

ANDRIEUX Geoffroy

Doctorant 1ère année
École doctorale VAS (Vie Agro Santé)

La Signalisation du TGF- β (Transforming Growth Factor β)

Directeur de thèse :
Nathalie Théret

Co-directeur :
Michel Le Borgne

- **Mode d'action du TGF- β**
- **Effets Physiologiques Vs. Pathologiques**
- **Système complexe**
- **Données disponibles**

- **Super famille des Facteurs Transformants TGF**

BMPs (Bone Morphogenetic Proteins)

GDFs (Growth Differentiation Factors)

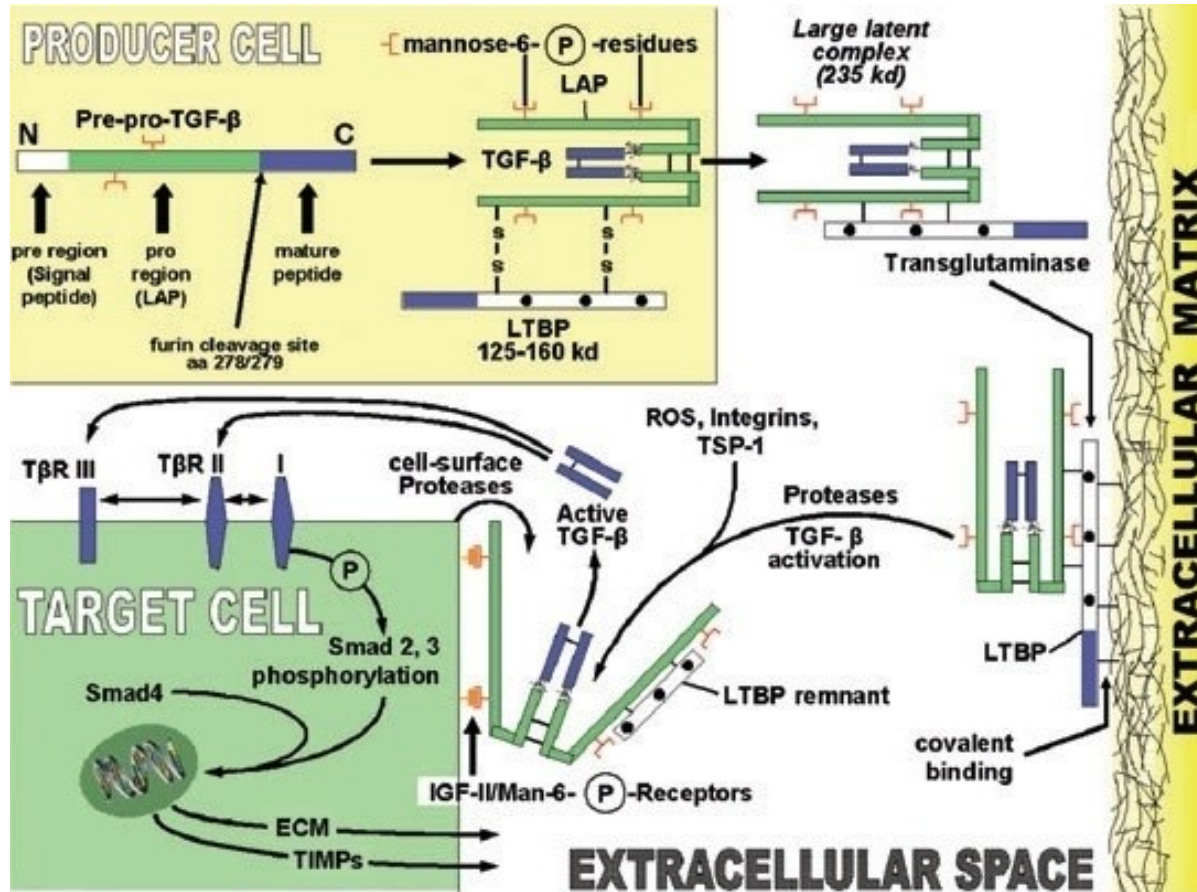
MIS (Müllerian Inhibiting Substance)

- **3 isoformes de TGF- β :**

β 1, β 2 et β 3

Mode d'action

• Synthèse, sécrétion et activation du TGF- β



✓ **Thrombospondin**

✓ **proteases**

• plasmin

• thrombin

• MMP2-9

✓ **Integrins ($\alpha\beta 6$ and $\alpha\beta 8$)**

✓ **Heat, acid**

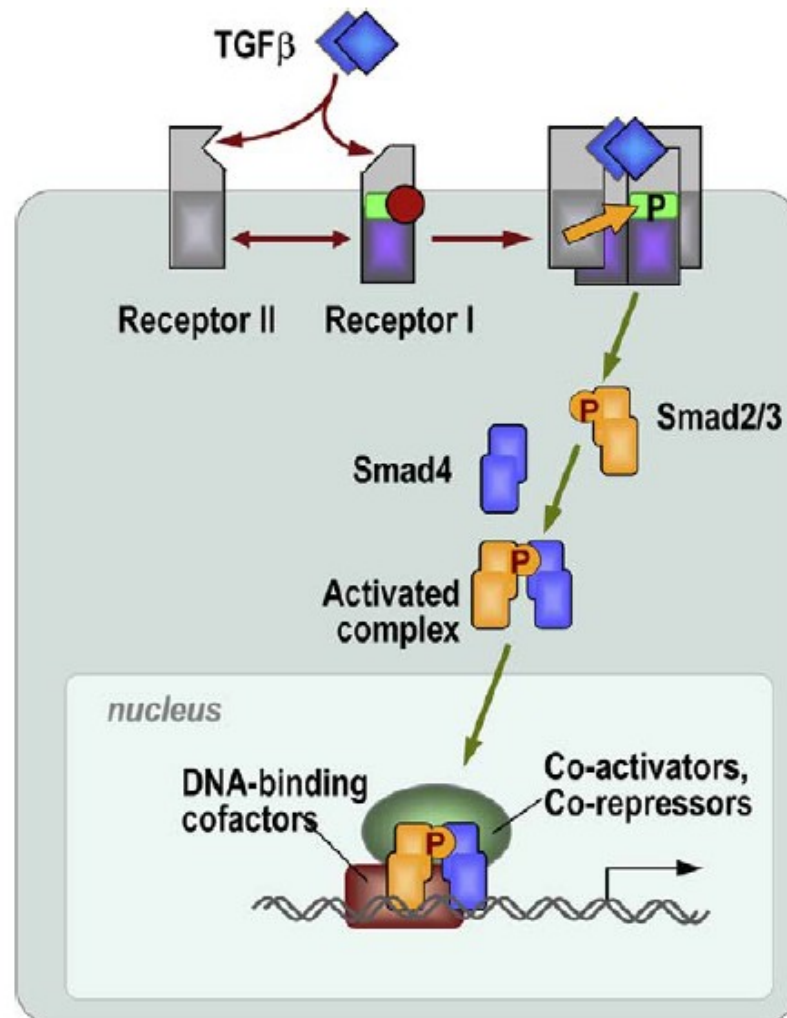
✓ **Reactive oxygen species**

✓ **Mechanical strength**

Mode d'action

- **Forme active**

agit sur des récepteurs membranaire de type serine/thréonine kinase



(Massague *et al*, FEBS, 2006)

TGF- β et cancer

Activité suppresseur de tumeur

- Inhibition de croissance
- Régulateur angiogénique négatif
- Induction de la senescence
- Maintenance de l'architecture

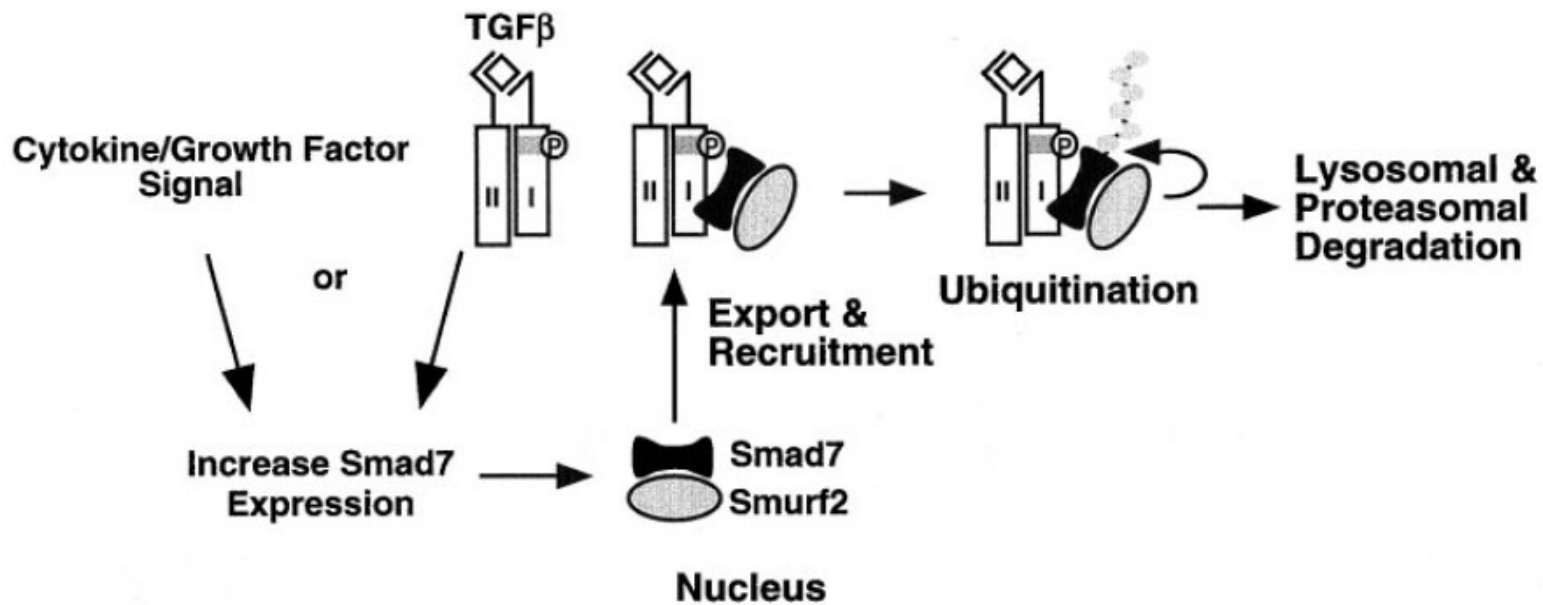
Activité pro- oncogénique

- induction de la Transition épithélio- mésenchymateuse
- induction de la motilité
- induction de l'invasivité
- induction angiogénèse
- suppression de la surveillance immunitaire
- induction du remodelage tissulaire



Systeme complexe

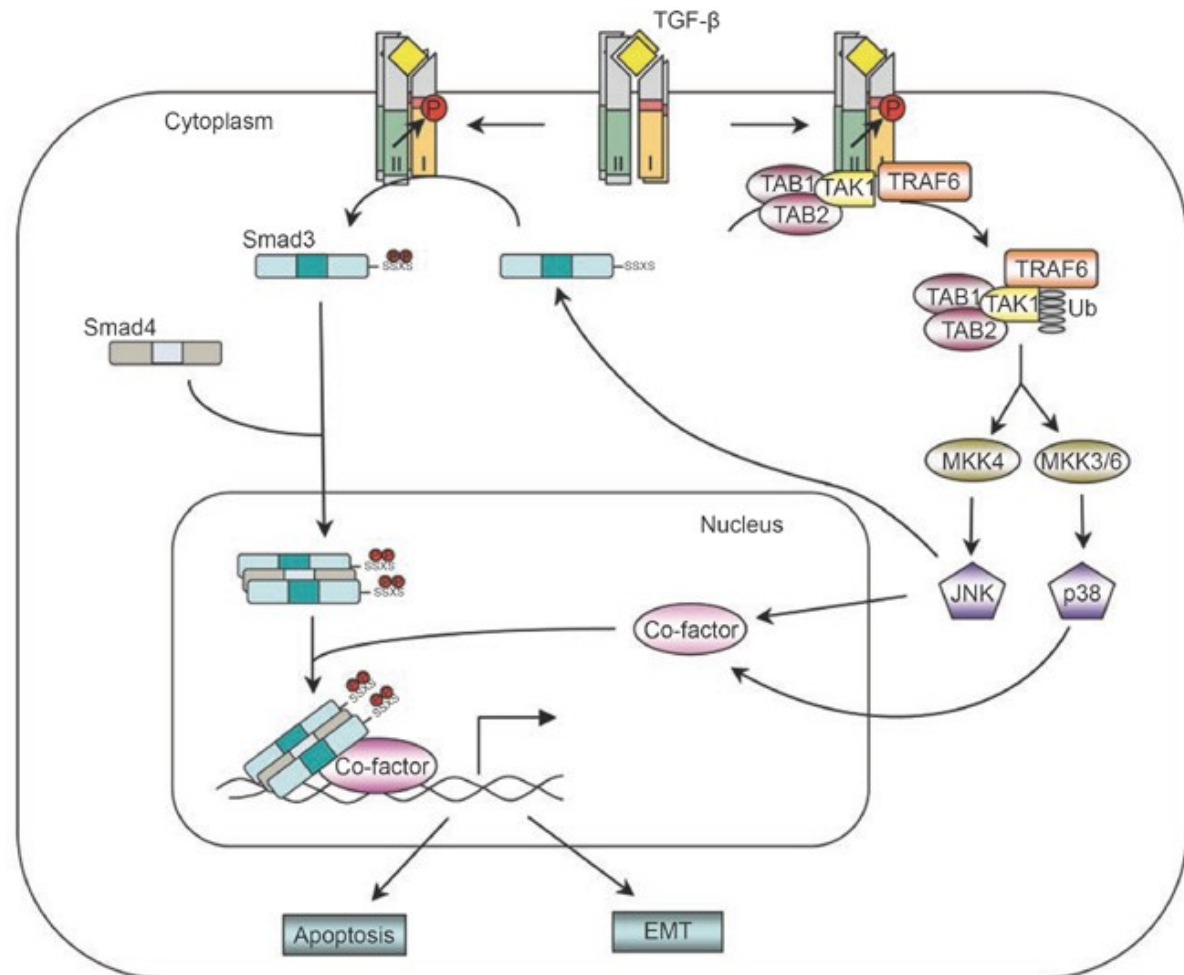
- Voie canonique (SMAD dependante)
 - Retro controle negatif par SMAD7
 - Regulateur positifs : SARA, Arkadia...
 - Regulateurs negatifs : Smurf, Ski, SnoN...



(Kavsak et al, Molecular Cell, 2000)

Système complexe

- Autres voies dépendantes de TGFBR1 actif
- JNK / p38



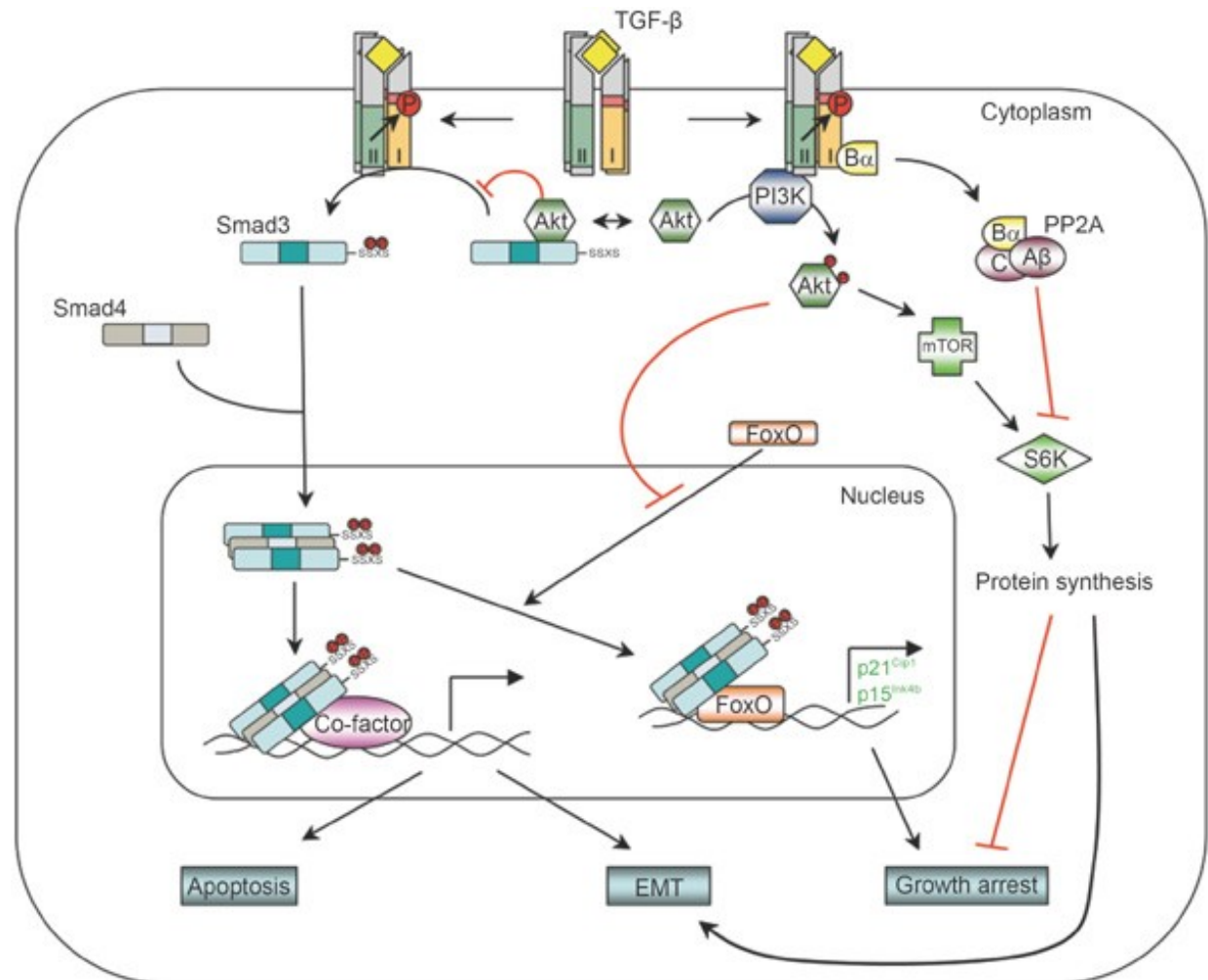
(Zhang, Cell Research, 2009) ⁸

Système complexe

- Autres voies dépendantes de TGFBR1 actif

- JNK / p38

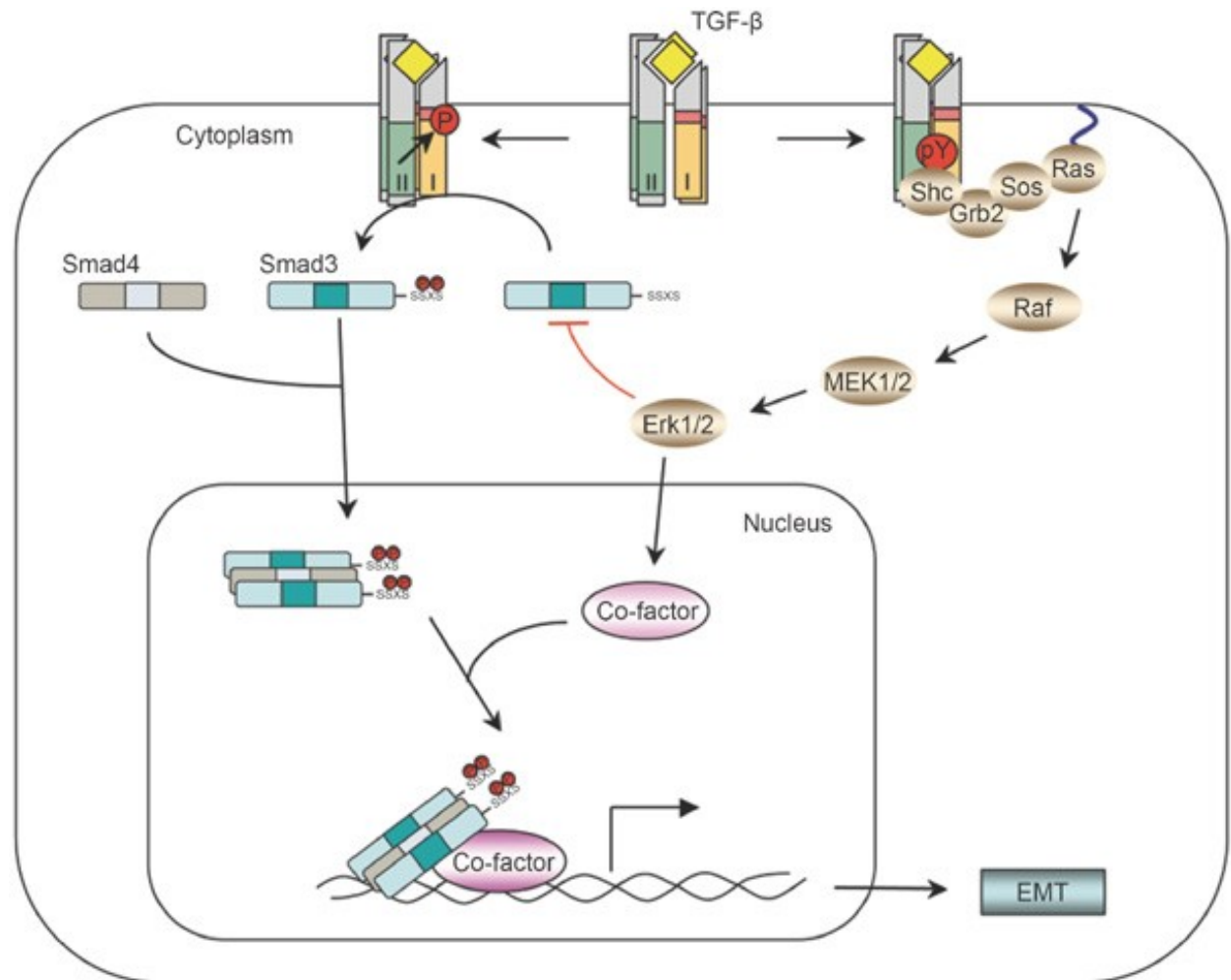
- PI3k / Akt



(Zhang, Cell Research, 2009) ⁹

Système complexe

- Autres voies dépendantes de TGFBR1 actif
 - JNK / p38
 - PI3k / Akt
 - **Erk**

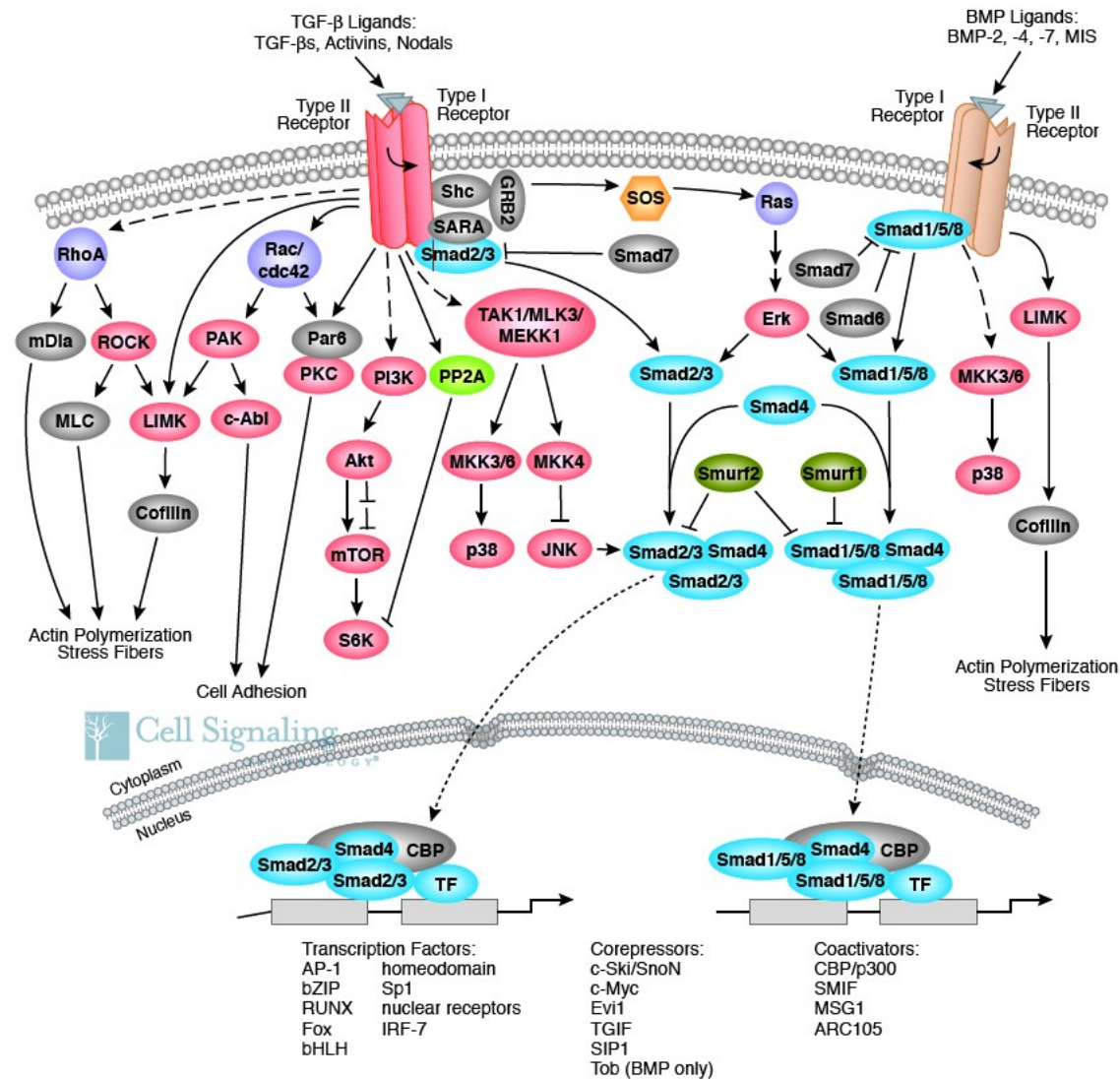


(Zhang, Cell Research, 2009)¹⁰

Système complexe

• Voies indépendantes de TGFBR1

- BMP

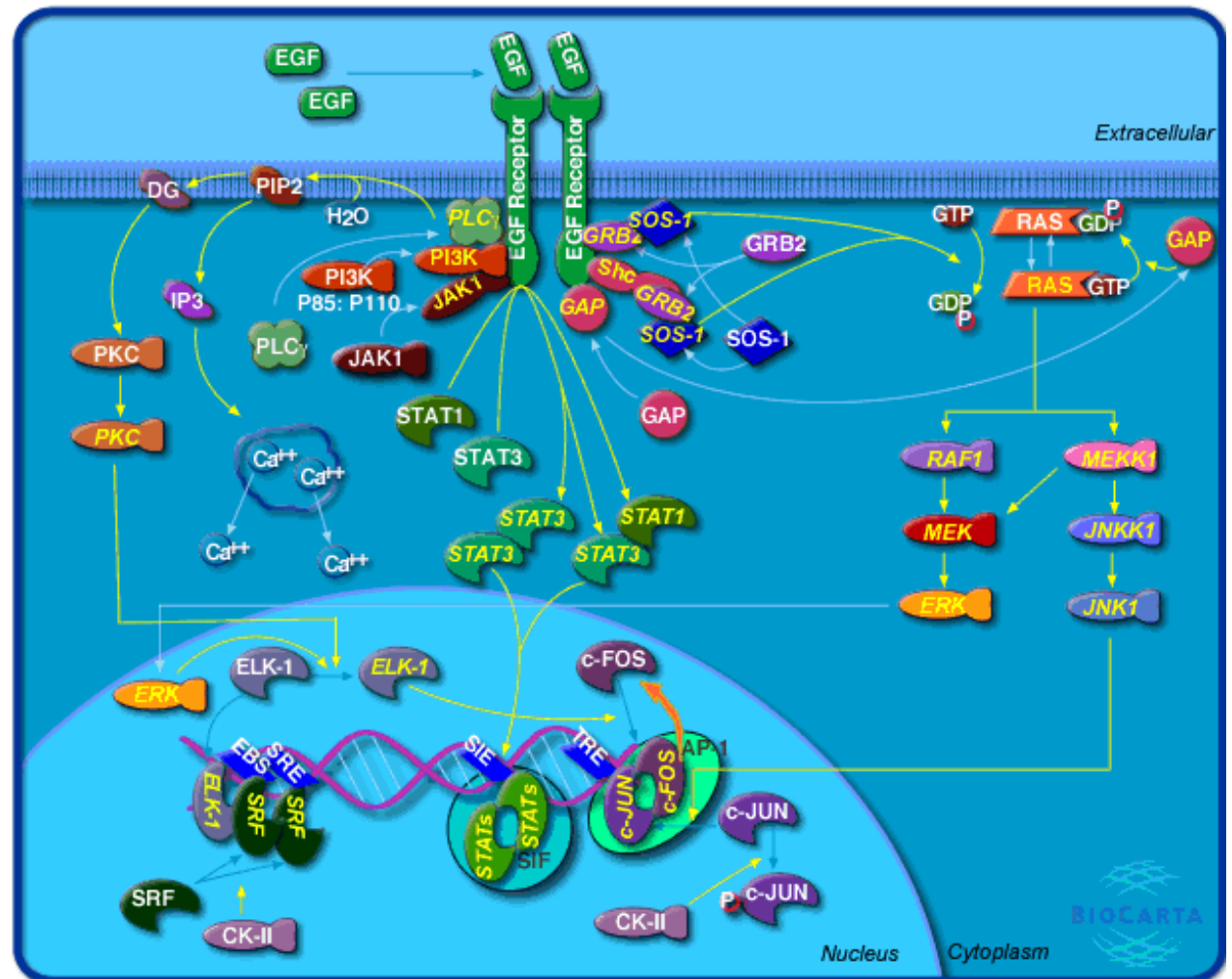


Système complexe

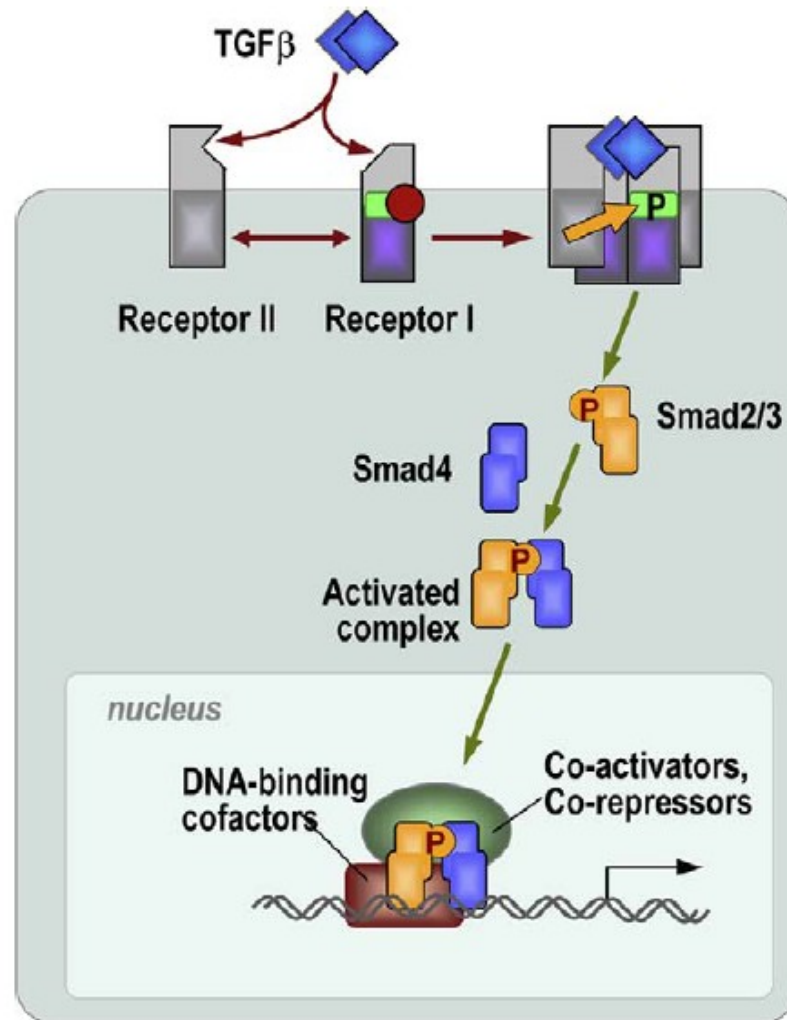
- Voies indépendantes de TGFBR1

- BMP

- **EGF**, Notch, WNT ...

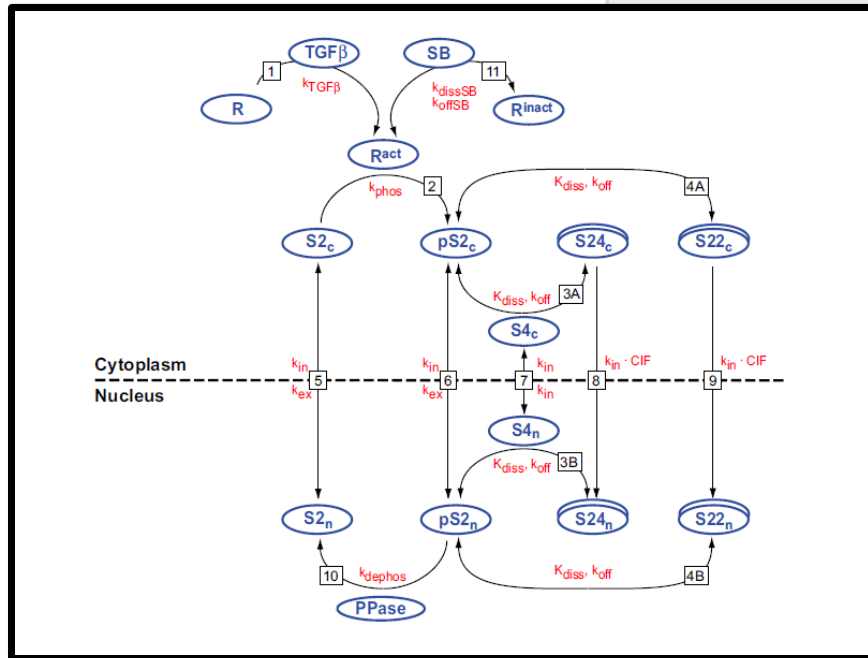


- Quantitatives

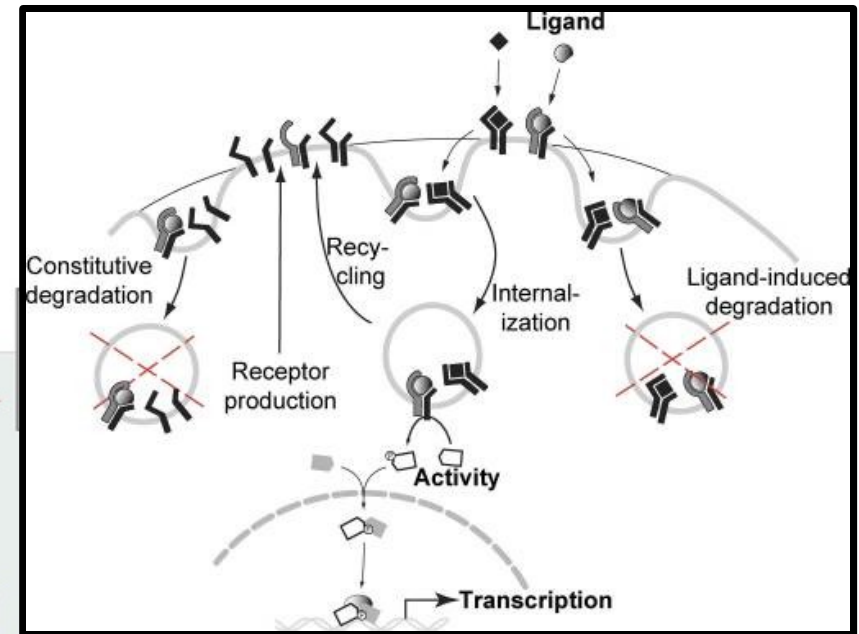


Données disponibles

- Quantitatives

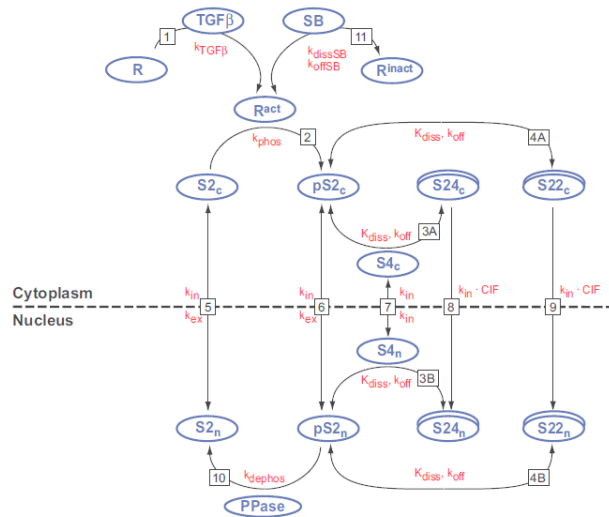


(Schmierer et al, PNAS, 2008)



(Vilar et al, PLOS computational biology, 2006)

- Quantitatives



- Concentrations

SMAD 2

SMAD 4

Récepteurs membranaires

Récepteurs internalisés

- Constantes

Association / Dissociation

SMAD2/SMAD4

Phosphorylation / Déphosphorylation

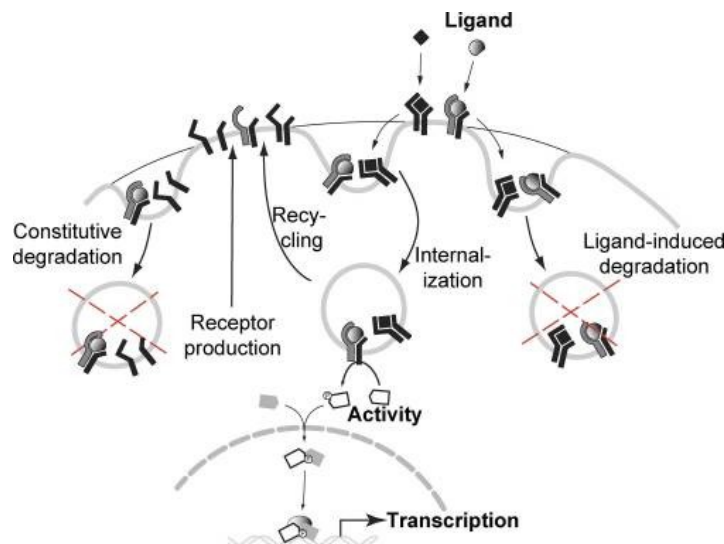
SMAD2

Association / Dissociation

Ligand/Récepteur

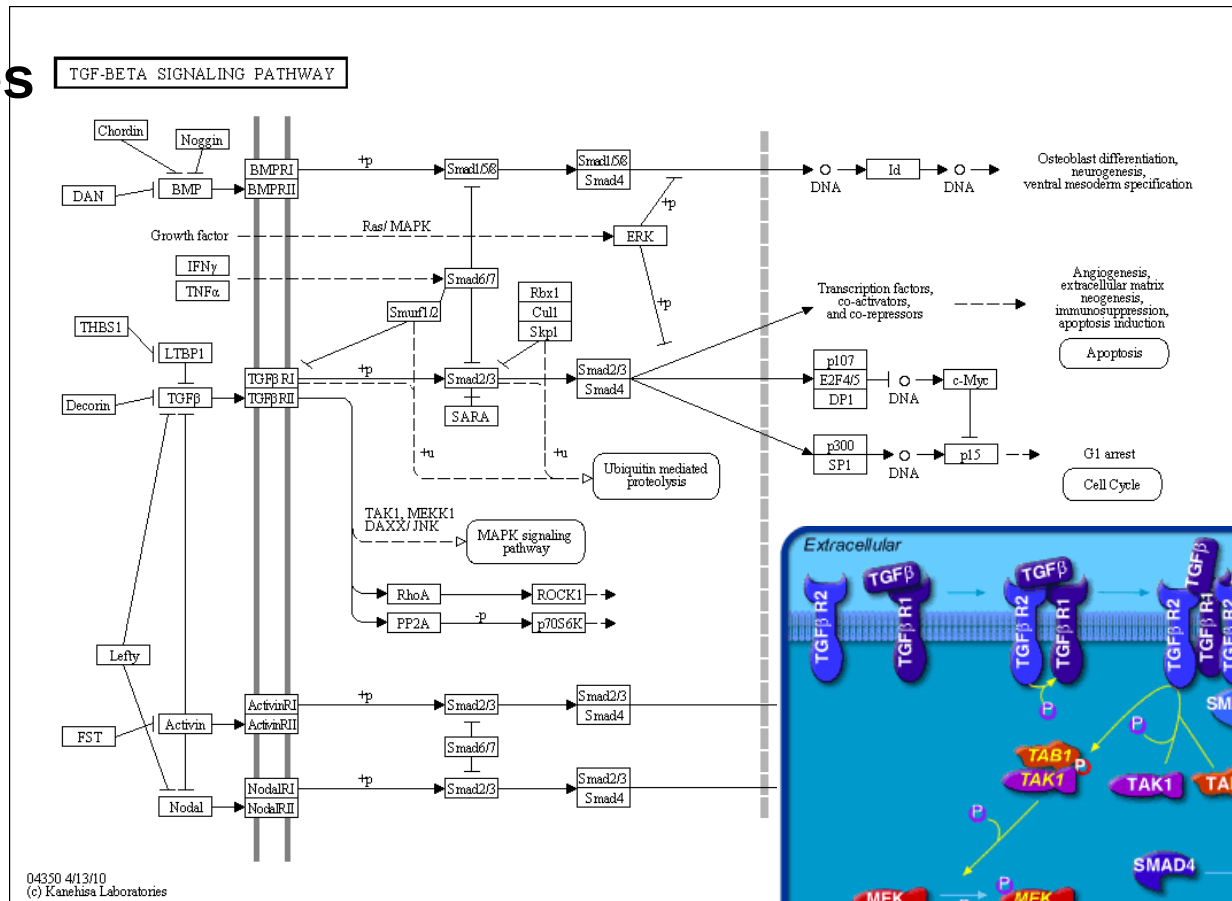
Internalisation / Recyclage récepteurs

...

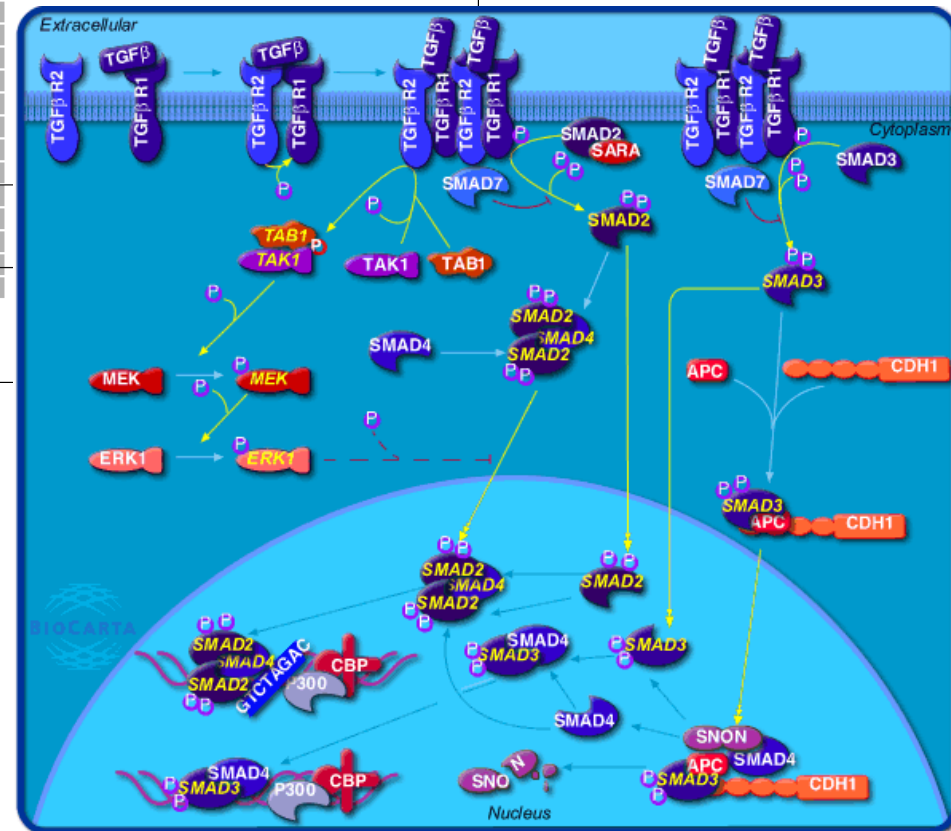


Données disponibles

• Qualitatives



www.genome.jp/kegg/



www.biocarta.com/

Données disponibles

GENE SEARCH ► SEARCH RESULTS



Click here to
initiate a
[NEW SEARCH](#)

[Results 1 to 1 of 1 found]

H.Sapiens - SMAD2

SMAD family member 2

[COMMENTS](#)

[SAVE LINK](#)

Gene Results:

Gene	Protein
Consensus CDS	InterPro
Ensembl	PDB
EntrezGene	UniProtKB
HomoloGene	
SNP	



ORTHOLOGY: K04500

[Help](#)

Entry	K04500	KO
Name	SMAD2_3	
Definition	SMAD, mothers against DPP 2/3	
Pathway	ko04110 Cell cycle ko04144 Endocytosis ko04310 Wnt signaling pathway ko04350 TGF-beta signaling pathway ko04520 Adherens junction ko05142 Chagas disease (American trypanosomiasis) ko05200 Pathways in cancer ko05210 Colorectal cancer ko05212 Pancreatic cancer	
Disease	H00020 Colorectal cancer	
Class	Environmental Information Processing; Signal Transduction; Wnt signaling pathway [PATH: ko04310] Environmental Information Processing; Signal Transduction; TGF-beta signaling pathway [PATH: ko04350] Cellular Processes; Transport and Catabolism; Endocytosis [PATH: ko04144] Cellular Processes; Cell Growth and Death; Cell cycle [PATH: ko04110] Cellular Processes; Cell Communication; Adherens junction [PATH: ko04520] Human Diseases; Cancers; Pathways in cancer [PATH: ko05200] Human Diseases; Cancers; Colorectal cancer [PATH: ko05210] Human Diseases; Cancers; Pancreatic cancer [PATH: ko05212] Human Diseases; Infectious Diseases; Chagas disease (American trypanosomiasis) [PATH: ko05142] BRITE hierarchy	
Genes	HSA: 4087 (SMAD2) 4088 (SMAD3) PTR: 455407 (SMAD2) 748161 (SMAD3) PON: 100173357 (SMAD2) 100448249 (SMAD3) MCC: 697581 (SMAD2) 711355 (SMAD3) MMU: 17126 (Smad2) 17127 (Smad3) RNO: 25631 (Smad3) 29357 (Smad2) CFA: 480144 (SMAD2) 610902 (SMAD3) AML: 100467069 (SMAD2) 100479304 BTA: 515125 (SMAD3) 516010 (SMAD2) SSC: 397260 (SMAD3) ECB: 100033843 (SMAD2) MDO: 100014493 (SMAD2) 100018703 (SMAD3) OAA: 100073364 GGA: 395132 (SMAD3) 395247 (SMAD2) TGU: 100225108 XLA: 378633 (smad3) 399442 (mad2) 432023 (smad2) XTR: 493272 (smad3) 496586 (smad2) DRE: 30639 (smad2) 58092 (smad3a) BFO: BRAFLDRAFT_278811 CIN: 100178575 SPU: 577345 DME: Dme1_CG2262 (Smox) DPO: Dpse_GA15332	

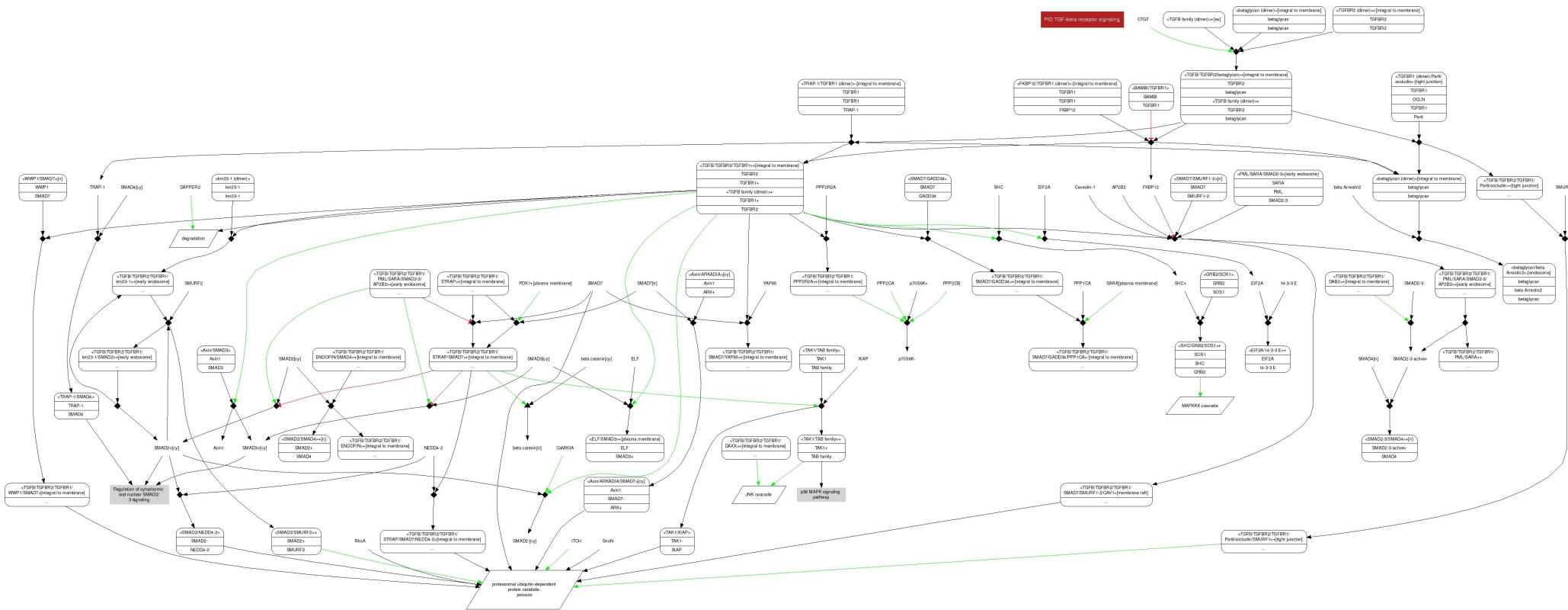
All Links

Ontology (1)
KEGG BRITE (1)
Pathway (235)
KEGG PATHWAY (235)
Disease (1)
KEGG DISEASE (1)
Gene (94)
KEGG GENES (57)
KEGG DGENES (18)
KEGG EGENES (19)
Literature (2)
PubMed (2)
All databases (333)

Données disponibles

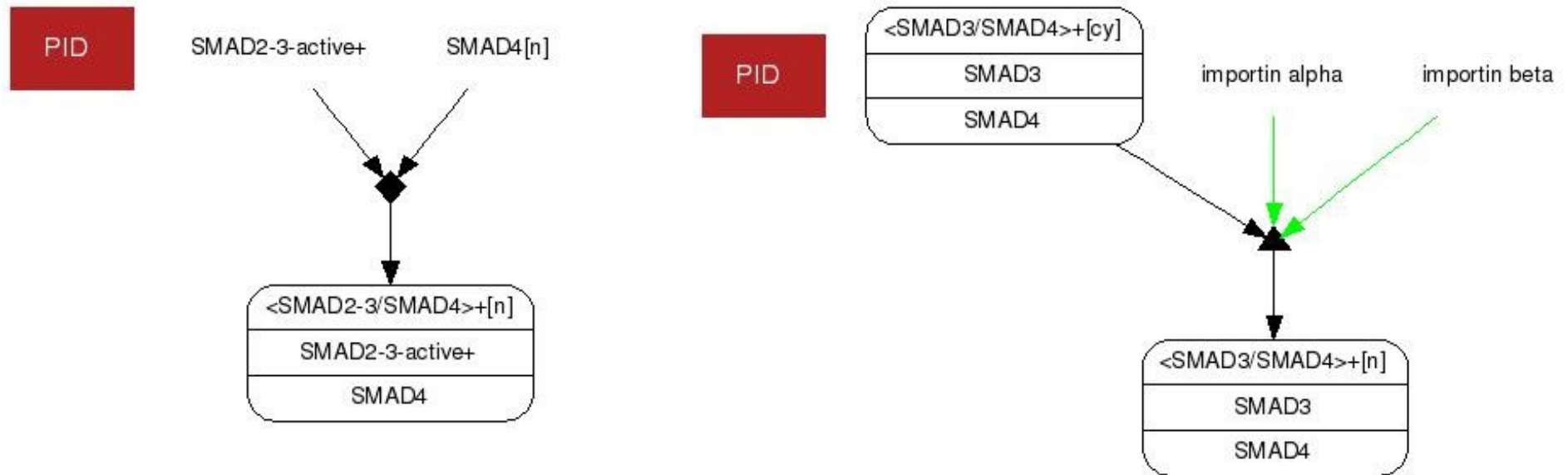
- Pathway Interaction Database (PID)

122 Human Pathways, 8251 Interactions



<http://pid.nci.nih.gov/>

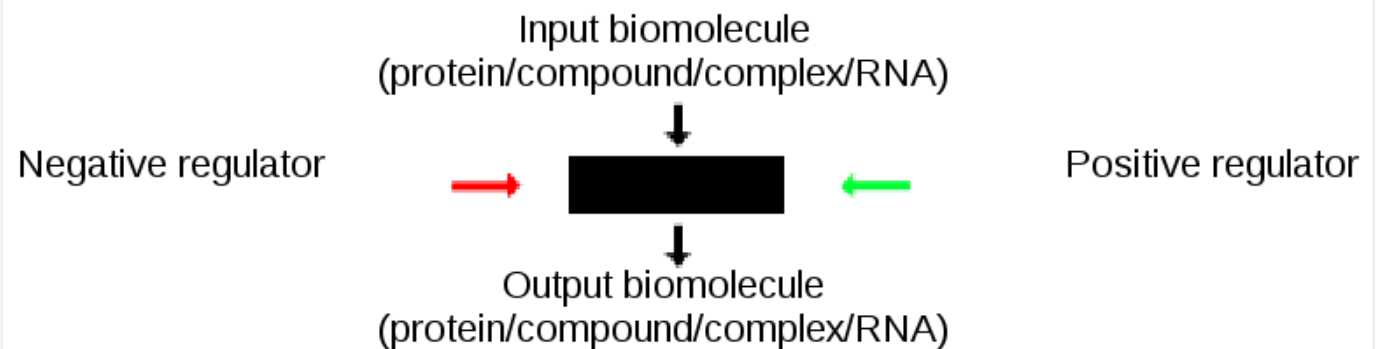
Données disponibles



Process types

- Transcription
- Modification (interaction)
- Reaction
- Translocation
- Biological process (multi-step event)

Edge types



- **TGF- β**

Dualité fonctionnelle  Volonté de compréhension

Réseau de signalisation  Système complexe

À retenir

- **TGF- β**

Dualité fonctionnelle $\longrightarrow$ Volonté de compréhension

Réseau de signalisation $\longrightarrow$ Système complexe

- **Données**

Quantitatives $\longrightarrow$ Peu nombreuses

Qualitatives $\longrightarrow$ $\left\{ \begin{array}{l} \text{Hétérogènes} \\ \text{Dépendantes de l'interprétation} \end{array} \right.$

À retenir

- **TGF- β**

Dualité fonctionnelle $\longrightarrow$ Volonté de compréhension

Réseau de signalisation $\longrightarrow$ Système complexe

- **Données**

Quantitatives $\longrightarrow$ Peu nombreuses

Qualitatives $\longrightarrow$ $\left\{ \begin{array}{l} \text{Hétérogènes} \\ \text{Dépendantes de l'interprétation} \end{array} \right.$

- **Approche et difficultés rencontrées**

Exposé de Michel Le Borgne à 14h45