incubation, plus de 95 % de la liaison maximale sont observés. A 4 °C, la liaison du traceur est plus lente et moins importante. La dissociation ne se réalise pas par dilution du traceur (fig. 2B).

— *Spécificité de la liaison des ^{125}I -IGFs.* — Comme le montre la figure 3A, la liaison de l' ^{125}I -IGF₁ est inhibée par l'IGF₁ non radioactif (DE 50 \approx 14 ng/ml), partiellement inhibée par l'IGF₂ et par de fortes concentrations d'insuline (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$). De même, la liaison de l' ^{125}I -IGF₂ est inhibée par l'IGF₂ non radioactive (DE 50 \approx 20 ng/ml) (fig. 3B), partiellement inhibée par l'IGF₁ (DE 50 \approx 150 ng/ml). Même de fortes concentrations d'insuline n'ont aucun effet sur la liaison de l' ^{125}I -IGF₂.

Les liaisons des ^{125}I -IGFs ne sont pas modifiées par l'addition des autres hormones utilisées.

— *Affinité de la liaison.* — La figure 4 montre un exemple d'analyse du nombre et de l'affinité des récepteurs selon la méthode de Scatchard pour chacune des deux hormones dans des préparations membranaires de glande mammaire en lactation. Comme nous le verrons plus loin, le nombre de sites récepteurs varie en fonction du stade physiologique. Cependant, il apparaît nettement que les préparations membranaires de glandes mammaires contiennent des récepteurs de haute affinité (K_a compris entre 0,4 et 1,5 10^9 M^{-1}) pour les somatomédines.

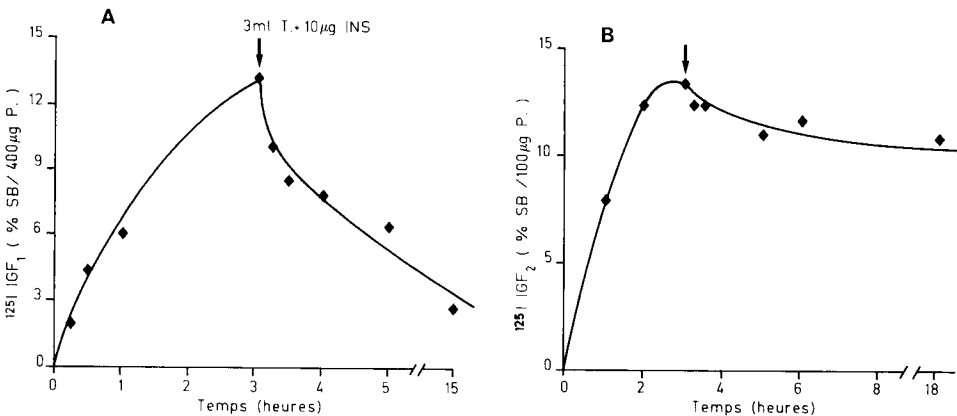


FIG. 2. — *Cinétique d'association et de dissociation des ^{125}I -IGFs.* A : IGF₁ : l'association est arrêtée par addition de 3 ml de tampon d'incubation froid (4 °C) et de 10 μg d'insuline après 3 h à 20 °C. B : IGF₂ : l'association est arrêtée par addition de 3 ml de tampon d'incubation froid (4 °C).

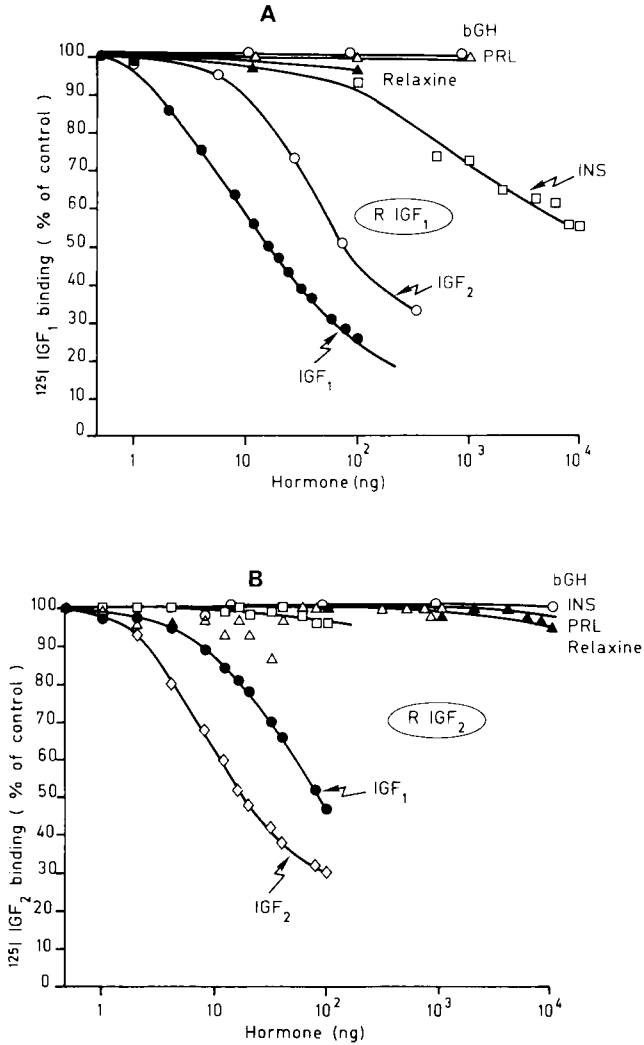


FIG. 3. — Spécificité hormonale de la liaison de ^{125}I IGF₁ (A) et de ^{125}I IGF₂ (B) sur des préparations membranaires de glandes mammaires. A : l'incubation a été réalisée avec 400 μg de protéines membranaires et 10^5 cpm d' ^{125}I IGF₁ pendant 16 h à 4 °C. B : l'incubation a été réalisée avec 100 μg de protéines membranaires et 10^5 cpm d' ^{125}I IGF₂ pendant 4 h à 20 °C.

Au même stade physiologique (20 jours de lactation), les sites récepteurs pour l'IGF₂ sont 4 à 5 fois plus concentrés que ceux pour l'IGF₁. La linéarité des représentations graphiques du calcul selon la méthode de Scatchard indique la mise en évidence d'un seul type de sites récepteurs pour chacune des deux hormones.

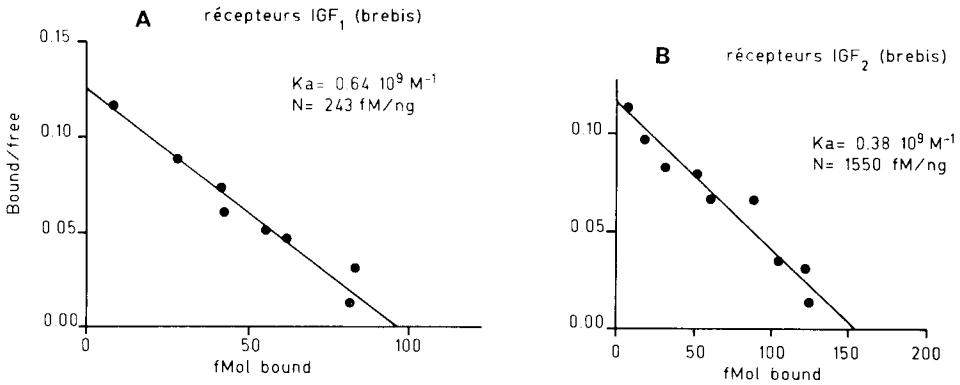


FIG. 4. — Analyse par la méthode de Scatchard de la fixation des ^{125}I IGFs sur des préparations de glandes mammaires de brebis à 20 jours de lactation. A : 400 μg de protéines membranaires ont été incubés pendant 16 h à 4 °C en présence de 10^5 cpm d' ^{125}I IGF₁. B : 100 μg de protéines membranaires ont été incubés pendant 4 h à 20 °C en présence de 10^5 cpm d' ^{125}I IGF₂.

Evolution physiologique du nombre de récepteurs pour les IGFs.

La figure 5 visualise les valeurs individuelles des pourcentages de liaisons spécifiques obtenues avec ^{125}I -IGF₁ (A) et ^{125}I -IGF₂ (B) en fonction des différents stades physiologiques.

Trois constatations s'imposent :

- l'observation d'une liaison plus importante de l' ^{125}I -IGF₂ par rapport à l' ^{125}I -IGF₁, quel que soit le stade physiologique envisagé ;
- la grande variabilité individuelle du pourcentage de liaison pendant la gestation. Cette variabilité n'est plus observée à 20 jours de lactation ;
- l'observation d'une liaison plus faible à 20 jours de lactation que lors des différents stades de gestation, notamment pour ^{125}I -IGF₁. L'incubation de préparations membranaires en présence des quantités croissantes d'IGF non radioactif a permis de calculer le nombre de récepteurs et l'affinité de la liaison (analyse par la méthode de Scatchard) à 100 jours de gestation et à 20 jours de lactation.

Les résultats sont visualisés par la figure 6.

Si l'affinité de la liaison n'est pas significativement modifiée, le nombre de sites récepteurs pour l'IGF₁ est significativement plus élevé ($p < 0,01$) à 100 jours de gestation ($N = 480 \pm 17$ fmoles/mg de protéines) qu'à 20 jours de lactation ($N = 174 \pm 21$ fmoles/mg de protéines). La même évolution est observée pour les récepteurs IGF₂ mais avec une moindre amplitude : à 100 jours de gestation les récepteurs sont un peu plus concentrés ($N = 1\,860$ fmoles ± 157 /mg de protéines) qu'à 20 jours de lactation ($N = 1\,052$ fmoles ± 221 mg de protéines) ($p < 0,05$).

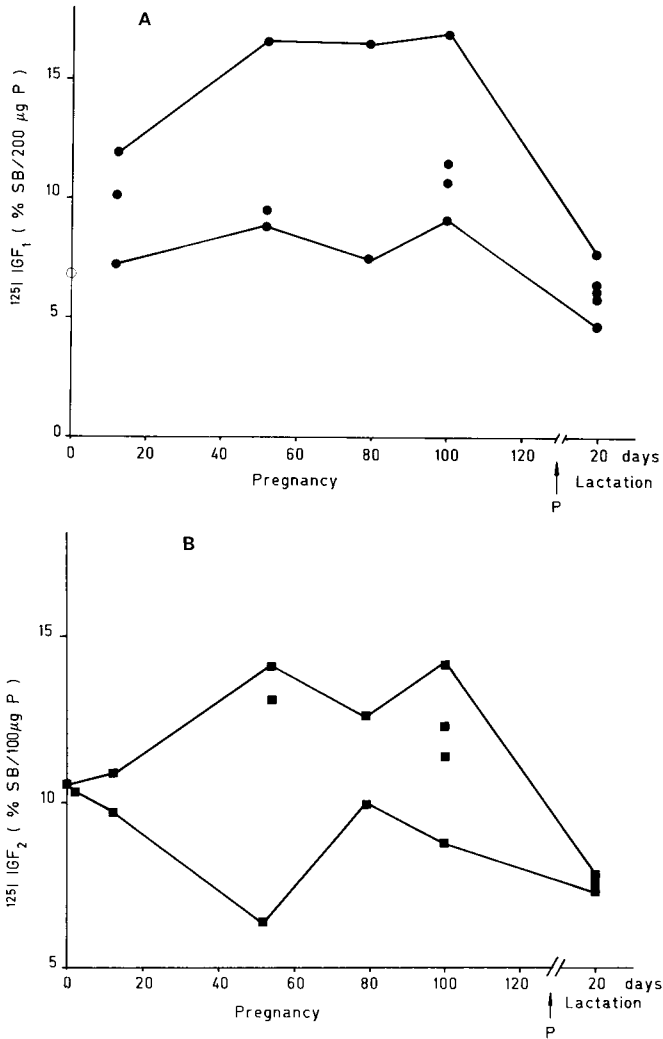


FIG. 5. — Valeurs individuelles des liaisons spécifiques (%) obtenues par incubation de $^{125}\text{I-IGF}_1$ et de $^{125}\text{I-IGF}_2$ (B) avec des préparations membranaires de glandes mammaires à différents stades de gestation et de lactation.

Chaque point correspond à la valeur obtenue avec une préparation membranaire d'un animal. La courbe supérieure relie les valeurs maximales par stade, la courbe inférieure les valeurs minimales.

Discussion et conclusion.

Cette publication décrit la mise en évidence et la caractérisation des récepteurs spécifiques et de haute affinité pour les IGFs dans les préparations membranaires de glande mammaire de brebis. L'analyse des courbes de spécificité (fig. 3)

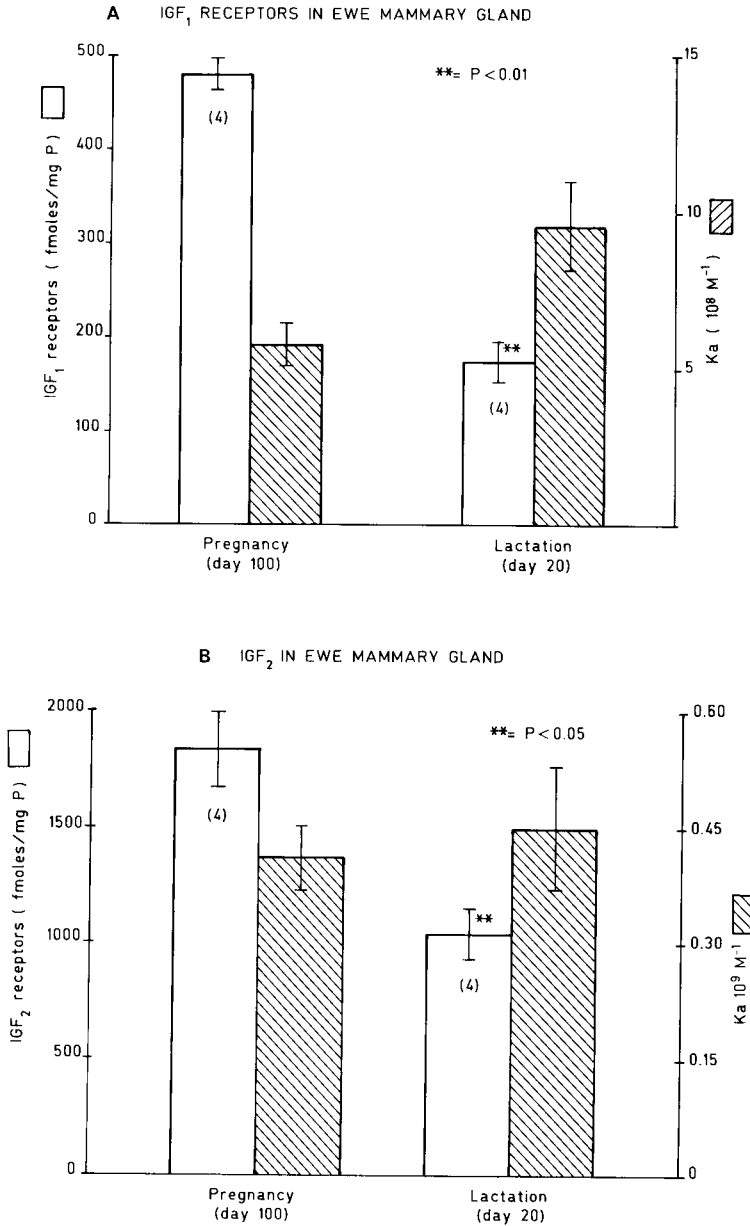


FIG. 6. — Comparaison du nombre de sites récepteurs et de l'affinité de la liaison des ¹²⁵I-IGFs (A : IGF₁ ; B : IGF₂) à 100 jours de gestation et à 20 jours de lactation. Les résultats représentent la moyenne de 4 animaux par stade et l'erreur standard moyenne correspondante.

permet d'établir que les deux types de récepteurs pour les IGFs décrits dans d'autres modèles (Rosenfeld et Hintz, 1986) coexistent dans le tissu mammaire ; les récepteurs de type II étant plus concentrés.

Ces résultats indiquent que la cellule mammaire constitue une cible biologique potentielle pour les IGFs. Il a été montré sur un type cellulaire tumoral humain (T47D) que l'IGF₁ était capable d'activer la multiplication cellulaire (Furnaletto et Di Carlo, 1984), les effets biologiques des IGFs sur la cellule mammaire normale restent actuellement très peu connus.

Dans les fibroblastes cutanés humains en culture, l'insuline emprunte le récepteur de l'IGF₁ pour stimuler la synthèse d'ADN (Van Wyck *et al.*, 1985 ; Flier *et al.*, 1986). L'hypothèse selon laquelle l'action mitogène de l'insuline se ferait par la même voie dans le tissu mammaire est vraisemblable, compte tenu de l'analyse de la spécificité de liaison que nous avons décrite (fig. 3).

Par ailleurs, il est établi depuis longtemps que la stimulation de la biosynthèse des caséines par la prolactine est considérablement amplifiée par l'insuline. Il reste encore toutefois une incertitude sur la nature du récepteur hormonal utilisé par l'insuline dans cette action. En effet, les concentrations actives *in vitro* (de l'ordre du μ g) sont, d'une part, incompatibles avec celles rencontrées dans le sérum et, d'autre part, compatibles avec une interaction avec les récepteurs de l'IGF₁ (Bolander *et al.*, 1981).

L'étude de l'évolution physiologique du nombre de récepteur pour les IGFs fait apparaître que ceux-ci sont plus nombreux au cours de la gestation qu'à 20 jours de lactation (fig. 6). Cette évolution est particulièrement nette pour les récepteurs d'IGF₁ sans qu'on observe de modification significative de l'affinité de la liaison de l'hormone à son récepteur. En accord avec ces résultats, l'IGF₁ pourrait avoir une action propre sur le développement de la glande mammaire en synergie avec la prolactine. Le déterminisme hormonal des variations du nombre de récepteurs reste inconnu.

Cette variation pour les IGFs semble indépendante de celle observée pour les récepteurs prolactiniques puisque Emane *et al.* (1986) ont démontré que ceux-ci augmentent brutalement au moment du déclenchement de la lactation. Enfin, il faut signaler que ces variations ont été analysées sans tenir compte de la modification de la densité du réseau membranaire que connaît la cellule mammaire au cours de la gestation et lors de l'installation de la lactation. C'est la concentration en récepteurs par unité de membrane (mg de protéine) qui a été considérée et non le nombre de récepteurs par cellule. En lactation, l'augmentation importante de la quantité de membrane extractible par cellule, compense probablement la diminution des récepteurs observée par unité de membrane.

La concentration élevée de récepteurs pour l'IGF₂ dans la glande mammaire (fig. 4) souligne l'importance de cette hormone dans le tissu mammaire. Aucun travail n'a été publié sur l'effet biologique de l'IGF₂ sur la cellule mammaire. Il est cependant tentant de spéculer qu'à l'instar de l'action de l'IGF₂ dans d'autres modèles (Zapf et Froesch, 1985), l'IGF₂ pourrait avoir un effet sur la différenciation des cellules épithéliales mammaires.

La caractérisation de récepteurs spécifiques pour les IGFs dans la glande mammaire renforce l'hypothèse de la médiation de l'action de la GH sur la lacta-

tion par ces facteurs. Des travaux sur les actions biologiques des IGFs sur la multiplication et la différenciation cellulaire dans la glande mammaire — en cours au laboratoire — pourraient apporter un élément indispensable de réponse.

12^e Réunion du groupe Développement I.N.R.A.
Montpellier, 28-30 mai 1986.

Reçu en juillet 1987.

Accepté en septembre 1987.

Remerciements. — Les auteurs tiennent à remercier M. le Pr. Humbel (Zürich) pour les IGFs, le National Institute of Health (Dr. Raiti) pour la prolactine et l'hormone de croissance, Dr. Houdebine pour ses conseils et critiques et Mme Brugnolo pour la frappe du manuscrit.

Références

- BOLANDER F. F., NICHOLAS K. R., VAN WYCK J. J., TOPPER Y. J., 1981. Insulin is essential for accumulation of casein mRNA in mouse mammary epithelial cells. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, **78**, 5682-5684.
- COWIE A. T., TINDAL J. S., 1960. Effects of hypophysectomy of the pregnant and lactating goat. *Acta endocrinol.*, **35**, suppl. 51, 679.
- DENAMUR R., 1971. Hormonal control of lactogenesis. *J. Dairy Res.*, **38**, 237.
- EMANE M. N., DELOUIS C., KELLY P. A., DJIANE J., 1986. Evolution of prolactin and placental lactogen receptors in ewes during pregnancy and lactation. *Endocrinology*, **118**, 695-700.
- ENRIGHT W. J., CHAPIN L. T., MOSELEY W. M., ZINW S. A., TUCKER H. A., 1986. Growth hormone-realising factor stimulates milk production and sustains growth hormone release in Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, **69**, 344-351.
- FLIER J. S., USHER P., MOSES A. C., 1986. Monoclonal antibody to the type I insulin-like growth factor (IGF₁) receptor blocks IGF₁ receptor mediated DNA synthesis : clarification of the mitogenic mechanisms of IGF₁ and insulin in human skin fibroblasts. *Proc. nat. Acad. Sci.*, **83**, 664-668.
- FURNALETTO R. W., DI CARLO J. N., 1984. Somatomedin C receptors and growth effect in human breast cells maintained in long term tissue culture. *Cancer Res.*, **44**, 2122-2128.
- GERTLER A., COHEN N., MAOZ A., 1983. Human growth hormone but not ovine or bovine growth hormones exhibits galactopoietic prolactin-like activity in organ culture from bovine lactating mammary gland. *Mol. cell. Endocr.*, **33**, 169-182.
- GERTLER A., ASHKENAZI A., MADAR Z., 1984. Binding sites of human growth hormone and ovine and bovine prolactins in the mammary gland and the liver of lactating dairy cow. *Mol. cell. Endocr.*, **34**, 51-53.
- HART I. C., BINES J. A., JAMES S., MORANT S. V., 1985. The effect of injecting or infusing low doses of bovine growth hormone on milk yield, milk composition and the quantity of hormone in the milk serum of cows. *Nat. Proc.*, **40**, 243-250.
- HONEGGER A., HUMBEL R. E., 1986. Insulin-like growth factors I and II in fetal and adult bovine serum. Purification, primary structures and immunological cross-reactivities. *J. biol. Chem.*, **261**, 569-575.
- HUNTER W. M., GREENWOOD F. C., 1962. Preparation of iodine 131 human growth hormone of high specific activity. *Nature*, **194**, 495.
- KEYS J. E., DJIANE J., 1987. Tissue distribution of somatotrophic and lactogenic binding sites between mammary and liver tissues. *J. Recept. Res.* (soumis).
- LOWRY O. H., ROSEBROUGH N. J., FARR A. L., ROMDALL R. J., 1951. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biochem.*, **193**, 265.

- PERDUE J. F., 1984. Chemistry, structure and function of insulin-like growth factors and their receptors : a review. *Can. J. Biochem. Cell Biol.*, **62**, 1237-1245.
- RINDERKNECHT E., HUMBEL R. E., 1978. Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS Letters*, **89**, 283-286.
- ROSENFELD R. G., HINTZ R. L., 1986. Somatomedin receptors : structure, function and regulation. In P. M. Conn, *The receptors*. Vol. III, Acad. Press. Inc.
- SCATCHARD G., 1949. The attractions of proteins for small molecules and ions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **51**, 660-672.
- VAN WYK J. J., UNDERWOOD L. E., HINTZ R. L., CLEMMONS D. R., VOINA S. J., WEAVER R. P., 1974. The somatomedins : a family of insulin-like hormones under growth hormone control. *Rec. Progr. Horm. Res.*, **30**, 259-295.
- VAN WYK J. J., GRAVES D. C., CASELLA S. J., JACOBS S., 1985. Evidence from monoclonal antibody studies that insulin stimulates deoxyribonucleic acid synthesis through the type I somatomedin receptor. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, **61**, 639-643.
- ZAPF J., FROESCH E. R., 1985. Insulin-like growth factors/somatomedin : structure secretion, biological actions and physiological role. Dans : *Données récentes sur l'axe somatotrope : somatocitrine, somatomédines*. 28^e Jour. int. Henri-Pierre Klotz d'endocrinologie clinique, Paris, 31 mai-1^{er} juin 1985, 2-20.
-