

21

IGF I (INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I) INDUIT LA PRODUCTION DU CORTISOL ET DE L'ANDROSTENEDIONE DANS LA CELLULE CORTICO-SURRENALIENNE BOVINE

Pham-Huu-Trung M.T., et Binoux M.

INSERM U 142, Hôpital Trousseau, 75012 Paris, France.

La stéroïdogénèse des cellules cortico-surréaliennes bovines de la zone fasciculée, cultivées en milieu de Mc Coy sans sérum, a été étudiée sous l'action d'une dose unique d'IGF I (40 ng/ml) et comparée à celle d'une dose unique d'ACTH (0,25 ng/ml). En présence d'IGF I, la stéroïdogénèse a débuté au bout de 48 heures de culture et a ensuite progressé jusqu'à 96 heures, terme de la période étudiée. Les niveaux de glucocorticoïdes (cortisol + corticostérone) obtenus avec l'IGF I ($750 \text{ ng} \pm 106 \text{ (SEM)}/10^6$ cellules, $n = 8$) étaient proches de ceux observés avec l'ACTH ($842 \text{ ng} + 149/10^6$ cellules, $n = 8$).

Le rapport cortisol/corticostérone, augmentait à chaque fois sous l'effet de l'IGF I, et s'élevait en moyenne de $1 + 0,19$ à $1,76 + 0,45$ ($n = 7$, $p < 0,03$). Cette augmentation était cependant moins forte que celle observée avec l'ACTH ($5,50 + 0,98$). La production de cortisol était accompagnée d'une production d'androsténédione ($2,35 \text{ ng}/10^6$ cellules, $n = 2$) similaire à celle induite par l'ACTH ($2,45 \text{ ng}/10^6$ cellules, $n = 2$).

La prolifération cellulaire n'était pas augmentée en présence d'IGF I et l'incorporation de ^3H thymidine n'atteignait que $193\% \pm 17$, ($n = 4$) du niveau de contrôle, alors qu'avec l'ACTH, elle s'abaissait à $60\% \pm 5$.

Ces résultats montrent que l'IGF I n'a pas, à lui seul, d'effet mitogénique "in vitro" sur la cellule cortico-surrénalienne, mais est capable d'induire une stéroïdogénèse différenciée.

22

MODIFICATIONS DE L'ACTIVITE DE LA PROTEINE KINASE C ET DE LA PHOSPHORYLATION DE LA LIPOCORTINE I DANS LES CULTURES DE CELLULES THYROIDIENNES PORCINES.

Haye B., Antonicelli F., Omri B*, Breton M.F*, Martiny L., Rotthut B**, Russo-Marie F**, Lambert B. et Pavlovic-Hournac*. Laboratoire de Biochimie, U.F.R. Sciences, 51062 Reims-cedex ; *Unité INSERM 96, Paris-Bicêtre; **Unité INSERM 285, Institut Pasteur, Paris.

Les cellules thyroïdiennes en culture sont un bon modèle pour l'étude du mécanisme de la différenciation-dédifférenciation. En absence d'hormone les cellules se dédifférencient, perdent progressivement leur capacité de capter l'iodure et de l'organifier et répondent de moins à la thyroestimuline (TSH) (cellules contrôles). La présence de TSH (0,1 mU/ml) permet non seulement le maintien de ces fonctions mais provoque en plus une régulation positive de l'adénylate cyclase et une hyperorganisation (cellules TSH). L'addition d'esters de phorbol (TPA) entraîne une dédifférenciation rapide des cellules, une reprise des mitoses et des modifications importantes des différentes voies de signalisation (effet biphasique sur la stimulabilité de l'adénylate cyclase par le TSH ; stimulation du renouvellement de la phosphatidylcholine (PC) ce qui se traduit par une inversion du rapport phosphatidylinositol (PI) sur PC ; stimulation de la phospholipase A2). L'activité protéine kinase C, peu affectée dans les cellules contrôles et cellules TSH, est fortement modifiée dans les cellules traitées par le TPA. Après une activation partielle et une translocation rapide, l'activité pKc est "désensibilisée" et la phosphorylation des substrats endogènes cytosoliques (35-38 kDa) disparaît. Parmi ces substrats de la pKc nous avons identifié la lipocortine I (35 kDa) (LCI). Ces protéines antiphospholipasiques A2 font partie de la famille des protéines fixant le Ca^{++} . Par électrophorèse monodimensionnelle (PAGE-SDS) et "western blot" nous avons pu montrer que la LCI était présente dans les fractions particulières et cytosoliques des cellules. Par électrophorèse bidimensionnelle (PAGE-SDS et IEF) suivie d'un "western blot" nous avons pu montrer que la LCI existait sous 2 formes, une phosphorylée et une non phosphorylée par la pKc. La phosphorylation de cette protéine déplace son pI de 6,9 à 6,6. Les modifications de l'activité de la pKc, de la phosphorylation de la LCI et des différentes voies de signalisation peuvent être, en partie, responsable de la dédifférenciation observée dans les cellules thyroïdiennes porcines cultivées en absence d'hormone ou en présence de TPA.