

A prenatális genetikai diagnosztika alkalmazásának lehetősége Marfan-szindrómában

Kárpáti Soma Zsolt¹, Végh Csaba¹, Ágg Bence², Benke Kálmán², Langmár Zoltán^{3,4}, Szabolcs Zoltán², Nagy Zsolt B.¹

¹Genetikával Az Egészségért Egyesület, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

³Zirc Városi Erzsébet Kórház-Rendelőintézet, Zirc

⁴Semmelweis Egyetem, II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Összefoglalás

A prenatális genetikai diagnosztika módszereinek alkalmazása jelenleg azoknál a házaspároknál merül fel, akik utódainál monogénesen öröklődő betegség, illetve kiegyensúlyozatlan strukturális kromoszómarendellenesség fokozott kockázata áll fenn és akik spontán fogant terhesség esetében, prenatális diagnosztikával igazolt beteg magzat esetén, a terhességmegszakítás gondolatát vallási, erkölcsi, vagy egyéb ok miatt nem tudják elfogadni. A Marfan-szindróma egy autoszomális dominánsan öröklődő genetikai betegség, amelynek klinikai manifesztációja a szervezet egészét érinti, a szem, a vázrendszer, a kardiovaszkuláris rendszer mellett bőr- és légzőszervi érintettségben nyilvánul meg. A Marfan-szindrómában szenvedő szülő gyermekvállalásakor a PCR-alapú technológia a megfelelő választás a prenatális genetikai diagnosztikában, mivel a betegek nagy része egyéni mutációkkal rendelkezik. A gyermekvállalás előtt genetikai tanácsadás során tájékozódhat a leendő szülőpár a betegség genetikai hátteréről, öröklődési- és a prenatális genetikai diagnosztika kockázatairól. Amennyiben a gyermekvállaló nő Marfan-szindrómában szenved, kardiológiai konzultáció szükséges a várandósság kardiovaszkuláris kockázatának meghatározásához.

Summary

The use of prenatal genetic diagnosis may arise in the case of couples where the offspring may inherit monogenic diseases, or there is an increased risk of unbalanced structural chromosomal abnormalities. In addition, in cases where couples can not accept the idea of abortion, despite the fact of confirmed sick fetus due to religious, moral or other reasons. Marfan-syndome is a genetically inherited autosomal dominant disease which clinical manifestations affects the whole body: eyes, skeletal system, cardiovascular system, skin and respiratory system. For Marfan-syndrome affected parents, considering childbearing,

the use PCR-based technology is the best choice, since many patients have private mutations. Before childbearing, with the help of genetic counseling, the couple can orient about the background of the syndrome, its heritability and the risks of inheritance and prenatal diagnosis. If the mother is affected by Marfan-syndrome, cardiologic consultation is required to evaluate the ventures of the pregnancy.

Kulcsszavak

Prenatális genetikai diagnosztika, Marfan-szindróma, genetikai tanácsadás, kardiovaszkuláris kockázat

Rövidítések

FBN-1 = fibrillin-1, HLA = Humán leukocita antigén, MFS = Marfan-szindróma, PCR = Polimeráz láncreakció, PGD = prenatális genetikai diagnosztika, TGF β = Transzformáló növekedési faktor béta

Bevezetés

A prae-natalis diagnosztika alkalmazásával lehetővé vált, hogy azoknál a szülőknél, akiknél a gyermekvállalás során magas a genetikai kockázat, megelőzhető legyen a beteg utód születése. A praeimplantációs genetikai diagnosztika (PGD) a prae-natalis diagnosztika legkorábbi formája, a beágyazódás előtti preembrió (előébrény) genetikai vizsgálatát jelenti, amire a megtermékenyüléstől a blastocysta (hólyagcsíra) állapot eléréséig van lehetőség [1].

A módszer alkalmazása a jelenleg általánosan elfogadott álláspont szerint azoknál a házaspároknál merül fel, akik utódainál monogénesen öröklődő betegség, illetve kiegyensúlyozatlan strukturális kromoszóma rendellenesség fokozott kockázata áll fenn, és akik spontán fogant terhesség esetében, prae-natalis diagnosztikával igazolt beteg magzat esetén, a terhesség megszakítás gondolatát vallási, erkölcsi, vagy egyéb ok miatt nem tudják elfogadni [2, 3]. Bár a PGD alkalmazási lehetőségei túlmutatnak az egygénis rendellenességek kimutatásán, mert mind kromoszóma eltérések, mind a HLA-hisztokompatibilitás vizsgálatára lehetőség van, amely lehetővé teszi egy betegségben érintett családon belüli gyermek köldökzsínórvér felhasználásával való gyógyítását [4].

„Az eljárás során a szervezeten kívül megtermékenyítés útján a petesejtből, vagy az abból fejlődő preembrióból, mikromanipulátor segítségével az egyik, vagy mindkét sarkitestet, vagy a későbbi osztódás során néhány sejtet eltávolítunk úgy, hogy eközben a petesejt, vagy a preembrió életképessége nem károsodik. Az eltávolított sarkitestekből vagy embrionális sejtekből molekuláris genetikai / molekuláris cytogenetikai vizsgálattal megállapítható, hogy mely előébrények érintettek egy adott genetikai betegségben. A vizsgálat eredménye alapján lehetőség nyílik arra, hogy a vizsgált tulajdonság szempontjából egészséges preembrió ültessük be az anya méhébe, a betegséget hordozó preembriók pedig megsemmisítésre kerülnek. A PGD megvalósulásához az in vitro fertilizáció (IVF) területén alkalmazott mikromanipuláció, illetve a molekuláris genetikai vizsgálatok fejlődése teremtette meg a lehetőséget” [1].

A fenti idézet az *Egészségügyi Tudományos Tanács Humán Reprodukciós Bizottságának* állásfoglalásának első pontjából származik, a PGD-vizsgálatok meghatározásáról. A PGD-vizsgálatok elméleti hátterével, technikai követelményeivel már az 1980-as évek második felében állatkísérletek kapcsán foglalkoztak [5, 6, 7]. Az első sikeres, emberi klinikai terhességet eredményező PGD alkalmazásról az angliai Hammersmith kórházban *Handyside és munkatársai* számoltak be 1989-ben, amely során egy X-kromoszómához kapcsolt betegségben (vérzékenységben) szenvedő nő kívánt életet adni egy teljes bizonyossággal egészséges gyermeknek [8].

A Marfan-szindróma

Antoine Bernard-Jean Marfan francia gyermekgyógyász 1896-ban ismertette egy 5 éves kislány esetét, akinek nagyon hosszú végtagjai és ujjai voltak, amelyet pókszerűnek, arachnoidnak nevezett. Annak ellenére, hogy sok hasonló, egyidejű leírása volt a szindrómának, mégis a Marfan által leírt sok száz hasonló eset miatt róla nevezték el ezt a kórképet [9].

A Marfan-szindróma (MFS) egy autoszomális dominánsan öröklődő genetikai betegség, amely a kötőszövet kóros elváltozásával jár. Ezért a betegség klinikai manifesztációja a szervezet egészét érinti, a szem, a vázrendszer, a kardiovaszkuláris rendszer mellett a bőr- és a légzőszervek érintettségben nyilvánul meg. Prevalenciája a teljes népességben 1:3000-1:5000 [10]. Az esetek 25-30%-a de novo alakul ki [11, 12].

A rendelkezésünkre álló genetikai vizsgálatok ellenére a fenotípusos megjelenés széles skálája, illetve a genotípus-fenotípus közötti gyenge korreláció miatt a klinikai diagnózisa nem mindig egyértelmű [13]. Ezért *De Paepa és munkatársai* kidolgozták az ún. *Ghent-nozológiát*, amely a klinikai tüneteket minor és major kritériumokba sorolva segítséget nyújt a kórkép diagnosztikájához [14]. Ez a rendszer az utóbbi években azonban túlhaladottá vált, mivel a Ghent-nozológia alapján felállított diagnózisok 95%-ban kimutathatóan a fibrillin-1 gén mutációja volt a felelős, több okból is szükség volt az aktualizálására. Ezen okok közé sorolhatók a molekuláris genetikai vizsgálatok fejlődése, az ismert társszindrómák bővülése, az egyre összetettebb elkülönítő diagnosztika, illetve a felmerülő pszichoszociális szempontok is. Ezért egy nemzetközi szakértőkből álló bizottság a *National Marfan Foundation*-nal közösen felülvizsgálta a korábbi kritériumrendszert, megalkotva az átdolgozott Ghent-nozológiát [15]. Ez már nem alkalmaz minor és major kritériumokat, hanem súlyozott pontrendszert használ, nagyobb hangsúlyt fektetve a szív- és érrendszeri manifesztációkra. Kiegészítésként azt is meghatározzák, hogy negatív családi anamnézis esetén milyen feltételek mellett tekintendő a páciens Marfan-szindrómásnak.

A betegség korai felismerése azért fontos, mivel a legfontosabb a kardiovaszkuláris rendszer érintettsége, amely kapcsán aorta aneurizmára, annak disszekciójára és mitrális billentyű regurgitációra hajlamosít. Az említett kórképek az MFS-ben szenvedő betegeknél több mint 90%-ban okozzák a korai halálozást [16]. Kezelés nélkül a betegek átlagos várható élettartama 32 év, amely azonban időben történt felismerés és kezelés segítségével jelentősen, biztonsággal kitolható [16].

A Marfan-szindróma genetikai háttere és kórszövettana

A klasszikus MFS kialakulásért felelős genetikai elváltozásért a 15q21 kromoszóma-szakaszon található [17] fibrillin-1 (FBN-1) gén mutációja tehető felelőssé [12]. Ez egy nagyjából 235 kb hosszúságú, 66 exont tartalmazó szakasz, ami a 350 kDa nagyságú profibrillin-1 fehérjét kódolja. Több mint 1000-féle lehetséges mutációját írták le eddig, amik a szakasz teljes hosszán, mutációs forrópontok nélkül alakulnak ki [18]. Így a mutációk többsége is általában egy családra lesz jellemző, megnehezítvén az elváltozás genetikai azonosítását és kimutatási protokoll kidolgozását.

A fibrillin-1 az extracelluláris mátrixban található glikoprotein, amelynek helyes működése szükséges a fibrinogenezisben. Ennek során szintetizálódnak az elasztikus mikrofibrillumok, amik a rugalmas kötőszövet felépítéséért felelősek. A meghibásodás létrejöhet a fehérje szintézisében, szekréciójában, vagy a kötőszövetbe való beépülése közben, amelyek mindegyike a kötőszövet rugalmatlanságát és szakadékonyságát okozza.

Egyes MFS klinikai manifesztációit hordozó betegek esetében az egyértelmű vázrendszeri és kardiovaszkuláris kritériumok ellenére sem volt kimutatható egy másik fontos érintettség, a szemészeti elváltozás, se a mutáció az FBN-1 szakaszon. Ezekben az esetekben a transzformáló növekedési faktor béta 1-et (TGF β) kódoló TGFBR-2 (kr3p22) és a TGFBR-1 (kr9q33-34) gének heterozigóta mutációja volt a felelős [19-21].

A TGF β feladata az extracelluláris mátrix indukciója azáltal, hogy hozzáköt annak két receptorához és aktiválja a sejten belüli jelátvitelt a SMAD-fehérjéken keresztül [22]. Így a FBN-1, TGFBR-1 és -2 mutációi egy megváltozott TGF β jelátviteli utat eredményeznek, ami degeneratív elváltozásokat idéz elő az extracelluláris mátrixban és annak fibrillin-1-kötő képességében [19, 23].

Ma elfogadott álláspont a genetikusok körében, hogy az MFS kialakulásáért az FBN-1 mutációját tehetjük felelősnek, míg a TGFBR-1 és -2 géneken bekövetkező változások a Marfan-szindrómához hasonló, úgynevezett kapcsolt betegségekért felelősek, mint a Loeys-Dietz-szindróma, és a familiáris mellkasi aorta aneurizma és -disszekció [20,23-25]. Ezek a betegségek a szakirodalomban gyakran jelennek meg 2-es típusú Marfan-szindrómaként.

PGD alkalmazásának lehetőségei

Mivel monogénes betegséget vizsgálunk, PCR-alapú technológia a megfelelő választás a Marfan-szindróma esetén, ahol a betegek nagy része egyéni mutációkkal rendelkezik. Az egyenkénti mutáció specifikus protokollok kidolgozása rendkívül alacsony hatékonyságú lenne. Egy PGD-vizsgálat PCR-protokolljának kidolgozása rendkívül intenzív, laborigényes és drága folyamat [26].

Az indirekt mutációs analízis előnye, hogy ugyanaz a protokoll alkalmazható párokra, (egyéni) mutációjukra való tekintet nélkül. Szükséges azonban, hogy egy családon (vérvonalon) belül legyen legalább 2, ugyanazon mutáció által érintett családtag. Csak ebben az esetben végezhető el a kapcsoltsági analízis [26].

Szükséges továbbá ún. informatív intra-, vagy extragenikus mikroszatellita markerek jelenléte, amelyek révén szignifikánsan azonosítható a mutálódott allél (informatív tesztelés), illetve biztosan kapcsoltnak öröklődnek, kizárva a rekombináció lehetőségét. Célszerű, ha ezek a markerek maximum 1 Mb távolságra vannak az érintett szakasztól, magas heterozigotáságot kell mutatniuk (>0.8) és célszerűen 2 upstream-et és 2 downstream-et kell kiválasztanunk, amennyiben lehetőségünk van rá [27]. Két kapcsolt, intragenikus marker alkalmazásával pedig már kiküszöbölhető az amplifikációs hiba és az allélkiesés (ADO), valamint a rekombináció előfordulása egyaránt detektálható lesz [26, 28].

Éppen ezért a kromoszómán azonosított, FBN1-hez kapcsolt polimorfikus genetikai markereken alapuló multiplex-PCR technológia segítségével ugyanazon PGD-protokoll alkalmazható más párok esetén, tekintet nélkül a mutációjukra [11, 26, 29, 30].

A genetikai tanácsadás szerepe

A genetikai tanácsadás során két fontos területről kell beszélnie a klinikai genetikus szakorvossal a gyermekvállaló párnak. Az egyik terület a pár genetikai vizsgálati eredményének konzultációja és az öröklődési esélyek értelmezése. A várandósgondozás szempontjából külön kell kezelni, ha a leendő édesanyánál diagnosztizáltak Marfan-szindrómát, mert ebben az esetben a szív-érrendszeri állapot alapos felmérése is szükséges (1-es ábra). A másik terület a prenatális diagnosztikai eljárás előnyeinek és kockázatainak bemutatása a szakmai és etikai elveknek megfelelően.

Gyermekvállalás kardiológiai kockázatai

A Marfan-szindrómában szenvedő nők és férfiak jelentős része erős érzelmi késztetést érez a gyermekvállalásra. A férfiak, illetve nők első kérdése egyaránt az, hogy a születendő gyermek, milyen valószínűséggel fogja örökölni a szindrómát. Szinte „menetrend szerinti” második kérdésükkel arra kíváncsiak, hogy öröklődés esetén számíthatnak-e az érintett szülő fenotípusánál súlyosabb tünetegyüttes megjelenésével. Érdekes, hogy MFS-ben szenvedő nők esetében csak harmadik kérdésként fogalmazódik meg, hogy saját egészségükre, életükre nézve veszélyforrást jelenthet-e a terhesség vállalása és a szülés? Az első két kérdésre a klinikai genetikus szakorvosnak kell válaszolnia genetikai tanácsadás keretein belül. A harmadikra – a várandósság, szülés jelentette szív-érrendszeri kockázat mértékét illetően - pedig a kardiológusnak, szívsebésznek kell választ adnia, hiszen terhesség alatt az anya szervezetében bekövetkező hemodinamikai és hormonális változásoknak együttesen lehet szerepe az aortagyök tágulásának fokozódásában, ezáltal az aortadissectio kockázatának növelésében [31].

A kérdés megválaszolásakor rögtön szögezzük le, hogy csak olyan Marfan-szindrómás nők esetében javasolható a gyermekvállalás, akiknél a kardiovaszkuláris érintettség csak enyhe fokú és ezáltal összességében is alacsony kardiovaszkuláris kockázattal rendelkeznek. Ez a következő esetekben valósul meg: Mitrális prolapsus melletti mitrális regurgitáció mértéke < grade II, illetve az aortagyök (sinus Valsalvák magasságában) mért tágultsága < 40 mm. Ez utóbbi esetében fontos, hogy a tágult gyök ne járjon együtt, hemodinamikai jelentőséggel bíró aorta regurgitációval (AI < grade I-II). Esetükben a várandósság és a peripartum időszak nem jelent fokozott kardiovaszkuláris kockázatot, különösen akkor, ha a Marfan-szindrómában szenvedő nő családjában aortadisszekciós események nem fordultak elő. Ellenkező esetben óvatosabbnak kell lennünk, hiszen ilyen családi érintettség mellett az érfal tunica mediájának kötőszöveti gyengesége súlyosabb lehet; 40 mm felettire tágult bulbus aortae esetén a terhesség alatti disszekció kockázata azonban egyértelműen fokozott [32, 33]

A magas kardiovaszkuláris kockázatot képviselő, Marfan-szindrómában szenvedő várandósokban az aortadissectio a terhesség bármelyik szakaszában bekövetkezhet, valamint szüléskor és a gyermekágyban is. Mindazonáltal a legveszélyesebb időszak a 3. trimeszter. Tehát terhesség vállalása előtt minden esetben alapos kockázatbecslést kell végezni. Ez utóbbi pedig felelősséggel csak olyan intézetben történhet, amely kiemelkedő tapasztalattal bír marfan-szindrómában szenvedők gondozásában, beleértve az MFS szívsebészeti szövődményeinek ellátását is. A kockázatbecslés biztonságát növeli, ha az MFS-ben szenvedő asszony évek óta gondozás alatt állt és megbízható echocardiographiás és CT-angiographiás

adatok támasztják alá az aortagyök megfelelő tágulási dinamikáját. A vizsgálatoknak az aortagyök anatómiai viszonyain túl, értékelnie kell az aorta, dissectio szempontjából ugyancsak vulnerábilis, disztálisabb szakaszait is, így az isthmus tájékát („B” típusú aortadissectio kiindulási helye), illetve a hasi aorta esetleg jelenlévő lokális tágulatait is (ritkán a hasi aorta lokális disszekciója is kilakulhat). A terhesgondozást és a szülés vezetését célszerű olyan intézetben végezni, amely komoly tapasztalatokkal rendelkezik a Marfan-szindrómával szövődött várandósságok terén. Előnyös, ha a kiválasztott szülészeti osztály szívsebészeti központ közelében van. A Marfa-nszindrómában szenvedők vizsgálatában gyakorlott kardiológus által végzett echokardiográfiás vizsgálatokra trimeszterenként kell sort keríteni, az utolsóban már havonta ellenőrizni kell a betegeket. A gyermek világrahozatalánál a császármetszés a választandó módszer; a természetes szülés vérnyomás emelkedésre hajlamosító hatását el kell kerülni. MFS-ben szenvedők esetében még nem eldöntött kérdés a magas vérnyomás terápiája, illetve annak preventív kezelése. A Marfan-szindrómában szenvedők többsége – sok esetben megelőző célzattal – béta-blokkoló (metoprolol 25-50 mg) terápia alatt áll. Várandósság alatt ennek folytatását nem ajánlják, ugyanakkor a hipertonia, amely potenciális rizikófaktor a terhesség alatti aortadissectionak, agresszíven kezelendő. A retard készítmények kerülendőek, de a metoprolol szedése szóba jöhet a várandósság első 16 hetében, utána pedig Ca-csatorna gátlóval célszerű felváltani szedésüket.

Irodalom

- [1] Humán Reprodukciós Bizottság állásfoglalása Praeimplantációs Genetikai Diagnosztika ügyében, 2008.
- [2] *JC Karatas, KA Strong, K Barlow-Stewart, C McMahon, B Meiser, C Roberts:* Psychological impact of preimplantation genetic diagnosis: A review of literature. Reproductive Biomedicine Online, 2010, 20, 83-91.
- [3] *Patricia E. Hershberger, Agatha M. Gallo , Karen Kavanaugh , Ellen Olshansky , Alan Schwartz, Ilan Tur-Kaspa:* The decision-making process of genetically at-risk couples considering preimplantation genetic diagnosis: Initial findings from a grounded theory study. Social Science & Medicine, 2012, 74, 1536-1542.
- [4] *Alan H Handyside:* Preimplantation Genetic Diagnosis Review. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine, 2010, 21:3, 280-282.

- [5] *Hare, W.C.D., Betteridge, K.J.*: Relationship of embryo sexing to other methods of prenatal sex determination in farm animals: a review. *Theriogenology*, 1987, 9, 27-43.
- [6] *Mclaren, A.*: Prenatal diagnosis before implantation: opportunities and problems. *Prenat. Diagn.*, 1985, 5, 85-90.
- [7] *Penketh, R., Mclaren, A.*: Prospects for prenatal diagnosis during preimplantation human development. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.*, 1987, 1, 747-764.
- [8] *Handyside, A.H., Kontogianni, E.H., Hardy, K., Winston, R.M.*: Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*, 1990, 344, 768-770.
- [9] *Ho NCY, Tran JR, Bektas A.*: Marfan's syndrome. *Lancet* 2005, 336, 1978-81.
- [10] *Naser M. Ammash, MD, Thoralf M. Sundt, MD, and Heidi M. Connolly, MD.*: Marfan syndrome - Diagnosis and Management. *Curr Prob Cardiol.*, 2008, 33, 7-39.
- [11] *Pereira L., Levran O., Ramirez F., et al.*: A molecular approach to the stratification of cardiovascular risk in families with Marfan's syndrome. *N Engl J Med.*, 1994, 31, 148-153.
- [12] *Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al.*: Marfan syndrome caused by a recurrent *de novo* missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*, 1991, 352, 337-339.
- [13] *Christian Baumgartner, Gábor Mátyás, Beat Steinmann, Martin Eberle, Jörg I. Stein, Daniela Baumgartner*: A bioinformatics framework for genotype-phenotype correlation in humans with Marfan syndrome caused by FBN1 gene mutations. *Journal of Biomedical Informatics*, 2006, 39, 171-183.
- [14] *De Paepe A., Devereux RB, Dietz Hc, Hennekam RCM, Pyeritz RE.*: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Hum Genet.*, 1996, 62, 417-426.
- [15] *Bart L Loeys, Harry C Dietz, Alan C Braverman, Bert L Callewaert, Julie De Backer, Richard B Devereux, Yvonne Hilhorst-Hofstee, Guillaume Jondeau, Laurence Faivre, Dianna M Milewicz, Reed E Pyeritz, Paul D Sponseller, Paul Wordsworth, Anne M, De Paepe*: The revised ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Gen.*, 2010, 47, 476-485.
- [16] *Von Kidolitsch Y, Raghunath M, Nienaber CA.* : Marfan syndrome: prevalence and natural course of cardiovascular manifestations. *Z Kardiol.*, 1998, 87:3,150-160.
- [17] *Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L.*: Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med.*, 1990, 323, 935-939.

- [18] *B. Loeys, L. Nuytinck, P. Van Acker, S. Walraedt, M. Bonduelle. K. Sermon, B. Hamel, A. Sanchez, L. Messiaen, A. De Paepe*: Strategies for prenatal and preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome (MFS). *Prenatal Diagnosis*, 2002, 22, 22-28.
- [19] *Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al.*: Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet.*, 2004, 36, 855–860.
- [20] *Matyas G, Arnold E, Carrel T, et al.*: Identification and in silico analyses of novel TGFBR1 and TGFBR2 mutations in Marfan syndrome related disorders. *Hum Mutat.*, 2006, 27, 760–769.
- [21] *Singh KK, Rommel K, Mishra A., et al.*: TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys– Dietz syndrome. *Hum Mutat.*, 2006, 27, 770–777.
- [22] *Lu SL, Kawabata M, Imamura T, Miyazono K, Yuasa Y.*: Two divergent signaling pathways for TGF-beta separated by a mutation of its type II receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun.*, 1999, 259, 385–390.
- [23] *Pannu H, Fadulu VT, Chang J, et al.*: Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation*, 2005, 112, 513–520.
- [24] *Naser M. Ammash, MD, Thoralf M. Sundt, MD, and Heidi M. Connolly, MD.*: Marfan syndrome - Diagnosis and Management. *Curr Prob Cardiol.*, 2008, 33, 7-39.
- [25] *Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al.*: Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med.*, 2006, 355, 788–798.
- [26] *Claudia Spits, Martine De Rycke, Willem Verpoest, Willy Lissens, Andre Van Steirteghem, Inge Liebaers, Karen Sermon*: Preimplantation genetic diagnosis for Marfan syndrome. *Fertility and Sterility*, 2006, 86:2, 310-320.
- [27] *Francesco Forentino*: ESHRE PGD Consortium guidelines. *Hum Reprod.*, 2005, 1, 35-48
- [28] *Belén Lledó, Ph.D., Jorge Ten, Ph.D., Francisco M. Galán, Ph.D., Rafael Bernabeu M.D.*: Preimplantation genetic diagnosis of Marfan syndrome using multiple displacement amplification. *Fertility and Sterility*, 2006, 84:4, 949-955.
- [29] *Dreesen JC, Jacobs LJ, Bras M, Herbergs J, Dumoulin JC, Geraedts JP, et al.*: Multiplex PCR of polymorphic markers flanking the CFTR gene; a general approach for preimplantation genetic diagnosis of cystic fibrosis. *Mol Hum Reprod.*, 2000, 6, 391–406.

- [30] *Goossens V, Sermon K, Lissens W, De Rycke M, Saerens B, De Vos A, et al.*: Improving clinical preimplantation genetic diagnosis for cystic fibrosis by duplex PCR using two polymorphic markers or one polymorphic marker in combination with the detection of the DeltaF508 mutation. *Mol Hum Reprod.*, 2003, 9, 559–567.
- [31] *Manalo-Estrella P, Barker AE.*: Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch Pathol.*, 1967, 83, 336–341.
- [32] *L. J. Meijboom, F. E. Vos, J. Timmermans et al.*: Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study *Eur Heart J.*, 2005, 26:9, 914-20.
- [33] *Therrien J, Gatzoulis M, Graham T, et al.*: Canadian Cardiovascular Society ConsensusConference 2001 update: Recommendations for the Management of Adults with Congenital Heart Disease—Part II. *Can J Cardiol.*, 2001, 17, 1029–1050.

1-es ábra. A gyermekvállalással és a PGD módszerrel kapcsolatosan felmerülő szakorvosi konzultációk. A: ha a gyermekvállaló pár közül a nő marfan-szindrómás (szürkével jelölve), abban az esetben genetikai tanácsadás és kardiológiai tanácsadás egyaránt javasolt. B: A: ha a gyermekvállaló pár közül a férfi marfan-szindrómás (szürkével jelölve), abban az esetben genetikai tanácsadás javasolt.