

# Transformující růstový faktor – $\beta$ : rozmanitost přenosu signálu a funkce



Karel Souček

7-12-2006

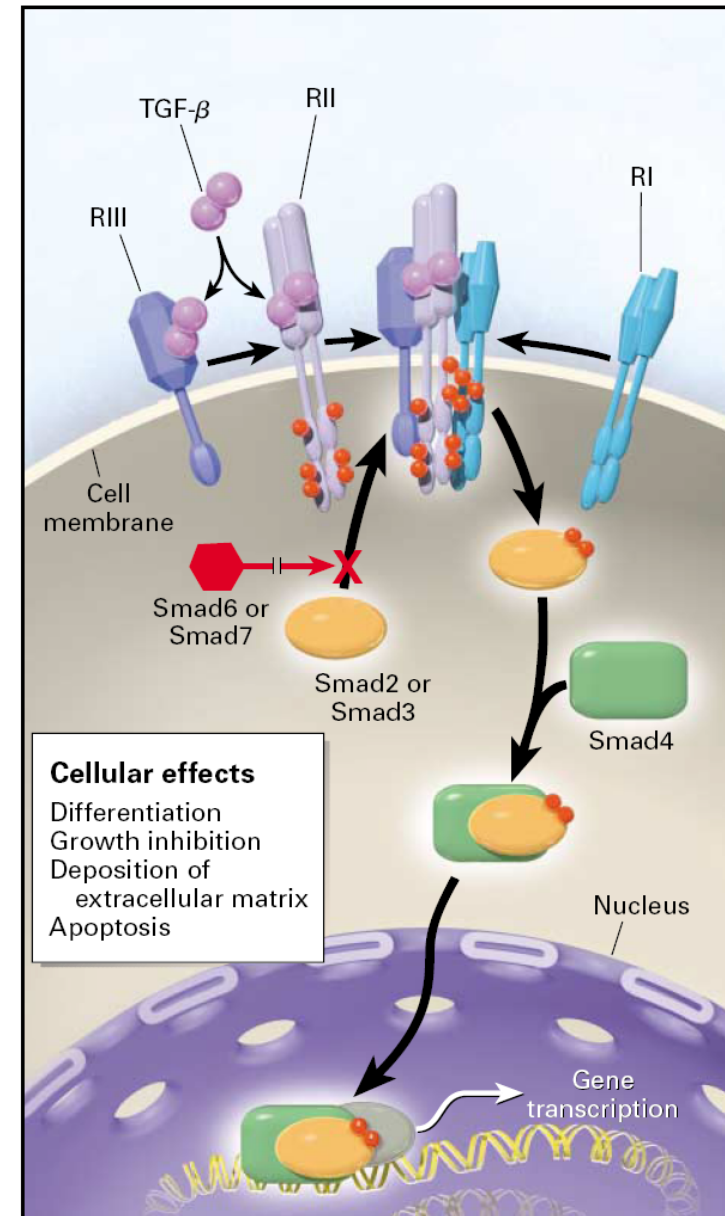
Bi6051 Molekulární fyziologie živočichů

# Transforming growth factor - $\beta$ (TGF- $\beta$ )

**TGF- $\beta$  rodina  $\sim$  TGF- $\beta$ s,  
activins, bone morphogenic  
proteins (BMP)**

**TGF- $\beta_1$**

- pleiotropní cytokin
- negativní regulátor



# Biologické funkce TGF- $\beta$

- Reguluje proliferaci, diferenciaci, buněčnou smrt, motilitu, adhezi (v závislosti na buněčném typu) = **ovlivňuje homeostázu;**
- reguluje expresi extracelulární matrix;
  - indukuje fibrilární kolagen a fibronectin;
  - inhibuje degradaci ECM (prostřednictvím inhibice MMPs a indukce TIMPs).



# Biologické funkce TGF- $\beta$

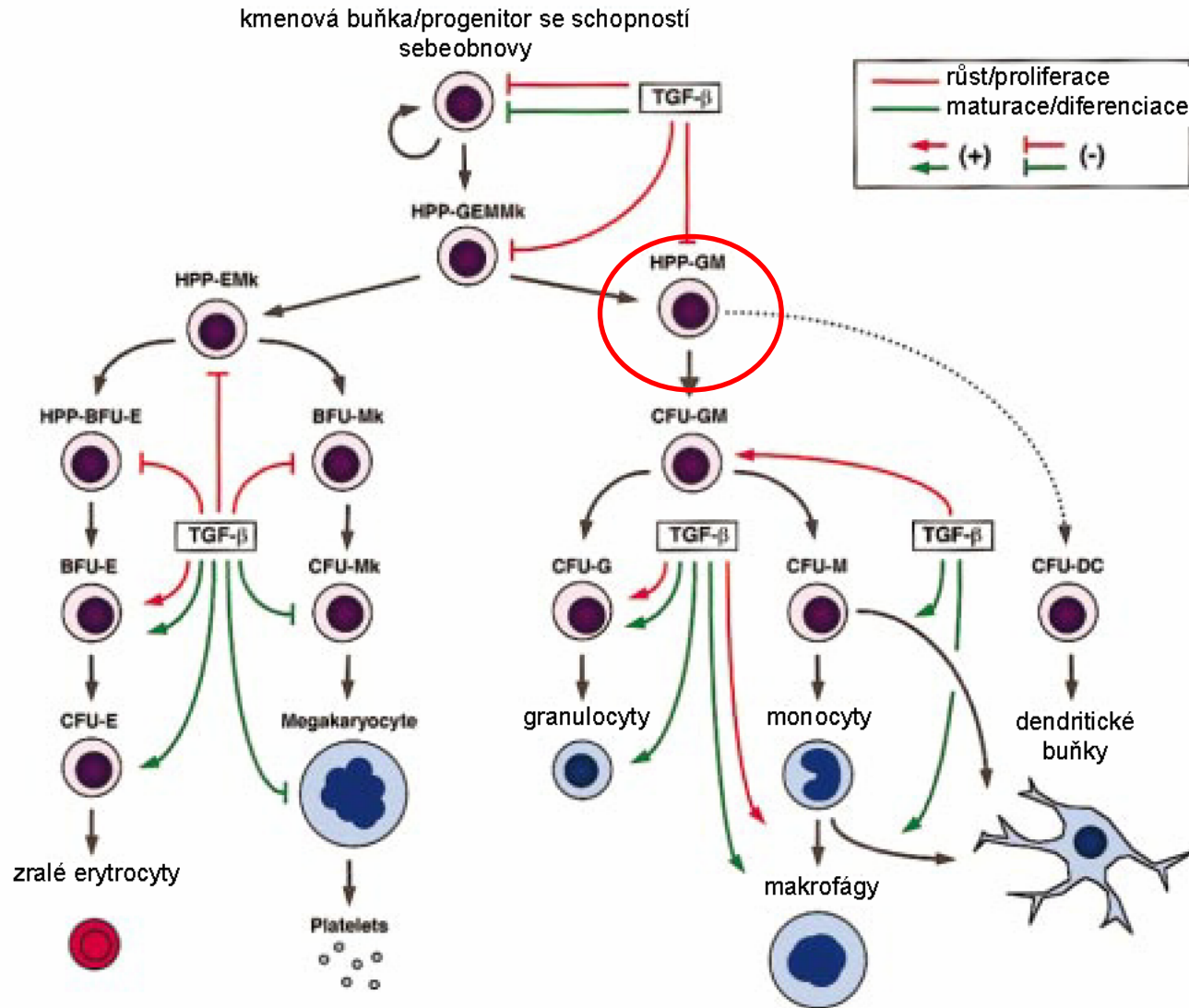
## ■ TGF- $\beta$ 1 knockout

- Multifocal inflammatory disease followed by a wasting syndrome
  - Multifocal infiltration of lymphocytes and macrophages into diverse organs. Increased adhesion of mononuclear leukocytes (MLN) to extracellular matrix and to endothelial cells in vitro. Blockage of MLN infiltration by synthetic fibronectin peptides
  - Decreased thymus size
  - Enlargement of lymph nodes
  - Elevated constitutive levels of IL-2 mRNA in the thymus
  - Elevated IL-2r mRNA in lymph nodes
- Cachexia  
**Death roughly 20 days after birth**

## ■ TGF- $\beta$ 2 knockout

- Multi-organ defects (lung, heart, limb, craniofacial, spinal column, eye, inner ear, urinary tract, genital tract)
- **Perinatal mortality**

# Regulace růstu/proliferační a zrání/diferenciace hematopoetických buněk působením TGF- $\beta$



N.O. Fortunel, A. Hatzfeld, J.A. Hatzfeld, Transforming growth factor-beta: pleiotropic role in the regulation of hematopoiesis, Blood 96 (2000) 2022-2036.

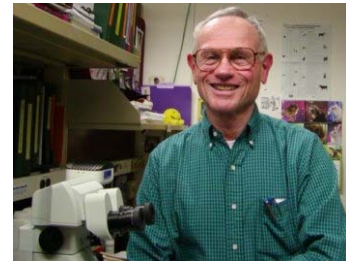


# Transformující růstový faktor – $\beta$ : rozmanitost přenosu signálu a funkce

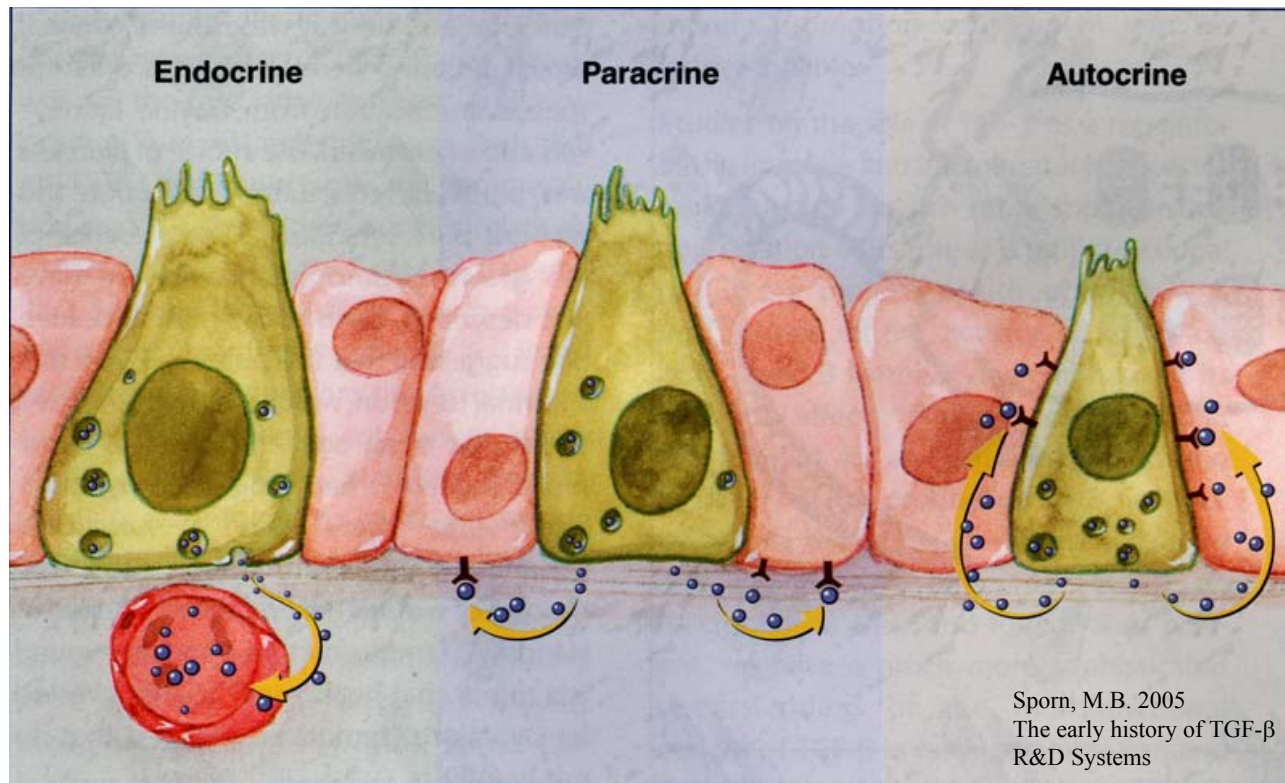
- Historie
- Zástupci rodiny a jejich nejvýznamnější funkce
- Syntéza, produkce a aktivace
- Přenos signálu a jeho regulace
  - receptory
  - sekundární přenašeči
  - „alternativní“ dráhy
  - regulace genové exprese
- Role v rozvoji patologických stavů

# Historie TGF- $\beta$

- na konci 70. let byla identifikována celá řada růstových faktorů;
- bylo zřejmé, že nádorové buňky se liší od normálních buněk mmj. ve schopnosti reagovat na některé z nich;
- Robert Holley (🏆 1968) naznačil, že transformované nebo nádorové buňky unikají z normální růstové kontroly tím, že potřebují méně hormonů či růstových faktorů;
- Michael B. Sporn vyslovil v roce 1980 hypotézu o možném podílu autokrinních faktorů na buněčné transformaci

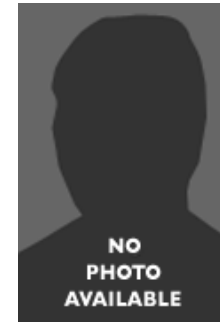


# Endokrinní, autokrinní & parakrinní regulace





# Historie TGF- $\beta$



- Todaro a De Larco (1978) popsali „faktor“ způsobující transformaci normálních buněk – pojmenovali ho *sarcoma growth factor (SGF)*

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*  
Vol. 75, No. 8, pp. 4001–4005, August 1978  
Microbiology

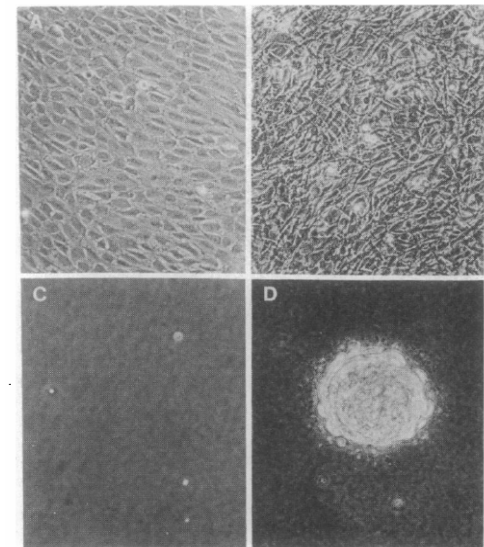
## **Growth factors from murine sarcoma virus-transformed cells**

(epidermal growth factor/polypeptide hormones/cell transformation/radioreceptor assays)

JOSEPH E. DE LARCO AND GEORGE J. TODARO

Laboratory of Viral Carcinogenesis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20014

Communicated by David Baltimore, May 11, 1978



# Historie TGF- $\beta$

- A.B. Roberts a M.A. Anzano (1982) prokázali, že SGF není jen jeden faktor
  - Frakce indukující málo kolonií a silně kompetitivní s EGF = **TGF- $\alpha$**
  - Frakce indukující mnoho velkých kolonií a bez kompetice s EGF = **TGF- $\beta$**

Cancer Res. 1982 Nov;42(11):4776-8.

**Synergistic interaction of two classes of transforming growth factors from murine sarcoma cells.**

Anzano MA, Roberts AB, Meyers CA, Komoriya A, Lamb LC, Smith JM, Sporn MB.





# Historie TGF- $\beta$

- Na začátku 80. let byli vyvinuty metody purifikace TGF- $\beta$
- V té době již bylo jasné, že produkce TGF- $\beta$  není nádorově specifická
- purifikace zejména z placenty, krevních destiček a prasečích ledvin

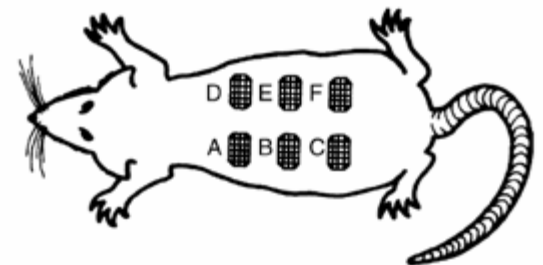
# Historie TGF- $\beta$

- M.B. Sporn (1983) prokázal *in vivo* schopnost TGF- $\beta$  podporovat tvorbu kolagenu a vaskularizaci normální tkáně během hojení

Science. 1983 Mar 18;219(4590):1329-31.

**Polypeptide transforming growth factors isolated from bovine sources and used for wound healing in vivo.**

Sporn MB, Roberts AB, Shull JH, Smith JM, Ward JM, Sodek J.



# Historie TGF- $\beta$

- Rik Derynck et al. (1985) naklonovali TGF- $\beta$

NATURE VOL. 316 22 AUGUST 1985

ARTICLES

701

## **Human transforming growth factor- $\beta$ complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells**

**Rik Derynck, Julie A. Jarrett, Ellson Y. Chen, Dennis H. Eaton, John R. Bell\*,  
Richard K. Assoian<sup>†</sup>, Anita B. Roberts<sup>†</sup>, Michael B. Sporn<sup>†</sup> & David V. Goeddel**

Departments of Molecular Biology and \* Protein Biochemistry, Genentech Inc., 460 Point San Bruno Boulevard,  
South San Francisco, California 94080, USA

<sup>†</sup> Laboratory of Chemoprevention, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland 20205, USA





# Historie TGF- $\beta$

- Kathleen Flanders et al. (1988) vyvinula protilátky proti specifickým epitopům TGF- $\beta$  a tím umožnil studium exprese *in vivo*

## **Transforming Growth Factor- $\beta$ 1: Histochemical Localization with Antibodies to Different Epitopes**

**Kathleen C. Flanders, Nancy L. Thompson, David S. Cissel, Ellen Van Obberghen-Schilling, Carl C. Baker,\* Mary E. Kass,<sup>§</sup> Larry R. Ellingsworth,<sup>‡</sup> Anita B. Roberts, and Michael B. Sporn**

Laboratory of Chemoprevention and \*Laboratory of Tumor Virus Biology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892; <sup>‡</sup>Connective Tissue Research Laboratory, Collagen Corporation, Palo Alto, California 94303; and <sup>§</sup>Department of Pathology, Washington Hospital Center, Washington DC 20005

# Historie TGF- $\beta$

- Joan Massagué (1985) detailněji charakterizoval receptory pro TGF- $\beta$

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY  
© 1985 by The American Society of Biological Chemists, Inc.

Vol. 260, No. 5, Issue of March 10, pp. 2636-2645, 1985  
*Printed in U.S.A.*

## **Cellular Receptors for Type $\beta$ Transforming Growth Factor**

LIGAND BINDING AND AFFINITY LABELING IN HUMAN AND RODENT CELL LINES\*

(Received for publication, August 6, 1984)

**Joan Massagué and Betsy Like**

*From the Department of Biochemistry, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts 01605*



# Historie TGF- $\beta$

- V letech 1992 a 1993 byly naklonovány receptory pro TGF- $\beta$

Cell, Vol. 68, 775-785, February 21, 1992, Copyright © 1992 by Cell Press

## Expression Cloning of the TGF- $\beta$ Type II Receptor, a Functional Transmembrane Serine/Threonine Kinase

Herbert Y. Lin,<sup>\*†</sup> Xiao-Fan Wang,<sup>\*†</sup> Elinor Ng-Eaton,<sup>\*</sup> Robert A. Weinberg,<sup>\*†</sup> and Harvey F. Lodish<sup>\*†</sup>

<sup>\*</sup>Whitehead Institute for Biomedical Research  
Cambridge, Massachusetts 02142

<sup>†</sup>Department of Biology  
Massachusetts Institute of Technology  
Cambridge, Massachusetts 02139

TGF- $\beta$  was originally described as a factor that induced normal rat kidney fibroblasts to proliferate in soft agar in the presence of dexamethasone (Roberts and Roberts, 1981). TGF- $\beta$  is a member of the transforming growth factor- $\beta$  family of proteins.

Cell, Vol. 75, 681-692, November 19, 1993, Copyright © 1993 by Cell Press

## Cloning of a TGF $\beta$ Type I Receptor That Forms a Heteromeric Complex with the TGF $\beta$ Type II Receptor

Petra Franzén, Peter ten Dijke, Hidenori Ichijo,<sup>\*</sup> Hidetoshi Yamashita, Peter Schulz, Carl-Henrik Heldin, and Kohei Miyazono  
Ludwig Institute for Cancer Research  
Biomedical Center  
S-751 24 Uppsala  
Sweden

in morphogenesis, e.g., during different stages of development (Akhurst et al., 1991; Lyons et al., 1991).

TGF $\beta$ s exert their effects through binding to specific cell surface receptors. By affinity labeling and cross-linking to radioiodinated TGF $\beta$ s, a number of TGF $\beta$  receptors (or binding proteins) have been identified, including type I (53 kd), type II (75 kd), and type III receptors (or betaglycan [300 kd]), which are found in most cells (for reviews see



# Historie TGF- $\beta$

- Objev intracelulárních přenašečů signálu TGF- $\beta$  - v roce 1995 na *Drosophila melanogaster* a v roce 1996 na *Caenorhabditis elegans*.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*  
Vol. 93, pp. 790–794, January 1996  
Developmental Biology

## ***Caenorhabditis elegans* genes *sma-2*, *sma-3*, and *sma-4* define a conserved family of transforming growth factor $\beta$ pathway components**

(signal transduction/pattern formation/bone morphogenetic protein/multigene family)

CATHY SAVAGE\*, PRADEEP DAS\*, ALYCE L. FINELLI\*, SCOTT R. TOWNSEND\*, CHING-YU SUN†, SCOTT E. BAIRD‡, AND RICHARD W. PADGETT\*§

\*Waksman Institute and Department of Molecular Biology and Biochemistry, Rutgers University, Piscataway, NJ 08855-0759; †Department of Biological Sciences, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15260; and ‡Department of Biological Sciences, Wright State University, Dayton, OH 45435

Communicated by Clyde A. Hutchison III, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, September 15, 1995 (received for review August 11, 1995)



Karel Souček Bi6051

Copyright © 1995 by the Genetics Society of America

## **Genetic Characterization and Cloning of *Mothers against dpp*, a Gene Required for *decapentaplegic* Function in *Drosophila melanogaster***

Jeff J. Sekelsky,<sup>1</sup> Stuart J. Newfeld, Laurel A. Raftery,<sup>2</sup> Elena H. Chartoff and William M. Gelbart

*The Biological Laboratories, Harvard University  
Cambridge, Massachusetts 02138*

Manuscript received September 23, 1994  
Accepted for publication December 7, 1994

# Historie TGF- $\beta$

- Jeffrey Wrana, Liliana Attisano a Joan Massagué (1994) – popis aktivace receptoru

---

## Mechanism of activation of the TGF- $\beta$ receptor

**Jeffrey L. Wrana, Liliana Attisano, Rotraud Wieser, Francesc Ventura & Joan Massagué\***

Howard Hughes Medical Institute and Cell Biology and Genetics Program, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York 10021, USA

---

NATURE · VOL 370 · 4 AUGUST 1994





# Historie TGF- $\beta$

- *Mad (mothers against decapentaplegic)*  
+ *Sma* = SMAD

Cell, Vol. 87, 173, October 18, 1996, Copyright ©1996 by Cell Press

## Nomenclature: Vertebrate Mediators of TGF $\beta$ Family Signals

Rik Derynck,<sup>1</sup> William M. Gelbart,<sup>2</sup>  
Richard M. Harland,<sup>3</sup> Carl-Henrik Heldin,<sup>4</sup>  
Scott E. Kern,<sup>5</sup> Joan Massagué,<sup>6,7</sup> Douglas A. Melton,<sup>2,7</sup>  
Marek Mlodzik,<sup>8</sup> Richard W. Padgett,<sup>9</sup>

Anita B. Roberts,<sup>10</sup> Jim Smith,<sup>11</sup> Gerald H. Thomsen,<sup>14</sup>  
Bert Vogelstein,<sup>7,12</sup> and Xiao-Fan Wang,<sup>13</sup>



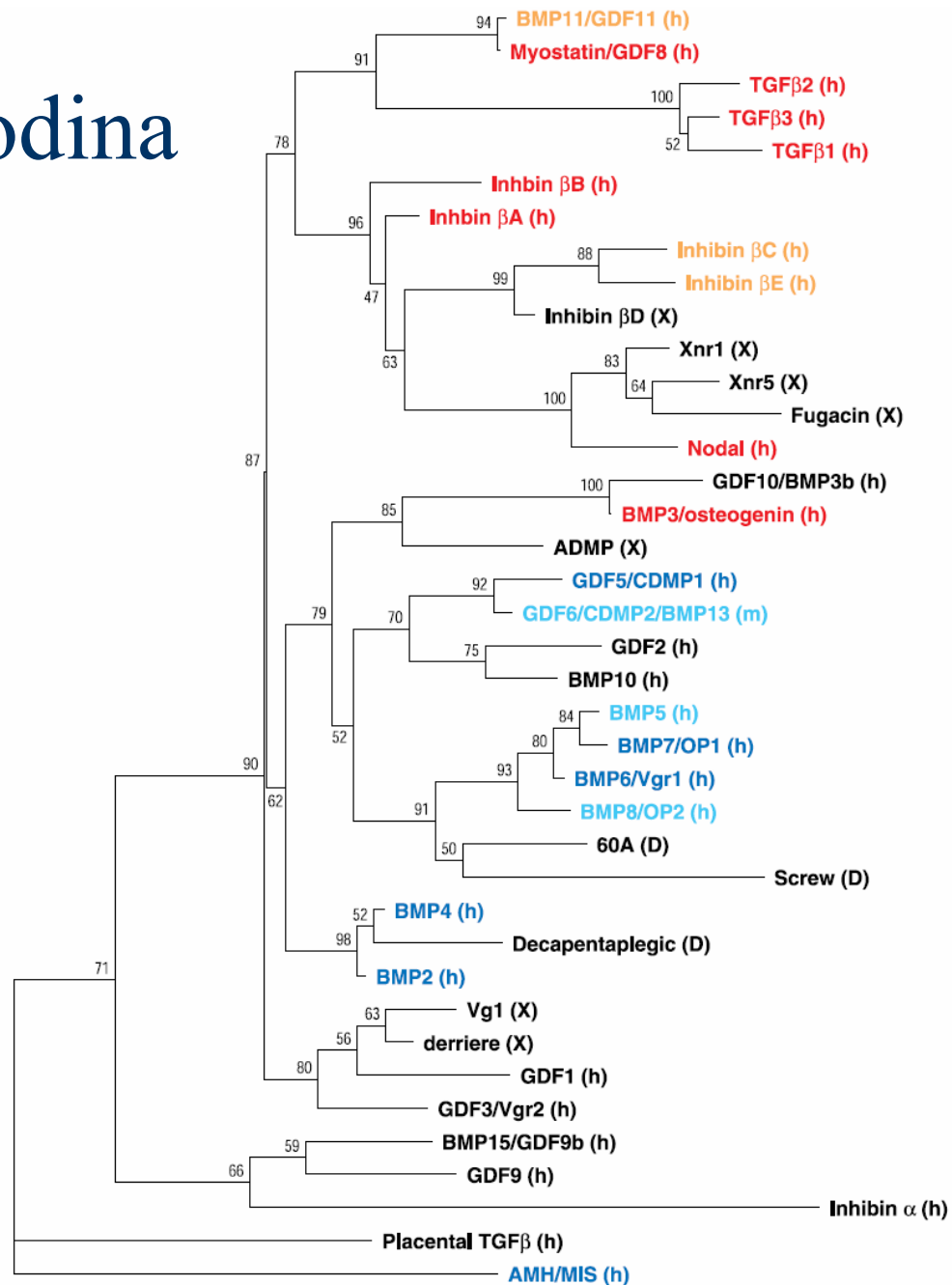
# Transforming growth factor- $\beta$

- Zástupci rodiny a jejich nejvýznamnější funkce

# TGF- $\beta$ rodina

- více než 60 proteinů
  - Transformující růstové faktory –  $\beta$  (TGF- $\beta$ )
  - Activin(y)
  - Bone Morphogenetic Proteins (BMP);  
Growth/Differentiation Factors (GDF)

# TGF- $\beta$ rodina



# TGF- $\beta$ rodina

## ■ Bone Morphogenetic Proteins (BMP)

– klíčové faktory pro vývoj kostí a chrupavek, ale i další funkce.

| BMP         | Funkce                                                                              | Genový lokus |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| BMP1        | Nenáleží do TGF- $\beta$ rodiny. Metaloproteináza.                                  | 8p21         |
| <b>BMP2</b> | <b>Indukuje vývoj kostí a chrupavek; klíčový regulátor diferenciac osteoblastů.</b> | <b>20p12</b> |
| BMP3        | Indukuje tvorbu kostí.                                                              | 14p22        |
| BMP4        | Reguluje tvorbu zubů, končetin a kostí z mesodermu; ovlivňuje hojení zlomenin.      | 14q22-q23    |
| BMP5        | Úloha při tvorbě chrupavek.                                                         | 6p12.1       |
| BMP6        | Důležitý pro funkci kloubů.                                                         | 6p12.1       |
| <b>BMP7</b> | <b>Klíčový faktor diferenciac osteoblastů a vývoje ledvin.</b>                      | <b>20q13</b> |
| BMP8a       | Reguluje vývoj kostí a chrupavek.                                                   | 1p35-p32     |
| BMP8b       | Exprimován v hipokampu.                                                             | 1p35-p32     |
| BMP10       | ? Vývoj srdce.                                                                      | 2p14         |
| BMP15       | ?Vývoj oocytů a folikulů.                                                           | Xp11.2       |

Chen, Di, Zhao, Ming, and Mundy, Gregory R. (2004). "Bone Morphogenetic Proteins". *Growth Factors* 22 (4): 233–241

# TGF- $\beta$ rodina

- Growth/Differentiation Factors (GDF)  
– faktory podobné BMP

| GDF          | Funkce                                                                                                | Genový lokus         |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| GDF1         | Regulátor vývoje levo-pravé asymetrie během embryogeneze.                                             | 19p12                |
| GDF2         | Indukuje cholinergní fenotyp.                                                                         | Chr.10               |
| GDF3         | ?                                                                                                     | 12p13.1              |
| GDF5         | Důležitý pro vývoj kostí a kloubů.                                                                    | 20q11.2              |
| GDF6         | Důležitý pro vývoj kostí a kloubů.                                                                    | Chr. 8               |
| GDF7         | Důležitý pro vývoj kostí a kloubů.                                                                    | Chr. 2               |
| GDF8         | Myostatin; regulátor funkce kosterního svalstva.<br>Negativní regulátor svalového růstu.              | 2q32.2               |
| GDF9         | Expres v oocytech během folikulogeneze.                                                               | Chr. 5               |
| GDF10        | BMP3b; kontroluje endochondrální osifikaci                                                            | Chr. 28              |
| GDF11        | Důležitý při vývoji páteře.                                                                           | 12q13.13             |
| <b>GDF15</b> | <b>Vysoká exprese v placentě; indukovaný NSAIDs;<br/>inhibitor karcinogeneze; induktor apoptózy ?</b> | <b>19p13.2-p13.1</b> |



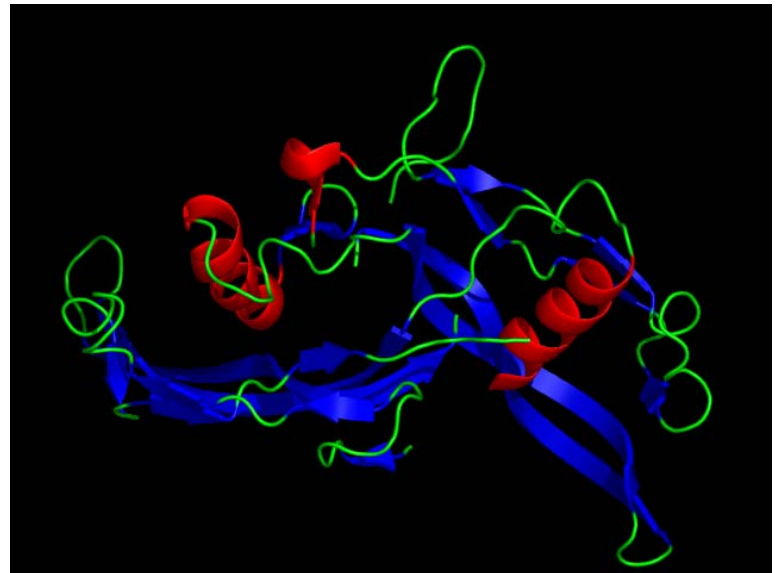
# TGF- $\beta$ rodina

## ■ Activin(y)

- dimerické proteiny regulující syntézu a sekreci FSH a regulující menstruační cyklus, ale také imunitní a nervový systém; důležité faktory při tvorbě kůže a hojení ran;
- dimer obsahuje dvě identické  $\beta$  podjednotky a dvě  $\beta$  podjednotky inhibin(u) (A nebo B);
- Activin A ( $\beta A\beta A$ );
- Activin B ( $\beta B\beta B$ );
- Activin AB ( $\beta A\beta B$ ).

## ■ Inhibin(y)

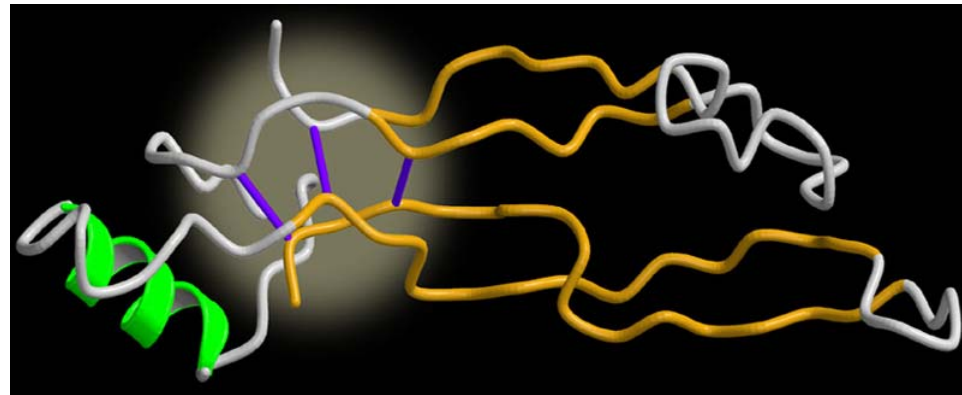
- Inhibuje produkci FSH;
- dimer  $\alpha$  a  $\beta$  podjednotky (A nebo B)



Sulyok, S., Wankell, M., Alzheimer, C., and Werner, S. Activin: an important regulator of wound repair, fibrosis, and neuroprotection. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 225: 127-132, 2004.

# TGF- $\beta$ rodina

- Transformující růstové faktory –  $\beta$ 
  - důležité faktory řídící embryogenezi, diferenciaci, tkáňovou regeneraci, ale i rozvoj řady onemocnění
  - TGF- $\beta$ 1 (Chr. 19)
  - TGF- $\beta$ 2 (Chr. 1)
  - TGF- $\beta$ 3 (Chr. 14)
  - 76-80% homologie





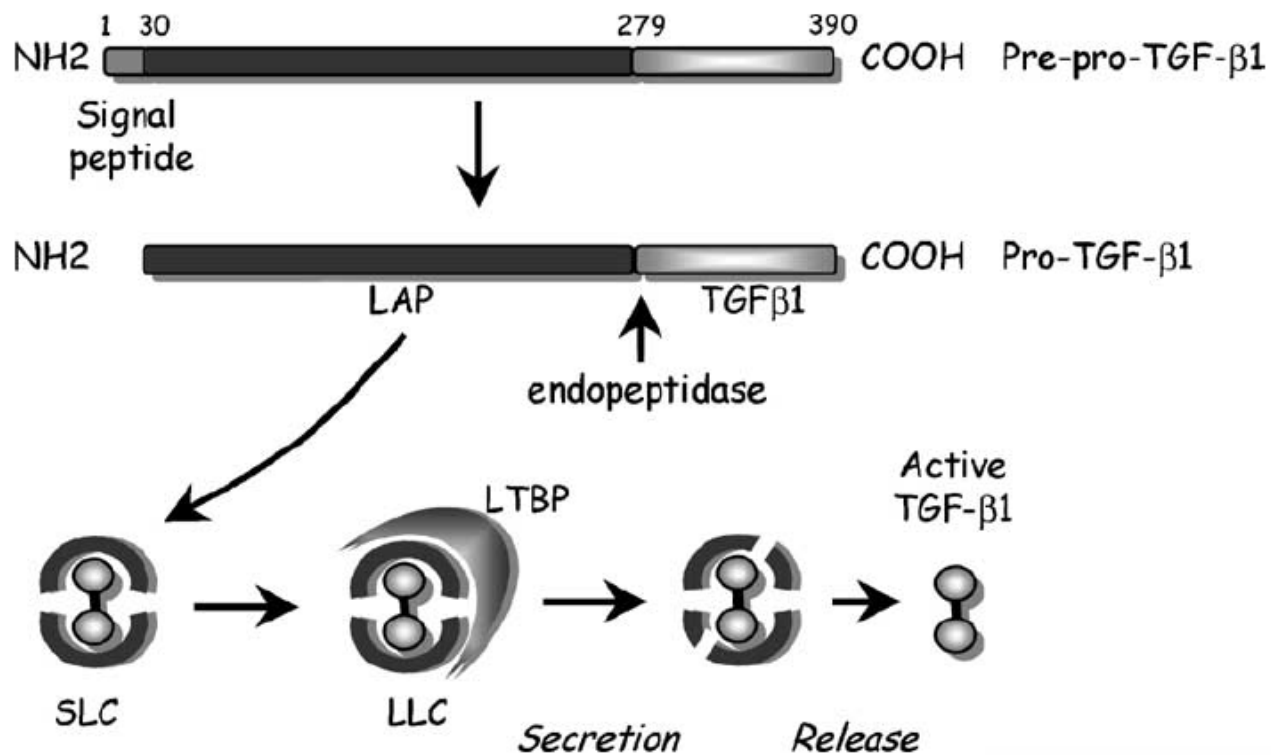
# Transforming growth factor- $\beta$

- Syntéza, produkce a aktivace

# Syntéza a sekrece TGF- $\beta$

- Syntetizován a sekretován v podobě latentního komplexu
- asociovaný s **Latency Associated Peptide (LAP)** = small latent complex;
- LAP dimer spolu s TGF- $\beta$  dimerem je kovalentně vázán na **Latent TGF- $\beta$  Binding Protein (LTBP)** = large latent complex

# Syntéza a sekrece TGF- $\beta$



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 36 (2004) 1161–1165

IJBCB

[www.elsevier.com/locate/ijbc](http://www.elsevier.com/locate/ijbc)

Molecules in focus

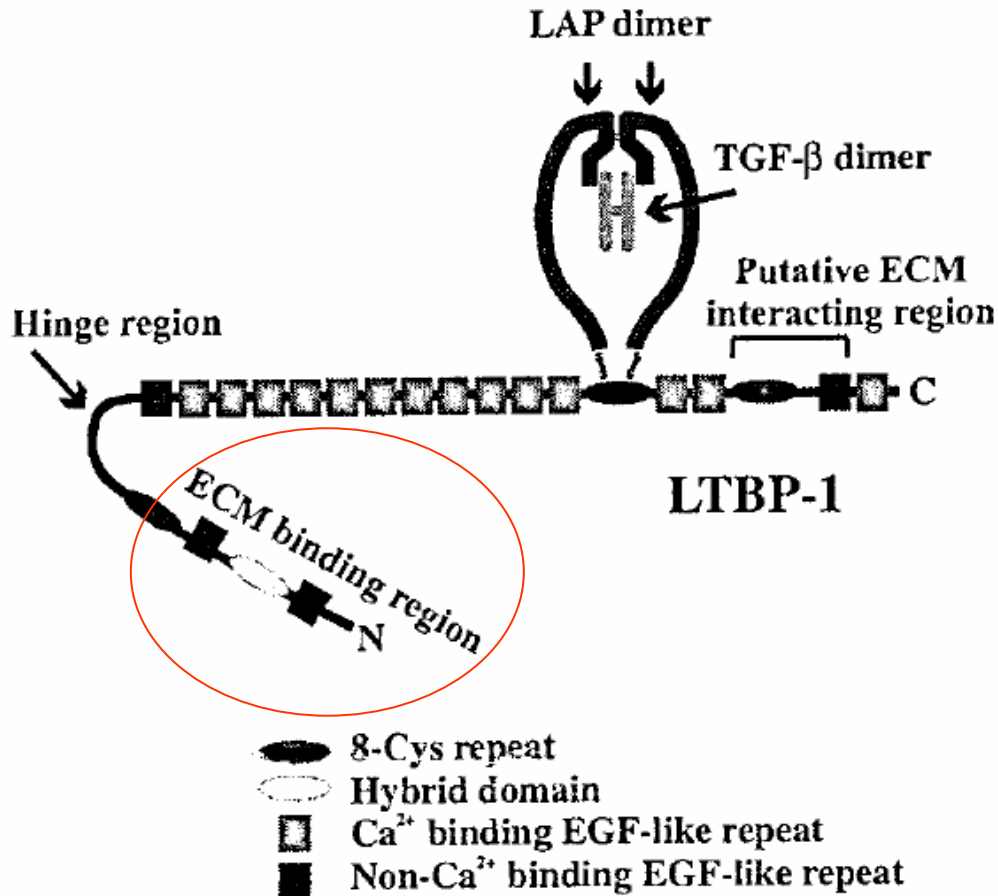
Mammalian transforming growth factor- $\beta$ s: Smad signaling and physio-pathological roles

Delphine Javelaud, Alain Mauviel\*

INSERM U312, Institut de Recherche sur le Peau, Université Paris VII, Hôpital Saint-Louis, Pavillon Bazin, 1, Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France

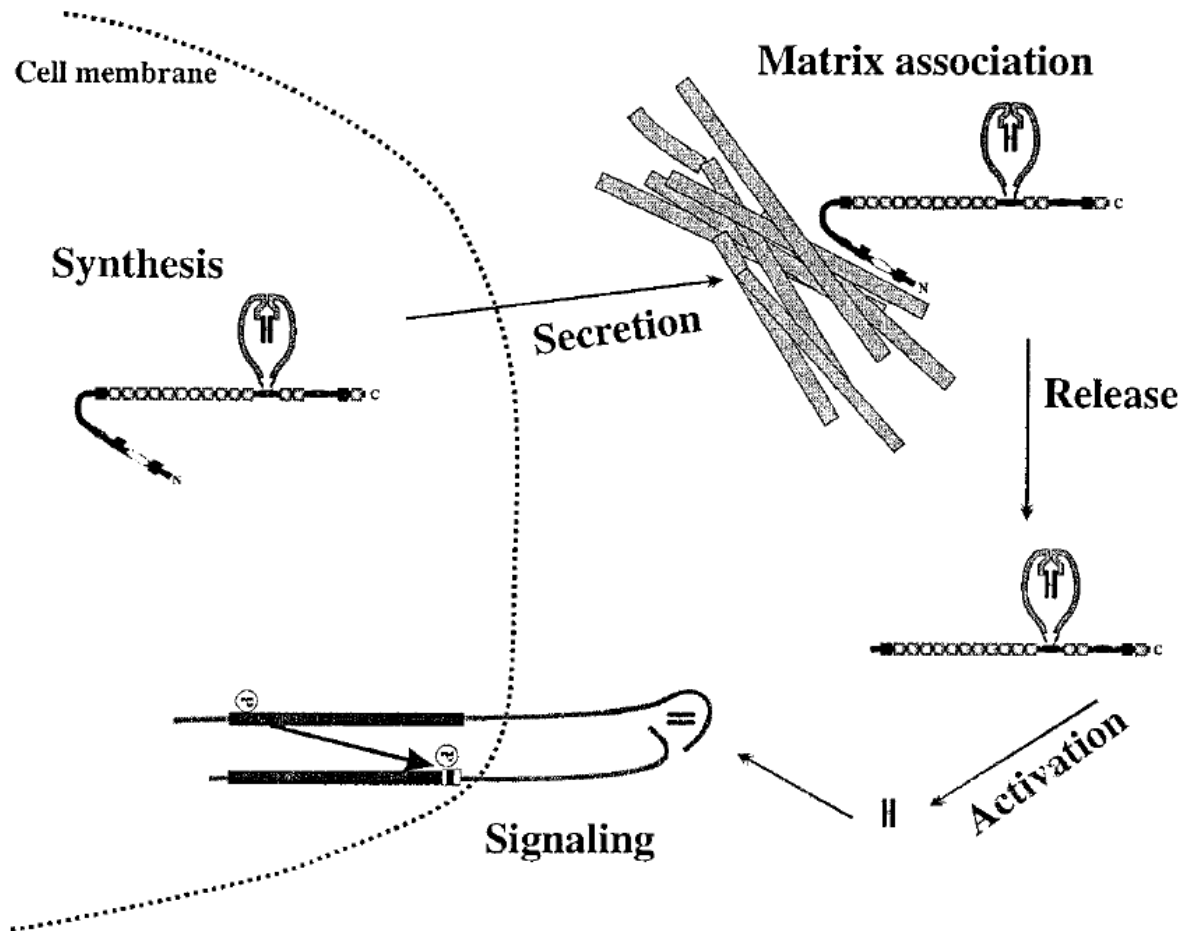
Received 15 May 2003; received in revised form 13 June 2003; accepted 13 June 2003

# Syntéza a sekrece TGF- $\beta$

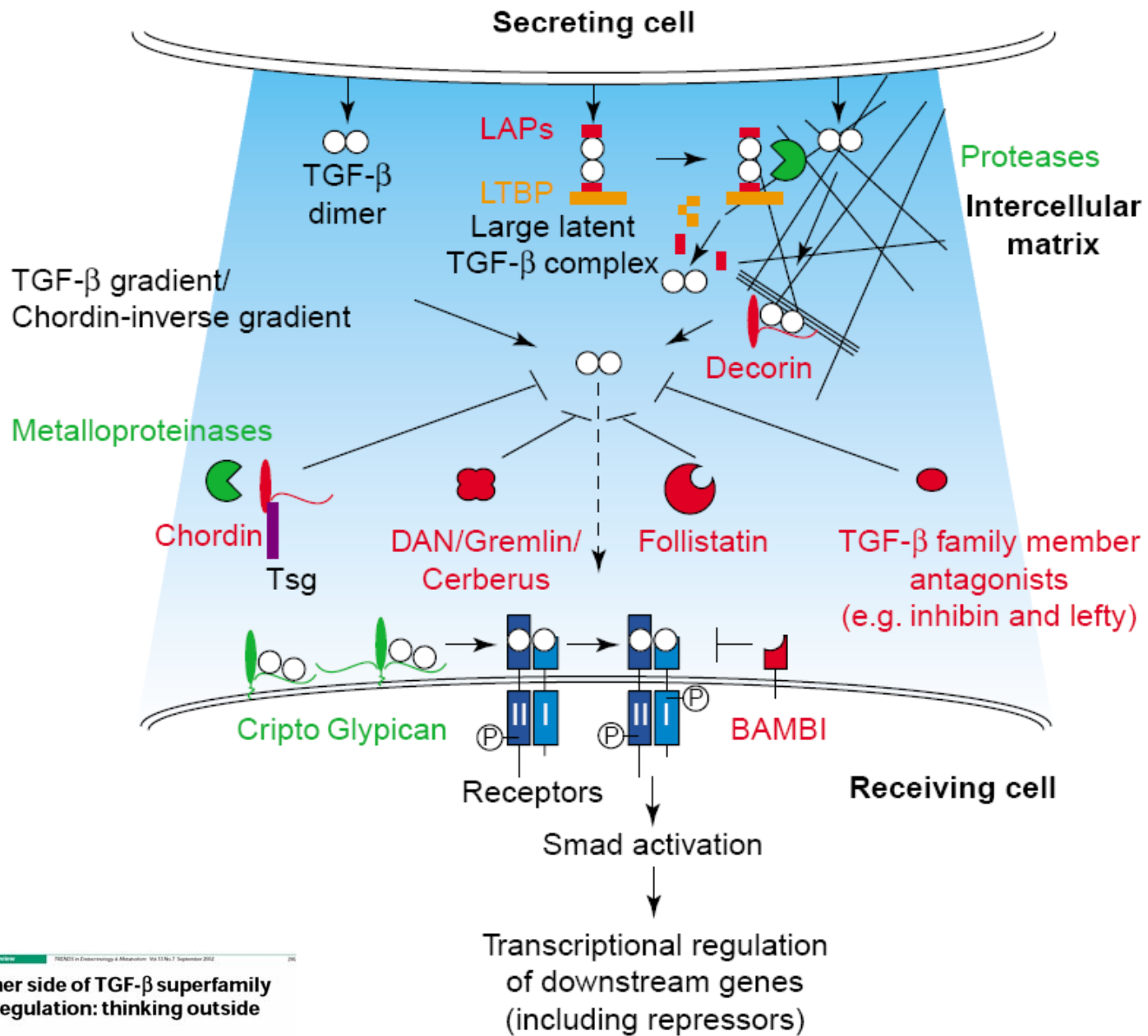


MICROSCOPY RESEARCH AND TECHNIQUE 52:354-362 (2001)

# Syntéza, sekrece a aktivace TGF- $\beta$



MICROSCOPY RESEARCH AND TECHNIQUE 52:354-362 (2001)



**The other side of TGF-β superfamily signal regulation: thinking outside the cell**

Tina L. Gumienny and Richard W. Padgett



# Aktivace TGF- $\beta$

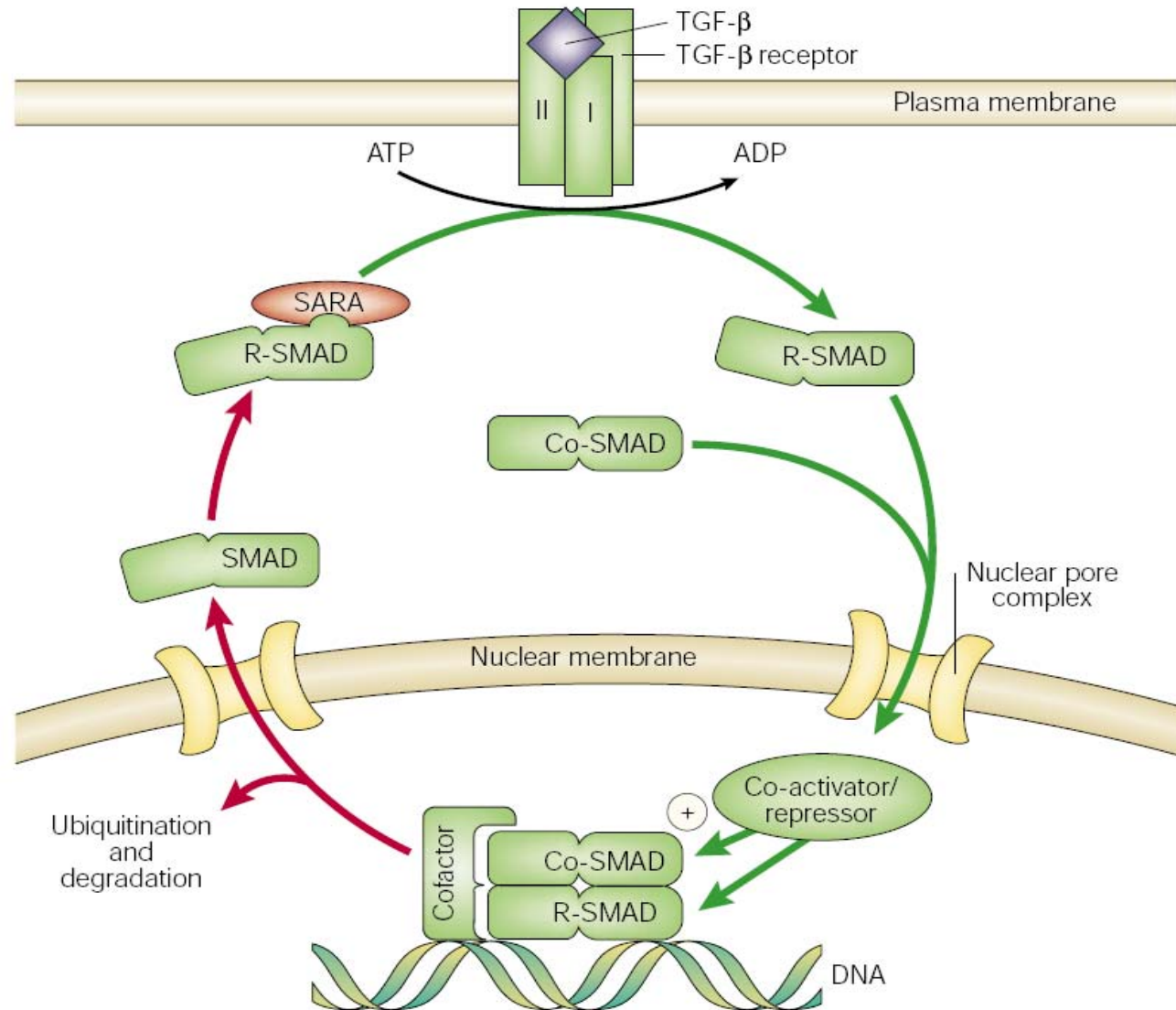
- Fyzikálně-chemicky
  - v kyselém mikroprostředí buněk
  - extrémními změnami pH
  - $\gamma$  zářením
  - reaktivními skupinami kyslíku
  - zvýšenou teplotou
- Enzymaticky a prostřednictvím nespecifických proteinových interakcí
  - Proteázy
    - Plasmin, Catepsin G
    - Calpain
  - MMP-9 a MMP-2
  - Glykosidázy
  - Interakce s trombospondinem
  - Interakce s integrinem  $\alpha_v\beta_6$



# Transforming growth factor- $\beta$

- Přenos signálu a jeho regulace
  - receptory
  - sekundární přenašeči
  - „alternativní“ dráhy
  - regulace genové exprese

# Přenos signálu TGF- $\beta$



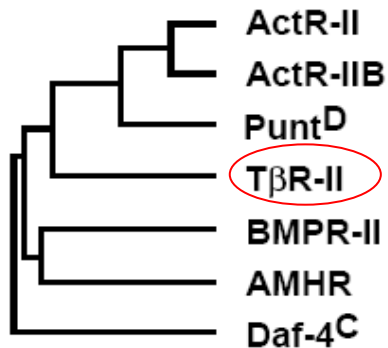


# Transforming growth factor- $\beta$

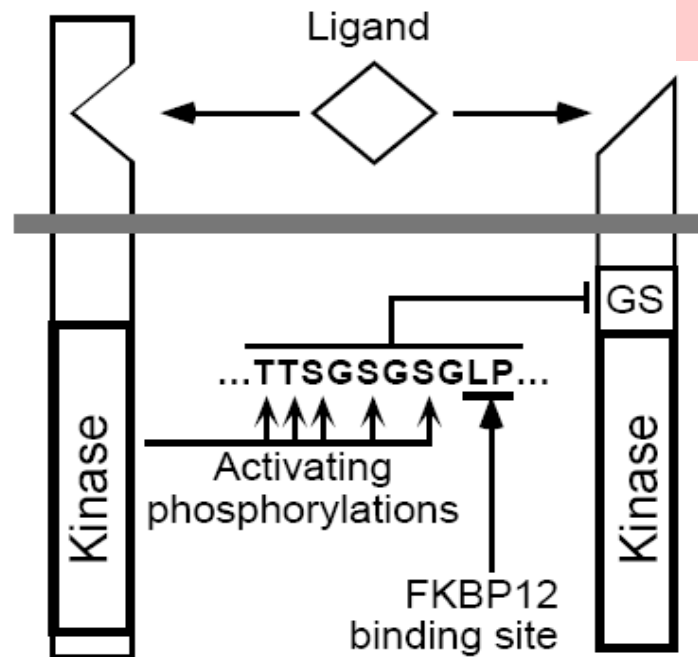
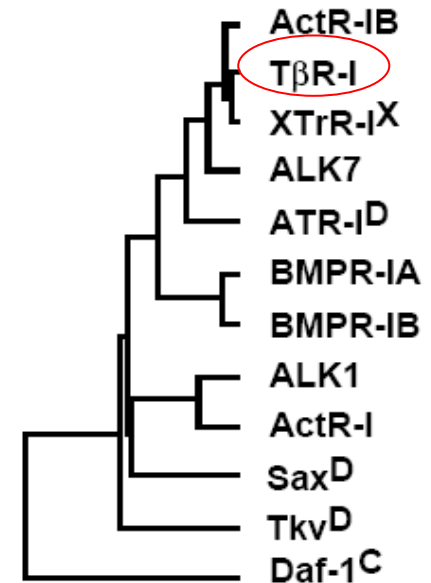
- Přenos signálu a jeho regulace
  - receptory
  - sekundární přenašeči
  - „alternativní“ dráhy
  - regulace genové exprese

# Receptory TGF- $\beta$ rodiny

## Type II receptor family

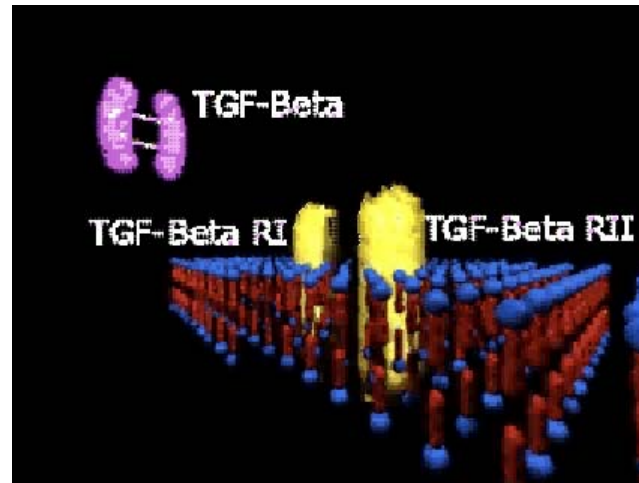


## Type I receptor family

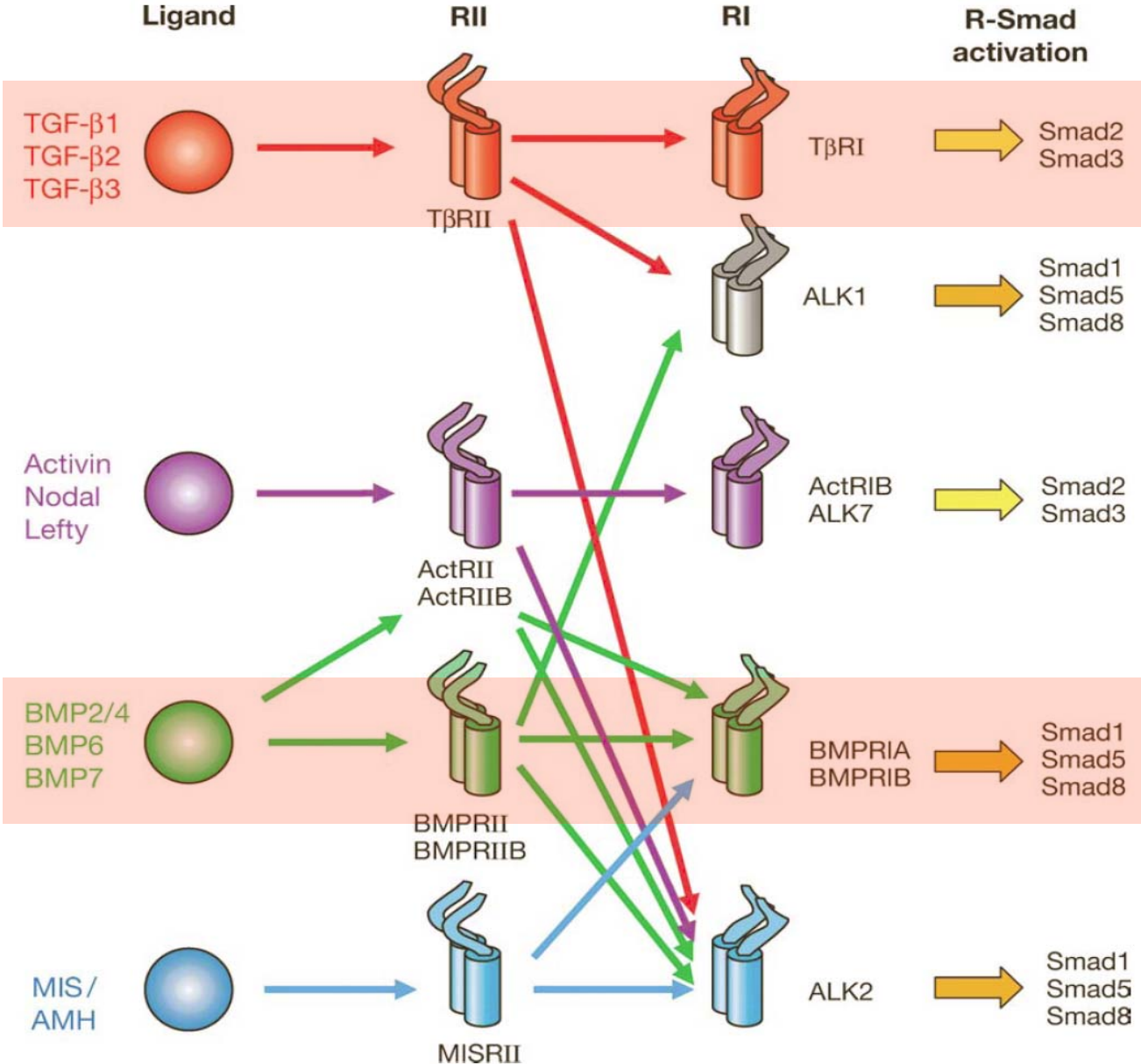


Accessory Receptors – **Type III**: betaglycan, endoglin

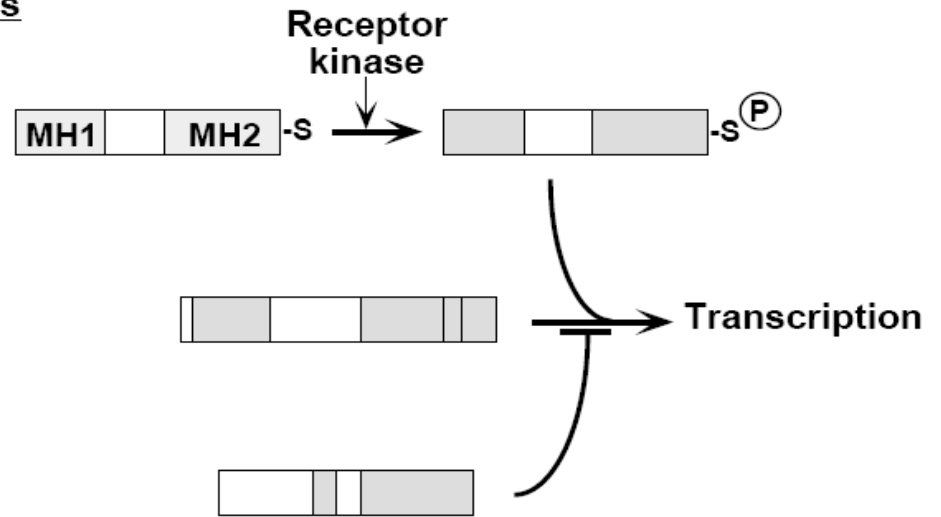
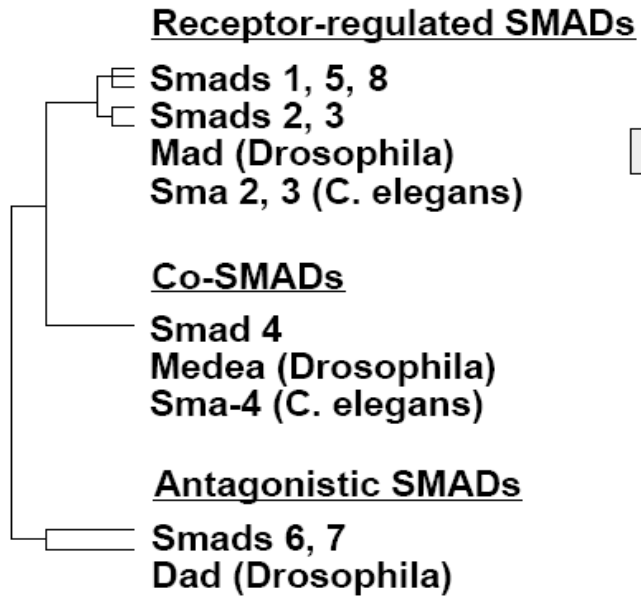
# Receptory TGF- $\beta$ rodiny



# R-SMAD



# SMAD



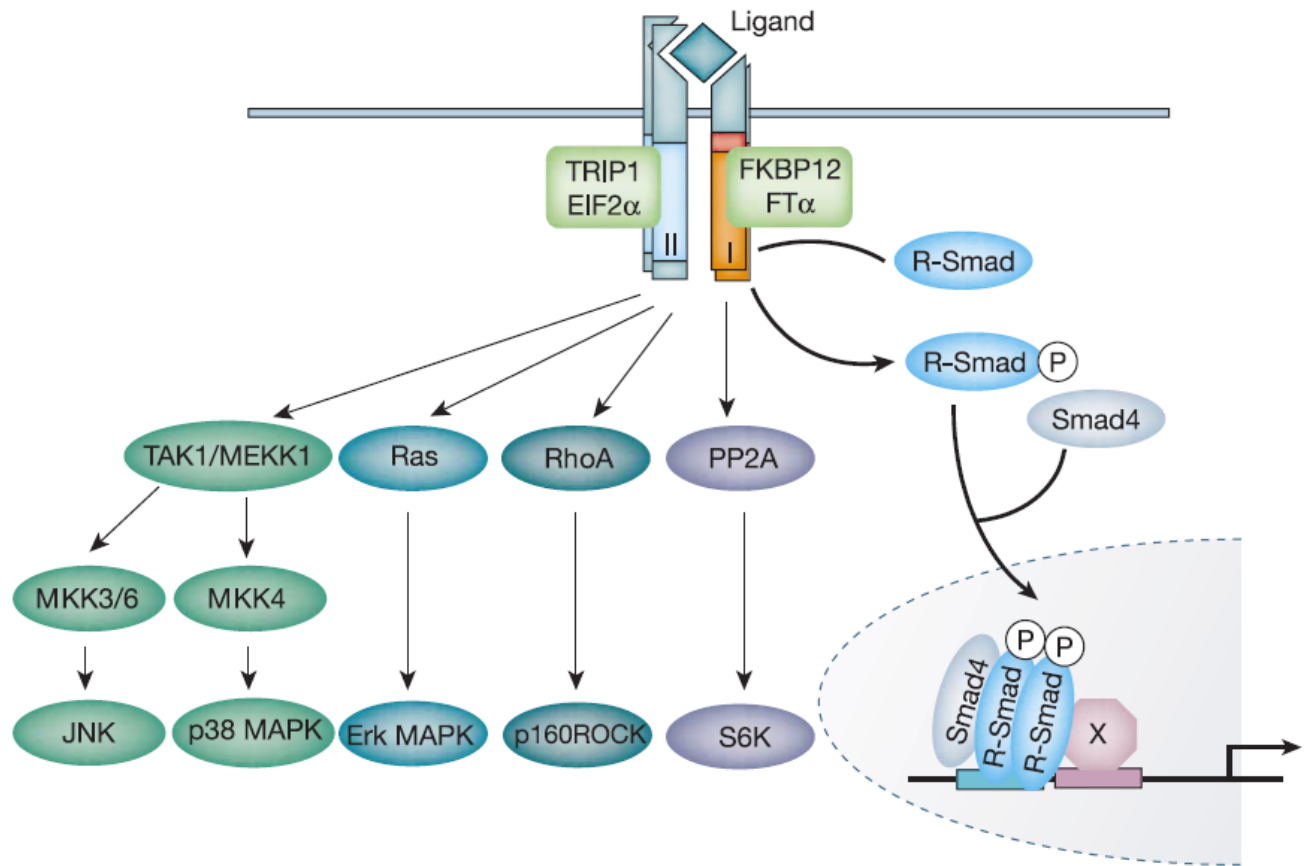


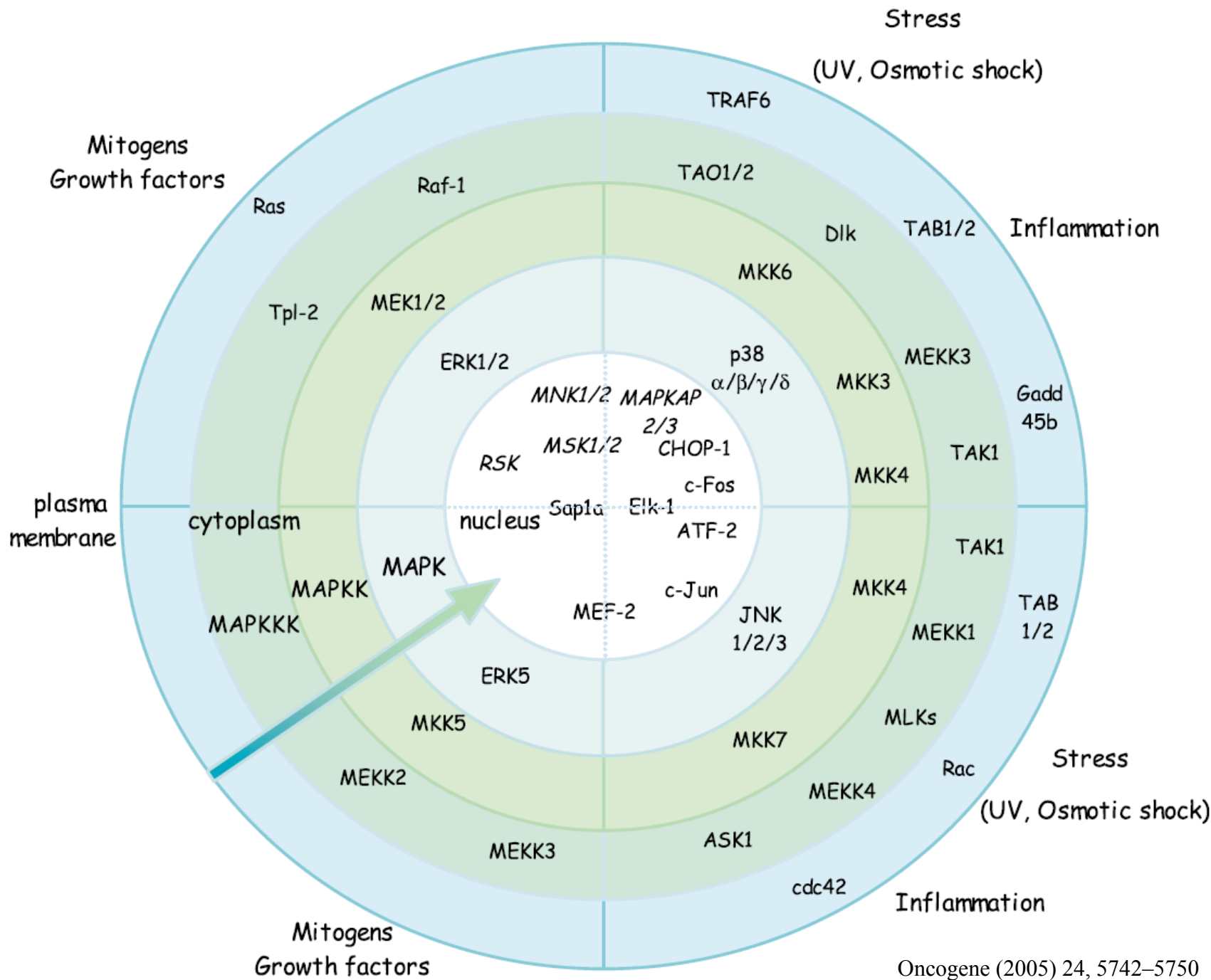


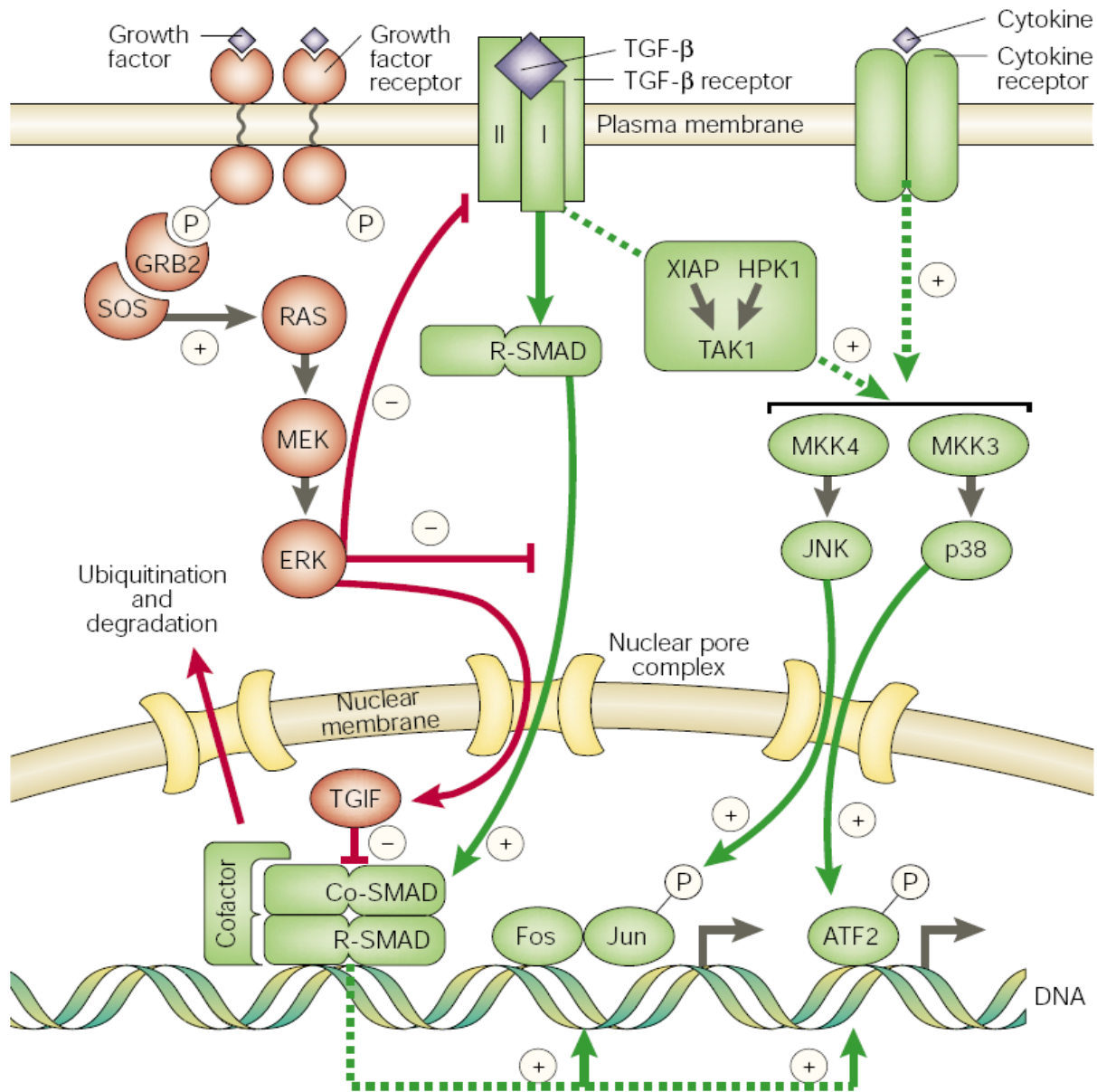
# Transforming growth factor- $\beta$

- Přenos signálu a jeho regulace
  - receptory
  - sekundární přenašeči
  - „alternativní“ dráhy
  - regulace genové exprese

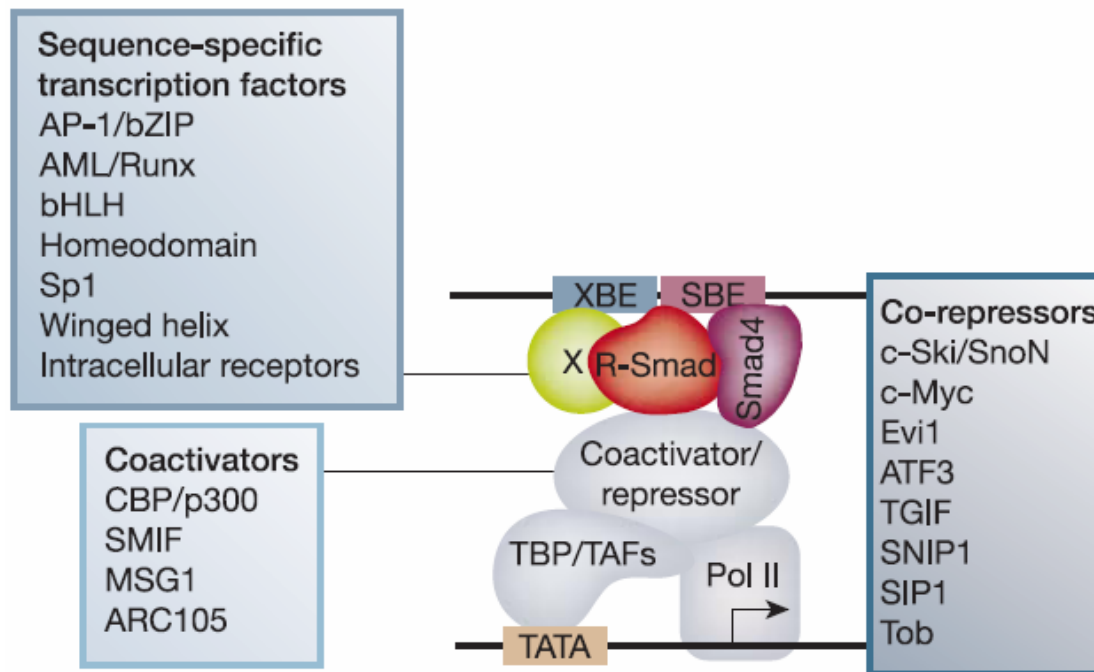
# Přenos signálu nezávislý na SMAD







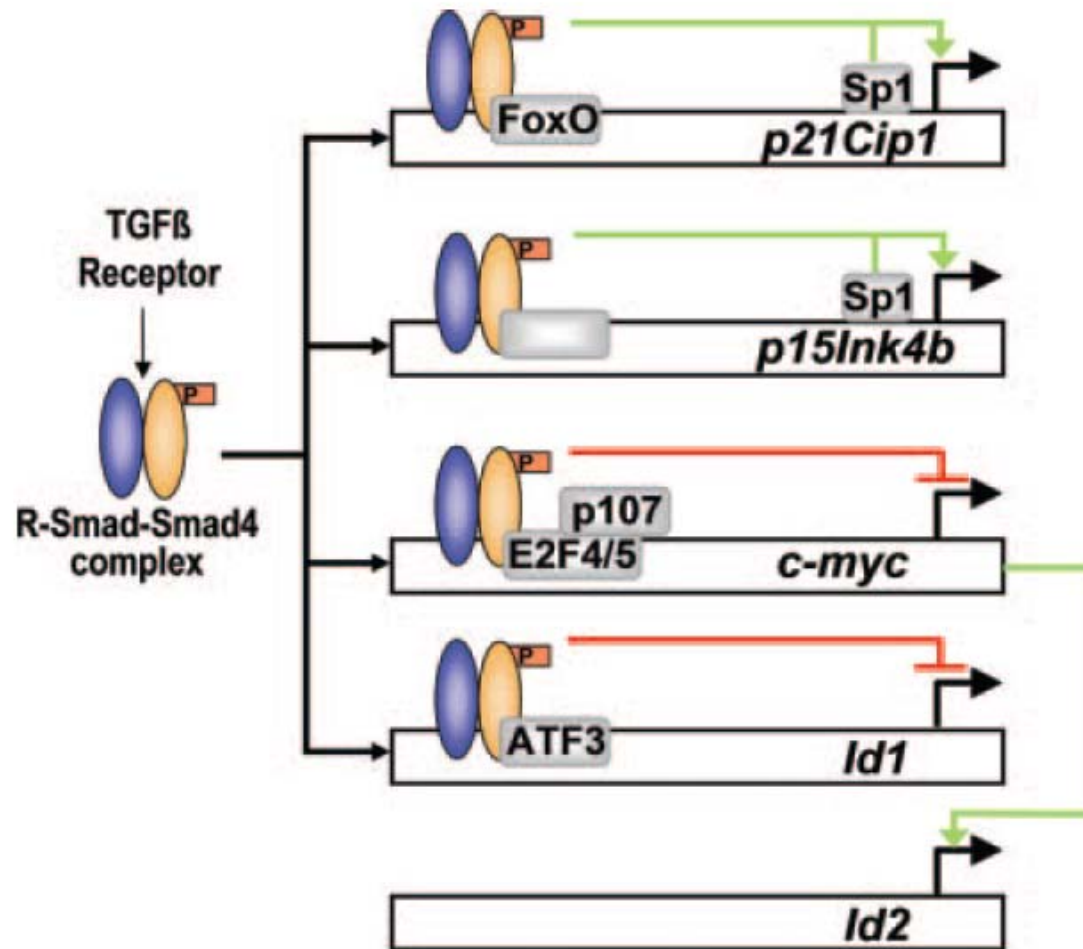
# Regulace transkripce

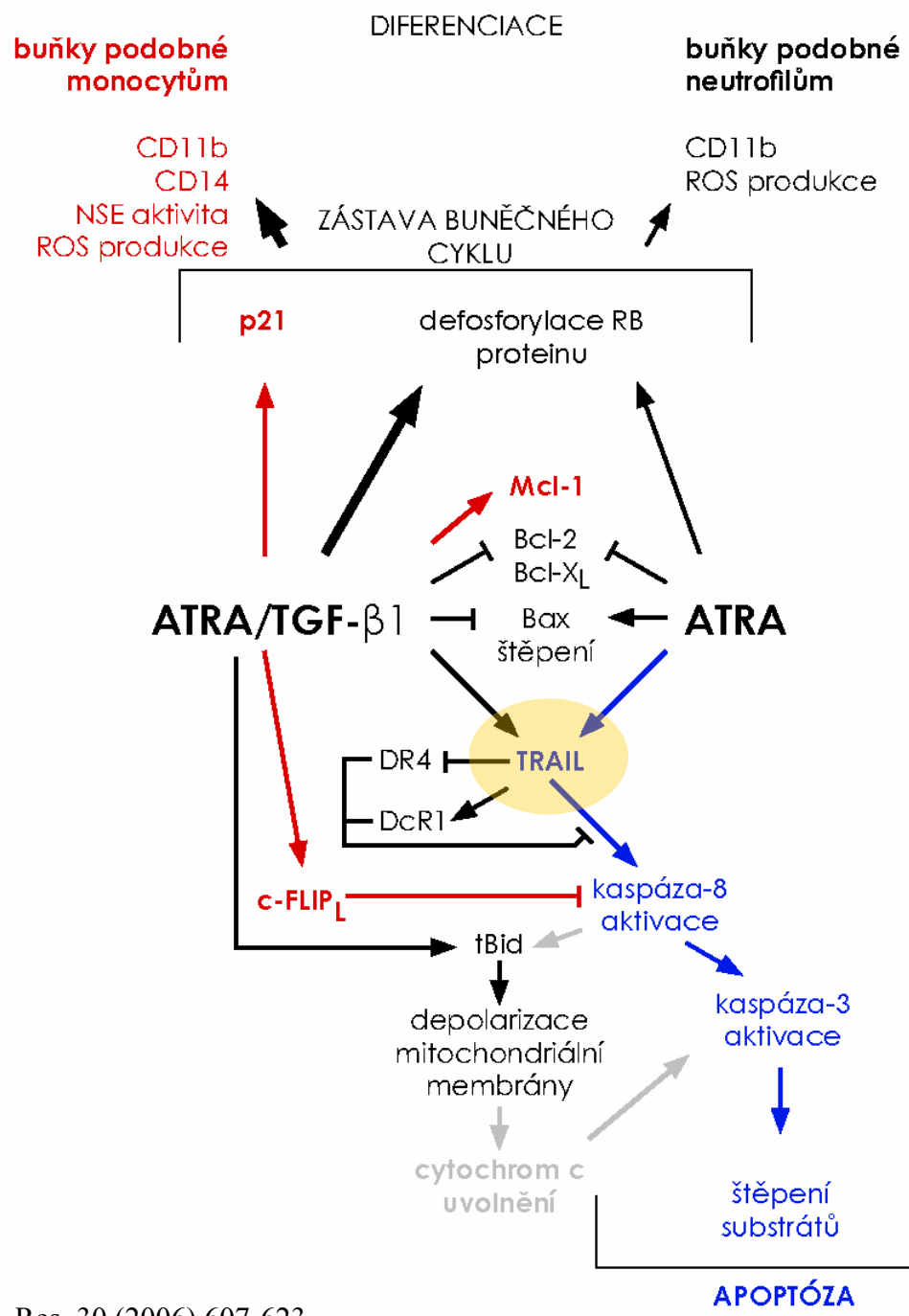


# Kofactory

|                                      | Cofactor    | Target                                                  | Function             |                                                            |
|--------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------|
| BMP, DPP inputs                      | SMAD1, MAD  | OAZ                                                     | <i>Vent.2</i>        | Ventral mesoderm specification by BMP in <i>Xenopus</i>    |
|                                      |             | CBFA1?                                                  | <i>Osteocalcin?</i>  | Osteoblast differentiation by BMP in human, mouse          |
|                                      |             | Tinman                                                  | <i>Tinman</i>        | Visceral mesoderm formation by Dpp in <i>Drosophila</i>    |
|                                      |             | CREB                                                    | <i>Ubx</i>           | Endoderm formation by Dpp in <i>Drosophila</i>             |
| TGF- $\beta$ , Nodal, Activin inputs | SMAD2,3     | FAST                                                    | <i>Mix.2</i>         | Mesoderm specification by Nodal in <i>Xenopus</i>          |
|                                      |             |                                                         | <i>Nodal, Lefty2</i> | Left plate mesoderm formation by Nodal in mouse            |
|                                      |             | Mixer                                                   | <i>Gooseoid</i>      | Anterior mesoderm induction by Nodal in mouse              |
|                                      |             | TFE3                                                    | <i>PAI-1</i>         | Plasminogen system control by TGF- $\beta$ in human, mouse |
|                                      |             | CBFA3                                                   | <i>IgA</i>           | Immunoglobulin A class switching by TGF- $\beta$ in human  |
|                                      |             | Jun                                                     | <i>c-Fos</i>         | Diverse TGF- $\beta$ responses                             |
| Lef1/TCF                             | <i>Xtwn</i> | Mesoendoderm differentiation by Nodal in <i>Xenopus</i> |                      |                                                            |

# Inhibice proliferace u epiteliálních buněk







# Otázky které si klademe:

*Jaká je úloha cytokinů z rodiny TGF- $\beta$  v chemopreventivním působení inhibitorů metabolismu kyseliny arachidonové?*

## Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15)

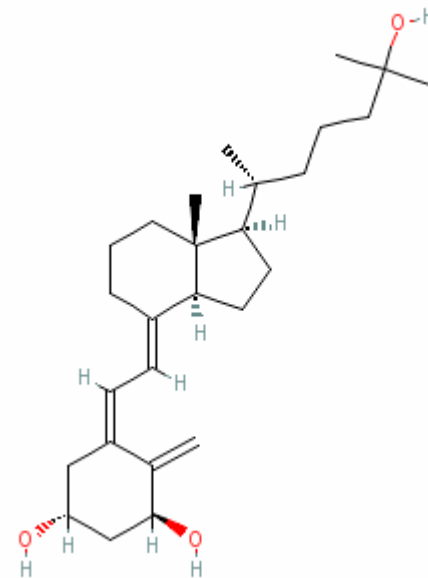
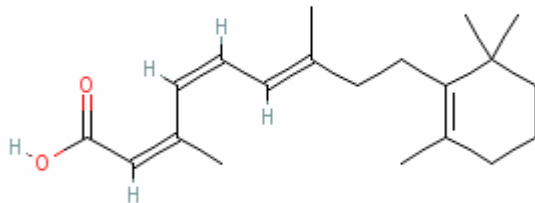
### NAG-1 (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)-Activated Gene)

Placental transforming growth factor b (PTGF- $\beta$ )  
macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1)  
placental bone morphogenetic protein  
PLAB  
Prostate-derived factor (PDF)

- patří do TGF- $\beta$  rodiny
- inhibitor nádorové  
progrese
  - inhibuje proliferaci
  - indukuje apoptózu

# ATRA a vitamín D3 (a jejich deriváty)

- inhibitory proliferace a regulátory diferenciace a apoptózy
- v principu podobný biologický mechanismus účinku prostřednictvím jaderných receptorů
- induktory autokrinní produkce **TGF- $\beta_1$**
- terapeutické využití

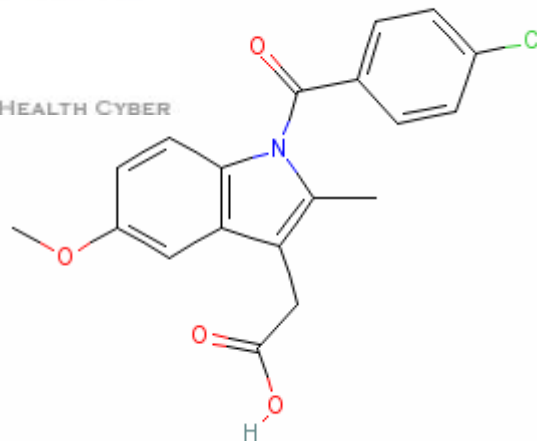


# Nesteroidní antiflogistika (NSAIDs)

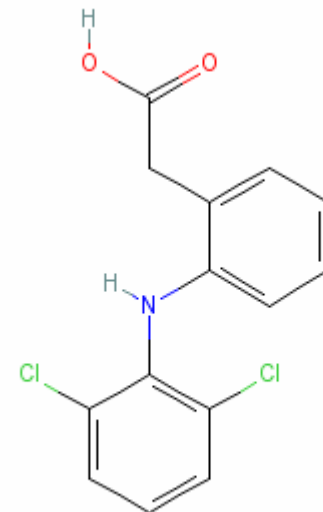
- protizánětlivé léky
- inhibitory  
cyklooxygenáz



COPYRIGHT PEARS HEALTH CYBER



COPYRIGHT PEARS HEALTH CYBER



# Řada efektů NSAIDs je nezávislá na inhibici syntézy prostaglandinů

**Table I.** A list of the 10 genes most highly induced by 5 mM aspirin treatment, together with their GeneBank accession numbers and the mean fold induction

| GenBank acc. no. | Gene name                                          | Mean fold induction |
|------------------|----------------------------------------------------|---------------------|
| AF019770         | Prostate differentiation factor                    | 3.8                 |
| M29870           | Small GTP binding protein Rac1                     | 2.6                 |
| M80563           | S100 calcium-binding protein A4 (metastasin)       | 2.5                 |
| S40706           | DNA-damage-inducible transcript 3                  | 2.5                 |
| X54941           | CDC28 protein kinase 1                             | 2.1                 |
| M60854           | Ribosomal protein S16                              | 2.1                 |
| J04111           | v-jun avian sarcoma virus 17 oncogene homologue    | 2.1                 |
| X16277           | Ornithine decarboxylase 1                          | 2.0                 |
| K02770           | Interleukin 1, beta                                | 1.8                 |
| M27364           | Eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1 | 1.7                 |

**Table II.** A list of the 10 genes most highly repressed by 5 mM aspirin treatment, together with their GeneBank accession numbers and the mean fold repression

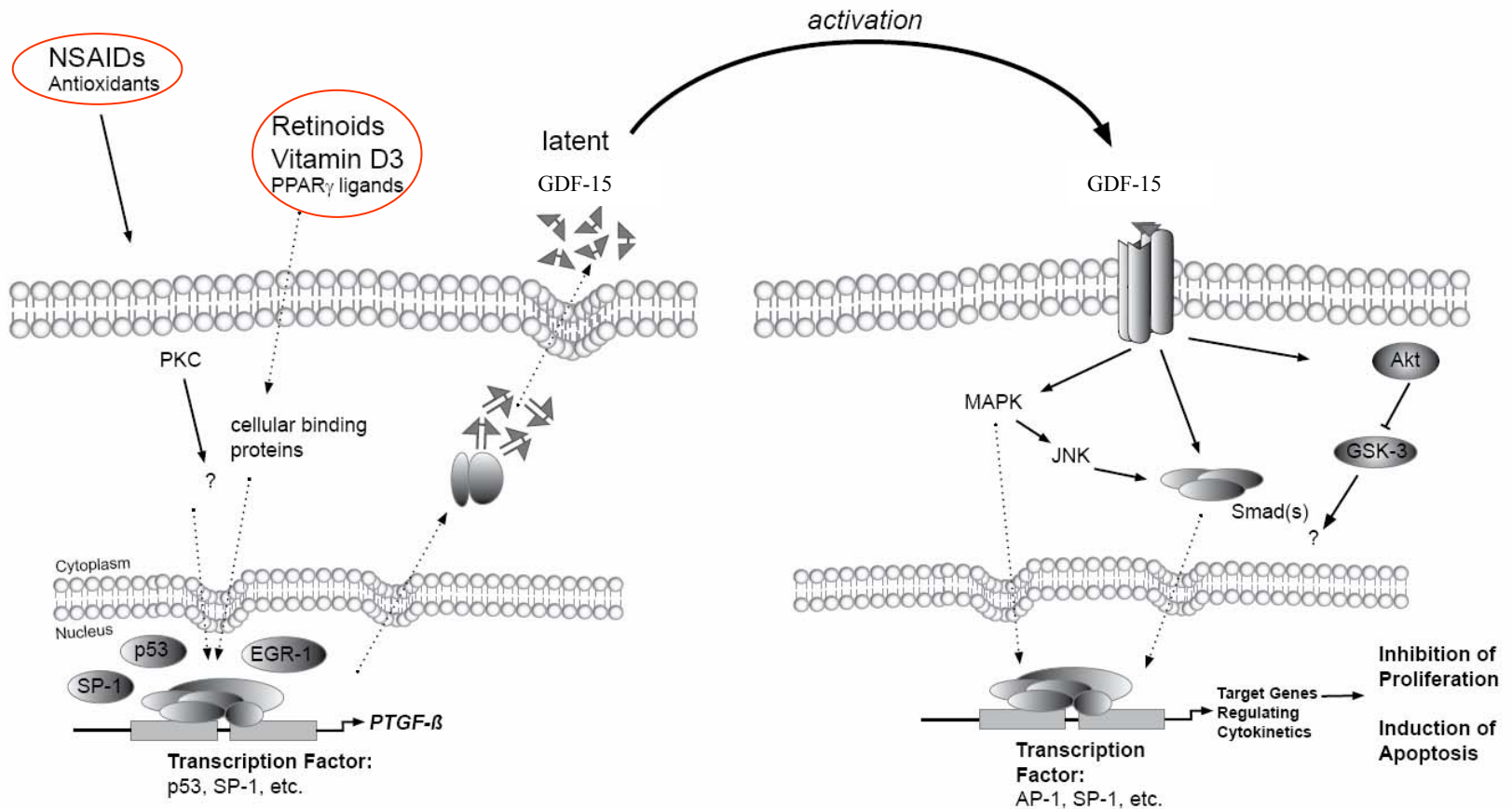
| GenBank acc. no. | Gene name                                            | Mean fold repression |
|------------------|------------------------------------------------------|----------------------|
| X53587           | HLA-G histocompatibility antigen, class I, G         | 1.69                 |
| X92106           | Cyclin D3                                            | 1.56                 |
| M92287           | Serine proteinase inhibitor                          | 1.49                 |
| S85655           | Glutathione transferase omega                        | 1.45                 |
| M35543           | Cell division cycle 42 (GTP-binding protein, 25 kDa) | 1.39                 |
| U65410           | Heat shock protein 70 kDa                            | 1.33                 |
| X51521           | Mitotic feedback control protein MADP2 homologue     | 1.30                 |
| U58048           | Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1         | 1.30                 |
| X56681           | NF- $\kappa$ B (p105)                                | 1.28                 |
| M93056           | Mitogen-activated protein kinase kinase 1            | 1.28                 |

*Carcinogenesis* vol.25 no.7 pp.1293–1298, 2004  
DOI: 10.1093/carcin/bgh118

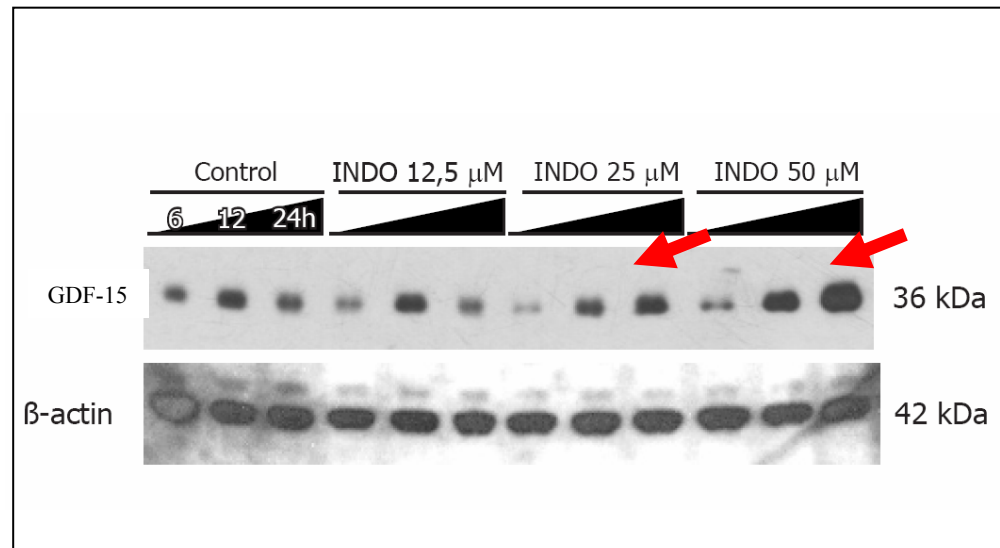
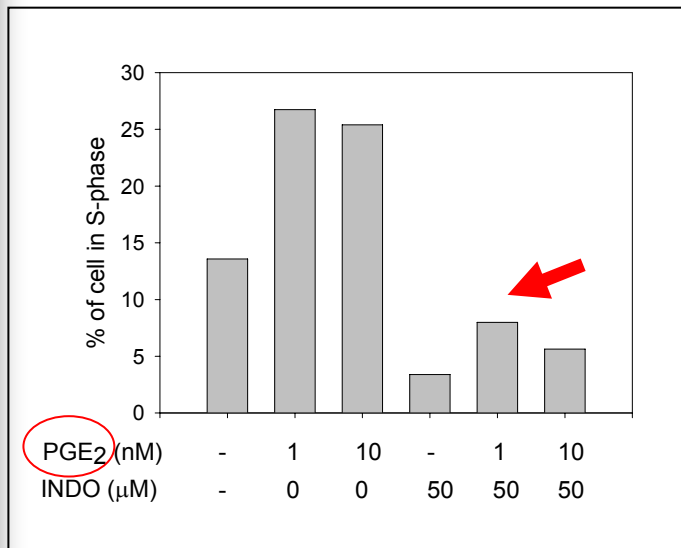
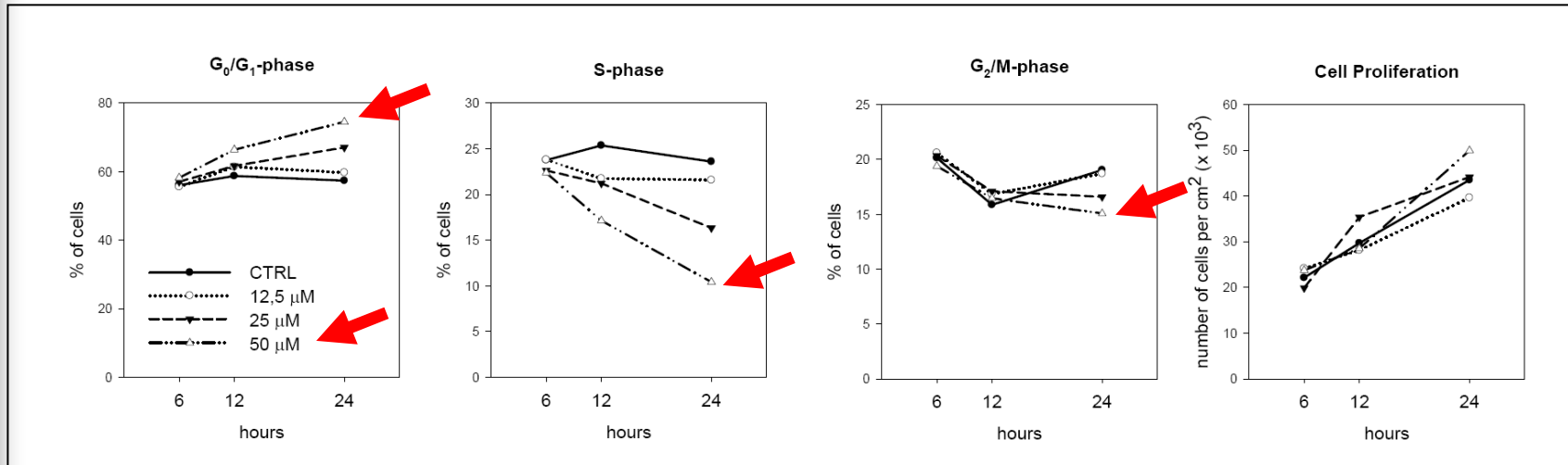
## DNA array analysis of the effects of aspirin on colon cancer cells: involvement of Rac1

James C.H.Hardwick<sup>1</sup>, Marije van Santen, Gijs R.van den Brink, Sander J.H.van Deventer and Maikel P.Peppelenbosch

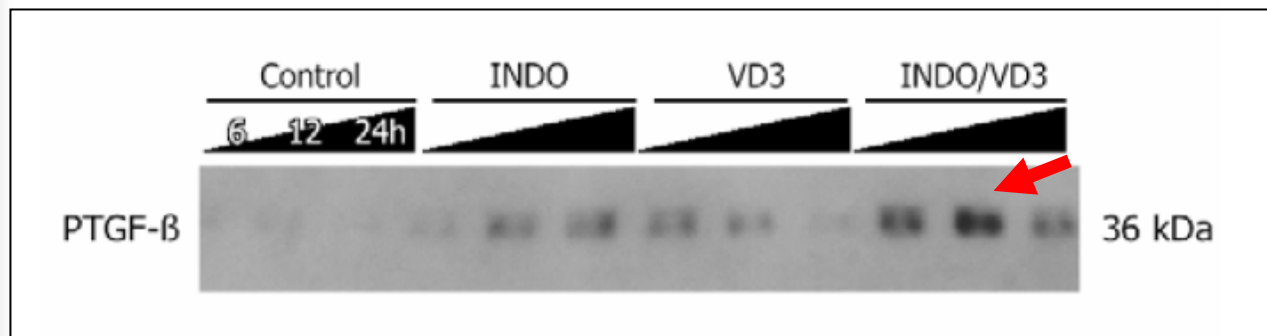
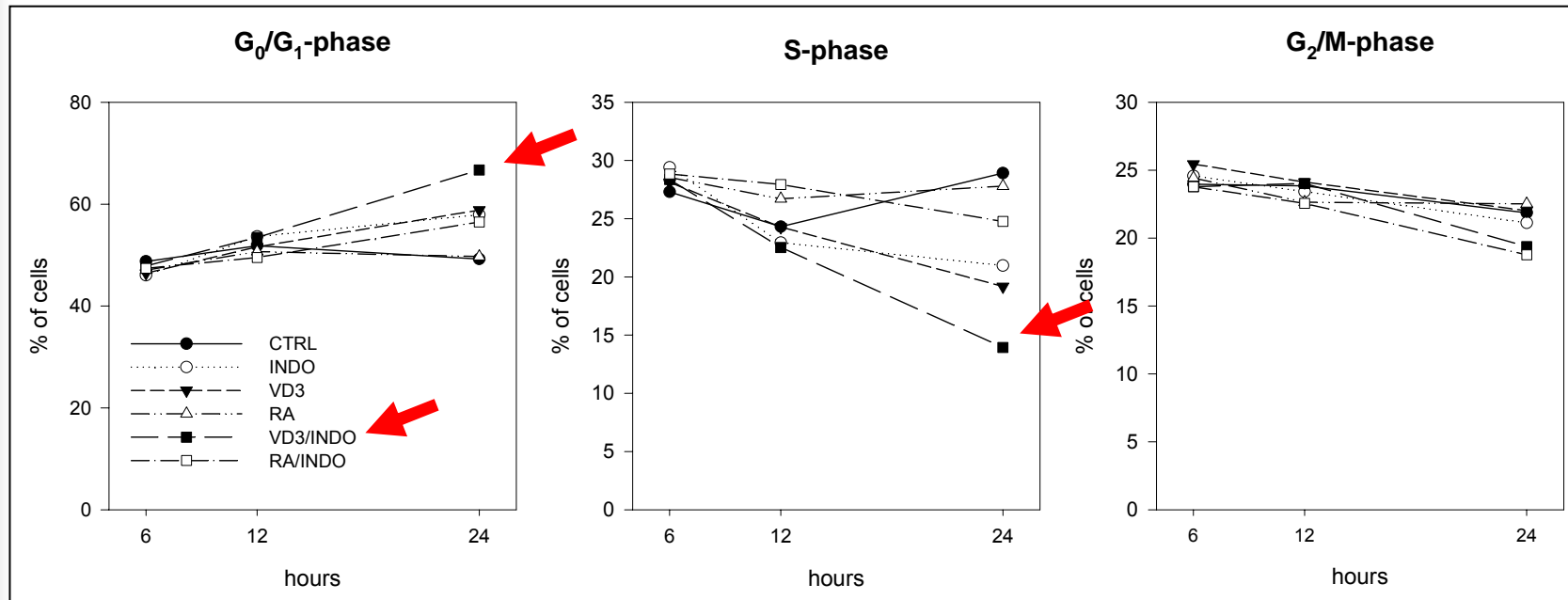
# Signálová transdukce GDF-15/NAG-1/MIC-1/PTGF- $\beta$



# Indometacin zastavuje progresi buněčného cyklu a indukuje GDF-15 u nádorových buněk prostaty



# Existuje interakce mezi působením vitamínu D3 a intometacinu





# Transforming growth factor- $\beta$

- Role v rozvoji patologických stavů



# Biologické funkce TGF- $\beta$

- Hraje klíčovou úlohu během embryogeneze;
- reguluje proliferaci, diferenciaci, buněčnou smrt, motilitu, adhezi (v závislosti na buněčném typu) = **ovlivňuje homeostázu;**
- reguluje expresi extracelulární matrix;
  - indukuje fibrilární kolagen a fibronectin;
  - inhibuje degradaci ECM (inhibicí MMPs a indukci TIMPs).

# Role TGF- $\beta$ v rozvoji patologických stavů

## ■ Fibróza

- deregulace exprese ECM prostřednictvím indukce proliferace fibroblastů a jejich myofibroblastového fenotypu.




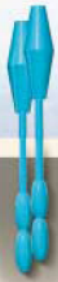




## ■ Nádorová onemocnění

- ztráta citlivosti epiteliálních buněk k inhibičnímu působení TGF- $\beta$ ;
- indukce angiogeneze.



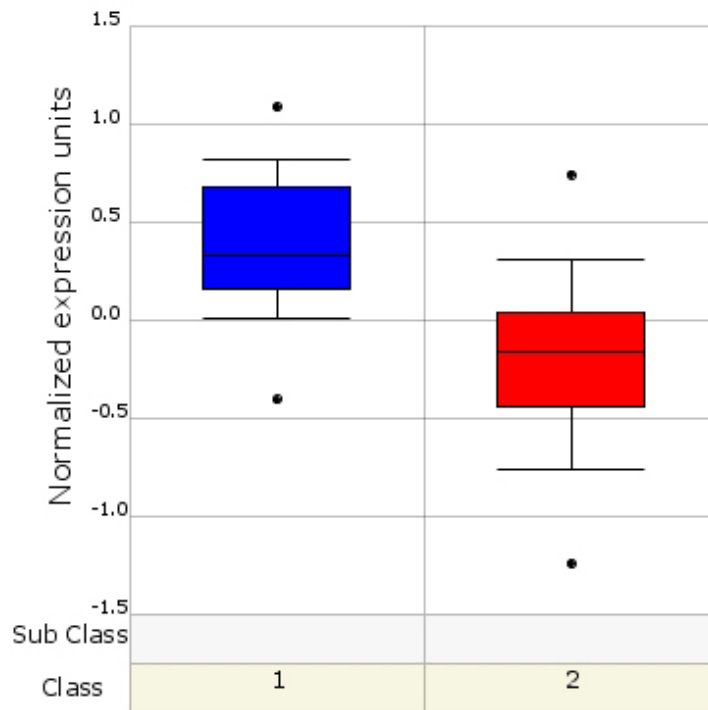
# Role TGF- $\beta$ v carcinogenezi

| TGF- $\beta$ signaling component                                | TGF- $\beta$                                                                      | Endoglin                                                                          | Type II receptors                                                                                                                              | Type I receptors                                                                    | Smad2                                                                               | Smad4                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 |  |  |                                                             |  |  |                                                                                       |
| <b>Cancers</b><br>(somatic mutations)                           | Increased expression leads to enhanced invasion and metastasis                    |                                                                                   | Colorectal (30%)<br>Gastric (15%)<br>Endometrial<br>Prostate<br>Breast<br>Lung<br>Hepatic<br>Pancreatic<br>Cervical<br>Glioma<br>Head and neck | Breast (16%)<br>Pancreatic<br>Biliary<br>Cervical<br>Chronic lymphocytic leukemia   | Colorectal (11%)<br>Lung (7%)<br>Hepatocellular                                     | Pancreatic (50%)<br>Colorectal (30%)<br>Lung (10%)<br>Breast<br>Prostate<br>Ovarian<br>Head and neck<br>Esophageal<br>Gastric<br>Bladder<br>Hepatocellular<br>Renal cell |
| <b>Other diseases</b><br>(germ-line mutations or polymorphisms) | Fibrosis<br>Hypertension<br>Osteoporosis<br>Atherosclerosis                       | Hereditary hemorrhagic telangiectasia                                             | Atherosclerosis                                                                                                                                |                                                                                     |                                                                                     | Familial juvenile polyposis                                                                                                                                              |

# Role TGF- $\beta$ v carcinogenezi

SMAD3

Smad, mothers against dpp homolog 3 (drosophila)

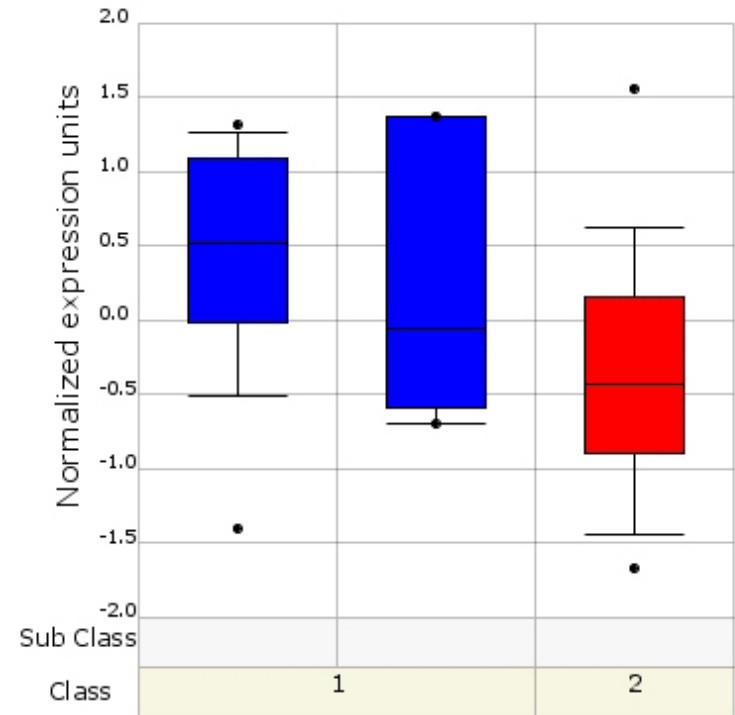


Box Plot - Description

Prostate – normal vs. cancer

TGFBR2

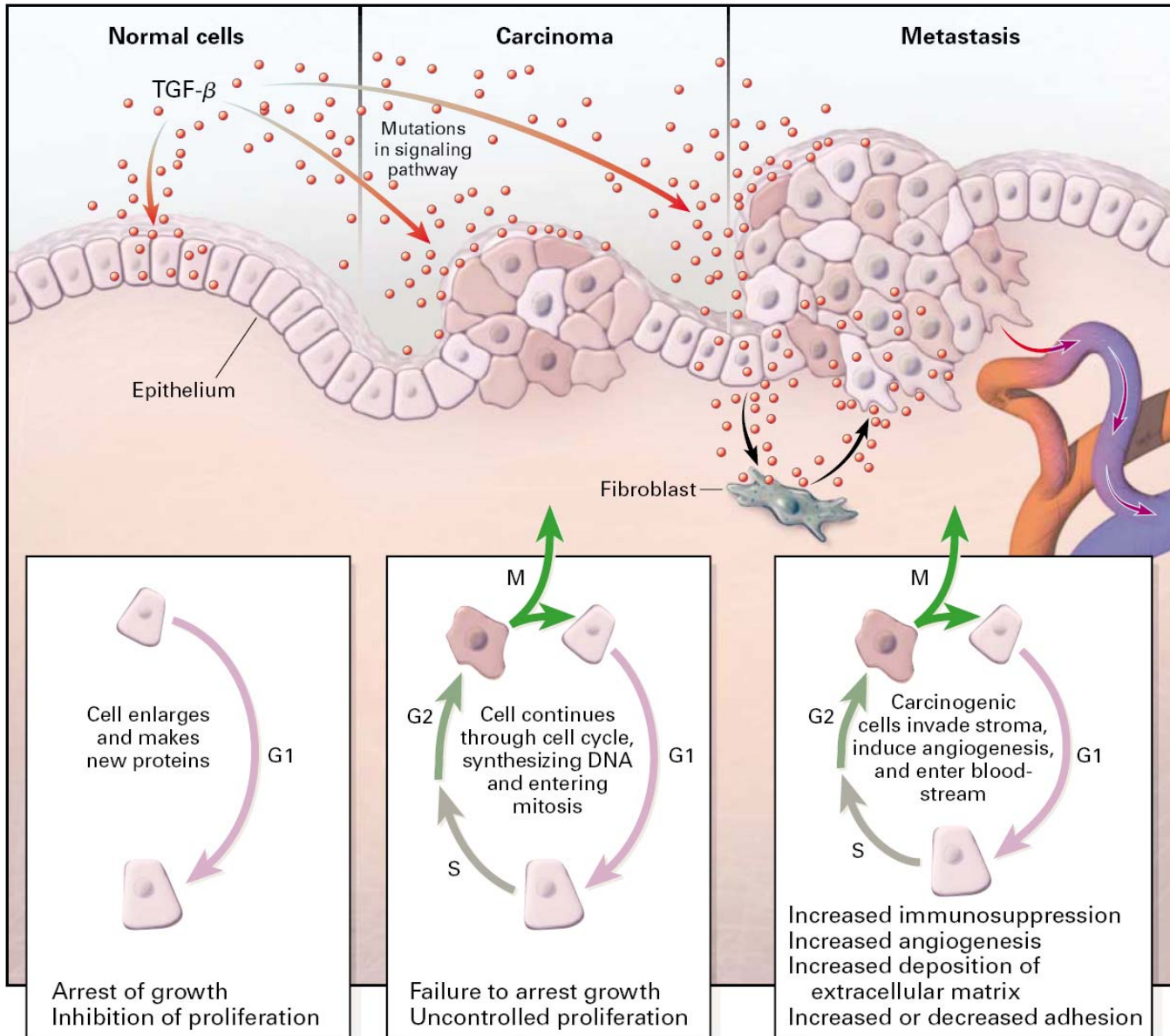
Transforming growth factor, beta receptor ii (70/80kda)



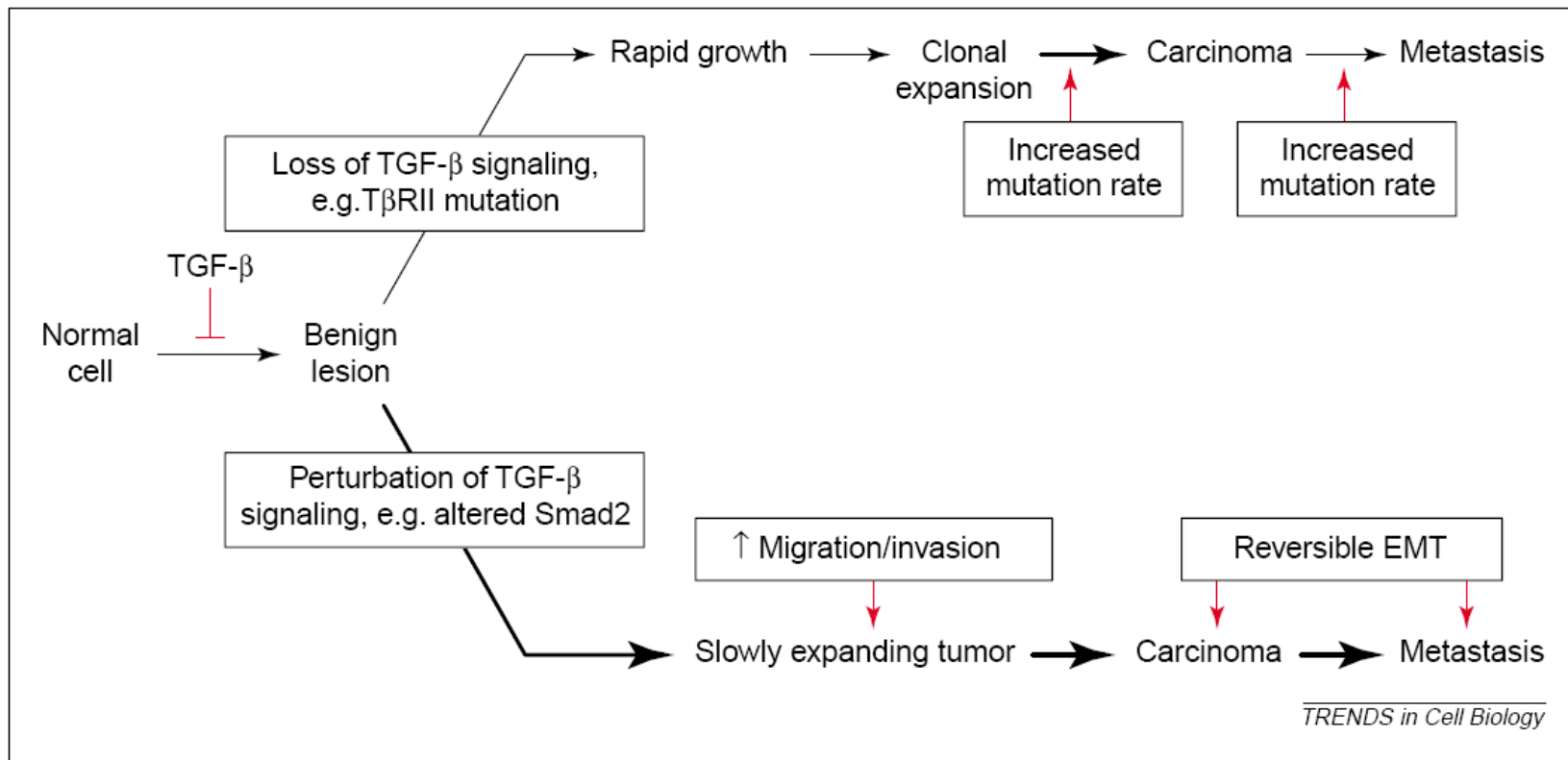
Box Plot - Description

normal, hyperplasia vs. cancer

# Role TGF- $\beta$ v carcinogenezi



# Role TGF- $\beta$ v carcinogenezi





## Dvojitá úloha TGF- $\beta$ v carcinogenezi

- Deregulace inhibice proliferace epiteliálních buněk;
- podpora migrace, metastázování a angiogeneze.

# Role TGF- $\beta$ v diagnóze, prognóze a léčbě

- Vysoká sérová hladina TGF- $\beta$ 1 je spojena s nádory tlustého střeva, prostaty a rozvojem fibrózy;
- polymorfismus genu pro TGF- $\beta$ 1 vedoucí k jeho zvýšené produkci určuje predispozici k fibróze, hypertenzi a osteoporóze;
- blokování produkce a aktivity TGF- $\beta$  má velký potenciál pro léčbu fibrózy;
- protektivní účinek retinoidů a vitamínu D3 může být způsoben prostřednictvím TGF- $\beta$ .



# Shrnutí přednášky

- TGF- $\beta$  rodina zahrnuje řadu multifunkčních proteinů.
- Přenos signálu je intracelulárně přenášen SMAD proteiny, ale interaguje s řadou dalších signálních drah.
- Působení TGF- $\beta$  je závislé na buněčném typu a také přítomnosti dalších faktorů.
- TGF- $\beta$  hraje významnou roli v rozvoji karcinogeneze a dalších patologických stavů.

## **Na konci dnešní přednášky by jste měli:**

1. znát základní zástupce a funkce proteinů TGF- $\beta$  rodiny;
2. umět popsat přenos signálu který závisí na SMAD;
3. být schopni vysvětlit úlohu TGF- $\beta$  v karcinogenezi.