Cold Spring Harbor Perspectives in Biology
www.cshperspectives.org

TGF-β Family Signaling in Ductal Differentiation and Branching Morphogenesis

Kaoru Kahata,[1] Varun Maturi,[1,2] and Aristidis Moustakas[1,2]

[1]Ludwig Institute for Cancer Research, Science for Life Laboratory, Uppsala University, SE-751 24 Uppsala, Sweden

[2]Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Science for Life Laboratory, Uppsala University, SE-751 23 Uppsala, Sweden

Correspondence: aris.moustakas@imbim.uu.se

Epithelial cells contribute to the development of various vital organs by generating tubular and/or glandular architectures. The fully developed forms of ductal organs depend on processes of branching morphogenesis, whereby frequency, total number, and complexity of the branching tissue define the final architecture in the organ. Some ductal tissues, like the mammary gland during pregnancy and lactation, disintegrate and regenerate through periodic cycles. Differentiation of branched epithelia is driven by antagonistic actions of parallel growth factor systems that mediate epithelial–mesenchymal communication. Transforming growth factor-β (TGF-β) family members and their extracellular antagonists are prominently involved in both normal and disease-associated (e.g., malignant or fibrotic) ductal tissue patterning. Here, we discuss collective knowledge that permeates the roles of TGF-β family members in the control of the ductal tissues in the vertebrate body.

TGF-β FAMILY MEMBERS IN DUCTAL MORPHOGENESIS AND EPITHELIAL–MESENCHYMAL INTERACTIONS

Editors: Rik Derynck and Kohei Miyazono
Additional Perspectives on The Biology of the TGF-β Family available at www.cshperspectives.org

 doi: 10.1101/cshperspect.a031997
Cite this article as *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018;10:a031997

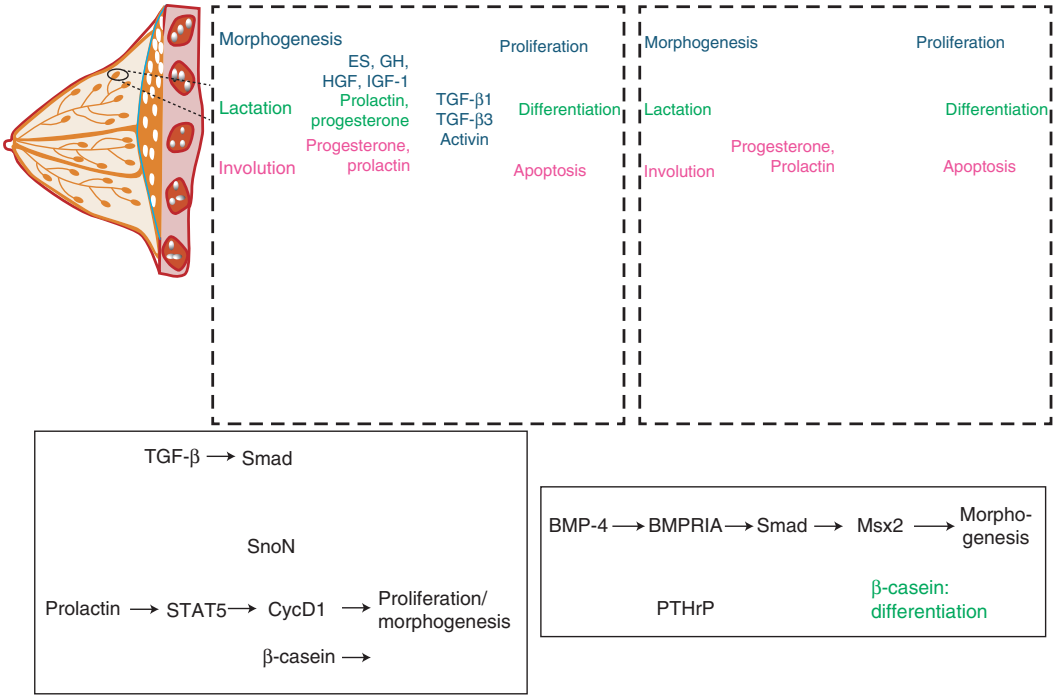
b d e 2001). A ca ed ı „ ee „ ea
‹ ê e ç ‹ a ea c ‟ a .. de ‟ a
f e „ ea ‟ d ffe e ‟ a . , e „ ea ‟ ce
„ ı ‟ a c ‟ „ e ‟ d ffe e a . ‟ a d a e
ab e . a ‟ d ffe e ‟ a e ‟ . . „ e ce e ,
Ic a ‹ e e ç ‹ a ce ‟ . I „ e „ ea
‹ e e ç ‹ a a . (EMT) (Ha 1995; L ‹
a d T e 2012). T e . e e . ce . f ‹ e -
e ç ‹ a e „ ea à . (MET) a .
e e a „ ç ‟ e , a d à e . „ e ‟ a c
a I e f „ e ‟ d ffe e a . . a ‹ „ a . ‟ -
e e „ ea ‟ a d ‹ ê e ç ‹ a ce (N e
2013).

Add . a e e a c e „ a . . e
„ ea c ‟ ‟ f „ e TGF-β fa ‹ ‟ ‹ e be d I -
ec ca . fe „ ea ‟ Ie c I de (1)
„ e e é a . ‟ fac ‟ a d e b e ace -
I a a a ‟ a d ‟ . ea e „ a ce a e a d
ac . a e a d f ‹ „ e . a d ec I -
‟ . c ea e a d ac . á e a ‟ d a a .
(De R be 2009); (2) „ e à a ab . f ‟ -
a ece ‟ . a ce a ‟ d ‟ ‹ ‟ f
„ ê e ce . ad ace ce a d Ie „ á ‹ a -
a d I c . e . e a (O „ ‹ a d E I ç
2012); a d (3) „ e c ‹ e e ce . f a e ce
a d Ie . e . d TGF-β fa ‹ a d ,
de ê d b „ ee e . a e . f a c -
fac . a d ç . ‹ a ‹ d e a . ‟ e
à a e e e . be a d ‟ I à ab e I à -
ed b ç ‹ TGF-β fa ‹ ‟ a , Ic a
S ‹ ad ‟ (Ma ‟ a I e 2012). Ó ç ‹ e . f
. a . e e , TGF-β fa ‹ ‹ e ‹ be ‟ ç -
b I e . „ e , ‹ e a c ‹ a e a ce . f „ e
e ‟ „ e a Ie . Add . a ; d I . . ‹ e -
à c e I ba ce ‟ ê . e . ‟ a . . ca
da ‹ a e, Ic à a ´ b . . ca ce , „ e TGF-
β fa ‹ a d ‹ ç I ê a c ca . e
(Ma ‟ a I e 2012). I „ ê e ı, ı e ı ‟ ‹ à
f c I . . ‹ à . ce ‟ e . f d ffe e ‟ à a d
à . e e .

THE TGF-β FAMILY IN GLANDULAR ORGAN DEVELOPMENT AND EMT

Mammary Gland

T e ‹ à ‹ à a d à e c e à . à à
de ê e . à à à ‟ e da ê à ‹ d à à e ed
‹ . . e ê e ca . . I „ ‹ ê c à ‹ . „ à
a ê e ‹ ‹ . . . „ ê e c ê e à d , I ç
à . à e, à . à , à d ebace I à d
(McNa e a . 2013). I de ê ‹ ê „ e
ê ‹ b ‟ à ed b „ ef ‹ à . fa ‹ à c -
‹ à ê e, ‟ c ê . fec . de ‹ ‟ ac de , à d
. ca ê „ ê à ce ‟ ‹ . ê ‹ ê , ead . f ‹ à -
. . f ê ‹ à c ‹ à bI d (McNa ‟ e a . 2013).
Re I à ed b ê „ ê à ‹ ê ê ç ‹ à ê à c -
. , „ ê à c de de ce d . . ê I de -
‟ ‹ ê ê ç ‹ ê à d . dI ce ê Id ‹ ê à
dI c à I c I ê . f ê à d , à ‟ ê ê
à b „ (McNa e a . 2013). S I b ê I e
de ê ‹ ê . cc I ê . ê . ‹ à
ê I à . dI I be à ı „ , ê à c ,
ac à ‟ , à d . . I (F . 1) (Wa ê z ed
e a . 2001). P ‟ be ‟ à ê b à ç ‹ -
„ ê ê , ı „ ç ê I ‟ ê ı „ . ‹ ê
(GH) à d ê ‟ e , à ı ê à I - ê
. ı „ fac . 1 (IGF-1), . c ea ê à d I c à ‟ ê ê
à z „ ê fa à d (F . 1). U . ê à c ,
„ ê ç ‹ b ed ac . ‟ f ê ê ê à d -
ac ê ê à ê à ê , ı „ ç ec ê ê ‹ dI -
‟ ac à . (Mac à ‟ à d H c 2012). L ac . f
de ‹ à d f ‹ à ‟ ı ê à ‟ à ê „ ê ‟ ê ce
‟ f . . I . , ‟ ı „ ê eb ‟ ê ‟ à ‟ d ê ‹ . de ê d
bac ‟ ê ê à c à ê (Mac à à d
H c 2012). T ê ê ce ê ê I ê I ‹ ê . I
‟ à à ı à ı „ d c ê I à .
fI c ‟ à d ffe ê ‟ à ê . f à d de ê ê -
‹ ê ! S à ‟ à ı à à . ê I à ê à Ib -
. I à ‟ . f ‹ à ‹ à ê ‹ ce „ à fI ê
„ ê d à ‹ à c ç à ê „ ê à d . cc I
ı „ ê à c ‟ (Mac à à d H ‟ c
2012). D ê ê à ê à . ê fI c . f „ ê
TGF-β fa ‹ ‹ à ‹ à à d de ê ‹ ê
à d à . c à ê d ê à ê , I ç à b ê à ca ce
(Wa ê z ê de à . 2001). We „ ê ef ê I ‹ à ê
. ê b ê à . à d . „ à ê I ê f
fI I ê ê à . à d d ê ê ê I de à d .
W „ ê TGF-β fa ‹ , b ê ‹ . „ ê -
ê c ‟ ê (BMP) ‹ ê ê ‹ . . ê -
ê ‟ f „ ê ‹ à ‹ à à d , ı „ ê à TGF-β ac
à ‟ ê à . ê ê I à . (F . 1). I ‹ ce , BMP-4
ac . „ ê ‹ à ‹ à ‹ ê ê ç ‹ ê ‟ . ‹ ê
ê ê . f „ ê à c . fac . M 2 (F .
1) (He ‟ ê à . 2007). M 2 ‟ „ ê ê à ê ‟
„ ê ad ace ê de ‹ . . „ à , à f c ê à ê
ê c I ded f ‹ ‟ ê ê ‹ à ‹ à ‟ ace ı „ ê ê
„ ê ê ı f ‹ (He ê à . 2007). T ê



ab f e a a e e d BMP-4 e I a ed b e a a d - e- e a ed e (PTH P), ı ç dIce e e f e BMP e I ece BMPRIA b e ê ç a ce (F . 1). I e ab e ce f BMP-4, e a a bId fa de e fI a d e b a ç e e e - I bed (He e a. 2007). BMP a e a dIc a e a a e, a a a e b Id e f e ace I a BMP a d acce e , ı ed a I a (Ti) (F a e a. 2013). Ti e e ed

e e a ce a d afea ce f e de e bId (F a e a. 2013). I ac a- f e T g ee ce caI e a d a a c b c ba ee a de a a e a I e d ffe e a (F a e a. 2013). T e a e ed I ced BMP a- , cId S ad ac e a d, I e a T b I e BMP a d e e a ece (F a e a. 2013). I ee-d e a a ed a a- e e a cI I e, ce e e a a d a ab a b a e ece - a I e f e a d e e ed e e I BMP-4 (M e a 2007). T a e e ee e - e a ac f BMP , I a BMP-7, a a e e a d ffe e a b a a - TGF-β- dI ced -EMT e e f a a ce (K a e e a. 2004). T e a e a a be e d ffe e a effec f BMP a dI a e a e f a a dI c d ffe e a (F . 1). A a e e a ce cI I e e d BMP I ac a f e BMPRIA ece a d BMP ece ac a ed S ad (R-S ad) a e e a a a d ffe e a a d e e f e e, I a e e e d β-ca e (Pe e a. 2012). I a- ed e e a ce , e BMP ece e e a e e ba a e a a a e b a e, ee e ee e fe e a d ffe - e a e e, cId e e I c- e (Sa e a. 2013). T e e f BMP a d e e e a d d ffe - e a f e a a a d e ab ed, bI e I e fI e a a e, e eca a e e a ce e a d e e f a e c I e de .

TGF-β ac a a I e f a d e e e a a a d (F . 1). I e B effec a I bead a e ea e TGF-β1, e I a e ed de e e f - ca a bI I d e a I e (S be e a d Da e 1987). T a ed a e effec fe e I TGF-β1 e e e- e be e a f e bead (S be e a d Da e 1987) a d dI de ed e de e e - a a c f e a a a d. U

ea , e a a a d I de e e d a ed I e e de ce f I a d e I a a e a a f e a d (Mac a a d H c 2012). U - ec e a a e a f e a ce, e e I TGF-β e e a dI a ce d ffe e a a d ec e (R b e a. 1993). I add , TGF-β2 a d TGF-β3 e e c ea e dI ea , bI e e e a d e TGF-β e e dec e dI ac a , I e a e TGF-β e I be f ac a a - a ce e a d (R b e a. 1993). T e a fe a e effec f TGF-β a a e e a ce a e bee - ed a e ce a e e ac a ed TGF-β1 e a a e e I f a I e a a I I (MMTV) - e (P e ce e a. 1993). T e e ce ea edI c dI c a , bI f , I e a c, a c bI fI c a a e a ec e e I f ce feed e e b (P e ce e a. 1993). H e e, e- e e f TGF-β1 f e Wa e (e e e e d e ac d c e) dI e ac a e d e e e e a dec e e I B- effec a a a a d a I a a d ac a (J a a e a. 1993). E e TGF-β3 f e Blg e (e e e e d β- ac bI) ed a TGF-β3 ca e e e a a d ffe e a- dI I , b dI c a c f e ac a a e a I e e I e f ac a (N I e a d P - a d 2000). I I , e e a a e f dI c a d ffe e a a d I f a - a a d a Tgfb1-de c e ce, e ea e I be f a a e dbId a a e fI d ffe e a ed dec ea e (I a a d R be 2008). I add , a a a f dI c a e e I f Tgfb1$^{-/-}$ I a ce a a a fa ad ed a e I a e e I a e, e ea afI c f TGF-β1 e e e e c I f e a d (I a a d R be 2008). DI I , a a a ce I de a ca be c ea ed I a I I Ia a c c ce ed a-

ed b e, b d < a < a e e- a ce ; TGF-β3 ca dIce Iç a. c c ac < a < a e e ace , ı ç ç - bI e . e e < a . ! f e dIc a ee (F e e a. 2016). Ma < a e e a a. c ç c de ı EMT dIced b TGF-β3 a d . e c ea a e. f E-cad e f. < e a < a < e b a e b a< e b a- . I γ- ec e a e a d Ib e Ie a ca. f β-ca e f. < e d a e< b ed ad e e I c. e Ic e I (F e e a. 2016). T e a fea e ac . f e TGF-β e < a < a ad a e < ed a ed b e TGF-β e II ece . (TβRII), a d a e c < ce e a e a e de e . < I a . f e TβRII ece e < a < a e e a ce f de e dIc a da e a bI d , ı - c ea ed < a < a ce . fea . , < a fe ed a I e e a a, a d ab . < a < ec e- fe < a e (G a e a. 1998). E- e . f e I ca ed TβRII . < a ce f e de e < a < a a d e I e ce e b a ç . f e dIc a e e I < , a e a TGF-β a . < e < e- e c e a ı e a d (J e e a. 1999). T e e d e a e bee ç b a ed b I d e f. < a. *Tgfb1*$^{+/-}$ < ce (N I e e a. 2011). I e *Tgfb1*$^{+/-}$ Ba b/c < . I e a , < a I e TGF-β1 . dIc - ca ed Iced e < a < a a d, a d < . e e f e a dI a e e I < acce e a ed ı . I a . fab . < a I e a ç ec I e dI a a e . f e < a < a a d c ce (N I e e a. 2011). T e e d a ea a ç e ı e e f TGF-β a a ı b . T a a a e e < e I *Tgfb1*$^{+/-}$ < a < a e e I < af ed e < a < a fa ad . f ı d- e c - e eca I a e e e a ced dIc a . I - ı (N I e e a. 2011). H ı e e , e - e e a a a . f ı d- e < a < a e a . efa ad . f *Tgfb1*$^{+/-}$ ec e d e . acce e a e b a ç . I ı , d- ca a a I . < . I e I a . f e e a ce fea . b TGF-β (N I e e a. 2011). T e e e e < e ç < a , e ç e f e < a < a a d, e a . fea - a e ac . f TGF-β a e < ed . e e e- å ce . A ç < e < e a ı a . ç a ac e e e f I c . f TβRII e < a < a a d a bee . I ec c ac a . f e *Tgfb 2* e e e ç d e TβRII ece . < a < a e e I < , ı ç e I e - a c a e , I ç < e a . - fe a e f I c . f e TβRII < a < a de e < e (F e e e a. 2005). I e e - , c . < I e ı e e ç . I e a e e e e . < a I < dd e Ta - e f. < e MMTV . < e e I a e - a ced a d fa e b ea ca ce < e a a . e I (F e e e a. 2005). I < a ed < a < - < a e e ace e a ebee de ed f. < ce e a ed b c e e < . - < I e a e e e a e < ea I e- e e < I a < a . I -40 a e Ta e . < ce ac ec c S *ad* e e (K e a. 2010). I e e < a < a e e a ce , TGF-β - dIce ce -c ce a e , a . a d EMT I S < ad3, bI S < ad2, ı e ea a- e a d < a e e e I e b S < ad2 a d S < ad3 (K e a. 2010). T e e d I a e e < . a ce f e I a TGF-β ac dI e a c a d ac a . .

TGF-β a c a ı e a - ı a a d e < a < a a d d ffe e a . a d ac a . , I ç a ac a b e Ja I a e (JAK) a d e a a dIce a d ac a . f a c 5 (STAT5) a - c a e I a (C ç a e a. 2008). P ac STAT5 a . < e < a < a- dIc a < . e e a d e e a . f- e a . , ı e ea TGF-β a a . e effec (F . 1). I add . TGF-β, ac A (d < e . f e ac -β$_A$ ç a , a . ı a e b -β$_A$ ç a) (Na < ı a e a d B. ı 2016) ca ac a e S < ad2, S < ad3, a d S < ad4 a ç < e e, ı ç e fe e ı e a . ca . f STAT5 a d ç ac a CREB-b d e (CBP) 300, a S < ad e f < < e . bI ç < e e ı e a < e ç ac a (C ç a e a. 2008). I < a e, ac -a d TGF-β-d - e S < ad ç < e e ç < e ef a c a ac a . ı STAT5, e I b f a c f STAT5 a ê ê ê, c Id e e e ê ç d β-ca e a d c c D1 (F . 1). A e ç d < e ç a < e a dI d ffe e a . ce < ed a ed b e S < ad

Cold

ç < e . f . a e de e < e a (Ç a e a . 1999). SI ç . a ab e effec . f e TGF-β , e . e e e a . a , a e ç - e -de e' de . T e . ı „ ' b . effec < a . . . e < < a I e . e ' ' ce „ e de e ' bIıd , ı „ e ea TGF-β < a ' e e < I a ' e . fe a . . f d ffe e a ed e „ e- ā (T < . ' e a . 2004), ı „ ç < a e ' a ' . I < ' e c ac . (T < < e e a . 1996). T e . a e ' „ ı < ' . e e c ad e . f TGF-β . „ a „ e . < a e ' „ a ' e - ç ed e < ce e ' d ı ' a ı ' - ' b . ' e e (Sa < e a . 2005). T e ac . ' f TGF-β . a c e < ce ead ' e . ı fe a . ' a e a . < a a ed b N ç 1 a ' „ à e de „ e e < ce e- . e . TGF-β b dIc e e . f „ e TGF-β e I ece . (TβRI) (Va de e a . 2012). T e TGF-β ad e < a a ed b e I a . ac . f a d . e , a d ç a e a d e ab I da ce ca ę e ı ç „ e a- de a . . ed ec . (Sa < e a . 2005). I a ' ee < e ı „ ' e < ' a . e . fe - „ e a < e e ç ' < a ç ac . a e e ' - „ e ' a d ffe e a . a d < . ' . e e , ç - c I I e . f < . I e b adde I . e a I e ı < e e ç < a ce . f e . a c ' < . d I < (I . e a I), dIce „ e ' e e a . ' f . a ' c e ' e a ce (L e a . 2009). H ı e - e , b adde ' ce ' ac TβRII ı . I e - ec c e e ac . à . e < a I . „ e à a d ca ' a d ffe e ' a e (L é a . 2009). T e < e e ç < a ce „ a e . e TGF-β a . ac - . a e e „ e a W a ead . „ e ' e e a . ' f . a c ' e „ e a e < ce (L e a . 2009).

S < a , e . . c I I e . f a . a c e . á ' ı „ ac . ' A . . ı a . b . c ' b a ç < . ' e e . f „ e de e ' dIc , ı „ e ea . e a a . f ' a ' - < . e b a ç . f „ e dIc (Ca c ' a e a . 2001). N < á de e a . a ' e a d e . e ac . -β A (ac . -β B a e a < a dI I Ibe '), f à ' , a d . eac . ' e I a ' d e II ece . ' (Ca c a e a . 2001).

I add . . TGF-β, BMP-4 „ „ e- e ed a ' e „ e a < e e ç < a b ' de „ e de e ' ' . a c a d. BMP-4 < a ç . b a ç < . ' „ e e , beca I e < ce ı „ . e *B 4* e e ç „ ı e- „ á ced b a ç (La < < e a . 2001). C I I e . f . a e e ' „ e a ce „ e e e ce . f BMP-4 „ . ı ' b . . f ' . fe a . a d a b . c bIdd ' ca ' ac (La < < e a . 2001). BMP-7 < a ac < a ' a BMP-4, a d . a e a d f < *B 7* $^{-/-}$ < ce a e e a ed ı „ e e e b a ç (G „ ' a e a . 2005). I ' e . . ' a e . a c I I e BMP-7 dI ce e- ' e . . f b a ç bIıd , ı „ ç < a . . . e ca ' e c . . f N ç 1 a ac e ' a (G „ a ' e ' a . 2005). T e ac . ' . f BMP - a d ca be < ed dI . ' a c a d de- e < e b ' . e de ace a e ' a e e e e . ' f „ e *B 2* a d *B 4* e e (Ke e a . 2015). A . „ e e e a, „ e e- ace I a ac . . f BMP ' e de e . a e a e ba a ced b a ' a . , I ç ' a . . I *N g* $^{-/-}$ < ce, ac ' . e- e ' , „ e e a ' e . ' f „ e ' a c a d e e e b „ e ' a . c ac . ' f „ e BMP „ a a e ce e ' „ e ab e ce f „ e e a „ e e I a . ' e e ed b (C . e a . 2007). BMP ' a „ e . a e e „ e I < < ed a ed b BMPRIA. Ç d- . ' a de e ' . f ' ece . „ e I e a ' I e „ e a ce b c ce ' d ffe é a ' , a d „ e ' a c ce . e e e ' . ' f „ e a c . fac . N 3.1, ı „ ç ' a . - < . e ' ' a c e „ e a d ffe ' e a . b BMP (O < . ' e a . 2014).

I ç a ' . „ e . „ e < e < be . f „ e fa < , GDF-7 (a . . ı a CDMP-3 . BMP-12) . < . e . a e e „ e a d ffe e - a . (Se e e a . 2001). E I ' e < . ' ec I a á á e . f „ e < ę a < . fac . . f GDF-7 . „ e . a e e < a ' be e f ' < ed.

Pancreatic Organogenesis

T e a c ea a e d de < -de . ed . a „ a ç . f „ ee < a ce ea ' e , „ e e - c e, d I c a , a d e d c e ce ' (K < a d He- b ' 2001). T e e ce ' ea e . ' a e f . < „ e a c ea c bIıd „ a ' a . I ' ı „ f . < „ e f e I , ' < a . „ ê . e bIıd (ee be . ı) (K < a d Heb ' 2001). T e < . d a - c éa c ce I de . c ce . f EMT a ' d MET dI ' . fe a . a d < . „ e e ,

TGF-β1 ec e ed b e ac ea c Id < e (Ha e a d R e be 2007). S < I a f ac ea c dIc ce a ed f < I < a d i TGF-β1 dIce EMT a d ac a e e e e f β-ce ec c ac fac , i ç ç < a - be a b e f TGF-β ed - c e ce d ffe e a a d ab - < e a d ffe e a (S e a . 2011). I a ee e i é a e b e a , I < a e c e a c ea c ce I de EMT i e cI I ed (L < a e a . 2013). T e e < e - e ç < a de a e ca be e a c < ed a d α- e ce f a ade a e e - fe d c e a ce a c a c fac - (S e a . 2011). I ç a , β- e ce ca be e e a ed i I a c a e - a c < , b I a R - a c a ed a e a d a TGF-β ece a e b (L < a e a . 2013). T I , TGF-β- dIced EMT f a - ce a ce e a ce < a e e e a e I < a a c ea c ce a ca e be a a ed d abe c a e .

S < a TGF-β, ac Ab c b a ç - < e < I e a c ea e a , i e f a B c ac , a d I - < e ac ea c ac a ce d ffe e a i dec ea ed e d c e β-ce I < be (R - e a . 1995; Z a e a . 2004). H i e , e e , e < a , e e < e i a c ea c e a i ed a ac A ac B (ac- -β B d < e) d d affec a c ea c ce d ffe e a ; ead, ac A ca I ed a a d ffe e a f ee < b c a c ea - c Ie e a Ie(a E e a . 2004). I de e de a d ffe e a a d a e e < e ç < ed a ac A ac B I e e c e α-ce d ffe e a a d - < e e d c e β-ce d ffe e a , e - ab I ec e (A d e e i e a . 2015). T e ac e e e e e f α-ce a c fac a d dIce β-ce a c fac e e , a d e ac- e a e e e f < ce i a de- e f e *Fl3* e e, e ç d I a - e 3, i ç . i e a a f e β- e (A d e e i e a . 2015). De e e e b e - a , < a a c ea c Ie e e a c - -β A a d ac -β B e e e I < , a d

f a ad ac ece e ç e(R e a. 1995; Ma ad ad e a. 2000). Ac a e Iae ed c e β- e d ffe e a , a a e c ce e e- e ad ac e IB ece (Ac RIB) Iå é e a e Ie be f a ea c e a d a dec ea e I ec e (Ya- a a e a. 1998). T e a ê a a ç I ad a - e a e(I ca ed) ac e II ece (Ac RII) e e a e ab a a c ea- c Ie e e a ed a ç ec I e, a é a d ec c α a d β e d c e ce a a d a ce f e e , a d ab a e c e e e I a ca ac a (S a e a. 1999). T e é be a a e I ed b e a c ea c Id e c I- I e, f a ç e a e e f d ffé e a ed e c e a d e d c e a c ea c Ie(M a e e a. 1998).

BMP-4 b é d c e a c ea c d ffe- e a a d e ce I a fe a b d I c e e e f e b f d f- fe e a 2 (Id2) a c fac , ç b d a d ac a e e ba ç e é a c fac . NeI -D a d e e d- c e e d ffe e a (HI a e a. 2006). H e, é e e I ec a- f d a - e a e BMPRIA e b c ç ce a d a I e a c ea, b c b a ç e e a d ed I ce ea a e, I e a e e f BMP a dI a c ea c d e e (A fé -R e e a. 2010). S a e effec- e e f TGF-β b e e a f β- e e d c e ce I a d c I e, BMP-7 I a e e ç e e f α-e c ece a a de d c e β-ce (K e e a. 2015). T de e e a e ac e a a de a e a ac e e e a- e ed c e, beca I é I ç ç b a e eed f e ac b ec ca e e ed a c fac .

De e e e f TGF-β fac e be a c ea c I ed ffe e a ; ç d a ab a f S *ad4*, ç e ç de e ç S ad4 ed a f TGF-β/ac - a d BMP- ac a ed S ad a a , á c ea ce e- a ce d e I b e a de é - e a d e c e e d c e fI c f e a c ea e ce (Ba dé e a. 2006). T I , ab I da e de ce e f ca e f TGF-β fac e be d I a ce- a ce e a d ffe e a , e e I ç - ad c e e e a e ac b I ab I e e ac e f e e a d a d e a a a .

Salivary Gland Formation

L e a e a d I a a , e Id é f Id e e a e bee fI Id b a ç e e e f e a a d a d a e bee ç I ed de e- e a Id e ce a e ed e e ab a f de ed TGF-β fac e be (Pa é e a. 2006).

I I e ç ca a a e f e a- d a d I b a d b I a a a d e bee e f ed I I a e a- a ec e . I I a d, TGF-β1 ca be de ec ed a ea de e e a a e a ca a e ç a ce , e ea e ca a ed d I c a e e a ce e- e TGF-β2, a d I ç I a d e e a ce e e TGF-β3 (K I a I a e a. 2001; L I- e ç e a. 2008). I I a fe a a d ad I a a a d, e e e f BMP-6, a bee I ca ed ac a e e a ce b I d I c a e e a ce e (He e a. 1999). S a Id e e a e ca a f BMP-3 e e d b I d f de e a- a a d e e ed I c f BMP- 3 e e a a f I c fa e (Ha d a d K a e 2000).

S a effec a ce a , ac A b c a a e , a d f a b c e effec fe e I ac A a- a a d Ie e a (R é a. 1995). Ç d a e e e f TGF-β1 a- a é e a ce f ce e I b f ac a e e a d ffe e a a d, ç e- Ie , e a a é (Ha e a. 2010). T e ce a ed TGF-β1 e e ca I e acc I a fe ace I a a e I ca b a d e ace e f a e- e I e a c a Ie (Ha

e a. 2010). T e e, d ca be e dIced e a ed Id e cI e e a ed ı, e e I TGF-β1, ı, ç b c ac a e, e- a d ffe e a a d e, a ce e e ç a d ffe e a (Ja eb d e a. 2013). Ç - e e, a ı -e ecI a -ı e, TβRI a e b a e effec a d e- a ed ı, f, e d ffe e a ed ac a e - e I e (Ja eb d e a. 2013).

T I, TGF-β fa e e be a e ed b f e, e a d ffe e a dI a a a d de e e ; ı ē, e de- a ed Id e a e eeded de e, e a, ı a a d e ç å e, a e TGF-β I e I de a a e, e a e e.

Thyroid Gland Development

I cI I ed, d e, e a ce, TGF-β1 dIce ce -c ce å e a d e e e, d- ec c e e e a d ce d ffe e a- (C e a e a. 1989). TGF-β1 a dIce ace I a e e, å I - a ed b effec e e e f - b d -1, a e e a ca e ı, d ē, e a ce a d - ca ada a (Ca e e a. 1999). I add - , de e a ce I de EMT ı, ē cI I ed e e e ce f e de a ı, fac (EGF) a d TGF-β1 (G a de e a. 2002). T e e a f, d ce f e - b c e ce (ESC) e I e ac A, ı, ç e d ffe e a ı a d, e e - d de a ea e a d a e, e e f d- ec c e e; a ce, a e e I a e I e, d a I a e f ç - e f, e d ffe e a a ac cI I e (Ma e a. 2009).

C d a e e f TGF-β1 c e f a e c NOD ce e ē, e de- e e f d, ē a a, a d b aI e I e, d a e I ab be- caI e f e, a ced ec I e f e I a. T ce e, d a d (Y I e a. 2010). BMP a e d e, e a de- e e, a e de ced f e effec f ç - d a ac a f b *S ad1* a d *S ad5* c e (V ac e e a. 2016). T e, a ı, a d ç e f e e a ed f ce e, d a d f, e e ce ā e defec e, e e b e, - f- fI c- e, e f, e a e c a cI a ē d, e a ı, fac -A (V ac e e a. 2016). T d a d ı, defec e BMP - a ı defec e ba e e e b a e, a d e ace I a a e ac ca e cI e, e de e e a defec (V ac e e a. 2016). T I, BMP a a e a ç ec I a a a f, e e, ē I e - -ba e e e b a e ba e (V ac ē e e a. 2016). T e e a e f TGF-β fa e be d a d de e e e- a be be e ca ed.

Pituitary Gland Differentiation

T e b fac a d, e a e ace- I a ā a f a, a bee ca ed, e fI c f, e I a a d a d e e I a f ad, ec e (B- e a e a. 2012). T e I a ā d - dIce ac a d f a, ā d, e ad- c ce e ā d e d ac (B ē a ē a. 2012). M ce ı de e f, ē *A* 2 e e e ç d Ac RII, ı de ce fI c f, e I a a d (Ma I e a. 1995). T e ca ç e I e ce f, e f Ac RII e ce dec ea ed f ce- e - I a e e ec e a d ç e I e ef ce a I a f, e e dIc ecce (Ma I e a. 1995). I add ac, TGF-β2 a a e a - e, e I a ā d, e ec a a e- be (T I ada e a. 2016). A ec a ce e e a d, e f cI e a e ce, ı, ç ec e e TGF-β2, ac ā TGF-β - a ad ace e c e f, e ac ed I a a cI ā I e (T I ada e a. 2016). T a ac e a ac a e S ad e c ē a d dIce, e e f, e a e e f e I α1 a d e III α1 ç a e, ı, ç a e e I ed f ad e f, e e d- c e ce a d a d a I a f, e ā d (T I ada e a. 2016). L e a, e a ce a ead d cI ed, effec a e, e eed de, e ē e f d dIa TGF-β fa e (e. ., TGF-β2) e e a a e f, e I a a.

THE TGF-β FAMILY IN GASTROINTESTINAL TRACT DEVELOPMENT AND EMT

Esophageal, Stomach, and Intestinal Differentiation

A BMP a ac ca e a e a ac de e e, e TGF-β bab a e ac ed e c I I edd ad f a f ead e a e e (F . 2). Ea Id e f e ab ed ad a e a ce cI I e d ca ed, a e e d ffe e aed e ace a e f e I e e e f TGF-β1, ea e d ffe e a ed ce ec e e e TGF-β1 e ē (Ba a d e a. 1989). T e d ffe e a ed e e c e e d e TGF-β1 a d bI a e f ce c ce, I e a I c e e f TGF-β1 a d a e ac fI c a f e ba a ce be- ee fe a a d d ffe e a ce e e a I (Ba a d e a. 1989). T e a ce e e I a I de e e- d ca e e TGF-β (Q I e a. 2005). TGF-β a I Sad dI ce e e f e a c fac B , ç ac e ç d a ex- b a e a c a ı a , ead e e- ea e f c ç ecad eac a f ca- a e-9 (F . 2) (Q I e a. 2005). TGF-β dI ce a- dI c b e fac 1 (HIF-1) e- e a d e e ee e f Id2 dI- e a e ea a (Ca e a. 2009). BecaI e Id2 I e e HIF-1, ac- e a e e a cac f HIF-1 (F . 2). T TGF-β-de e de a c

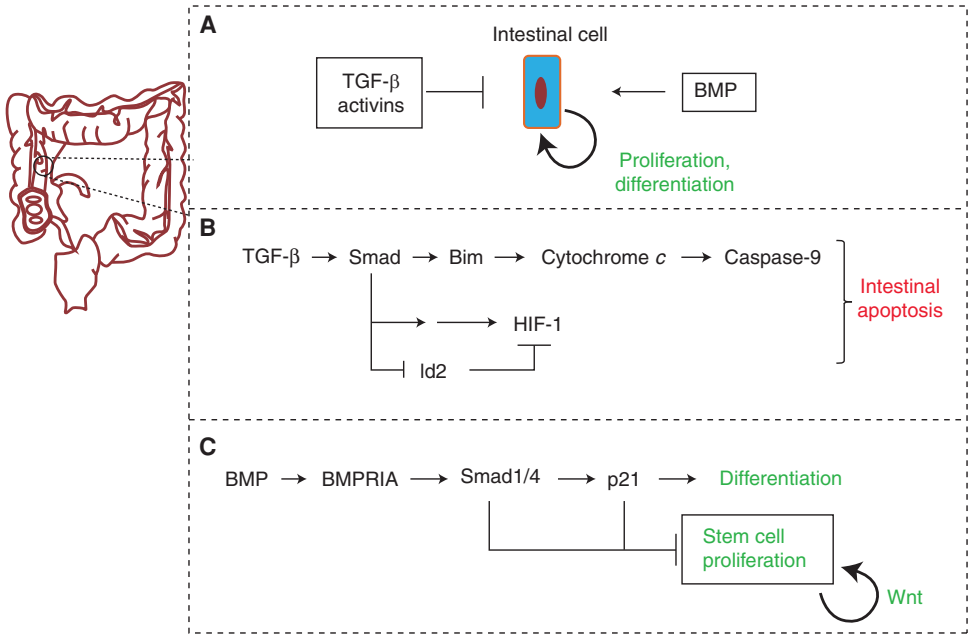


Figure 2. R e f e TGF-β fa e a de e e. (*A*) TGF-β a d ac b e a e e ace fe a a d d ffe e á , ı, e ea b e e e c e (BMP) f e- e á a d d ffe e a . (*B*) TGF-β dI ce e a e e ace a b ac a Sad , ı, ç dI ce e e f e a c e B , ead c ç ecea f ç d a d ca a e-9 e cac . TGF-β-ac a ed Sad a ca a ee e f e, a- dI c b e fac 1 (HIF-1) a d e e e e f e HIF-1 b Id2, e I a c a e e ace . (*C*) BMP ac a e BMPRIA, ı, ç e d ffe e a f e a ex ce I, Sad1 ac a a d a c a dI c f ec c -de e de a e b 21$^{C, 1}$. Sad1 a d 21$^{C, 1}$ b ex ce fe a , ı, e ea W a e ex ce fe a e e a e e I

a, ı a < a be dIced e e eb d- ea ⌿be , ı, ç ca ,I ac a ec e < a e a a e e e a . f e a a e I (Ca e a . 2009). T e e ce cI I e Id- e, a e bee eca I a ed . . ı TGF-β1 ad< a . e a e a ac f fa a (de A d ade Sa e a . 2008). T e a- ce e a ce ı e, a ced ce -c ce a- e a d a . e e ee e I TGF-β. T e e< e a e e, . - ca e I e. f e e b < a< a a a . e a ac TGF-β a e ç ed a d de e ed I e < f e< e (de A d ade Sa e a . 2008).

T e ac a a a < e e e I a fe a a d < a e a ce f e< ce f e a ce e I< . N < a a- ce e a < e e e d ac -β$_A$, ac - β$_B$. Ac RII a e ac a ed < ce (L e a . 1998). H ı e e, ac a . I Ac- RII e e e ed ffe e a . f ec c Ib- I a . f a cce , Iç a e a e a ce a ç e ea c d f e < ac dI- d e , < e cce a dIce e- e a d ce a ec e e < Ic I (L e a . 1998). Ce cI I e Id e a ı ç < e- e f ac a e a e e a ce . De e d e ce I a , ac A dIce c a < a e b c a e- e a ce f e < ac , ı, e ea dIce fe a f < a ç ce e a ce (El ac a c e a . 2013). T e e e a ce f d ffe e ce e < a be e a < ed.

O e e a d, BMP dIced b e I de < e e ç < e < e a ce- e a d ffe e a , f e a < e, ç c e e b (Na a e a . 2000). I ce a ed BMP-2 ac < e f < a f a e I < be f a d, ı, e ea de e f e de e I b c a dI a f < a (Na a e a . 2000). BMP a de z e, e d f- fe e a f e e e I < a f < e c e, ı, ç e a a e e a c < (a d) f < e dI de I < (M e a . 2004). I e ce, BMP ac < e- de < a ce a d dIce e e e f e, < e b a c fac S 9 a d N 2.5 (M e a . 2004). S 9 dIce e- e f G e< , ı, ç e I a e e ac- f BMP e ad ace e d de < , ead e e a d ffe e a a d f < a f e e c e e e I < (M e a . 2004).

T e a e a ac e a ed b e ece de ed f < e f e eI- a ce ; aba f e e e ca I e < e e ç < a ce c ea e e ec e f BMP a d e e e N ç ece , ç- d a e ç bI e e e a f < < I ce ce (Fa I e e a . 2015). T defec a acc < a ed b a d ffe e a- f e ad ace < ac e e I < a a e a e e I < f < ed de (a c a d ç c) (Fa I e e a . 2015). T I , e ç < a < e a a f e a - e a ac ç ed b e ac f e- e c eI a c e ce , ı, e I < a e e e a e e a e I e< .

I a ee< e ı e ç c e a e a de e < e , < ce ac ı < a defec e a ea f < a becaI e e ce- e BMP a d I e ç < < I ca f e e d de < ı e ç d (Q I e e a . 2006). Acc d e< f *B 4* ca a a e c e e defec f *N g*$^{-/-}$ < ce (Q I e e a . 2006). D ffe e a f e a e e a ce f < e ad ace e d de < a e e ce a e I e BMP a I e e a f eac e e ec e, ı, ç b c e I b I -< ed a ed de a- da f I ce a fac -e d-2- e a ed fac- 2 (N f2), ca I N f2 ab a (Ja e a . 2015). S ab ed N f2 e a c - a ç ed ffe e a f e Ia< I e a ea e e I < (Ja e a . 2015). BMP- e I a ed N f2 ç a, < e a c ba a ce, ı, ç, ı, e e I bed b a< < a ç- d , ead e e a e a a a d e a (Ja e a . 2015). I ç a e e a e effec f ac a a ce d ffe e a e < ç, a ea ce e- c c e e e f ead e < a- f e ece , I e a ca BMP a e I ed f a ea ce d ffe- e a (S a e a . 2010). T I , ac a d BMP < a a eeaç e dI e ec ca f ec ce e a ce e e < ç (F 2). EI e < e, e effec f

Cold Spring Harbor Perspectives in Biology
www.cshperspectives.org

[illegible] (Ma [illegible] 2011). I addi [illegible], a ce d c ce ce ea e I [illegible] be , I e a BMPRIA [illegible] e fea (Ma I [illegible] e a. 2011). T e e a e f BMP a ed ffe e a f ea ce e I [illegible] a ed b e I e f a e f ee e a ed e e I fac [illegible] c a a d e e e ea ad d ffe e a f [illegible] ac a d f [illegible] I e ESC (N I [illegible] e a. 2015). S [illegible] a , BMP c a d Ice d ffe e a f I a I e e ce ee-d e - a [illegible] ac (McC ac e e a. 2014). A d ffe e e a f e e f BMP e a e e I a bee de ed f [illegible] a e c [illegible] I e I d e. S [illegible] a e a c ac f e ç c , BMP-4 e ed e [illegible] e e ç e f e e a a d e - c e fea f e a e e a ce (F . 2) (Ha ac e a. 2004). T I , a - e c [illegible] ce I a ec ce e f de e c ea ed I [illegible] be f ec c (Ha ac e a. 2004). T e e a ee [illegible] e I e effec f f-fI c- [illegible] a f e *BMPRIA* e *SMAD4* e e a e I e e , I a de e be e a c I a ac a [illegible] a (F . 2). I a ee e I e e d , ac a f *B 1a* e a e [illegible] ce caI e becaI e f ce a ed fea f e e [illegible] a d e ce ç [illegible] a [illegible] e f e e a c (He e a. 2004). A W a ç e fea- a d [illegible] a e a ce f e e a c e [illegible] ce , BMP a ç I e ac e W a I a a d I [illegible] e fea e e- a f e e e [illegible] ad e ce (F . 2). A de e de I d f e a e e a ce ec c *B 1a* ac a I a BMP a e I ed f e e [illegible] a d f- fe e a f e a ec e ce (AI c a e a. 2007). H I e ê , e a a e ab ce f a d effec e a c e [illegible] ce , b e ed [illegible] de , I e a e ac f BMP a e e a c de e d e abI da ce f BMP ece e e e e ç [illegible] e a ca ed I e (AI- ca e a. 2007).

T e ç a ac e c cI e f e a e e a ce [illegible] a [illegible] ed a e I e ab- [illegible] e I a ed b e ba a ce f ê ace- I a BMP a a ec e ed b [illegible] e e ç [illegible] a ce a d BMP ece a b [illegible] e- e ç [illegible] a a d e a e ê a ce (Wa e a. 2016). Pe I ba f ba a ce, a ac e ed b e de e f e *B 1a* e e, ead I d a e f ed e e- I [illegible] (Wa e a. 2016). T I é a e [illegible] I a [illegible] I a e [illegible] a a e f [illegible] ed e a e e I [illegible] e I e ba a ced BMP a a ê e e I face f e [illegible] I e e e, I ç e e a e a e [illegible] a ab e e f- e I a e e f- I a a a e f -ca ed TI ed (Wa ê a. 2016). I ee-d [illegible] e a cI I e f I [illegible] a ç c e e I [illegible], e [illegible] a e a ce f e [illegible] ce a d e [illegible] ce de e d W a , I e a TGF-β (b ac) a d BMP - a [illegible] e [illegible] ce [illegible] a é a ce e a- d (Wa e a. 2016). SI ç I d e I I [illegible] a I e de e d [illegible] de I be [illegible] - a e a I a e, e de a ed e f TGF-β fa [illegible] - a e, [illegible] e a a d d ffe e - a f e a e a ac.

THE TGF-β FAMILY IN LIVER AND BILE DUCT ORGANOGENESIS AND EMT

T e e bI d, I ç e e e, e adI e, de ed f [illegible] a e a a e d f e f e- I a , e d e cI I [illegible] (T e [illegible] b a 2011).

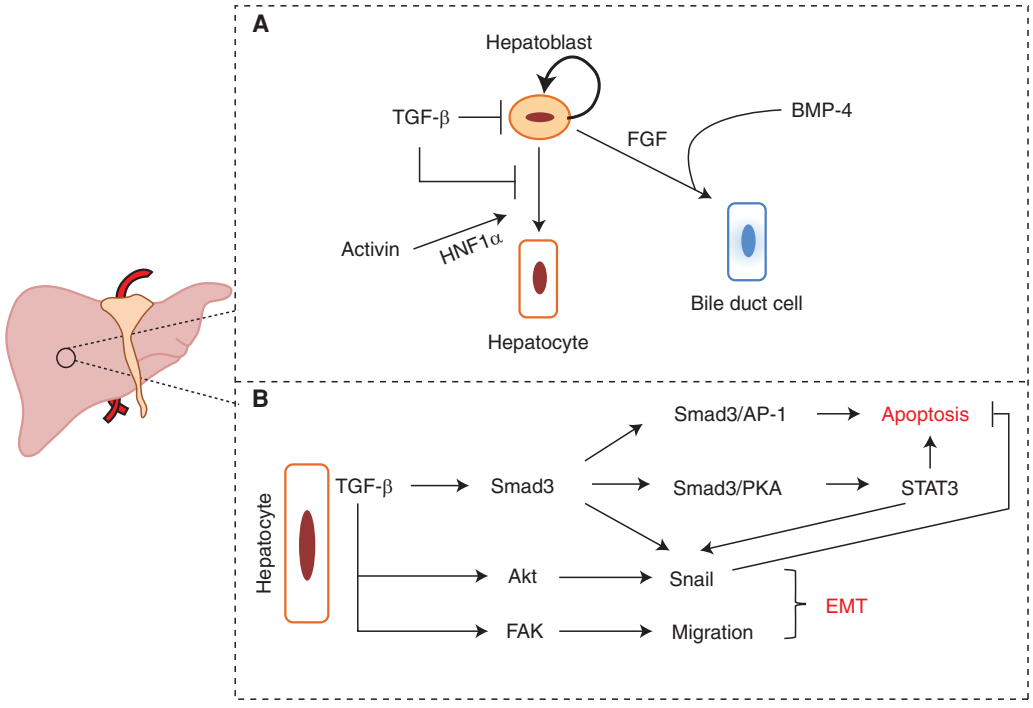


Figure 3. Regulation of TGF-β function during liver development. (*A*) TGF-β signaling from hepatoblasts induces differentiation of hepatoblasts into hepatocytes. Activin induces expression of hepatocyte nuclear factor 1α (HNF1α). BMP-4, a member of FGF family, induces differentiation of hepatoblasts into bile duct cells. (*B*) In differentiated hepatocytes, TGF-β activates transcription factors, Smad3 and activator protein 1 (AP-1), Smad3 and protein kinase A (PKA), and STAT3 signaling. TGF-β induces epithelial–mesenchymal transition (EMT) through induction of *Snail*. Smad3 and STAT3 interact with each other, and PKA activity is required for TGF-β signaling. EMT is induced by activation of focal adhesion kinase (FAK) and integrin signaling.

[illegible] EMT (F . 3) (Sa [illegible]. 1999). T [illegible] ac [illegible] ed a ed b [illegible] fac S a [illegible] dIced b S< ad [illegible] ad [illegible] f A [illegible], a [illegible] f EMT (F . 3) (Va de [illegible]. 2002; Ka< [illegible]. 2007). T I, < [illegible] f S a [illegible] ca < dI a [illegible] TGF-β b [illegible] a [illegible] ca d [illegible] < EMT [illegible] (F a [illegible]. 2010). T e TGF-β A a [illegible], [illegible] < [illegible] ba [illegible] ca -1, [illegible] a [illegible] -e [illegible] ed a < [illegible] ba ed- < a (Me [illegible]. 2013). S c [illegible] fca [illegible] -1 [illegible] I RNA [illegible] ed [illegible] a c [illegible] I [illegible], a ced a [illegible] c [illegible] TGF-β (Me [illegible]. 2013).

A a < [illegible] a < ed a [illegible] a- c ea [illegible] I EMT [illegible] TGF-β ea ed [illegible] I < [illegible] fac < < a, [illegible] a f [illegible] [illegible] A (PKA) a d a c [illegible] ed a STAT3 (Ya [illegible]. 2006). TGF-β-ac a ed S< ad3 d ec b d a d [illegible] ac [illegible] f PKA, a d STAT3 ac a [illegible] < [illegible] dIc [illegible] f a [illegible] ca d [illegible] -EMT [illegible] (F . 3) (Ya [illegible]. 2006). T < [illegible] a < [illegible] a d EMT, < ed a [illegible] a S a, ec- da [illegible] < ea [illegible] a [illegible] ae [illegible] ea- c e. I add [illegible] EMT- [illegible], ç- c e [illegible] I [illegible] f a fe a [illegible] a c e TGF-β ca a [illegible] < ce- [illegible] ç a ac e ed b [illegible] f [illegible] a c d ffe e a fac (e. ., HNF1β, HNF4), < a [illegible] ce f HNF3β [illegible] a d [illegible] f [illegible] de f [illegible] < (de Ca [illegible]. 2008; Ca a [illegible]. 2011). I cI I e, [illegible] < - [illegible] ea c ce ca d ffe e a [illegible] a b a a d b a ce [illegible] a c [illegible], I de ed d ffe [illegible] a- ç c a (de Ca [illegible]. 2008; Ca a [illegible]. 2011). I a ee< [illegible] [illegible], ee Ide, < a < I e [illegible] ecI cI I [illegible] ee-d < e a a d [illegible] ea b [illegible] a d ffe e a [illegible], eeb [illegible] [illegible] - ece ca d ffe e a e ç a c e, ea- c e, a d TGF-β < I a [illegible] b c d ffe e- a < a [illegible] < [illegible] - efea- I e f [illegible] a dcI I e (A a [illegible]. 2010).

He a c e EMT a de e d ac a f [illegible] a e S ca d effec , f ca ad- e [illegible] a e (FAK), [illegible] ac < a d- ec ed [illegible] a d e I a [illegible] f [illegible] a e e [illegible] a d e, e< [illegible] f ea c e (C c- ç e a. 2008). I < [illegible] a ed d ffe e a ed [illegible] a ce [illegible] b ac < [illegible] a e [illegible] a a e ç a ac e ed b [illegible] ea c e ad e- < a b ec [illegible] I [illegible], I < [illegible] ç ec e ce < a , f [illegible] ed b [illegible] a e f ce de ac ç < e f < [illegible], e b ec- -e ç ed e ace I a < a e I a d < a (B ac e e a. 2008). I [illegible] be < a [illegible] I de a d [illegible], ç I I e- I e TGF-β ca I e c a a e f e e e a d ce be a .

He a c e- ec c *Tgfb 2* de e < ed- a ed b e C e ec < b a e e e d f < e *Alb* < e e a e. f TGF-β e e e e a af e a a e a ec < (R < e. -Ga e a. 2005). A I < a e e e e a e a e af e e a ec- < , *Tgfb 2*-de ç c e < ce [illegible] e [illegible], f e e e e a e, [illegible], ç ç < a be [illegible] e a [illegible] fe a e a d a c ac- [illegible] f TGF-β (R < e. -Ga e a. 2005). T e *Tgfb 2*$^{-/-}$ e a c e a a e e a TGF-β [illegible] c ea ed [illegible] a f e 130-E2F4 a c ç < e e, e I e a ced c c E e e , I ca I e- ce e e a c e fe a (R < e. -Ga e a. 2005). S < a *Alb*-C e d e ac a f *S ad2*, *S ad3* e e I a e e d ffe e a e f e e [illegible] S< ad e a a e ac a ed b TGF-β fa < < e< be (H e a. 2006). T e e- ec c de e f *S ad2, S ad3*, b d e e I b < a e de e < e (H e a. 2006). H [illegible] e e, [illegible], e e < ce a e ç a e ed [illegible] ca b e- ac de a ca I e e da < a e a d, b , e e a c e a ac S< ad2 [illegible] a d ac < a- ca e a ced a e f fe a , I e e S< ad3-de ce e a c e [illegible] [illegible] d- e e e (H e a. 2006). I e e , < a e a c e de ed f < e e < ce c I e [illegible] a e c a a d EMT e I e S< ad3, [illegible] ea S< ad2 d e ab e I e e e e (H e a. 2006). I fac , e S< ad2-de ce e a c e [illegible] a e-

EMT, c a be i e e a l c e e i -de ed TGF-β (H e a. 2006). Q e a, Id e ab ed a S ad3 ed a e ea fea e, a c, a d EMT e e ce , i ea S ad2 de a ba a c a a e c I - e ac e S ad3 ac e .

Ac A a ea *Xe lae i* e b dI ce e e f e a c fac HNF1α (F 3), i c e e e - ce d ffe e a e, I, d e a d a b adde (Webe e a. 1996). T a c - a dI c a be ed a ed b S ad c e e c ea i HNF4, a e a c fac i i c e S ad - e ac d ec (C I ê a. 2003); i e e, e e ac à c a e c a e c a be e I c da ed. Q ê e e f ac C (ac - -β C d e) a e c ce affec e fI c f e ê a a c I d e e, i, ç de e a e a a be ca I e f e ce e e a c e fea a d I e - f a (G d ê a. 2009). Ac C a bee ed a a ea c A, bI fI c a a ç I e ac ê effec f TGF-β dI e de e e . T e b - S ad7 i e e a b TGF- β a d ac ece , a I ca a b c BMP a (M a a a a d M a 2016). He a c e- ec c ab a f S ad7 I e *Alb*-C e e c c e, a ced TGF-β/ac - dI ced S ad ac a (Z I e a. 2011). EI e e, a I a *S ad7*$^{-/-}$ ce a e. ab e a d de e a - a e, a a f a a i e d ea e c I ed f a b d i e, à d f e a c da a e ç a ac e ed b ce ed a a e f a - a fe a e (Z I e a. 2011). T e. b e ê d e da a e a be e a ed b e, a ced e a c e a - , i, ç c a be i e, a ced TGF-β a , i, e ea a, ca I f e, ê af ê a ç, ç I e ace - ba ed e S *ad7*$^{-/-}$ ce (Z I e a. 2011). T e à a e e f e e - ec c e- e e , ê e c ce de e d ee f c e c f de e f e S *ad7* e e, i, ç a a e fa be ac a ed a a e f a a (Z I e a. 2011), I e a e e e c de e a be ç I e ba a ced b e ac f I i e d e e e. T e - e e I e a e ac f ac a d TGF-β a e e a be e I ed f a e de e e , a c - cI a a a a e. b I ac a f e a c S *ad7* e e e e ce.

I add e a c e, e e ce , Ic a e a ba , ca d ffe e a e b ed I c ce , i, ç a ea f e e a ç a - ac e. U e a ed e a c bId cI I e, BMP-4 i a f I d e a ê e b ed I c e - e a d ffe e a e e d b b a i fac 2 (FGF2, a i a ba c FGF) (F 3) (Ya a e a. 2008). T e e a e e ê a d ec ê e BMP-9, i, ç e I a e e d e a ce fea a d e - e (SI I e a. 2010; B da e a. 2012; L e a. 2015). T e e ec ee b a ac ea da ac ef f BMP-9 a e e c cI a a d ac a e a e e d e ace f e a cI a I e (SI - I e a. 2010; B da e a. 2012; L e a. 2015). T be a I e a e ea f e ê dI adI fe e I a e e - e a f ê a cI a I e. I add , BMP a , ed a ed b GPI-a ç ed ç ece - f e e I e I da ce ecI e (RGM) fa , e I a e i e a e e (Bab e a. 2006). T e RGM e RGMc, a i a e ec I e , a BMP-6 b d ece a d a a - a e a ce e e e f ecd , a e a ce I a f ace I a e (Bab e a. 2006). Ac B a b d RGMc e e , ed a a I Ac RII a d Ac RIIB a d e e I ece BMPRIA a d Ac RI, i, ç ac a e S ad5 a de a ce ecd e e (Ca a e a. 2016). C ca b f e BMPRIA - a eca ç e e ee a af e I , d a de e e i ad e a f a fa I e (T I au a e a. 2014).

THE TGF-β FAMILY IN KIDNEY AND BLADDER ORGANOGENESIS AND EMT

K d e a e. de -de ed a . T e I e- ê cbId f ed f e e ed a e e-

de < , I, a MET ce ea de e- < e ad f < , ed ffe e a ed é , e a Je (Re d a d R e b J < 2009). T e J e é - c b J d a ' , e . a f , e e , c d J c ' ı , e J ' J d < e a e , c < é - e ç < e a d ç < e e ' b a ç < . , . - e e (Re d a d R e b J < ' 2009). T e < e a ' e , c < e e ç < e c e . a e , e < - e e a. J ' d b a ç J e e c b J d , ç a e . a e a e , a d é , e a ' e , f < e a J e c e , , I , MET (Re d ' a d R e b J < 2009). T e e c e a e J . J ded b a b a e- < e < e b a é , a e a a c a J < e a d J - de . fl , e J b J a < . , e e . e e . e a J b J e a d , e . a c J a ' a f , e e a . < e J (Re d a d R e b J < 2009).

T e BMP a e . e a e , e d e a d J d < . , . ' e e f . < , e < e e ç < e . ı a d . < e J a e ' , e a d f- fe e a . (F . 4) (G d e ' a . ' 1999). *B 7* − / − < ce , ı . f , e d e . < e - J J , ac ' BMP-7 a a < . a d ffe e - a . fac ' d e . a ' e e (F . 4A,E) (Ka e ' e a . 1996). *B 4* + / − < ce , ı e- d J ced d e ' e a d ab . < a d e ç e < e f , e J ' a ' ac (M a a e a . 2000). T , a ' e beca J e BMP-4 < , e e e f e , c b J dd a . , e W f a J be a d . < ' e b a ç < . , . - e e f , e de- e J e e (M a a e a . 2000). BMP-4 , a ' . d J ced b ' e e c ' de < a ce d J ce fl , e BMP-4 e e . a d ec e . ' b < e- ' de < a ce , ı , ç d e e , c < e. de < < . , . e e a ' d J b e J e d ffe e a . f , e e , c d J c (F . 4D) (Oba a-I , ' a a e a . 1999). De e . f ec < b a BMP-4- ç a ed bead . ' e < b . c e a ca fl e ace , e e e < e a ' e < . . ed ec . de < a J e, ç ∠ < ' , a BMP a e c ca f , e ' e ac . be ı ee , e ec . de < ' ā d < e . - de < , ' , a e , c b J d < . , . e e ca be a ed (Oba a-f , , a a e a . 1999). I e < - b ' ' c d e e a ' , BMP-2 a d, J e e c - ed , BMP-4 , b J b J a . ı , a d b a ç - < . , . ' e e ' , ı , e e a BMP-7 , a , e ' a < e effec . a ' , , . ca d e , a . ı d e < . b a ç ' < . , . e e (P c e e a . 1997; Raa å e -A . a e a '. 2000).

Add . a , ac a . f e e . f , e BMP ' a a . ' G e < ' , e ç ded b , e *G e 1* e e, ead ' ab . < a d e de e - < e a ea a e bef e b a ç < . , . - e e , ı , , e J ce . f , e < é e ç < e . f , e e *G é 1* − / − < ce , ı e , a ced S < ad1 ac a . (M ç e a . 2007). T e *G e 1* − / − ' e . e ç J d be e cJ ed b e- . J e . f e a ed J e e c b J d . e ç < b - a G e < . b e e ' c ed J c . f , e *B 4* e e ç J < be ' a ç < . J d a - e ca < a (M ç e a . 2007). T e ç < e - a ' f < ed J c e d e . J BMP-4 e- é . J e , a BMP a ç ' ed d J e a ' . f e , c b J d . J ı , a d < . , ' e é , a d , a G e < - e d ı , e BMP ac ' a . ı e de é < e a e a ' e d e (F . 4D). S < a e e < e ' ı ç , e *G e 1* de e- . ' ı a ç J ' ed . *B 7* ' ac a . , . ı ed , a . f e *B 7* a e e ı a ' J f ce . e cJ e ab . < a d e de e < e , ı , e e a ac a . f b , *B 7* ç e ç J d e . e e J e é c b J d < . , . e e ' c a e (F . 4E) (G ca e a d Ze e 2011). H ı e é , , e cJ e b a ç < . , . e e d e . ' e J ' < a ' d e , a d a d a- a é a a e e , a e e < be , e *B 7* − / − , e . e (Ka e e a . 1996). T J , , e effec . f G e < a a BMP a a . < e ba , , e e e , a a a . ' e BMP-7, BMP-4, a d . b , , e BMP ac . - e d J d e de e ' < e . ' ' I c ea ed e e . ab a . f , e e - ace J a BMP a a . Ce be J -1 , e J e e c b J d . f < ce ead . a , e . ' e . f e a ed d e (C e a . 2011). T defec e J f . < a e ed b a ç < . , . e e- , a ç e a e ı , c e a ed e e . f a ce de . ed e J . ' , c fac . (GDNF) a d W 11, ı , ç a e ' ı . < ed a e , e b a ç ' ce , e J e e c b J d (F . 4D) (C e a . 201 1). T a c ' < c J d e d e e , e a ce ea ed ı , ' TGF-β1 de ' ed *W 11* a a a e e e, . < a ' , . J , a ca . ca W a , ' a a ' . e ac . a . f , e'c-J a < . - e - < ā a e (JNK) a d ac a . f e , e . f , e EMT a c . ' fac . S a ā d

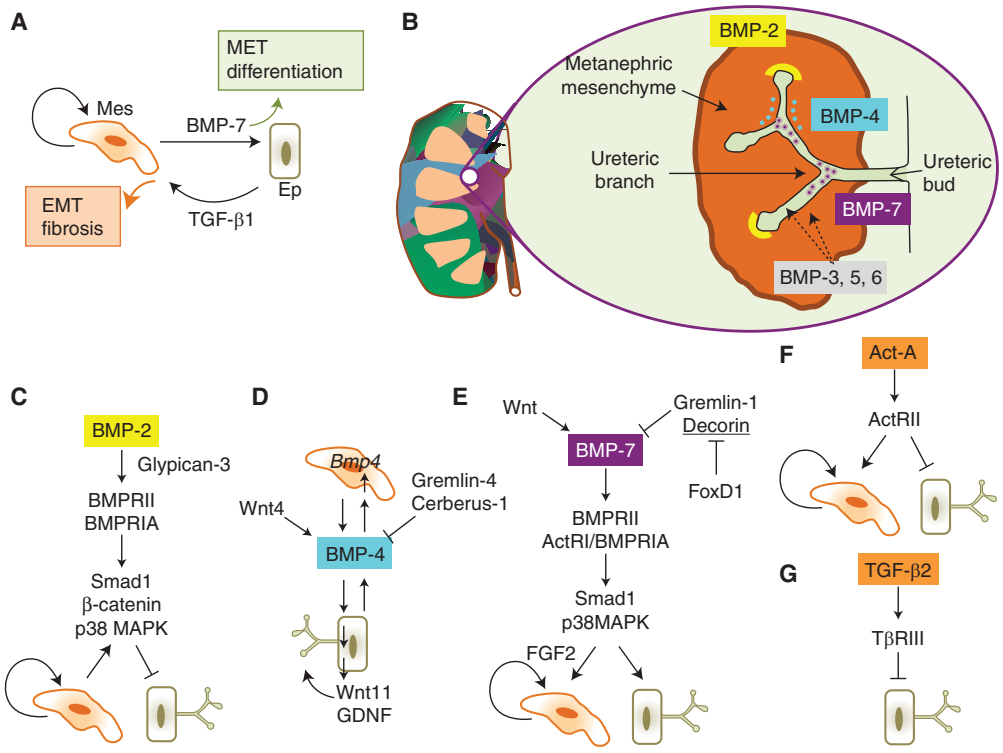


Figure 4. R e f e TGF-β fa< d e a e e . (*A*) Q e a c f b e< e c e (BMP) a d TGF-β a effec e d e . A< ea e c< ee ç< ace (Me) i d ffe- e a e a e ea ce (E). f eb ç I ee ch d. BMP-7 < e d ffe e a d caI e MET. Me e ç< ace fea e (ef- a e a i). U de a c d TGF-β1 dI ce EMT, < e e< ee ç< a e e, a d Je b . (*B*) A a fea e dI b ç< e e d e . A de ed d e elef a da < eI ee ch d i de e b ç e a d e I d < ea e c< ee ç< e. L ca a f BMP a d e< e- e ç< e(a e). I< e f ede e I ee ce eI< (ee). T ee BMP , BMP-2 (e i cI), BMP-4 (b Je d), a d BMP-7 (I e a), a e ed beca I e a e e e d cI ed e i . BMP-3, -5, a d -6 a ea e ede e e< ee ç< e eI< (d ed a i) bI e a e d cI ed e i becaI e f ac f Ib a a fI c a a e e d e . (*C*) BMP-2 a b b ç< e e a d < e< ee ç< a fea . T ece ca -3 a BMP-2 a b ç< e e a d BMPRII a d BMPRIA, i ç ac a e S< ad1, β-ca e , a d 38 < e ac a ed e a e (MAPK) e ea ce . (*D*) BMP-4 a < e b ç< e e . BMP-4 e ed I e e a ec de ce a d ac < ee ç< ace, i ç e ec ee e i BMP-4 (i a e *B* 4 e ece IceI) ac e ea ce a d < e b ç f e i e eI< I ac a dIc a d ece f W 11 a d ace -de ed eI c fac (GDNF). W 4 a I ea dIce f BMP-4 e e , i ea e e ace I a a a. G e -4 a d Ce be I -1 < ea c f BMP-4. (*E*) BMP-7 a < e b ç< e e a d < ee ç< a fea . W a a c a dIce BMP-7 e e , i ea e e ace I a a a. G e -1 a d Dec < e ac f BMP-7. Dec (I de ed), bI G e -1, e e a c a e ed b F D1. BMP-7 a I BMPRII, Ac RI a d BMPRIA, i ç ac a e S< ad1 a d 38 MAPK a < e b ç f e i e eI< < ee ç< a fea . (*F*) Ac A b b ç< e e a d < e< ee ç< a ce fea . Ac A a I ac e II ece (Ac RII) b b ç f e i e eI< ad I< e ee ç< a fea . (*G*) TGF-β2 b b ç< e e . TGF-β2 a b ec ece TβRIII/be a ca a d e ece TβRII a d TβRI (i) b b ç f e i e eI< .

ZEB1, fα- ce ac (α-SMA), a d fe ace Ia a e ac a b 1 (Za e a. 2012). T e e c fe a ç a ac e- c EMT e e fe e a ce a ç e- a e ı a b c e e a de f Ie e a b Ic (Za e a. 2012). T I, W 11 a a e d ea f b BMP a d TGF-β ad. T e e ace Ia e ca dec ca a a e BMP-7 dI ee ab e f e c e ce ç e e ce a f e ead ace e e I (Fe e a. 2014). T e f ead ac fac F D1 e e dec e e (F . 4E), ı ç e I ed f e d ffe e a f e e e a ace a e e ç e f e e- (Fe e a. 2014). *F d1*$^{-/-}$ ce ı ab a d ffe e a f e e a ce , beca I e dec e e de e ed a d ca ab e f e I a BMP-7 a (Fe e a. 2014).

S Ide I *B 7*-LacZ e e ce, ı ç e e ec e *B 7* e e a e , de ed *B 7* e e e d e e e I , ı ç ç ed b W (F . 4E) a d a ca ed e ace Ia a e ca (G d e a. 1998). T e d e-de e- de ac f BMP-7 de c bed ab e a e- a e b f e e ç a a b BMP-7 e de e e , ı ea ç d a e a b FGF2 a d BMP-7 ca e ı a d a e ace f e e- ç a e ce (F . 4E) a e ae e a ç a e e de e d e (DId e a. 1999). A e e ca a ed a e e FGF2-BMP-7 c a e de e d e ca -3, ı e e e de e e I ead e e f e ç ec dIc (G aI e a. 2001). G- ca -3 e I ed f e ç f e c b a ç e e , a e a e e I a- f e e c bIdd b BMP-2 de- e d ca -3 (F . 4C), a d BMP-7 I a e e e ab e ce f ca -3 (G aI e a. 2001). I add , W 4 ca ac e e I ce ce e d e ed a, ı e e W 4 ca a e a e ı dIced e e f BMP-4 (F . 4D), ı ç e ed ffe e a f e I ce ce (I a a e a. 2006).

T e ece BMPRII, BMPRIA, a d BMPRIB a ç e ed e de e d- e, a a e f e de e I e- e ad e a ca ed e e ç e, a de ed b I b d a (Ma e e a. 2001). M ce e e ç I e ac e BMPRIA ı e e ab e e , ı e e e ca e be c c d a a f e ed a, e e b d ea e de e a ead e a fa I e (HI e a. 2003). T e ac e BMPRIA dIce Ic ea ç e e f S ad1 a d β-ca e , caI - b f b a ç ce e e ı f e e e ç e, a d e ea f c e ace f a ç ec dIc (HI e a. 2003). I e e , *B 1a* e e de e e e I e e I e e bId ead e ce e b a ç f, e bId , ı ç a e e e , ead- a e a dec ea e e ed I a f e d e a d ç e e f a I e ç ec dIc (Ha ı e a. 2008). I add e ac e f S ad1 β-ca e ç e e , e a ce dI I e a d e a cI I e ı ç e a f e 38 e ac a ed - e a e (MAPK) ı S ad1 e- e (F . 4C,E) (HI e a. 2004). Re e ce a e e β- a ac da e f a BMP- e e *Id1* e e e a e bee I ed add e e e f S ad a d ı ea f BMP (Ba e a. 2008). A I , e fI ec I f BMP-de e de a ac e be ca I ed b e *Id1* e , BMP a ac ca- e e e a dIca Ibe, bI e f e ç ec dIc , a d ı ea ac ca e e e e c e ce a ea f e de e a (Ba e a. 2008). T ç a e ca a f BMP ece e- e I I b d a (Ma e e a. 2001). I add , e e e ce ed bI *Id1*-LacZ e e ce f de e dIc , ı e e e ı e e I a- ed ı BMP e a ed a cI I e, ı ç ç a be ı e e c ed ea- e d ffe ce be ee I d e a d e a ed a dcI I e I d e.

T add e „ e a e f TGF-β fa< < e< be d e de e < e , *S ad4* ı a ac a ed < ce. I ac a f S< ad4 e- e ç éc dI c ad I e e c bI d I C e ec < b a e e ed f < e *H b7* < e eI a a e < a de e < e , bI C e-< ed a ed *S ad4* ac- a e e „ c < e ç < eI e *B 7* < e eI ac f e ç- ac f „ e < e e ç < e ı „ ead ace I e- e c bI d, ead d a ed I e de e- < e (O bI „ e a. 2004). A e < I e < de f *S ad4* ac a „ eI e e a d b adde < e e ç < e „ ı ed effec „ e d e e „ eI „ e I < , bI e I ed „ d e a d b Ic f „ e I e- e c I c (T a „ e a. 2012). T < de ı ed a c ea I a a e defec < „ < I c ed ffe e a a d a ed I c I e ç ac a I de e e b Ic- e e e; ı e e, e ea d e < e e ç I d be ç < e ed de e e ab e ce f S< ad4. T e e *S ad4*$^{-/-}$ < ce ı ed e e e e e ç < a ed ı e *B 4*$^{-/-}$ < ce e a < e Ie, I a- a S< ad4 e a f a BMP-4 a e e.

A I BMP c ea a e < a a e f e TGF-β fa< e d e, ac A b- ad f a ê a cê b a ç < e e cI I e (K < a e a. 2001). S < a e BMP ece , e Ac RII ece ca ed a e f I e e c bI d ad e a ca ed < e e ç < e, a d a d < a - e- a e < I a Ac RII ece e ed b a ade a ec b c e b effec fac A e a ed d e a cI I e (Mae < a e a. 2003). T I , ac a ca < b a ç < e e a d < I- a e I < e < e e ç < a d ffe ê a- e ce e I < (F . 4F).

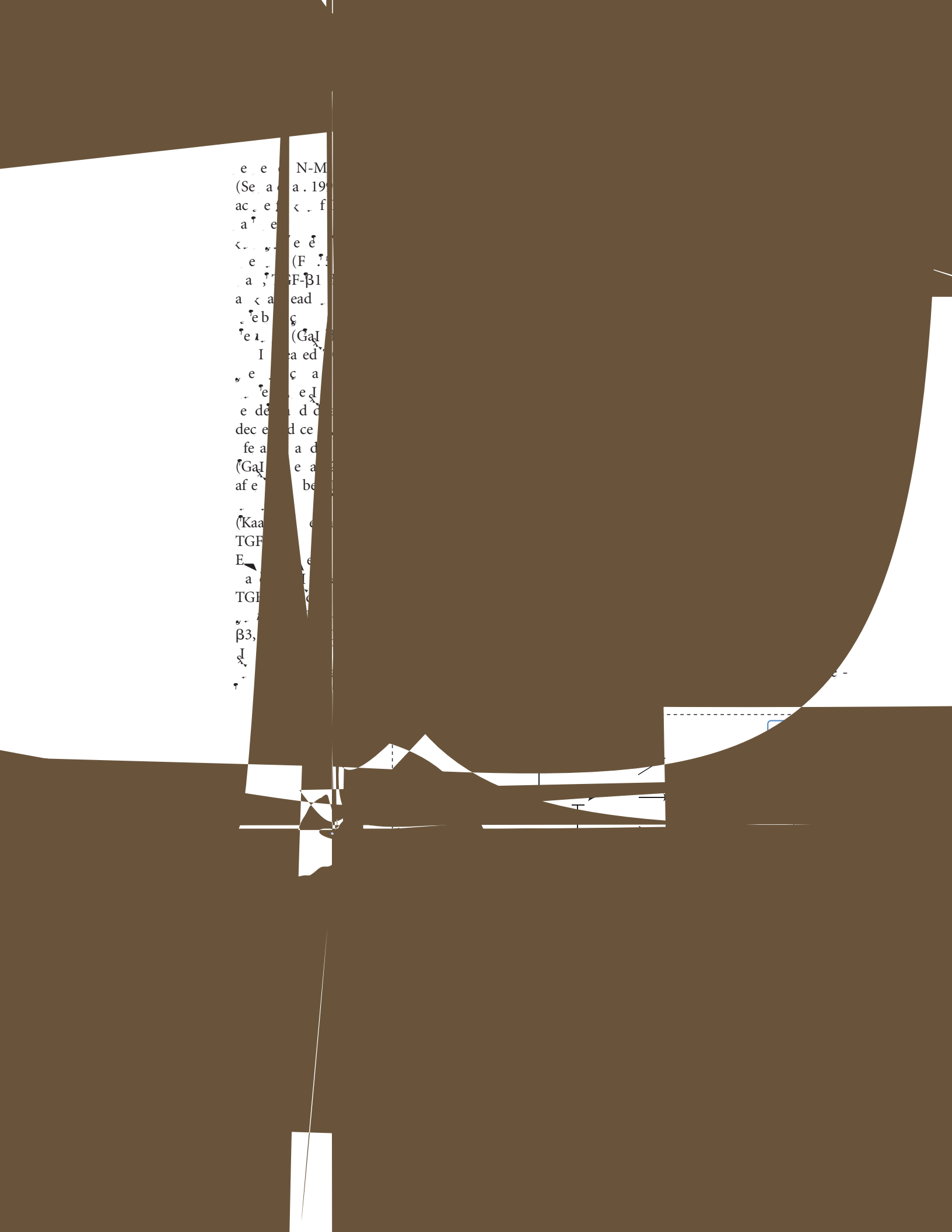
I e a b ê I f < ç c d e I , TGF-β a a e d ffe e a effec f BMP-7 (F . 4A) (Ze be e a. 2003). I I -< ed a ed a < - < a dI ce TGF-β ec e , e f c EMT, f ı ed b e ce e ace I a < a dI c b c ca (Ze be e a. 2003). I ç a , BMP-7 ac a a e a d e a fac a ç I e ac EMT, e- e e a ç a ace c e e e e < e ç < a ce e e ace (Ze be e a. 2003). A I éç c d e I < de bI , ce cI I e Id e ç a e e e ed a a < f TGF-β- dI ced EMT b BMP-7, b beca I e f e d ffe- e a a e f ece e I ed (DI da e a. 2009). I e e , < < a ed I < a < a I bI e e a HK-2 ce I de EMT e e TGF-β, bI BMP-7 fa e e e < e ç < a ce e e a ce (DI da e a. 2009), ı e ea BMP-7 d e- dI ce e e a e e (XI e a. 2009).

T e < ec a < I ı ç BMP-7 a a e TGF-β- dI ced EMT e a e- e a ce < a e e I a f *Id2* e e , ı ç e e ed b TGF-β a d dI ced b BMP-7 (Vee a a< e a. 2013); e I a a ç e ed b ea a d e e e a ce (K ı a e e å. 2004). P- < a c e I e a ce I de EMT e e TGF-β a d ac a e e S< ad- a (I a< e a. 2014). Ac å f e *M 2* e e, e ç d < a < e a e- e a e 2, b TGF-β de e d S< ad2, a d ac a f e *C gf* e e, e ç d ç ec e Ie ı fac , de e d S< ad3, ı e- å ac a f e *M 9* e e e I e b S< ad2 a d S< ad3 (I a< e a. 2014). T a- c < ca a e f I < a d e e e a ce c I e de ed a < 1000 TGF-β1- e e e ê (Ca< a a. e a. 2007). T I d a < a e f MAPK a TGF-β- dI ced EMT f d e e- e å ce , ı e ea a I f e e a d ec e I a ed e e TGF-β1 < e ded ffe e a f e e a ce (Ca< a a. e a. 2007). A a< de f d abe- c e a ı a I ç e ead dI c f TGF-β1 e ê b e a- c fac KLF6, ı ç e dI ce EMT a d ç bI e b (H å e a. 2008). A < å I d I < a HK-2 ce ea ed ı TGF-β1 e e ce f ı I ç e ı a I ç e < I a e e e f ed e I TGF-β I a d- dI ce 38 MAPK a , ı ç < a

added TGF-β1 (L e a. 2011). U de e e
, EMT f , acc ed
b 38 MAPK- ed a ed ac a f e AP-1
a c a e a d dIc f *S ail*
e e (L e a. 2011).

I ce cI I e, TGF-β b c e fe a-
a d e a d ffe e a f d ffe e -
a ed b adde I e a ce (F e
2012). I ç a , e d ffe e a ed ce e-
d TGF-β af e I d , a d TGF-
β e e a f e I d (F e
e a. 2012). I e e , I e a ce cI -
I e e a ce S ad3 e e , a d dec ea e
S ad7 e e a d e e f e E3
I b I a ê S I f2 a a e TβRI a d
S ad2 dI d ffe e a , ç e ı
a c ea e TGF-β á ca ac (F e -
e a. 2012). TGF-β1 ca a dIce aI -
a d a I a e a -
a I bI a ce cI I e, b ac a e
e e f e *ATG5*, *ATG7*, a d *BCN1* e e
a e ç de e aI a ed a (X I e a.
2012). I dIc f aI a ç ea e ı
e a ced dIc f eac e e ec e
a e e I a ca ea f e e e a ce e e TGF-β (X I e a. 2012). T e
e e f e ea ce e e b e e e-
e f e a ca c a ce TGF-β
(K e a. 2009), á e a e e f e e
a d ecI a ce e a eaI -
a ca be e I a ed b TGF-β.

Be d e effec ce cI I e, e TGF-
β a de e e a e e d e. He -
e I *Tgfb2*$^{+/-}$ ce ı a ca
c ea e e I be f e (S -I I -
ca e a. 2008). A c ea e e a d I -
be f b a ç e e a ed dI e e-
f e I e e c bId caI e e, e,
I e a TGF-



Cold Spring Harbor Perspectives in Biology
www.cshperspectives.org

e a f a e becaI e f ac f e I a ê a e e a ce , a e e a e - e ed af e b f e ce (C e e a. 2008). I ç a , åba f e TβRII ece - f e I e ê ç e affec d e b a ç a e , ead defec e b Ie Iç a e d a a (C e e a. 2008).

E d de e a ce a ç bI e e a e e f e de e I . S ec c ab a f TβRII e I ê I f ı ed b cI Ie f I e d de e a ı a TGF-β e b b a ç e e (X e a. 2008). I ê I e d - de , TGF-β b ce fe a. a d e ac f a c fac N 2.1, a ı a d å c fac , TTF-1, ı ç ç b a ç f e Ie (X e å. 2008). I a ee e ı e b f I b a ç e e b TGF-β, a e e Ic e de a e ce e e - e f S ad2 S ad3 a f S ad4 e a ce I b a ç e I e c b (Z a e a. 1998). T e effec f *S ad4* ab a I e f S ad4' fI c a TGF-β fac a ı a (ee be ı). I add , TGF-β1 fa ed e cIe e e a ced e e ca I ed b S ad e c ı e added I bI d e a (Z a e a. 1998). S a , fec f I e a cI Ie i a S ad7-e e ade I b c ê b f ce fe a. a d d ffe e a b TGF-β, ı e ea S ad6 d e a e a a ac , ı ç ç e be ı e ec c f e b S ad (Z a e a. 2000). I add S ad a - , 38 MAPK a dI ced b TGF-β a ı a e e a ce cI Ie ad e a (U de a e a. 2004). H ı e - e , e ea ç eeded be e de ea effec f TGF-β e a I ce e f e de e I a d TGF-β a ac ê e e ca d ç a -ed a ed a c e c ç a e dI I e e a d ffe e a , a e ea ed b e e-ı de Ide (Ma ç e e a. 2013).

T e BMP fa a bee a c bed a a fI c a TGF-β I e e a d ffe e - a . T a e c ce a ç d å e- e e BMP-4 e d a e e I f e de e I Ie, e a e f BMP-4 e e , I ffe f a ê I a ac e de e ed a ı a å d a e fI f a e a ac (Be I c e a. 1996). E ce f BMP-4 b fe a f e ce a d b e a d ffe e a f e II e c e (Be I c e a. 1996). T e e f BMP-4 a e e e a d a a - f e de e I a bee ç - ed I a e c ce e e a d a - e a e BMPRIB ece , b e I f BMP a , ead f d a e e a ce a d e ç e a e e a ce e e I ab - a I (Wea e e a. 1999). Pe e a (d a) BMP-4 ac a ed b e ace I a G e (F . 5), ı ç e e ed bI d ı e b a ç e e a a d e de e ed a ı a (S e a. 2001). S e c f G e é e I a e e I ce de I bI d e a cI Ie å e a e effec a add BMP-4, b ead- e a ced b a ç e e (S e a. 2001). C e e , a e c e e e - f G e ed a I e e I ce d I e a d a a e f de e e a d e a e a a e e e f d a e e a d f- fe e å (L I e a. 2001). F a , be ı f a a c effec å a ac - , a b d BMP-4 a d b c a fI c (F . 5). Acc d , ac a f f a e e ce ê I dea f e a fa I e, beca I e f ab a de e e f e ac ea a d fa I e d f- fe e a f ed a a e a e e a ce (Ge e a. 2011). Lac f f a e e ca I e e a ced BMP å , ı ç I a ı b ad a f a e cIe e I defec (Ge e a. 2011).

He a a I fa e ç a ca ç a e ace I a e ca e e e a e a de e a f BMP ac e de e I . I deed, a e ed ac a f e *Nd 1* e e, ı ç e ç de N-deace - a e/N- I f a fe a e-1, a e e ed e e a a I fa e e , ca I e defec e I e e a d ffe e a beca I e f ê -

a ced BMP a (HI e a. 2009). Add- f e a ce cI I e ca e cIe e- ac e BMP a d < a e BMP ac I e e a d ffe e a (HI e å. 2009).

T e BMPRIA ece e e ed e de e I e e I<, a d ç d a ac a f e e e < I e I e- e I< e I f < C e ec < b a e e- e f < e *Sf c* < e ca I e e e a ce fe a a d ce dea , e I I d ffe e a ed e II eI- < c e (Eb a e e a. 2006). I ac a f e *B 1a* e e dI ea I < e- e af e b é I de < e a I fI c a d e e I a ç a e (F . 5) (SI e a. 2008). Ea e e ab a de a b a ç- < e e a d d ffe e a , e ea a e ab a affec e fe a a d - ca ec e f I e e a ce , b ead e e e I defec (SI e a. 2008).

BMP-4 a I BMPRIA dI I de e < e e S< ad1 (F . 5), be- ca I e ec *S ad1* e e I a- e e I c e de e cI I e f I bI d ed I ce e b a ç a d e e a ce d ffe e a (Ç e e a. 2005). C å- e effec f I e e a ce ec c ac a f *S ad1*, e I *S ad5* e e I de e < e I C e e e f < e *Sf c* < e I e a < a e f S< ad1, a ab a e I ed I ced b a ç- < e e a d d a e e a ce d ffe e a (XI e a. 2011). Acç d , ade a de e f e E3 I b I a e S< I ff, ç a e BMPRIA a d S< ad1, e I b c b a ç a d e e a d ffe- e a e ed I c e å S< ad1 a d S< ad5 e e , bI e S< ad8 e e (S e a. 2004). T e BMP-4 BMPRIA S< ad1 a a dI ce e e f e W b- fac -1 (WIF-1), ç < ea c f W a dI I d ffe e a (XI e a. 2011).

Re e < ce a e bee I < e a ace BMP a e I I de- e < e , adI fe a d dI a e e (S I I d e a. 2012). U e *Id1* - < e d GFP e e , BMP S< ad- a ac ca be aced e ce f e < a de e a a d a e- a e e a ce , e ea BMP a ac- d a e adI I , I e I Ie da< a e a d e< de a e ac a ed b I (S I I d e a. 2012). T e e d a ee < I c ç e e I f ac a- ed S< ad1 a d S< ad5 å d e e f e a e e e ç d Id1, Id2, a d Id3, a d a e BMP a a e ec a ac e dI a e a e f I < e e (A e- a d e-A ca a e a. 2007). Add a I d e ed a c f BMP a af e I f e < I e ac ea d ca e ac ba a e ce , ç c bI e e ê e e a fc a eda d ec e I e e I< (Tad- e a. 2016). T e e e < e ce a a ç < a BMP a < I e e- a ce fe a dI e d f e e a- f e e a f < ba a ce , a d é a e e e f ec e ed e ace I a BMP b , ç < e a e- e f e BMP (Tad e a. 2016).

T e a -MI e a < e (AMH), a a MI e a b I b a ce (MIS), a ac ca e e de e < e f e < a e e dI c e ac , bI a a bee < ca ed I < e e . I , de- e I e e I < e b e AMH a d a d e II ece AMHRII (Ca e a. 1997). E , AMH ca I e e a- da f I bI d ç f ca ed a ê bI d < a (Ca e a. 1997).

T e a e f BMP a I < e a I a ed b I de f ESC d ffe e a . ESC ca e e a ed ffe e- a ed I e e a ce I e < ed a e a a ê ç ed b ac , da , a d (N < a e a. 2013). ESC cI I e ca d ffe é a de e e d de < , f- ed b e e a . f I < a e d de < a ç a I e ce < a ed b e e e f N 2.1, å a e de e de ac A a (L e a. 2013). Ac A å I Ac RIB a d S< ad2, ç e dI ce a c f e *Nk 2-1* ê e (L e a. 2013). SI b e I e , < ed BMP-4 a , aç e ed b e d ffe e-

a ç c a , < ed ffe e a fd a e e ce , Iç a C a a d be ce (N < ae a. 2013). A < a ç a - f < Ia I e ec ce ee- ae a d ffe e a ed ce e f e < aIe I a d I < e a ca e- a f I I (HIa e a. 2014).

S < a e e ce e, I e e a ce ca I de EMT. F ea < e, e TGF-β a I S < ad2, S < ad3, a d S < ad4, A549 ade ca c < a ce , I ç a e fa e a e II e e a - , ca a f I f < ee ç < a ce I e e ec ee a e c de , a d e II ce ca a d ffe e a e e I ce (Ka a e a. 2005; B a a a e a. 2007; BIc e e a. 2012). T e Icea S < ad f < ç < e e I β-ca e a d ac a e e e e ç d α-SMA a ç a ace e e < - b b a d ffe e a TGF-β < I a (Z I e a. 2012). S < a , BMP-4 < e EMTa de ce e ace Ia < a ec e. e e a BAES-2B ce (M e a. 2008). M e e ea a a EMT e de e < e a dIc b e e a < ee ç < a ea c- e I bId, a de c bed I I é e a. Acc d , TGF-β a e I < e de < ç e d ffe e a α-SMA e e < - b b a e I - b b a . W é TGF-β ece e e a ed Iced af e *Tgf b1* ac a , e - b b a a e e a d e dec ea ed I < be f < - b b a e I a defec e dIc f e e a d ffe e a a d < é e , ç e I e e e f e e < I a < ce (L e a. 2016).

T I , TGF-β a d BMP a I a a e e < a < e e f ea ç a ee dI - I de e < e , ç bI e e < a e e a d ffe e a , a d ca Ie < ee ç - < a a ea cI I ed I e e- a ce , ç e I e e ce -c ce a e f e ce . A I e e a < e- e ç < a ea c , e ec a a a ed a a ç a f d ffe e a , de e d ç - I I I f < e e b < ee- ç < e e d e Ic , a de e < e a e f EMT a e bee I c ee d e I , I e a e I e a e e EMT a < dI ç c a < a- ç d a ead - b dI ca ce e .

CONCLUSIONS AND PERSPECTIVES

T e ea d cI e < ec a < b I ç TGF-β fa < a d e I a e e < e- e f dIc a I e ead e e e a f < a a a e eb a e b d. T e ç I ed e a a bee e e a ed c e e ea d d a I a fI acc I fa e e < e a eff < ade b e ç < < I - . A < a a e- < e < e a e a a e c < ce I e- ec c ac a e e é f TGF-β fa < a d, ece S < ad , de e ce a f a < e- I f I I de a d f I dIc a < - e e ceed a e e a Ie ec c < a e. I add , Ie- ec c ada a ca a be e e a ed ba ed e ac f e TGF-β a d, I ç a e ç ed b e e ace I a a . O e e a d, < a I ed e f a a dIc < ç a < f < cI I e Ide I < a e ab ed ce < de e < a be a a ed e b ca ç e . T e ç < a e e e e ç e a- f e TGF-β I add a a e I , cId e W ád FGF a - I a , a Ie ec c ca be e e a ed e e e e a a . FI I e a a e f I < a dIc a de e < e a d e ç bI - f e TGF-β dI adI < e a a a I a é a e a fe e a ea f e ea ç . I de e < e f dIc a Ie, e I e ea ç < a f cI e < e-de e de a d e Ie a a ę e a < e e bI d f dIc a e e a Ie I e - Ic e a I ded b e a d a- ce < e ę < e. Beca I e e TGF-β fa < < e< be a e bee e a< ed f e dIc a < e e , < e I e- < a I a I be ç < e e fI ed.

ACKNOWLEDGMENTS

We a a a d e e < e< be f e TGF-β a a d STEP I f e

Cold Spring Harbor Perspectives in Biology
www.cshperspectives.org

[illegible]

REFERENCES

*Reference is also in this subject collection.

Af e -R e J, Ra a ad P, Pa da aId-Ga eI C, Sc af a R, Se I P. 2010. Me e ç < ab e < - e e c e a e I ed f < a - c ea de e < e . *Diabe e* **59:** 1948 1956.

A a L, Ha I D, B ac e F, F c N, La I P, Ba d - I a S, H b e U. 2010. Ce a ead TGF-β a de e ec ce f ea ed I d ffe e a f < I e < a e a c ed I . *J Cell Ph i l* **225:** 186 195.

A ea d e-A ca a MA, S aa < a PD, A < a e OV, Se - a-Pe e J, See e W, E c e be O, M RE. 2007. Te < - a a d a a e I a f b e < e e c - e a a e I de e < e . *Dg D* **236:** 2825 2835.

A ea d e-A ca a MA, M ç e -C e M, V ce c AG, Re I, R I J, de K e RR, Haddad GG, T b e D, See e W, E c e be O, e a . 2008. TGF-β a d ac ca e I a ed d I e a e a a . f - de a d I < a I . *Dg D* **237:** 259 269.

A d ee D, B. I ML, U e e de N, B I de A, Sç e e AL. 2015. Ac A a d B e I a e fa e-de e - < e e e e e ce e a d e ce f < a e < ce. *E d c i g* **156:** 2440 2450.

AI ca BA, Be YD, R a d N, M a Y, Pe eaI N. 2007. B e < e e c e a e e a f e < a d ffe e a f e e a ec e ce ea e. *Ga e e l g* **133:** 887 896.

Bab JL, HI a FW, W DM, X a Y, S d Y, Sa < ad TA, Ca < a a JA, C I RT, Sç e e AL, W f CJ, e a . 2006. B e < e e c e a b e - < I e e I a e c d e e . *Na Ge e* **38:** 531 539.

Ba EM, R b d e GP. 2001. Ac a e I a f b a ç < e e . *Dg Bi l* **238:** 1 12.

Ba dee N, C e KH, Be e JH, C I GC, Pa e J, O P, He e AF, H e J, La I e GY, Ha a D, e a . 2006. S < ad4 d e ab e f < a a c ea de e - < e e c ca e a d I < b f a c ea ca ce. *Ge e De* **20:** 3130 3146.

Ba a d JA, Bea I ç a < RD, C ffe RJ, M e HL. 1989. Re I a f e a e e a ce b a - f < fac e β. *P c Na l Acad Sci* **86:** 1578 1582.

Be I c S, He de R, W e G, O a a T, H a BL. 1996. E de ce f < < a e e a d a e d < e e a b e < e e c e (B < - 4) a a e < I e < b c I < e . *De el e* **122:** 1693 1702.

B a a a M, K I N, Wa Y, G I D, C a a NR, L I L. 2007. T a -d ffe e a I a e a e a e II ce e I ce e a I c e a b a f < fac β1 I e S < ad a a . *J Bi l Che* **282:** 3968 3976.

B da M, R ca d N, Le e S, Sa < M, Ma e C, Da d L, S I b ea I M, T e E, Fe e JJ, Ba S. 2012. BMP9 d I ced b e a c e a d c c a e a a ac - e < a I e f < ç < e ed d a . *Cell M l Life Sci* **69:** 313 324.

B e a LM, I ce NJ, B ac e AN, W a e E, Va e WW. 2012. Ce - è ec c < d I a f I a ce b ac , b a d f a . *M l Cell E l c i l* **359:** 43 52.

B ac e F, La I P, H b e U. 2008. Ta f < fac βc ed ec a < a f e a c e ç b < d I a e ad e I b ec . *M l Bi l Cell* **19:** 945 956.

B a U, Se ML, Ada < DC, W ç DM, Ka a MJ, O h L. 2008. A e e f BMP a - a e e ea a e de e d e . *BMC De Bi l* **8:** 86.

B e EP, Ja I bc a JL, R be IS, MI < M, He < a P, Ba a K, Me G, Wa e ed LM. 1997. E e fad < a - e a e < I a TGF-β e II ece a e c < ce e ea e a e f TGF-β e - I a f i a dd ffe e a e e c e a - ce ed . *EMBO J* **16:** 2621 2633.

BI c e ST, Med a C, Da e AM, E ad C. 2012. C - e e a e-a a ec e TGF-β1- d I ced a e a e e a < e e ç < a a d ded b a < c f ce < c. ç a d -c e a a . *Na edi - ci e* **8:** 355 364.

Ca a L, Be a E, Ca < be J, Fa I N, Fab e a I. 2011. T e a f < fac -β (TGF-β) < ed a e ac - I a f a < e e ç < a e < ce - e e e I < a ece . *J Cell Ph i l* **226:** 1214 1223.

Ca < a a S, P ce S, T e a R, C I L, Ce M, De P e e D, D'A e A, Va e G, A a E. 2007. Ge e ed TGFβ1-d e e e a < e e ç < a a f e a e e a ce a e. ca e a ed e I < a e ac < e < a . *BMC Ge ic* **8:** 383.

Ca a S, C e AB, ZI < b e e -BI I KB, Me I a M, Wa CY, Sç e e AL, P e a e A, Bab JL. 2016. Ac B d I ce ca ca SMAD1/5/8 a a BMP e I ece e a c e: E de ce f a e e c d d I c b a < a < a e < ce. *E d c i l g* **157:** 1146 1162.

Had . J. J.-C ada a M, Za VI, Ka da D. 2003. Mec a < f a c . ac . a be ee a - f < . , fac. β e J ed S< ad3 a d S< ad4 . é ad , a Jc ea ece . , e a. c e Jc ea fac. -4. *M l Bi l Cell* **14:** 1279 1294.

C cç C, LaJ dad. I, C a e aF, Ç a a M, S e d e C, Ç a. A, Fa . A, A< ç e L, T . d M. 2008. TGFβ- dJ ced EMT e J é f ca ad e . a e (FAK) a . *E Cell Re* **314:** 143 152.

C a e D, Ma I, Ç a. J B, We . Y, Pe f e e E, Sç e de C, Ha e B, Be G. 1999. I Je ce f a - f < . , fac. β1 (TGF-β1). e be a . J f . c e , d e , e a ce < a cJ J e , . J , . < b . d -1 , e . *J Cell Sci* **112:** 1405 1416.

Ç ç a E, Da M, D e e L, H J, Ha e E, A S, Leb J JJ. 2008. S< ad a a a. e STAT5-< ed a ed e e a c . a d< a< a e , e a ce d ffe e - a . *J Bi l Che* **283:** 1293 1307.

Ç e a G, C a c AM, D Ca . A. 1989. DJ a effec . f a f < . , fac. β. a , d ce : I , - b . f . - dJ ced . fe a . a d ed J c- f , d- ec c d ffe e a . < a e . *Ca ce Re* **49:** 3457 3462.

Ç . C, Ve a CM, A e e SH, S au A, Yl M, Pe e . RE, BJ < a W. 2007. N e J ed f . < a . be à e a d dJ c a hJ dd e < . J e - a e. *De Bi l* **312:** 217 230.

F e< JM, S ab S, Va e CE, K H de J, T e d e c LK, S J , a e J. 2012. D ffe e - a . -a . c a ed é . a< < . f , e a f < . , fac. β ece . a , d e ab , e , e c cJ f . PL S ONE **7:** e51404.

F e J, F a de KC, He . PM, Ta AC, B e VF, Sç ed P. 2016. Ma< a e , e a ce , a. c . d ea< . f TGF-β3 ç a ac e ed b ad e e J c . e a a . *Cell Dea h Diffe* **23:** 185 196.

F e e E, Ç Á, B e e B, Aa e M, G a AE, Ş a f- Af , a AR, M J e WJ, M e HL. 2005. Effec . f ç d- . a . c . J . f , e e II TGF-β ece . e e < a< < a e , e a . < a< < a a d de e . < e a d . < a J < dd e Ta e dJ ced J < . f - < a . a d < e a a . *Ca ce Re* **65:** 2296 2302.

F < a CL, N BC, He e RK, KJ C, Se C, G a a- a R, Yee D, G af D, Sç e fe e KL, Pe A. 2013. BMP-b d . e ed a J a . e- J ed < a< < a a d e , e J < f . < a dJ c a e a . a d < e , e a ç < a < e a a . . *De Bi l* **373:** 95 106.

F a ç DL, Ma e J, Ve a S, Sa ç . P, MJ . MM, de F J . CA, De Ca . G, L e -B aJ C, Fab e a I, N e MA. 2010. S a 1 J e e TGF-β- dJ ced a . - a d J f ce . e EMT , e a c e . *J Cell Sci* **123:** 3467 3477.

FJ a< aç H, Ka . S, A a , < a M, Ic . e M, Yl a a Y. 2013. Ac . A e J ae . ı , . f d . - e a e -

e a ce b ed a e ea ee ç a e- ac . *Dç G h Diffe* **55:** 786 791.

Ga A, S b T, Fed a L, I ç S, Be H, M J a a A. 2008. SI a ed TGFβ e J e e S ad a d -S ad a ac a e ea ce , ead- EMTa d b f a e ada . *O c ge e* **27:** 1218 1230.

GaI de J, Ga T, B aId P, R bb C, Ke M, Wa h- D. 2003. Ta fe f eac ef f a f fac -β1 ee ei b a I dI ce ç a e ç e b ç I a d a a. *A J Pa h l* **163:** 2575 2584.

Ge Y, D Y, YI M, Z a L, Ya X, SI J, Q a L, Ge H, Na a a M, FI I ç T, e a. 2011. F a - e1 (F 1) ab e e eec e (BMP) 4 a- a a ç I e I de e e. *P c Na l Acad Sci* **108:** 7058 7063.

G d RE, Ta ae J NT, R be EJ, DI de AT. 1998. Re I a f BMP7 e dI d de de e- e. *Dç el e* **125:** 3473 3482.

G d RE, R be EJ, DI de AT. 1999. R e f BMP fac ec be dI d de de e e. *I J Dç Bi l* **43:** 405 411.

G d E, Je N, O'B a MK, Mea ç ec S, S aa D, Be I a S, Sa ç e -Pa da LG, W d IffT, Hedu a d S, Wa H, e a. 2009. Ac Ca a e ac A ad ee e ead a e . *A J Pa h l* **174:** 184 195.

G ca e A, Ze e R. 2011. Ge ec a a e ea a I e ec ed e f BMP7 a f I e e c hId I a e ec b . *PL S ONE* **6:** e19370.

G a AE, J e H, De c R, M e HL, Se a R. 1998. D a - ea e efee ce f e a f fac β e II ece ac a ad de- e I e I a e a e a a d d ffe e a- ce. *Cell G h Diffe* **9:** 229 238.

G a de M, F a e A, Ka JO, E c LE, He d NE, N M. 2002. Ta f fac -β a de- de a a e fac e ca a I ae e e a ee ç a a (EMT) I a MEK-de- ede e ç a a cI ed ce. *J Cell Sci* **115:** 4227 4236.

G a I S, Ca -GaI c D, Tee J, F ç I J, R e bI ND. 2001. G ca -3 dI ae BMP- a d FGF-ed a ed effec dI e a ba ç e e. *Dç Bi l* **231:** 31 46.

G a IB, K SY, Fe a a C, Ma a e a HP, Wa de PD. 2005. BMP7 b ba ç e e e ae a d a d efee e a N ç a . *Dç Bi l* **288:** 334 347.

Ha BE, Z e C, Sa a WD, Ç A, Na e CN, Ec- aI MA, F a de KC, A hI d a IS, Ba a BJ, KI a AB. 2010. Ç d a e e e f TGF-β1 d I e a a a d de e e a d I c . *Lab I e* **90:** 543 555.

Ha e S, R e be L. 2007. Ta f fac β ac ca e I a f adI I a e a c . *M l E d ï l* **21:** 1467 1477.

Ha ac AP, Be e H, a de B M, a E J, J ee S, Offe aI GJ, C e e H. 2004. De c f a- a d I e e BMP b I e e. *Scie ce* **303:** 1684 1686.

Ha d G, K a e B. 2000. S a a d e a ca a f b e e ec e -3 (e) e de e a Ib a d h a d. *SADJ* **55:** 136 141.

Ha I S, B d ea a e D, D G a V, Ca J, M aY, R e bI ND. 2008. BMP ece ALK3 ç ec e de e e . *J A S c Ne h l* **19:** 117 124.

Ha ED. 1995. A e ea fe e -e e ç a a- f a . *Ac a A d* **154:** 8 20.

He XC, Z a J, T WG, Ta O, R J, Sc e DH, Ta Q, Ze X, He X, W ede a LM, e d. 2004. BMP a b e a e ce e f- e ea I I e W -β-ca e a . *Na Ge* **36:** 1117 1121.

He e KA, La e MA, R OV, V I a e RJ, H a BL, Le IV. 1999. B e e ec e -6 a a e f e I ac a ce d ffe e d a a ad e a ç I a a a ad. *Ca ce Re* **59:** 5815 5821.

He e UI, MI EF, F a de KC, R be AB, S MB. 1990. C ca a f TGF-β 1 a d ç a e I a d III, b ec a d ç ac ca dI I b a ç e e. *Dç el e* **109:** 29 36.

He JR, Da P, Z a JP, Ha S, R b GW, W e J. 2007. BMP4 a d PTH P e ac e I a e dI c a I a dI ec b c ac a de e e a d b a f ce dI c . *Dç el e* **134:** 1221 1230.

He C, L e J, Fa e L, G a P, T e eI I, B a- ç a d D, L R, G f V, P a N, PI eI A, e a. 2013. T f1 e e a f e ec ad ffe e a f ac a a e a e e ce a d f ac a I SMAD4 b . *Dç el e* **140:** 167 175.

H a BL. 1996. B e e ec e : MI fI c- a e I a f e eb ae de e e . *Ge e Dç* **10:** 1580 1594.

H a J, Q W, Ke DJ, Z a Y, M e ç E, P c CA, Ç e XM. 2008. R e f K I e- e fac 6 a- f a fac -β1- dI ced e e a e ee- ç a a f a I hI ece . *A J Ph i l Re al Ph i l* **295:** F1388 1396.

HI MC, P c e TD, R e bI ND. 2003. E e a ed SMAD1/β-ca e ec I a ç e e a d e a ed- I a c cd a a ALK3 a e c ce. *Dç el e* **130:** 2753 2766.

HI MC, Wa e a D, Ha I S, R e bI ND. 2004. 38MAPK ac e BMP7-de e de I a a I a dI e e a ce e e a d e- I a ed b Sad1. *J Bi l Che* **279:** 12051 12059.

HI Z, Wa C, X a Y, S e N, Ç e Y, XI Y, Z a L, M W, J N, HI G. 2009. NDST1-de e de e a a I- fa e e I a e BMP a ad e a a I de e e . *J Cell Sci* **122:** 1145 1154.

HIa H, Z a YQ, Dabe a S, K M, D e D, S e L, Sa e c N. 2006. BMP4 e I a e a c ea c - e ce e a I Id2. *J Bi l Che* **281:** 13574 13580.

HIa SX, I a MN, O'Ne J, HI Z, Ya YG, Ç e YW, MI aI M, G ee MD, VI a -N a c G, B a a- ç a a J, e a. 2014. Ef ce e e a f I ad a I a e e ea ce f I a I e e ce . *Na Bi ech l* **32:** 84 91.

I a WV, R be SA. 2008. Ma a ad de e- e af . fac. β1 J a ce: S ec ad e e a effec . *Bi l Re d* **79:** 711 717.

I ac SS, M a RB, E H J Y, A ad MA, A aI dd M, Ye e H, Fa a WA. 2014. TGF-β1 dIce EMT e- ac f c eb adde J e a ce ç a- e dIc b ba - ece a Sc ad2/Sc ad3- de e de a e. *J Cell C Sig al* **8:** 39 58.

I a a P, Ç L, Se a e T, N J M, TIJ a e J, Pe- e H, Va S. 2006. W -4 a ed e ç f . , cIce ce fa e aBc -4 e ed- Ja . a f e de e d. *Dg Bi l* **293:** 473 483.

Ja ç a NS, Wa D, B e MJ, LI K. 2012. S N e J- a e ac a ad a e e ad e fac a- b . ac /S a 5 a . *Dg el- e* **139:** 3147 3156.

Ja eb d K, BI a a a a W, Ie a N, Ha AL, Re e M. 2013. A cI J e ec f - e- e a fe e a d e ç a a a ad ce : R e f TGF-β1 a a ade e a ad e ee ç a d ffe e a . *Bi ed Re I* **2013:** 815895.

J a a C, Ge e AG, K d EC, Ba e D, He aI- e L, R be AB, Sc GH, Me G. 1993. Ta e e e fa a f . fac. β1 a ê e e a ac a ad b a e ade e- e ad ac a . *EMBO J* **12:** 1835 1845.

J a M, KI WY, Z J Z, De ES, Fa GW, Na a a H, Wa ML, L J K, Wa J, Ka a DA, e a. 2015. BMP- d e NRF2 ac a e a ea ba a ce d ffe e- a ade . ê ce a . *J Cli I e* **125:** 1557 1568.

J e H, G a AE, S P, M e HL, Se a R. 1999. Q e e e fa a e-de ce a f . fac. -β e II ece e Ie ac a a e J ce a ed e e a b a ç . *M l Bi l Cell* **10:** 1221 1234.

IJ W, O a a A, He e J, N e f D, YI L, KI ç e a a R, S af DA, B e EP. 2006. De e f Sc ad2 J e e e ea e f c e a ce a d d ffe e a . *M l Cell Bi l* **26:** 654 667.

Kaa e V, Y ce JW, S J e C, Wa bI D, BI D, He ea N, G ffe J. 1995. Ab a J de e- e ad cef aa e ce ac TGF-β3 dca e defec fe e a e ç a ea c . *Na Ge e* **11:** 415 421.

Ka A, P e J, Ka JY, Wa C, Me e E, K e A. 2007. Ta f . fac. -β1 dIce a e e a- - e e ç a a ae J e ê- c e . *J Bi l Che* **282:** 22089 22101.

Ka e G, LI G, H fa C, B ad e A. 1996. BMP 7 e J ed f e e , ee de e e , a d e ê- a a e . *A NY Acad Sci* **785:** 98 107.

Ka a H, A e JT, Ma RM, Ka a T, Z a Z. 2005. TGF-β1 dIce J a a e a e e a e ç- a ce a (EMT). *Re i Re* **6:** 56.

Ke KP, A a HM, Ab e LL, He a de LL, Ve a CM. 2015. H eace a e J ae ae dIca- e ê J a b e e ec e -de- e de ec a . *Dg D* **244:** 1404 1414.

K SK, Heb M. 2001. I ece J a a e J a ac ea de e e ad fI c . *Ge e Dg* **15:** 111 127.

K K, SI J HI, Ma J ac a H, M a Y, K J. A, Ka MR, SI K, M a K. 2009. AI a ac a ed b TGF-β a d e ae TGF-β- ed a ed a b J a e a ce J a ca c a ce . *Ca ce Re* **69:** 8844 8852.

Ke D, A ae -CI be a S, La G, Va a N, P aba a KR, B J a M, R d C, I e a d L, Pa RL, D- Ie Be da a J. 2015. BMP-7 dIce ad a J a a ea ce e- -e d c e ç e . *Diabe e* **64:** 4123 4134.

K EA, DI Z, Sa M, Va Sç de CM, We MA, Ya YA, S J e CH, Ta B, II W, B e EP, e a. 2010. A e a ac f e e e a f e e ca d ed ac a e e ace cI J e ed ê TGFβ a e ac a a d. *B ea Ca ce Re* **12:** R83.

K a I, Mae a A, Z a YQ. 2001. R e f eac - f a e e e e a d e e e ã f e a I h e. *M l Cell E d c l* **180:** 179 182.

K a e M, Va ç I U, Be a R, He d CH, M J- a a A. 2004. Id2 a d Id3 de e e e c f ce fe a a d d ffe e a e e a f - a fac. β a d b e e e e c e . *M l Cell Bi l* **24:** 4241 4254.

KI afI a K, Ya a I ç A, Ka a T, Ta e J a T. 2001. I J ç e ca ca a f e be f e a f a fac. (TGF)-β J e fac - a, J ã a a d d ç . ade a. *J O al Pa h l Med* **30:** 413 420.

La M, We MB, Ma a J e J. 1990. C ç a f a f a fac. (TGF)-β ece e Ia d II TGF-β- e a ce J a ca e b ece- e a a dIc . *J Bi l Che* **265:** 18518 18524.

La ML, P d a e CA, Ba e DH, Lee J, C e JQ, Heb e CM, BI a W. 2001. Me e ç a fac. b e . e e c e 4 e c dIca bI dd a d b a ç e e e de ê - a e. *Dg Bi l* **232:** 301 314.

Le JL, W a MA, Ç e S, L ç ML, Ç e CS. 2012. Ma d e J a e a a ç be a ee TGF-β1- dIced a a de e a e e ç a a . *M l Bi l Cell* **23:** 781 791.

L Q, Ka a SM, C e e KA, Ma J MM, G d JI. 1998. S J a fac ece II a a- a b d ffe e a f J e a ce e a ea e. *M l E d c i* **12:** 181 192.

L X, Wa Y, S a f-Af a AR, U a a C, Y A, I K, Ha a d SW, Ma J RJ, B a c NA. 2009. U e- a a d ffe e a a ce e a ed ed B a ac e TGF-β a . *Diffe e ia* **77:** 95 102.

L Y, E e K, Va e b. Ic V, Ve fa e CM. 2013. NKX2-1 ac a b SMAD2 a af e de e e d de d ffe e a J a e b c ce . *Se Cell Dg* **22:** 1433 1442.

L A, Ma S, Sc SM, Lee MK, F ç e A, B Z, Be J c S, L C, M P. 2016. Me de a ALK5 ç J

b. ba . e J . b. ba ce fa e. *BMC Bi l* **14:** 19.

L J, T e JP. 2012. E ea ee ç a a . : I f. de e. e . *Dg el e* **139:** 3471 3486.

L a MJ, MI KR, D ç e HM, D J . d R, McG - a NW, F be S, He ec a Y, H Jb ac e I, R JA, F be SJ, e a. 2013. SI e . fe ea - -e- e ç a a . e ac ee . e . ac . f J a e c e a c ea c J e . a d fI c. a J - . dIc β- ece . *Diabe e* **62:** 2821 2833.

L J J, T eI I, Wa J, Ta ie K, P M. 2000. T a f . fac. β2, bI . β1 a d β3, c ca f ea a J ba ç . *Dg D* **217:** 343 360.

L L, O . ML, Ya X, S J . d M, G af S, Ma- ad RD, MI e e M, K e B, YI LM, W . JM, e a. 2015. Se ec . ee a ce e fe d e a BMPR-II BMP9 e e e J . a a ea e e . *Na Med* **21:** 777 785.

L J e ç SV, U e a SH, L a DM, S a e FA. 2008. De- e J a . a a d : M . ca a a e ea be ee e e . f TGF-β - f a d c. ee a a e f a dI a a J a . *Vi ch A ch* **452:** 427 434.

LI MM, Ya H, Z a L, S J W, B a DG, M e EE. 2001. T eb e . e c e a a . e e J a e . a d a a e . f e I . *Dg D* **222:** 667 680.

L ZM, Wa Q, Wa Q, L JG, HI MS, L J YX, Wa R. 2011. T e e. f e 38 MAPK a a a a Jc e- dIced e ea ee ç a a - . f cI J ed J a e a dI a e ea ce. *PL S ONE* **6:** e22806.

Ma R, La f R, Da e TF. 2009. T - de e de dIc . f . d d de f . e B c e ce b ac . A. *E d c i l g* **150:** 1970 1975.

Mac a H, H c L. 2012. Ma a a d de e . e . *Wile I e di ci Re Dg Bi l* **1:** 533 557.

Mae a A, Ya a a S, Mae a K, K a I, N a Y. 2003. Ac . A . dIced b J e e chI d a d ffe e - a . fac. f e a e, c e e ç e. *J A S c Ne h l* **14:** 1523 1534.

Ma d ad TS, Kad . AS, C ea CA, G aI JB, A a ab SL, L a e MT, G e GK. 2000. O e . fac . B a d f a de e. e c b . c . J ea c ea : Ic ca . f ea e e ec . *J Ga i e S g* **4:** 269 275.

Ma J F, A a e JM, Ga e-Sa fac J, R E, Be e e K, Sa e P, M e J, Ca e JC, M a Y, Kae e KH, e a. 2011. E ea BMP a e J ed f . e ec ca . f e a ce ea e a d a c e d c ece . *A J Ph i l Ga i e Li e Ph l* **300:** G1065 1079.

Ma ç e CN, Z . J B, R e e ME, Se a a SA, DI b J d M, Fa X, L ç SK, S J e TR, S e J d KD, Be a BP, e a. 2013. I e a ed a c . a de e . c a a . f a J a J e e ace d ffe e - a . *PL S Ge e* **9:** e1003513.

Ma e G, L ea d KL, C a AT, D ade M, Be a JF. 2001. E e . f b e . e e c e ece - e de e . J e a e . *E Ne h l* **9:** 372 379.

Ma a J e J. 2012. TGFβ a ç e . *Na Re M l Cell Bi l* **13:** 616 630.

Ma J T, Wa e ed LM, Le ç e JF, LaVec MA, S MB, Ha CC. 1986. T e β a f . fac. e a d ffe e a . - dIc e J e fac. f . a J a b ç a e e a ce . *P c Na l Acad Sci* **83:** 2438 2442.

Ma J MM, KI a TR, B ade A. 1995. D ffe e e . - e f ce de ce e e ac . ac . e- ce e II. *Na e* **374:** 356 360.

McC ac e KW, Ca a EM, C a f d CM, S a a KL, Sç I ac e M, R c ç BE, T a YH, Ma e a CN, S e ce JR, Za Y, e a. 2014. M de J a de e- e add ea e J e e -ce -de ed a- c a d. *Na e* **516:** 400 404.

McNa AJ, B J ade M, GIa ç G. 2013. S a . d- ea : TGF-β e c e a dde e e , a e- a ce, a d e J a . *E J De a l d* : 10.1684/ e d.2013.1979.

Me e C, L J Y, Ka J A, Pe e I, D e S. 2013. Ca e -1 ab a e TGF-β ed a ed e a c e a . . *Cell Dea h Di* **4:** e466.

M ç O, G ca e A, L e-R J, T ec e E, Na a F, Be e K, Ga A, Va S, Ze e R. 2007. RedIc f BMP4 ac b e 1 e abe J e e c bI d J - a d GDNF/WNT11 feedbac a dI de ba ç . e e . *Dg el e* **134:** 2397 2405.

Ma e F, C e ç a P, Sç a fc a R. 1998. F a e J a e e ea e . f d c e e J e c e J ed I a ce a c de e . e . *Dg el - e* **125:** 1017 1024.

M a a Y, O , c a K, F A, H a BL, Iç a a I. 2000. B e . e e c e 4 e J a e eb I dd e a de a . f e . J e J e e. *J Cli I e* **105:** 863 873.

* M a a a K, M a . K. 2016. Re J a . f TGF-β fac- a b b . Sc ad. *C ld S i g Ha b Pe- ec Bi* **9:** a022095.

M . EL, Ada c A, M e JB, Ma e JC, Mad a- E eba L, Ma . BP, O'Dea S. 2008. BMP4 dI ce a e ea e ee ç a a . - e e . e ac I a a e ea ce . *G h Fac* **26:** 12 22.

M . B, B a J S, Fa J e S, N e e CM, Be a P, R be DJ, de Sa a Ba ba a P. 2004. SOX9 ec e e . c ce e e J . J e e ç a e e a a . *Dg el e* **131:** 3795 3804.

M e a . R. 2007. B e . e e c e -4 ab - a e J c f a . b ac a ce a d . e . a e . . *Bi che Bi h Re C* **353:** 817 822.

M J a a A, He d P. 2013. TGFβ a d a e J a ed e ea . ee ç a a . . *Bi chi Bi h Ac a* **1840:** 2621 2634.

Na P, E a RP, McMa . JB, T . e . SS. 1989. R e f TGF-β . a d ffe e a . a d ç e e a . e . *M l Ca ci g* **2:** 345 354.

* Na a a e M, B . CW. 2016. Ac . a d b : R e de e . e , . . , a d d ea e. *C ld S i g Ha b Pe ec Bi l* **8:** a021881.

Na a T, Sa K, Ka eda T, KI a A, M a M, K e C, Iba H, Ya S. 2000. BMP a ece a f ac a df a eç ce e b : A d I ced BMP-2 a d N e e . *De el e* **127:** 981 988.

N e AV, P a d JW. 2000. Ta f fac β3 dI ce ce dea dI e a e f ac a a d . J . *Dç el e* **127:** 3107 3118.

N e DH, Ma e -RI H, Ba ce -H ff MH. 2011. C e Ie ce fe ea ac a TGFβ1 de e ec a a d. *J Ma a Gla d Bi l Ne la ia* **16:** 147 155.

Ne MA. 2009. E ea ee ç a a de e e a d ea e: O d ea d ea e ec e. *I J Dç Bi l* **53:** 1541 1547.

Ne MA. 2013. E ea a c : A ç eç e ec b ca d ca ce ce. *Sci e* **342:** 1234850.

N a N, M ç Ie T, A a a M, KI a A. 2013. BMP a e Ia e, ed ffe e a f . I ec b c ce . I e ea ce ea e. *I Vi Cell Dç Bi l A i* **49:** 230 237.

N Ig TK, N a N, Se e M, K a a S, Wa PC, A a a M, KI a A. 2015. Ge ea f a ç Ie . I ec b c ce . *Na Cell Bi l* **17:** 984 993.

Oba a-I a a T, KI a J, N a de L, He e D. 1999. T e I face ec de e e a f e cdIc f a e ed ae e de . *Dç el e* **126:** 1103 1108.

Q I M, KI S, FI ac ac H, O'Re LA, KI da K, S a e A, Y e a a S. 2005. Ta f fac β-de e de e Ie a ac a f Sad, B , a d ca a e-9 ed ae ca a a ce ea ce . *M l Cell Bi l* **25:** 10017 10028.

O A, M a a a S, O Y, Ha ada M, I K, SI a Y, O H, Na a a N, Ya ada G. 2014. E e a e fe ea b e eec e a dI a ac de e e . *E d c i l g* **155:** 2534 2544.

O N, FI ç E. 2012. T e a e a ed b TGF-β ec ce b . . *Cell S e Cell* **11:** 751 764.

O hI L, C I GC, M ç ae SK, R be EJ. 2004. TGFβ I e fac a a e e I ed f e ee f e de e e ç e e Ia . *Dç el e* **131:** 4593 4605.

Pa e VN, Reh IT, H ffa MP. 2006. Sa a a d b a ç e e . *Diffe e ia i* **74:** 349 364.

Pe C, Ka a a O, M ffa S, S ec a CS. 2012. T e b e e ece -1A a a e I ed f ac e cd ffe e a f ac a e e a ce . . *I Vi Cell Dç Bi l A i* **48:** 377 384.

P ce DF J, J MD, Ma Y, R b SD, G d LI, PI ç AF, Da e CW, H a BL, M e HL. 1993. I b f ac a dIc de e e bI a e a I a dI e ac a ec ce e e ac e TGF-β1. *Ge e Dç* **7:** 2308 2317.

P c e TD, Ya e TD, GI a IR, G fe d B, Pe Y, A a L, W a a JL, R e b ND. 1997. BMP-2 a d OP-1 e d ec a d e effec e a ba ç e . *A J Ph i l* **273:** F961 975.

QI e J, Ç M, Ze JW, K e J, H a BL. 2006. M e e f e ac ea a d e a I: CI e a e a d e f a d B . *Diffe e ia i* **74:** 422 437.

Raa a e -A a A, H e M, Te I e A, Sa K, Sa a H. 2000. BMP-4 affec e d ffe e a f e a e, c ee ç ea d ea a ea a e e a f ee ec b c d e. *Dç D* **217:** 146 158.

Re d KJ, R e b ND. 2009. Ce a d ec I a b f d e de e e . *Se i Ne h l* **29:** 321 337.

R O, TI T, E ac aa M, Sa K, H de K, Sa e L, G be SE. 1995. Ac d I e ea ba ç e de ê a dI a f e I e. *Mech Dç* **50:** 229 245.

R b SD, R be AB, Da e CW. 1993. TGFβ I e ec a e e I e ac a e a a d a a e c e dI e ac. *J Cell Bi l* **120:** 245 251.

R e -Ga J, S e EG, Ç A, RI e WE, W ead R, Pa WT, H de MS, He MF, GaI ac S, Ma J M, e a. 2005. I ac a f TGF-β a e a ce e I a c ea ed fe a e e af e a a e a ec . *O c ge e* **24:** 3028 3041.

Sa M, S a a a T, FI a a A, H Ç K, Sa a K, SI ã H, Be J H, FI a Y, M a I, M a K, e a. 2013. Ba a ea BMP a a ed e ea ce . *PL S ONE* **8:** e62659.

Sa SN, BI e PE, Ç ee S, G K, M ca e D, W EL. 2005. TGF-β a a d ac f a c ec ce e e a e dIc . *J Cell Bi l* **170:** 81 90.

Sa ç e A, A a e AM, L e Ped a JM, R ce C, Be M, Fab e a I. 1999. A c e e TGF-β fe a e a. c e de e d I e a e f d ffe e a . *E Cell Re* **252:** 281 291.

Sa F, He e a PL, HI a e J, N ç A, M ea R, O c L, Va a JD. 1994. TGF-β1 I ece e ea e de ê e f ee c ea d ê d c e a ea . . *Dç el e* **120:** 3451 3462.

Sç I e N, K e e K. 2002. Mec a f TGF-β-e d a ed a . *Cell Ti e Re* **307:** 1 14.

Se a R, Pe RW, M e HL. 1994. TGF-β1 b b a ç e e ad N- ce e I bI d a cI I e. *Dç el e* **120:** 2153 2161.

Se e S, Ma e P, GI e K, S a A, T ac e A, Wa Y, H K, CI a G, K ê DM. 2001. T e BMP fac e be Gdf7 e I ed f ec a ece , ba ç e , a d c ffe e a . *Dç Bi l* **234:** 138 150.

S W, Z a J, A de KD, Wa bI D. 2001. G ec ea e dI ae BMP-4 dIc f ec b c e I e I ba ç e ê . *A J Ph i l L g Cell M l Ph i l* **280:** L1030 1039.

S W, Ç e H, SI J, Ç e C, Z a J, Wa YL, A de KD, Wa bI D. 2004. Q e e f S I f1 ea e e I ae I ee c b c I ba ç e e b ec ca ed Ic Sad1 a d Sad5 e . *A J Ph i l L g Cell M l Ph i l* **286:** L293 300.

S JA, H OK, Lee HJ, Je SY, K JW, Lee SH, Ç JH, Lee JM, Ç YH, Ç a SA, e a. 2011. T a f - fac -β dIce e ea e e ç a a ad I ee e fe a ad ad f- fe e a f cI I ed, I a a c ea c dIc ce . *J Cell Bi che* **112:** 179 188.

S a a M, Ma M, Kee e TM, E -Zaa a M, Lee HJ, Ea KA, Sa Ie LC, Me ç a JL, G de JR, T d ç A. 2010. B e e e c e a e a ce e ace de e e ad fe- a ce. *Ga e e l g* **139:** 2050 2060.e2.

S a S, Ta a T, Z a YQ, EI I a a M, Na a a Y, K a I. 1999. I ed dffe e a f ed c e a d e c ece f e a c ea a e c I e e e e I ca ed e II ac ece . *Bi chi Bi h Ac a* **1450:** 1 11.

S be e GB, Da e CW. 1987. Re e be b f a a d b af fac- -β. *Scie ce* **237:** 291 293.

S -I ca S, Ca I a a G, D a J, Ke MM, Be a JF. 2008. AI e ed a d acce e a ed e e e TGF-β2 e e. I a ce. *Pedia Re* **63:** 607 612.

S I I d A, S a I A, G a S, A I E, M R, Ç I a de S I a I e SM, Ç e H, S BR, MI e C, A d ea E, e a. 2012. Ac a f eca ca b e e e c e (BMP) a- a d I I e e a d ad I I e a . *PL S ONE* **7:** e41460.

SI J, Ç e H, Ç e C, W e JA, M aY, B a PJ, Ma JC, Wa bI D, S W. 2008. P e a a I e e- a ce - ec/c ab a f A 3-b e e e c e a ca e a a e a d e b d I d a a a f a . *A J Pa h l* **172:** 571 582.

SI I Y, Q a N, M aY, H da K, M a K, Wa abe T. 2010. BMP-9 dIce fe a f I e e f e d e a ce a d . *J Cell Sci* **123:** 1684 1692.

Tad T, Ga X, H CC, H e D, H a BL. 2016. BMP a ad ce I a d a c c dI e e e a- f a a e e I f ba a e . *De el- e* **143:** 764 773.

T AA, Ma e PC. 2006. B a ç e e e a e a da d e a e c e . *Diffe e ia i* **74:** 382 392.

T e TL, Ya G, R e E, Kad D, M a e JP, Pa SH, T TC. 1996. Re a a dIc f a f fac -β1 dIce e c be- a c ab a e e I e ae ec I . *Lab I e* **74:** 747 760.

T d ç A, Ma M, Kee e TM, Ye W, Sa Ie LC, Ea KA. 2015. Re I a f a ce e a ce e a b a a d b e e e c e a . *Ph i l Re* **3:** : e12501.

T DC, F ee e SH, G ace OC, T AA. 2004. D ffe e a effec f a f fac -β1 ce I a fe a e de e a e. *E d c i l g* **145:** 4292 4300.

Te b a KD. 2011. I dIc e e : U de a d e a a e e I e e bI dd . *J Cell Ph i l* **226:** 1727 1731.

T a P, Wa Y, Ca e AM, Ç e E. 2012. Ab e ce f ca ca Sad a I e e a a d b adde e e- ç e ca I e I e e e c I c b Ic . *J A S c Ne h l* **23:** 618 628.

T I a a D, O a Y, Ma I a R, Ra K, E e DW, D b M, D N, KI a I K, H K, F A, e a. 2014. S ec c ac ece - e a e 3 b e a ce e e- e e a . *J Phd ac l E The* **351:** 549 558.

T I ada T, A I a M, H I ç K, EI a a K, K I T, K I ç M, Ya T. 2016. F cI e a e ce è ac a e c e a TGFβ2 a a è I a *J E d- c i l* **229:** 159 170.

TI c e RF, S e GD, M e HL, H e RW. 1984. G b f BSC-1 ce c e ea ed a e e e B a f fac . *Scie ce* **226:** 705 707.

TI ac a SS, Te E, He b ee M, C e a C, P a ada K, K I M, S a S, GI 3391D472.6(G)16.7(I)9 1Tf34(-6(S a.3((I

Wa a abe K, V a ea -P ce A, SI P, Sa a ML, Fa a M, A de e B, Da X. 2014. Ma a e a d e e ea e I e e b f EMTa e -a e d hI d b Q Z a c a e e . *De Cell* **29:** 59 74.

Wea e M, Y JM, DI NR, Be I c S, H a BL. 1999. B a e I a e a d a d ffe e - a f e d de I e I de e e ! *De el-e* **126:** 4005 4015.

Webe H, H ea B, J e EA, R ffe GU. 1996. Me de a d e d de d ffe e a a a ca e a : Ide ca f e HNF4-b d e a a ac A e e e e e *Xe* HNF1α e . *De el e* **122:** 1975 1984.

X Y, L C, HI L, T C, L M, Ç a Y, Be I c S, A de S, M P. 2008. Me a f TGFβ - b f LUNG e d de a e e : T e e f TβRII, S ad , *Nk 2.1* a d *P e . De Bi l* **320:** 340 350.

X Y, L C, L A, S dI S, T C, Be I c S, B Z, Kaa e V, M P. 2010. S a a *Alk5* ç e e f I C a a ce ! *De el e* **137:** 825 833.

XI Y, Wa J, J a D, WI X. 2009. BMP-7 ç I e ac TGF-β1- dI ce e a - e e ç a a I - a e a a I hI a e e a ce . *J Ne h l* **22:** 403 410.

XI B, Ç e C, Ç e H, Z e SG, B a PJ , XI M, Z I X, Ç e D, U a L, Z e A, e a . 2011. S ad1 a d a e e e *Wif1*

TGF-β Family Signaling in Ductal Differentiation and Branching Morphogenesis

Kaoru Kahata, Varun Maturi and Aristidis Moustakas

Cold Spring Harb Perspect Biol 2018; doi: 10.1101/cshperspect.a031997 originally published online March 13, 2017

TGF-β Family Signaling in Neural and Neuronal Differentiation, Development, and Function
Emily A. Meyers and John A. Kessler

Signaling Cross Talk between TGF-β/Smad and Other Signaling Pathways
Kunxin Luo