

A Marfan-szindróma molekuláris patomechanizmusa

Benke Kálmán^{1,4},
Ágg Bence^{1,4},
Szilveszter Bálint¹,
Odler Balázs²,
Nagy Zsolt B³,
Pólos Miklós¹,
Merkely Béla¹,
Szabolcs Zoltán^{4,1}

¹Semmelweis Egyetem,
Városmajori Szív- és
Érgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem,
Pulmonológiai Klinika, Budapest

³Genetikával az Egészségért
Egyesület, Budapest

⁴Magyar Marfan Alapítvány,
Budapest

Levelezési cím:

Benke Kálmán

1122 Budapest, Városmajor utca 68.

E-mail: kalman.benke@gmail.com

Kulcsszavak:

Marfan-szindróma, aortaaneurizma,
transzformáló növekedési faktor béta
(TGF- β), mátrix-metalloproteináz
(MMP)

Keywords:

Marfan syndrome, aorta aneurysm,
Transforming Growth Factor- β (TGF- β),
matrix-metalloproteinases (MMP)

A Marfan-szindrómát (MFS) a fibrillin-1 gén mutációja okozza, aminek következtében a gén hibás fehérje terméke nem képes megkötni a transzformáló növekedési faktor- β -t (TGF- β), ezzel annak szöveti szintjét megemelve. Összefoglaló közleményünk célja bemutatni a már ismert sejtszintű jelátviteli folyamatokat, amelyek szerepet játszanak – a TGF- β aktiválásán keresztül – a mikrofibrillumok és az elasztikus rostok szerveződésének regulációjában. Továbbá összefoglaltuk a TGF- β extracelluláris szabályozását is, kitérve a különféle aktiválási útvonalakra. Ezek a tényezők – a kötőszövetek károsodásán keresztül – együttesen vezethetnek a különféle kardiális és extrakardiális manifesztációk kifejlődéséhez, és egyben terápiás célpontot jelenthetnek a Marfan-szindróma kezelésében. További célunk a jelenleg folyó gyógyszerkutatások és a betegség patomechanizmusában eddig még feltáratlan területek jobb megismerését célzó lehetséges kutatási irányvonalak bemutatása.

Molecular pathomechanism of Marfan syndrome

In Marfan syndrome the mutation of fibrillin-1 gene seems to be the starting point, whose deconstructed protein product cannot bind Transforming Growth Factor β (TGF- β) and thus increases the tissue level of TGF- β . The aim of this review is to survey and collect already known features of the cellular signal transduction downstream to TGF- β and its impact on the tissue homeostasis of microfibrils, and elastic fibers. We also investigated current data on the extracellular regulation of TGF- β level including mechanotransduction and the feedback cycles of integrin dependent and independent activation of the latent TGF- β complex. These factors altogether – by the destruction of the connective tissue fibers – may play an important role in the development of the diverse cardiac and extracardiac symptomatology typical to Marfan syndrome and thus many of them could be a target of conservative treatment. Apart from this, we aim to present currently investigated drugs for the treatment of the syndrome, and certain possible trends of research of unknown field in pathogenesis in order to acquire better understanding of the disease.

A Marfan-szindróma (MFS) egy autoszomális domináns úton öröklődő kötőszöveti betegség (1). Az esetek döntő többségében a fibrillin-1 gén (FBN1) mutációja kimutatható a betegségben (2). Ez a gén felelős a fibrillin-1 fehérje termelődéséért, amely a mikrofibrillumok fő összetevője az extracelluláris mátrixban. Ezen mikrofibrillumok fontos szerepet töltenek be az elasztin rugalmas rosttá történő átalakulásában (3). Az FBN1-gén a 15q21.1 kromoszomális lokuszon helyezkedik el és több mint 1000-féle eddig ismert mutációja hozható összefüggésbe különféle szindró-

mákkal (MFS, acromialis dysplasia, geleophysic dysplasia 2, MASS-szindróma, Shprintzen–Goldberg-szindróma, Stiff-skin-szindróma, Weill–Marchesani-szindróma 2 (1). Ezek a mutációk a fehérje szintézisének és szekréciójának csökkenéséhez vagy hibás kötőszöveti beépüléséhez vezetnek (2). A fibrillin-1 gén mutációja a kötőszöveti rostok rendezetlenségét, feldarabolódását okozza, amelynek következtében a kötőszövet rugalmatlanná és könnyen nyújthatóvá válik. A szindróma néhány manifesztációja közvetlenül visszavezethető ezekre a szerkezeti eltérésekre (2). A geno- és fenotí-

pus vizsgálatok során a mutációkat 3 csoportra oszthatjuk fel: misszenz-, nonszenz- és frameshift mutációk (4). Az FBN1-gén mutációjának típusa és elhelyezkedése információt nyújthat a későbbi klinikai manifesztációk megjelenésében, progressziójában és a megfelelő klinikai ellátás tervezésében (5).

MFS-ben a kötőszöveti rugalmatlanság miatt az aorta fala nem képes ellenállni az intraluminális nyomásnak, amelynek következtében aneurizma alakulhat ki a betegekben (6). Az ízületek hiperflexibilitása és a szemlencse elmozdulása ugyancsak a kötőszöveti elégtelenség miatt alakulnak ki (6). Lehetséges, hogy MFS-ben endotheliális diszfunkció is megjelenik, ugyanis az endothelsejtek kapcsolódásához elengedhetetlen az ép szerkezetű mikrofibrillum és a fibrillin 1 fehérje (7). Ezek hibás működése az adhézió elégtelenségéhez és következetes artéria abnormalitásokhoz vezet (7). Habár a fibrillin-1 fehérje defektusa szerepet játszik számos extrakardiális manifesztáció kialakulásában, a típusos vázrendszeri eltérések megjelenésében más molekuláris mechanizmusok szerepe is felmerülhet, így a megnövekedett szöveti TGF- β -szint is.

A Marfan-szindróma egy új szemszögből

Az MFS patogenezisének első lépése a mutálódott FBN1-gén megváltozott fehérjetermékének hatása miatt kialakuló mikrofibrillum és elastikus rost diszfunkció (5). Azonban ahhoz, hogy megértsük a betegség pontos patomechanizmusát és a fibrillin-1 károsodását megelőző folyamatot találhassunk, fontos, hogy tisztában legyünk a mikrofibrillumok és az elastikus rostok összetevőinek homeosztázisával. Ez a részlet meglehetősen kevés figyelmet kapott, annak ellenére, hogy jelentős klinikai és tudományos jelentőséggel bír. A közelmúltban került a kutatások látóterébe a fibrillin-1 homeosztázisa és egy új molekulacsalád az ADAMTS (A Disintegrin And Metalloproteinase Thrombospondin motifs) kapcsolatának vizsgálata. Az ADAMTS10 és a fibrillin-1 génekben kialakuló mutációk felelősek a *Weill-Marchenasi-szindróma* kialakulásáért (8). A szemlencse ektópiája mindkét betegségben jelen van, azonban a *Weill-Marchesani-szindróma* számos jellemzőjében az ellenkezője a *Marfan-szindrómában* megjelenő eltéréseknek, ilyenek a brachydactylia,

az alacsony termet és a merev ízületek (9). Egy másik vizsgálat szerint a szemlencse elmozdulása összefügg az ADAMTS diszfunkciójával, nemcsak az ADAMTS10, hanem az ADAMTS4 izolált mutációja esetén is kimutatható az eltérés (10). Az ADAMTS10 nagy affinitással kötődik a fibrillin-1-hez és úgy tűnik, hogy elengedhetetlen a mikrofibrillumok biogeneziséhez (11). Kimutatták továbbá, hogy a két fehérje megfelelő szerkezete és kapcsolódása szükséges a mikrofibrilláris rendszer helyes kialakulásához (12). Az ADAMTSL6 β -fehérje kiemelkedő szerepe is leírásra került a kötőszöveti szerkezet kialakulásában és regenerációjában (13). Az ADAMTSL6 β expressziója javított a mikrofibrillumok gyengülésén periodontális szalagsérülést követően Marfan egérmodellekben és stimulálta azok regenerációját (13). Mindezen felül a TGF- β megnövekedett szintje is csökkent ezekben az ízületekben az ADAMTSL6 β megjelenését követően (13). A jelenlegi adatok arra utalhatnak, hogy az ADAMTSL6 β alapvető szerepet játszhat a fibrillin-1 asszociálta mikrofibrillumok rekonstrukciójában (13). Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az MFS új kezelési stratégiájának alapjául szolgálhat az ADAMTS10 és ADAMTSL6 β mediálta mikrofibrillum biogenezis ismerete és vizsgálata.

A TGF- β szerepe a Marfan-szindróma manifesztációinak kialakulásában

Az élettani folyamatok hibái és az ehhez kapcsolódó aktív TGF- β plazmaszint-emelkedés a szindróma már jól ismert manifesztációihoz vezetnek.

Chaudhry és munkatársai 2007-ben mutatták ki, hogy a fibrillin-1 gén mutációja megváltoztatja az intracelluláris kommunikációt és jelentősen növeli a TGF- β fehérje szintjét az extracelluláris térben (14). A TGF- β egy parakrin szabályozó molekula, amely számos folyamatban játszik szerepet, többek között az embrionális fejlődésben, a sejtek proliferációjában és az apoptózisban (15), hatása koncentrációfüggő. Ezen kívül fokozza a kollagén termelődését és az extracelluláris mátrix remodelingjét (16). A TGF- β dimer formában termelődik a sejtekben, amelyhez az ún. LAP (Latency Associated Protein) kapcsolódik. A TGF- β és a LAP együttesen alkotják az SLC-t (Small Latent Complex) (16). Az SLC extracellulárisan kapcsolódik az LTBP-hez (Latent TGF- β

Rövidítések:

MMP: Mátix-metalloproteináz; TGF- β : Transforming Growth Factor- β ; FBN1: Fibrillin-1gén; ECM: Extracelluláris mátrix; LAP: Latency Associated Protein; ROS: Reactive Oxygen Species; TSP-1: Trombospondin-1; RGD: Arginine-Glycine-Aspartic acid; SLC: Small Latent Complex; LTBP: Latent TGF- β Binding Protein; LLC: Large Latent Complex; TGFBR2: TGF- β binding receptor 2; BMP: Bone Morphogenetic Protein; TIMP: Tissue-associated MMP inhibitors; RECK: Membrane-associated MMP inhibitors; CBP/p300: CREB-binding protein; ERK1/2: Extracellular signal-regulated kinase; JNK: Jun N-terminal associated Kinase; ADAMTSA: Disintegrin And Metalloproteinase Thrombospondin motifs; ACE: Angiotenzin konvertáló enzim; MFS2: 2-es típusú Marfan-szindróma; Sma: Small mutant *Caenorhabditis elegans* gene; Smad: Sma+MAD; MAD: Mothers against decapentaplegic

Binding Protein) és létrehozzák az LLC-t (Large Latent Complex) (16). Az LLC az LTBP-n keresztül kapcsolódik a fibrillin-1-ből álló mikrofibrillumokhoz. A „Látencia” jelző arra utal a megnevezésben, hogy ezek a molekulák fontos szerepet játszanak a TGF- β inaktív formájának fenntartásában (16).

A TGF- β csak egy jól szervezett és komplex szabályozási rendszer által aktiválódhat, amelynek helyes működése elengedhetetlen az emberi szervezet fejlődéséhez. MFS-ben a fibrillin-1 gén mutációjának következtében a LLC képtelen lesz hozzákapcsolódni a mikrofibrillumokhoz, a látens forma nem alakul ki, ami miatt megemelkedik a szérum TGF- β -szintje (16). A TGF- β hozzákapcsolódik a dimer formában jelen lévő receptorához és egy foszforilációs kaszkádot beindító komplexet hoz létre (16).

A TGF- β kötő receptor-2 (TGFR2) gén egy másik mutációja a jelátviteli utak hibáját okozza, amely az MFS-hez hasonló 2-es típusú MFS (MFS2) kialakulásához vezet (16). Eddig kevés tanulmány készült erről a betegségről, azonban ezek kimutatták, hogy a vázrendszer és a kardiovaszkuláris rendszert érintő manifesztációk hasonlóak az FBN1-mutációt hordozó betegek tüneteivel (17). Nehéz különbséget tenni a különféle mutációk (FBN1, TGFR1, TGFR2, TGFR3) által okozott fenotípus megjelenések között, amelyek jelentős átfedést mutatnak a klinikai megjelenés tekintetében is (18). Manapság a TGFR3-gén mutációját is összefüggésbe hozták az MFS kialakulásával (18). *Attias és mtsai* szerint a klasszikus és a 2-es típusú MFS klinikai megjelenése hasonlóan tűnik és a prognózisa sokkal inkább függ a genetikai betegség megjelenésének erősségétől és a kezeléstől, mint a TGFR2-gén mutációjának jelenlététől (19).

A TGF- β aktiválási útvonalai

Egyre több bizonyíték támasztja alá azt a nézetet, miszerint az emelkedett TGF- β -szint központi szerepet játszik az MFS specifikus manifesztációk kifejlődésében. Indokolt tehát minden olyan faktor vizsgálata, amely az aktív TGF- β -szintet befolyásolja, annak érdekében, hogy megértsük a szindrómában szenvedő betegek fenotípusában megfigyelhető diverzitást (sokszínűséget) és változó expresszivitást. Az egyik ilyen tényező a látens TGF- β komplex aktiválása. A változó expresszivitás hátterében a géneket kódoló molekulák polimorfizmusa állhat, amely az aktiválási folyamatokat befolyásolja.

Az ismert aktiváló útvonalak közé a proteázok, az integrinek, a pH változása, és a reaktív oxigén gyökök tartoznak, amelyek képesek aktiválni a TGF- β -t (20–23). A TGF- β aktiválása történhet integrin-független és integrinhez köthető útvonalon. Az integrin-független TGF- β aktiválás lehetséges mediátorai a mátrix-

metalloproteinázok (MMP-k), amelyek központi szerepet töltenek be a szöveti remodellingben, az extracelluláris mátrix (ECM) proteolízisén keresztül (24). Az MMP-k képesek a TGF- β felszabadítására és aktiválására. A TGF- β aktiválását a pH-viszonyok is befolyásolják, mivel a savas környezetben a LAP (Latency Associated Protein) denaturálódik (20). Habár in vitro kísérletek alapján ismert, hogy extrém pH-értékek eredményeképpen (1,5 vagy 12) a TGF- β aktivációja jelentősen nő, további kutatások szükségesek a jelenség élettani hatásának tisztázásához (20).

Az integrin-független aktiválás másik útja a reaktív oxigén gyökök segítségével valósulhat meg. TGF- β gyors aktivációja jön létre sugárzás hatására, a LAP és a molekula interakciójának megváltozása révén (21). A trombospondin-1 (TSP-1) egy sejtplazmában található glikoprotein, amelynek szintje különböző folyamatok során megnőhet (pl. gyulladás), amely a TGF- β aktiválásához vezet (22).

Jelenleg két elfogadott modellt írtak le, amely magyarázatot ad az β V-t tartalmazó integrinek TGF- β_1 aktiválásában betöltött szerepére. Az első modell szerint az integrinek konformációs változást indukálnak az inaktív TGF- β komplexben és ezáltal felszabadul az aktív molekula (23). Az α V β 6 integrin volt az első ismert TGF- β aktivátor, amely LAP RGD motívumaihoz kötődve konformációs változásokat idéz elő és adhézió-mediált sejtközüti erők változásai biokémiai folyamatok révén aktiválni képesek TGF- β -t. Ez a folyamat akkor valósul meg, ha a mikrofibrilláris rendszer túl merev, és nem képes alkalmazkodni az integrin kötődés által létrehozott húzóerőhöz. Ebben az esetben az integrin az RGD szekvenciákhoz kötődve kiszakítja a TGF- β -t a komplexéből (23, 25).

A második modell az integrin proteáz-függő aktivációjának mechanizmusát helyezi előtérbe. Az MMP-2 és MMP-9 aktiválni képes a TGF- β -t az inaktív (látens) TGF- β komplex proteolitikus degradációja által (26). A folyamatot az α V-integrinek képesek felerősíteni, mivel a molekulák kölcsönhatását szorosabbra fűzik. Az α V β 6- és α V β 3-integrinek egyszerre kötődnek a látens TGF- β -komplexhez és az MMP-khez, mintegy katalizátorként felgyorsítva a komplex degradációját. Összefoglalva, az MFS szempontjából a TGF- β (mechano-) szenzoros funkciója kiemelkedő jelentőségű. A mikrofibrilláris rendszer rugalmassága befolyásolja a TGF- β -felszabadulás mértékét annak látens komplexéből. Amennyiben a kötőszövet rugalmatlan, az emelkedett aktív TGF- β -szint indukálja az extracelluláris mátrix átépülését, különféle proteázok expressziójának növelésével (24). A mechanikus jelkövetítés – negatív visszacsatolós szabályozás révén – képes a kötőszövet rugalmasságának finomhangolására (23). A fent említett aktiváló folyamatok, az aktív TGF- β forma szöveti koncentrációjának megváltoztatásával, hatással lehetnek a mechanikus

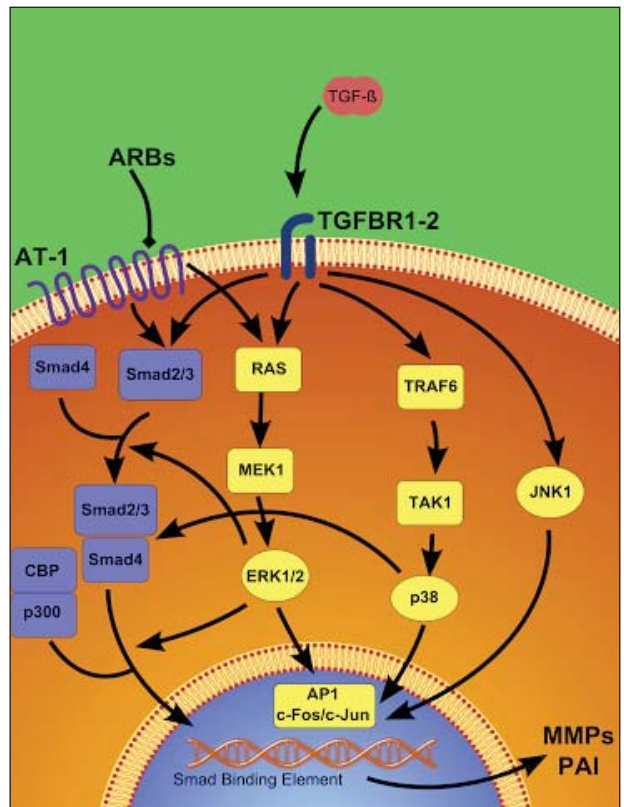
jelátvitel által fenntartott dinamikus egyensúlyra és így megváltoztatják a betegség manifesztációjának súlyosságát (23). Ezért jobb megismerésük, az érintett génekben található esetleges polimorfizmusok szerepének tisztázása segíthet a szindrómában szenvedők között gyakran megfigyelhető jelentős fenotípusos eltérések hátterének megértésében. Ugyanezen útvonalak érdekes kutatási perspektívát jelenthetnek a TGF- β -szintjét csökkentő, és így a szindróma tüneteit mérséklő gyógyszerek kifejlesztése szempontjából is.

A TGF- β jelátviteli útvonalai Marfan-szindrómában

Az emelkedett TGF- β -szint két jól elkülönülő (különböző) intracelluláris jelátviteli útvonalon fejt ki káros hatásait: az úgynevezett kanonikus és a non-kanonikus útvonalakon (27, 28). A kanonikus jelátviteli folyamatok a SMAD fehérjéken keresztül valósulnak meg (27). A SMAD-ok trimerek, melyek két receptor-regulált SMAD-ból és egy co-SMAD-ból állnak, transzkripciós faktorokként regulálják bizonyos gének átíródását. A receptor-regulált SMAD-ok közé tartoznak a SMAD 1, 2, 3, 5, 8, 9, míg közös mediátorként (co-SMAD) funkcionál a SMAD 4 (29). MFS-ben a SMAD 2-nek kitüntetett szerepe van, mivel a SMAD4-gyel, CBP-val és a P300-zal komplexet alkotva irányítja a transzkripciót és indukálja mátrixmetalloproteinázok termelését (1. ábra).

Gomez és munkatársai 2011-ben megjelent tanulmánya szerint a különböző etiológiájú mellkasi aorta aneurizmák kialakulásában kritikus szerepet játszik a TGF- β /SMAD2 szignalizációs (jelátviteli) útvonal (27). A SMAD2 expressziójának növekedése áll az aorta szöveti rendellenessége mögött. A SMAD2 fokozott expressziója (termelődése) szövettani elváltozásokat hozhat létre az aorta falában. Epigenetikus faktorok is befolyásolják a SMAD2 szintek változását. A kromatin immunprecipitációs eljárással kimutatott H3K9/14 acetiláció és H3K4 metiláció a DNS hiszton-fehérjéin változást eredményeznek, amely végül fokozott SMAD2 expresszióhoz vezet.

Fontos megemlíteni az Erk1/2 fehérjét, amely a SMAD2-SMAD4 komplex szabályozásában vesz részt, ezért a fontos terápiás célpont lehet MFS-ben (30). A TGF- β -aktiváció felelős a JNK (Jun N-terminal associated Kinase) és p38/MAPK útvonalakon bekövetkező foszforilációs kaskád létrejöttéért. A JNK a c-JUN és c-FOS transzkripciós faktorokat aktiválja a sejtmagban. A JNK-inhibíció eredményes terápiás célpont lehet egérmodelleken végzett kísérletek alapján, ugyanis az említett útvonal gátlása az MFS patológiájában szerepet játszó MMP-k mRNS csökkenését eredményezi. A cikkben kiemelt szerepet kap az Erk1/2-gátlás, amely részben a losartan hatásmechanizmusát is magyarázza



2. ábra. TGF- β jelátviteli mechanizmusai. A kanonikus aktiválási útvonal kézzel, míg a nonkanonikus sárgával van jelölve

(30). Emellett a p38-MAPK szignalizációs útvonal blokkolása is csökkentette az MMP-szintet, míg az Erk1/2 útvonal inhibitorja növelte a membrán-asszociált MMP-inhibitorok szintjét (31). A kanonikus és non-kanonikus útvonalakkal kapcsolatban feltárt egymásnak ellentmondó adatok miatt nem tisztázott, hogy a Marfan-szindróma tüneteinek kifejlődésében melyik fontosabb.

A TGF- β útvonal túlműködésének élettani hatásai

A TGF- β élettani hatásai rendkívül komplexek; többek között serkenti a kollagén termelését és az ECM-remodelling folyamatát, illetve indukálja a programozott sejthalált. A magas aktív TGF- β -szint hatására túlzott mértékben érvényesülnek a fent említett mechanizmusok, amelyek kiválthatják az MFS különböző tüneteit. A kollagén megnövekedett mennyisége miatt aorta fala rugalmatlanná válik, kitágul, ami idővel az aneurizma kialakulását eredményezi.

A magas intersticiális TGF- β -szint felelős a csökkent izomtömeg kialakulásáért is, amely szindrómában szenvedők jellemző testalkati sajátosságai nyilvánul meg (marfanoid küllem) (2. ábra). Ennek hátterében az



2. ábra. Marfanoid küllem szembetűnő fenotipikus jegyei a többszörös műtéti korrekció ellenére is jól látszanak

áll, hogy a TGF- β gátolja az izomrostok fejlődésében szerepet játszó szatellita-sejtek osztódását és differenciálódását (32). MFS-ben a szatellita-sejtek fúziója gátolt a vázizomban a magas TGF- β -szint miatt (32). Humán őssejtekben a TGF- β gátolta az endogén BMP-2 szignalizációs útvonalat, amelynek megfelelő működése nélkülözhetetlen a szabályos csont- és porcfejlődésben (33). A magas szérumszint felelős lehet az MFS-betegek kirívó magasságában és a marfanoid küllem kialakulásában (33).

A TGF- β hatásai közé tartozik az elasztáz és a mátrix metalloproteinázok (MMP) termelésének indukciója (34). A megnövekedett elasztáz hatására nő az elasztin degradációja, amely szintén az aortafal-gyengüléshez vezet (34).

Az MMP-k felelősek a kötőszöveti elasztikus rostok feldarabolódásáért, ezért túltermelésük is rontja a kötőszövetek rugalmasságát. A TGF- β és az MMP-k kapcsolatát vizsgálták MFS egérmodellen. A TGF- β megnövelte az MMP-2, MMP-9 mRNS expresszióját az egerekben (34). Egy másik publikáció kapcsán derült fény arra is, hogy az MMP-12 deficiens egérmodellekben nem alakult ki TGF- β asszociált aorta-aneurizma, tehát védőfaktorként funkcionált (35).

Az MMP-k vizsgálata már MFS-betegekben is megtörtént a közelmúltban. *Ikonmidis és munkatársai* 9 aorta-

aneurizmás beteg MMP és TIMP-szintjeit hasonlították össze 18 nem marfanos aorta-aneurizmával rendelkező betegével (36). Az MFS-csoportban magas volt az MMP-12-szint, míg a TIMP-3 csökkent mértékben volt jelen (36). A nem marfanos csoportban szignifikánsan alacsonyabb MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9 és az MMP-12 szintet mértek a kutatók, amely eredmény az MMP-k fokozott szerepét támasztja alá az aortafal kötőszövetének destrukciójában (36).

A Marfan-szindróma gyógyszeres kezelési lehetőségei

A szindróma mechanizmusának megértése utat nyitott a különböző terápiák kialakulásához. A farmakonok hatásmechanizmusa a TGF- β malignus hatásainak csökkentésére irányul. A terápia úttörője a losartan néven ismert angiotenzin-II-receptort-blokkoló vérnyomáscsökkentő (37). Az angiotenzin-II – a receptor ligandja – erős érszűkítő hatása révén növeli a vérnyomást, de ami az MFS szempontjából fontosabb, növeli a TGF- β aktivitást és a remodelinget (38). Így az angiotenzin-receptor gátlása potenciális terápiás megoldásként alkalmazható. A losartan kísérletes alkalmazása MFS egérmodellekben látványos eredményeket hozott; a gyógyszerrel kezelt egerekben nem alakultak ki a szindróma jellegzetes tünetei (37).

Az állatkísérletek sikeres eredményeit követően a klinikai kutatások is elkezdődtek. Az USA-ban 18 MFS-beteget kezeltek 1-4 éves intervallumok alatt, 17 esetben losartannal, 1 esetben irbesartannal (39, 40). Az eredmény magáért beszélt, szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető az aortagyök-átmérő vizsgálata kapcsán. Az úttörő eredményeken felbuzdulva Hollandiában elindult egy több intézet bevonásával zajló vizsgálat, melyben 330 MFS-beteg vesz részt (41). A kutatásban résztvevők fele losartan kezelésben részesül. Az elsődleges végpont az aortaátmérő változása lesz, amelyet MRI-vizsgálatokkal ellenőriznek. A másodlagos végpontok a mortalitás, a disszekció előfordulása, az elektív műtét, illetve az aortamerevség és a kamrafunkció. Ez a vizsgálat fontos információkat nyújt majd a losartan terápia hatásosságáról, amely pozitív eredmény esetén hatalmas változást hozna az MFS-betegek életébe (42).

A losartan hatásmechanizmusáról csak elméletek vannak, de *Xiong W.* tanulmánya szerint – amely tavaly jelent meg – az Erk1/2 útvonalat gátolja és csökkenti a foszforilált SMAD2-t (42). Közös hatásuk a már említett aneurizma gátlása. Az idézett tanulmány kitért a doxycyclin terápiás hatására is, amely az MMP-2-szintet csökkenti (42). Többek között ez a mátrix metalloproteináz felelős az aortatágulat kialakulásáért. Ezen felül létrehoztak MMP-2-deficiens egereket, amelyekben a TGF- β útvonal aktivációja gátoltá vált, mint

1. táblázat. A Marfan-szindróma gyógyszeres kezelési lehetőségei

Hatóanyag	Támadáspont	Biokémiai hatás	Hatása Marfan-szindrómában
Losartan	Angiotenzin-II- receptor-blokkoló	Csökkenti a TGF- β aktivitást és növeli az MMP-inhibitorok szintjét	Aorta tágulásának és disszekciójának megelőzése
Doxycyclin	MMP-2	MMP-2-szint csökken, nonkanonikus útvonal gátlás	Aneurysma progresszió gátlása
Perindopril	ACE-gátló	Csökken a MMP-2/3, TGF- β -szint	Aorta átmérő és az aortafal merevsége csökken
Pravastatin	Aorta simaizomsejtjei	Túlzott fehérjeszintézis gátlása	Aortagyök tágulásának csökkentése
Atenolol	β -receptor-blokkoló	Szimpatikus rendszer gátlása	Vérnyomás csökkentése→aneurysma prevenció

ahogy az Erk1/2 és a SMAD2 foszforiláció is, így megnövelve az MFS-egerek élethosszát (42). Ez az eredmény fényt derített arra, hogy a doxycyclin terápiás alkalmazása csökkenti az aorta-aneurizmáért felelős MMP-2-szintet a nonkanonikus útvonal gátlása kapcsán (43).

Így a kutatócsoport munkássága alapján nyert napvilágot a doxycyclin terápiás hatásának magyarázata is (43). MFS-egerek vízéhez adtak doxycyclint, amely szignifikánsan csökkentette az MMP-2- és MMP-9-szintet, ezzel csökkentve az aneurizma progressziót és megelőzve az „aortarepedést” (43).

Chung AW és mtsai 2008-ban közöltek le egy összehasonlítást az aorta-aneurizma kezelésében „szegletkőnek” számító béta-blokkoló atenolol és a közelmúltban felismert intracelluláris nonspecifikus MMP-gátló doxycyclin között (44). A hosszú távú vizsgálatok kapcsán a doxycyclin jóval hatásosabbnak bizonyult az aneurizma szekunder prevenciójában, így az atenolol kezd háttérbe szorulni (44).

Ezután jött a losartan és a doxycyclin együttes alkalmazása (45). MFS egérmodelleket osztottak 4 részre, losartannal kezelve, doxycyclinnel kezelve, illetve mindkettővel együtt, és hozzájuk MFS kontrollcsoportot hasonlítottak. A két hatóanyaggal együtt szinergista hatást lehetett elérni (46). Csökkent a TGF- β és az MMP-2- és MMP-9-szintje, ezáltal megelőzte az aneurizma kialakulását és segítette az elasztikus rostok organizációját. Az eredmények alapján együttes alkal-

mazásuk hatásosabb lehet a szekunder prevencióban (45).

Az ECM-remodelling gátlásán keresztül hat a perindopril, amely egy ACE-inhibitor (46). Egy 2010 tanulmányban vizsgálták a TGF- β -, MMP-2- és MMP-3-szinteket 17 MFS-betegen (46). A randomizált csoportok egyik fele placebót kapott, míg másik fele perindoprilt. A bázisterápia béta-blokkoló volt. A perindoprillel is kezelt csoportban szignifikánsan csökkent mindhárom vizsgált paraméter szintje (47).

A legújabb tanulmányok már a pravastatin hatásosságát is kimutatták (47). Úgy tűnik, hogy a statinok hatásmechanizmusa az aorta simaizomsejtjeire hat, gátolja a túlzott fehérjeszintézist. A publikáció szerint a pravastatin épp oly hatásos az aortadilatáció csökkentésére, mint a losartan (47) (1. táblázat).

Következtetések

Az MFS molekuláris patogenezisének feltérképezése új utat nyithat a konzervatív terápiában, ezzel kikerülve, vagy legalábbis későbbi időpontra halasztva, a sokszor megterhelő, és nem elhanyagolható kockázattal járó szívsebészeti beavatkozásokat az egyébként fiatal és gyakran panaszmentes MFS-egyéneknél. Másrésről a disszekció patomechanizmusának vizsgálata kapcsán olyan mérhető prediktorokat találhatunk, amellyel kiszűrhető ezen – életet fenyegető – szervi manifestáció.

Irodalom

1. Dietz HC. Marfan syndrome. In: Pagon RA ed. GeneReviews. University of Washington: Seattle; 2011. Bookshelf ID: NBK1335.
2. Robinson PN, Arteaga E, Baldock C, et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. J Med Genet 2006; 43: 769–787.
3. Godfrey M, Menashe V, Weleber RG, et al. Cosegregation of elastin-associated microfibrillar abnormalities with the Marfan phenotype in families. Am J Hum Genet 1990; 46: 652–660.
4. Gao LG, Zhang L, Song L, et al. Identification of a novel lethal

- fibrillin-1 gene mutation in a Chinese Marfan family and correlation of 3' fibrillin-1 gene mutations with phenotype. *Chin Med J* 2010; 123: 2874–288.
5. Zadeh N, Bernstein JA, Niemi AK, et al. Ectopia lentis as the presenting and primary feature in Marfan syndrome. *Am J Med Genet A*, 2011; 155A: 2661–2668.
6. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1965–1976.
7. Mariko B, Ghandour Z, Raveaud S, et al. Microfibrils and fibrillin-linduce integrin-mediated signaling, proliferation and migration in human endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 299: C987.
8. Hubmacher D, Apte SS. Genetic and functional linkage between ADAMTS superfamily proteins and fibrillin-1: a novel mechanism influencing microfibril assembly and function. *Cell Moll Life Sci* 2011; 68: 3137–3148.
9. Sengle G, Tsutsui K, Keene DR, et al. Microenvironmental regulation by fibrillin-1. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002425.
10. Ahram D, Sato TS, Kohilan A, et al. A homozygous mutation in ADAMTSL4 causes autosomal-recessive isolated ectopia lentis. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 274–278.
11. Kutz WE, Wang LW, Hannah L, et al. ADAMTS10 protein interacts with fibrillin-1 and promotes its deposition in extracellular matrix of cultured fibroblasts. *J Biol Chem* 2011; 86: 17156–17167.
12. Ko T, Ri-ichiro M, Tomiko Y, et al. ADAMTSL-6 is a novel extracellular matrix protein that binds to fibrillin-1 and promotes fibrillin-1 fibril formation. *J Biol Chem* 2010; 285: 4870–4882.
13. Saito M, Kurokawa M, Oda M, et al. ADAMTSL6b protein rescues fibrillin-1 microfibril disorder in a Marfan syndrome mouse model through the promotion of fi brillin-1 assembly. *J Biol Chem* 2011; 286: 38602–38613.
14. Chaudhry SS, Cain SA, Morgan A, et al. Fibrillin-1 regulates the bioavailability of TGFbeta1. *J Cell Biol* 2007; 176: 355–367.
15. Huang F, Chen YG. Regulation of TGF-b receptor activity. *Cell Biosci*, 2012; 2: 9.
16. Dietz HC. Marfan syndrome: From molecules to medicines. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 662–667.
17. Lucarini L, Evangelisti L Attanasio M, et al. May TGFBR1 act also as low penetrance allele in Marfan syndrome? *Int J Cardiol* 2009; 1: 281–284.
18. Singh KK, Schmidtke J, Keyser B, et al. TGFBR3 variation is not a common cause of Marfan-like syndrome and Loeys-Dietz-like syndrome. *J Negat Results Biomed* 2012; 11: 9.
19. Attias D, Stheneur C, Roy C, et al. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation* 2009; 120: 2541–2549.
20. Lyons RM, Keski-Oja J, Moses HL. Proteolytic activation of latent transforming growth factor-beta from fibroblast-conditioned medium. *J Cell Biol* 1988; 106: 1659–1665.
21. Barcellos-Hoff MH, Dix TA. Redox-mediated activation of latent transforming growth factor-beta 1. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 1077–1083.
22. Schultz-Cherry S, Murphy-Ullrich JE. Thrombospondin causes activation of latent transforming growth factor- beta secreted by endothelial cells by a novel mechanism. *J Cell Biol* 1993; 122: 923–932.
23. Wipff PJ, Hinz B. Integrins and the activation of latent transforming growth factor [beta]1: An intimate relationship. *Eur J Cell Biol* 2008; 87: 601–615.
24. Booms P, Pregla R, Ney A et al. RGD-containing fibrillin-1 fragments upregulate matrix metalloproteinase expression in cell culture: a potential factor in the pathogenesis of the Marfan syndrome. *Hum Genet* 2005; 116: 51–61.
25. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF-β activation. *J Cell Sci* 2003; 116 (Part 2): 217–224.
26. Yu Q, Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev* 2000; 14: 163–176.
27. Gomez D, Coyet A, Ollivier V et al. Epigenetic control of vascular smooth muscle cells in Marfan and non-Marfan thoracic aortic aneurysms. *Cardiovasc Res* 2011; 89: 446–456.
28. Mu Y, Gudey SK, Landström M. Non-Smad signaling pathways. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 11–20.
29. Derynck R, Zhang Y, Feng XH. Smads:transcriptional activators of TGF-beta responses. *Cell* 1998; 95 (6): 737–40.
30. Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, et al. Noncanonical TGFβ signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice. *Science* 2011; 332: 358–361.
31. Gomes LR, Terra LF, Wailemann RA, et al. TGF-β1 modulates the homeostasis between MMPs and MMP inhibitors through p38 MAPK and ERK1/2 in highly invasive breast cancer cells. *BMC Cancer* 2012; 12: 26.
32. Braga M, Bhasin S, Jasuja R, et al. Testosterone inhibits transforming growth factor-β signaling during myogenic differentiation and proliferation of mouse satellite cells: potential role of follistatin in mediating testosterone action. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350: 39–52.
33. Quarto N, Li S, Renda A, Longaker MT. Exogenous activation of BMP-2 signaling overcomes TGFβ-mediated inhibition of osteogenesis in Marfan embryonic stem cells and Marfan patient specific induced-pluripotent stem cells. *Stem Cells* 2012; 30: 2709–2719.
34. Chung AW, Au Yeung K, Sandor GG, et al. Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. *Circ Res* 2007; 101: 512–522.
35. Wang Y, Ait-Oufella H, Herbin O, et al. TGF-beta activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II-infused mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 422–432.
36. Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR et al. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with Marfan syndrome. *Circulation* 2006; 114 (1 suppl.): I365–I370.
37. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; 312: 117–121.
38. Zhou Y, Poczatek MH, Berecek KH, et al. Thrombospondin 1 mediates angiotensin II induction of TGF-beta activation by cardiac and renal cells under both high and low glucose conditions. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 633–641.
39. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, et al. Study of the efficacy and safety of losartan versus atenolol for aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 492–498.
40. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 2787–2795.
41. Radonic T, de Witte P, Baars MJ, et al. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial. *Trials* 2010; 11: 3.
42. Xiong W, Meisinger T, Knispel R, et al. MMP-2 regulates Erk 1/2 phosphorylation and aortic dilatation in Marfan syndrome. *Circ Res* 2012; 110: e92–e101.
43. Xiong W, Knispel RA, Dietz HC, et al. Doxycycline delays aneurysm rupture in a mouse model of Marfan syndrome. *J Vasc Surg* 2008; 47: 166–172.
44. Chung AW, Yang HH, Radomski MW, et al. Long-term doxycycline is more effective than atenolol to prevent thoracic aortic aneurysm in marfan syndrome through the inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9. *Circ Res* 2008; 102: e73–e85.
45. Yang HH, Kim JM, Chum E, et al. Effectiveness of combination of losartan potassium and doxycycline versus single-drug treatments in the secondary prevention of thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 305–312.
46. Ahimastos AA, Aggarwal A, Savarirayan R, et al. A role for plasma transforming growth factor-beta and matrix metalloproteinases in aortic aneurysm surveillance in Marfan syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 209: 211–214.
47. McLoughlin D, McGuinness J, Byrne J, et al. Pravastatin reduces Marfan aortic dilation. *Circulation* 2011; 124 (11 suppl.): S168