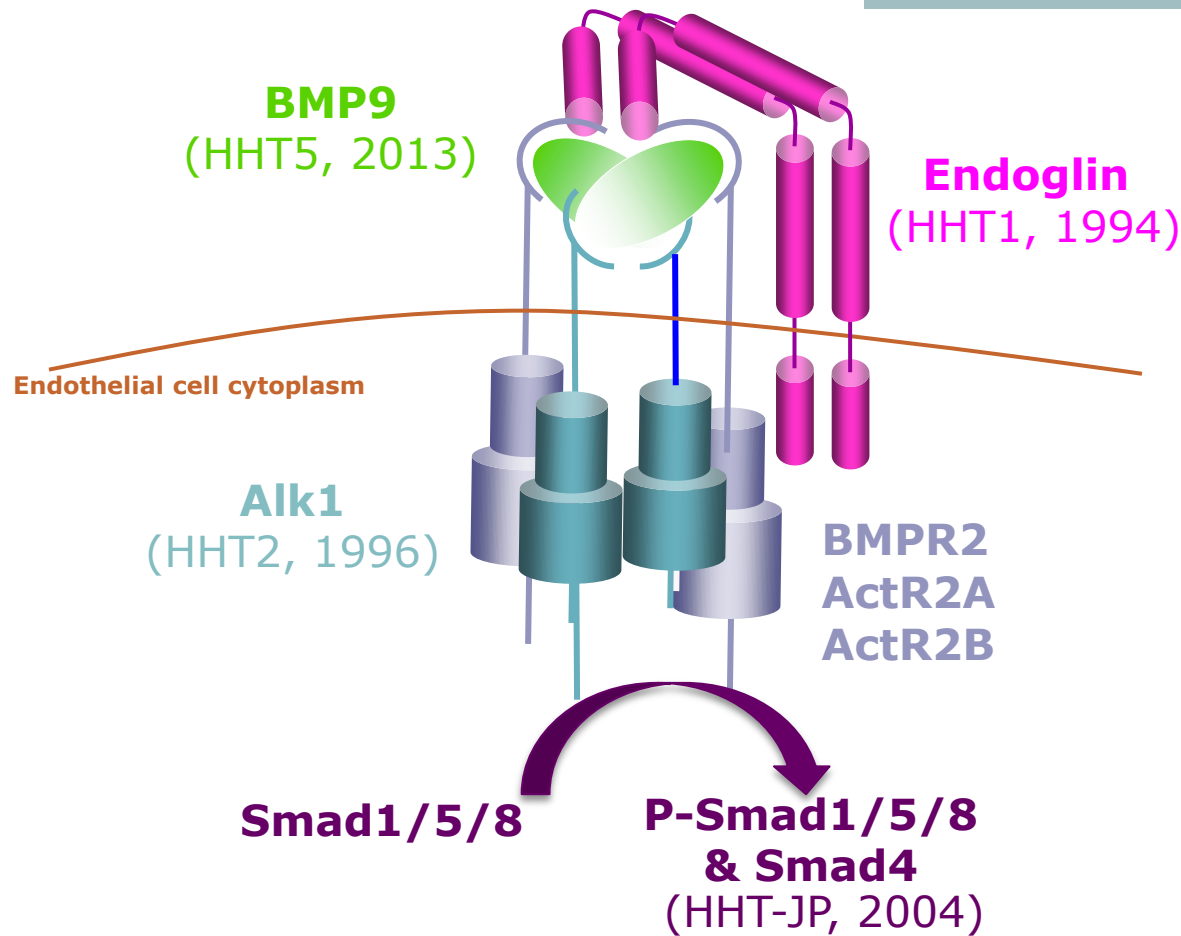


*Criblage de nouvelles molécules
pour activiter la voie de
signalisation BMP9/BMP10/ALK1
dans la maladie de Rendu-Osler*



Sabine Bailly/ Jean-Jacques Feige/Agnès Castan
Laboratoire de Biologie du Cancer et de l'Infection
INSERM U1036/CEA-Grenoble/ Université Grenoble-Alpes
sabine.bailly@cea.fr

Les mutations du RO et la signalisation TGF β /BMP



- Voie de signalisation BMP9/ALK1/endogline est impliquée dans la physiopathologie du RO
- Pathologie due à une haploinsuffisance
- Activer cette voie déficiente

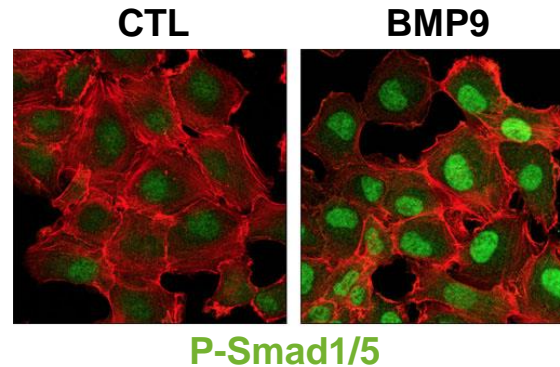
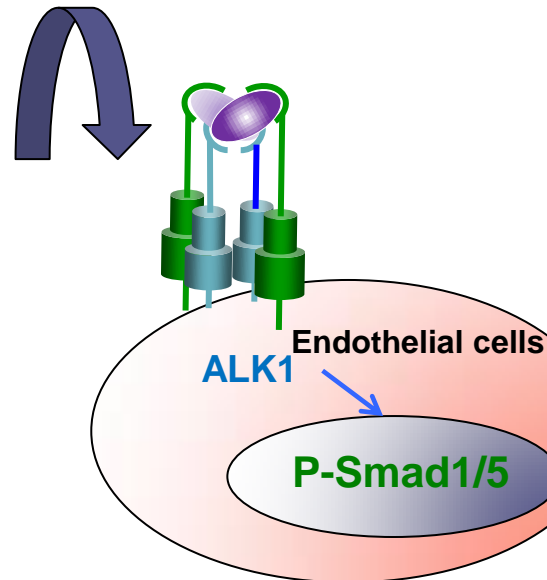
Criblage de molécules capables d'activer la voie de signalisation BMP9/ALK1

- Développer un test cellulaire miniaturisé
- Cribler des molécules sur la plateforme de criblage à haut débit du CEA de Grenoble
- Molécules avec une AMM (Banque Prestwick 1280 molécules)

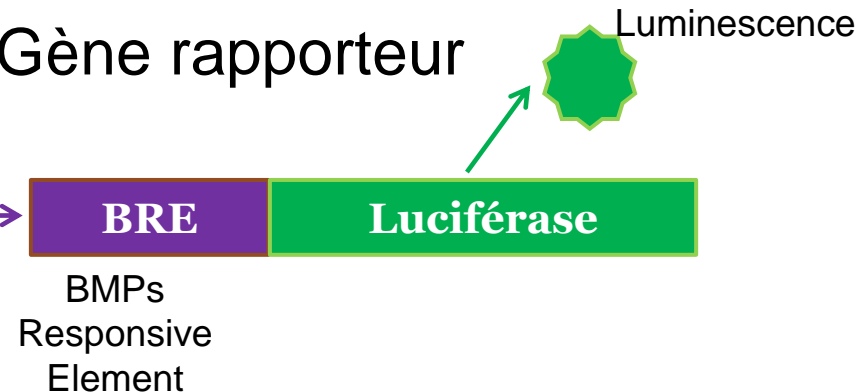


1) Immunofluorescence

Prestwick
chemical
library@ 1280
small molecules
approved drugs



2) Gène rapporteur



Tacrolimus (FK506) activates BMPR2 pathway in HTAP

- FK506 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension. (J Clin Invest. 2013 Spiekerkoetter et al.,)
- Low-Dose FK506 (Tacrolimus) in End-Stage Pulmonary Arterial Hypertension. (Am J Respir Crit Care Med. 2015 Spiekerkoetter et al.,)
- Tacrolimus activates pSmad1/5 in HMVECd

