

# Molekylærbiologiske aspekter af Marfansyndromer

Tina Zimmermann Belsing<sup>1</sup>, Allan Meldgaard Lund<sup>2</sup>, Steen Zabell Abildstrøm<sup>3</sup>, Lars Søndergaard<sup>4</sup> & Lennart Friis-Hansen<sup>5</sup>

## RESUME

Marfans syndrom (MFS) er en arvelig systemisk bindevævs-lidelse, hvis patogenese involverer *transforming growth factor-β* (TGF-β). Ekstracellulære strukturelle netværk af fibrillinrige mikrofibriller påvirker den lokale koncentration og frigivelse af signalmolekyler under morfogenese og vævsremodellering. Forstyrrelse i dette system kan forårsage MFS og MFS-lignende lidelser. I denne oversigt gennemgås litteraturen og herunder de data, der kan føre til et reelt behandlingstilbud til patienter med defekter i fibrillinsyntesen og en resulterende TGF-β-signalopati.

Marfans syndrom (MFS) er en arvelig systemisk bindevævslidelse, der første gang blev beskrevet af den franske børnelæge *Antoine-Bernard Marfan* i 1896 [1]. Cirka 50 år senere foreslog *Victor McKusick*, at MFS tilhørte en større gruppe af kongenitte sygdomme. Han klassificerede disse som arvelige bindevævslidelser, forårsaget af strukturel og metabolisk dysfunktion af ekstracellulære matrixproteiner [2].

I 1991 påviste *Harry Dietz* mutationer i fibrillin-1-genet (*FBN1*) hos patienter med MFS og bekræftede *Victor McKusicks* hypotese [3], om at sygdoms-patogenesen involverer dannelse af strukturelt svagt bindevæv på grund af strukturelle forstyrrelser i bindevævs mikrofibriller [4, 5]. De nonvaskulære fund passede ikke utvunget med denne hypotese, og i senere studier har man fokuseret på andre sygdoms-mekanismer, herunder involvering af *transforming growth factor-β* (TGF-β) [6-9].

I 2006 demonstrerede *Harry Dietz*, at mutationer i *FBN1* forårsagede øget TGF-β-medieret signalering [1, 10, 11]. En øget signalering medførte dannelse og progression af aortaaneurismer i MFS-musemodeller, og blokering af TGF-β-signalering med anti-TGF-β-antistoffer stoppede progressionen af aortaaneurismet. Man gentog forsøgene med losartan – en selektiv angiotensin II-receptor-type 1 (AT1)-blokker og fandt den samme blokering i progressionen af aortaaneurismet [1, 10, 11]. Et enkelt nyligt studie har støttet dyreforsøgene [12], men flere kliniske forsøg med losartan versus betablokade afventes [13]. Med baggrund i dyrestudierne etableredes et nyt paradigme, hvor fibrillinrige og mikrofibrillære, ekstracellulære netværk bestemmer den lokale koncentration og frigivelse af TGF-β under morfogenese og

vævsremodellering med en bred vifte af komplekse effekter på morfogenese og organfunktioner [1]. Forstyrrelse i dette system kan forårsage MFS og MFS-lignende lidelser, som derfor kunne kaldes TGF-β-signalopati, og som belyses nærmere i denne oversigt. En klinisk gennemgang er behandlet i en anden artikel [14]. Under søgeordet Marfans syndrom på Pubmed fandtes 4.550 studier, og på *Cochrane-review* under samme søgeord blev der fundet 0 ud af 5.616 oversigter. For at reducere antallet af litteraturhenvisninger er der flere steder brugt oversigter.

## FIBRILLIN-1-GENET

Den grundlæggende patologi ved MFS blev traditionelt opfattet som en strukturel bindevævsdefekt med defekte elastiske fibre og en nedsat mængde elastin i MFS-patienters aorta og hud (**Figur 1**) [15]. Senere kunne koblingsanalyser på store Marfan-familier imidlertid vise kobling af Marfanlocus til kromosom 15, og det førte til identifikation af *FBN1*. Studier viste, at en stor del af patienterne med MFS havde mutationer i *FBN1*-genet, mens elastingenet ikke var involveret [16, 17]. *FBN1* koder for fibrillin, og en defekt i dette protein medfører reduktion og ændret struktur af fibrillin i den ekstracellulære matrix. Konsekvensen er bindevævsvaghed med degeneration på steder, hvor der udøves stress på vævet, f.eks. af de pulsatile kræfter, der udøves på karvæggen i aorta ascendens [16, 17]. Mutationerne i *FBN1* har en dominant effekt i overensstemmelse med den autosomal dominante arvegang af MFS i de fleste

## OVERSIGTSARTIKEL

- 1) Endokrinologisk Klinik, Universitetssygehuset i Malmø (UMAS),
- 2) Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet,
- 3) Kardiologisk Klinik, Medicinsk Afdeling, Glostrup Hospital,
- 4) Kardiologisk Klinik B, Rigshospitalet, og
- 5) Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet



## FORKORTELSER

ACE-hæmmere = angiotensinkonverterende enzym-hæmmere  
ARBs = angiotensin II-receptor-blokkere  
AT1 = angiotensin II-type 1  
AT2 = angiotensin II-type 2  
AV = atrioventrikulær  
*FBN1* = fibrillin-1-genet  
LAP = *latent associated peptide*  
LLC = *large latent complex*  
LTBPs = *latent transforming growth factor beta*  
MFS = Marfans syndrom  
mRNA = *messenger-ribonukleinsyre*  
TGF-β = *transforming growth factor-β*  
TF = transkriptionsfaktor

familier. Ved immunhistokemi ses en dramatisk reduktion i fibrillin hos de afficerede individer, der har en *FBNI*-mutation [18, 19], hvilket peger på haploinsufficiens som *FBNI*-mutationers hovedmekanisme. En dominant negativ effekt kan også være af betydning. Man mente længe, at det strukturelt abnorme fibrillin direkte ændrede biokemien i det ekstracellulære matrix, da det abnorme fibrillin dels førte til fibrillindestruktion, dels interfererede med mikrofibrillers aggregering og stabilitet [20, 21]. Nogle studier har vist, at patienter med præmature *stopcodons* i *FBNI* har en mildere klinisk form af MFS [20, 21]. Sådanne præmature *stopcodons* vil føre til såkaldt *nonsense*-medieret *messenger*-ribonukleinsyre (mRNA)-*decay* med manglende dannelse af fibrillin fra den mutante allel (haploinsufficiens). Hos disse patienter optræder derfor ikke strukturelt abnormt fibrillin, hvilket måske kan forklare den mildere fænotype [22]. På baggrund af disse overvejelser har man forsøgt selektivt at destruere mutante alleler med formodet dominant negativ effekt for at opnå en haploinsufficiens i stedet. Dette har in vitro vist sig muligt ved anvendelsen af *hammerhead ribozyme antisense technology*, som kunne udgøre en mulig in vivo-terapi [23].

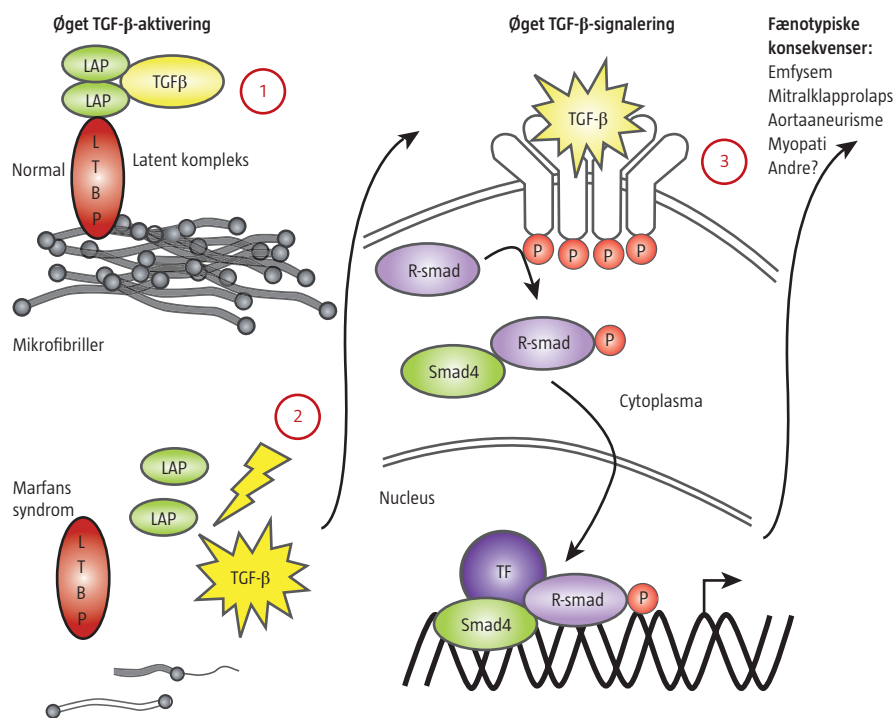
*Judge et al* foreslog, at overekspression i en muselinje af et mutant *FBNI*-transgen på *wild type*-baggrund ville resultere i MFS-manifestationer på grund af den formodede dominant negative effekt af et mutant allel [24]. Imidlertid viste det sig, at flere muselinjer med robust ekspression af transgener med en *FBNI*-mutation, der var kendt for at give MFS, og to normale *FBNI*-alleler ikke udviklede væsentlig aortasygdom. Muselinjer med sammenlignelige mutationer i et endogent *FBNI*-allel udviklede klassisk MFS, som mildnedes, når der tilførtes et normalt *FBNI*-allel [24]. Der var altså effekt af antallet af allelkopier [24, 25]. Fundene støttes af observationer i nogle familier med høj intrafamilier variation, hvor ekspressionsniveauet af det normale *FBNI*-allel synes at korrelere omvendt proportionalt med alvorligheden af MFS [26].

#### FIBRILLIN-1-GENET OG TRANSFORMING GROWTH FACTOR- $\beta$ -AKTIVERING OG -SIGNALERING

Ud fra ovenstående studier kunne man ledes til at konkludere, at fibrillindefekten var central i patogenesen af MFS, men yderligere modificerende faktorer var sandsynlige (Figur 1). Man påviste, at *Latent Transforming Growth Factor Beta* (LTBPs) havde be-

FIGUR 1

Model for mikrofibrillers normale regulering af *transforming growth factor-beta* (TGF- $\beta$ ) og tilstande associeret med mangel på mikrofibriller som f.eks. Marfans syndrom (MFS). Ekstracellulære mikrofibriller bindes normalt til *large latent complex* (LLC), som består af det fuldt udviklede cytokin TGF- $\beta$ , *latent-associated peptide* (LAP) og en af tre *latent transforming growth factor-beta* (LTBPs). LLC hæmmer frigivelsen af fri og aktiv TGF- $\beta$  (TGF- $\beta$ -aktivering). En reduceret mængde mikrofibriller (f.eks. ved MFS) fører til tab af LLC's matrixsekvencer, som resulterer i en vekslende frigivelse af TGF- $\beta$  (del 1 på figuren). Fri og aktiv TGF- $\beta$  (del 2 på figuren) påvirker den membranbundne receptor og udløser fosforylering (P) (del 3 på figuren) af de receptorassocierede *smad*-proteiner (R-smad 2 og 3), som igen binder sig til smad 4 og translokeres fra cytoplasma til nucleus. I nucleus medierer de sammen med transkriptionsfaktorer (TF) det TGF- $\beta$ -inducerede transkriptionelle respons. Abnorm TGF- $\beta$ -signalering inducerer flere MFS-stigmata, herunder emfysem, myksomatøse ændringer i mitralklapperne, mitralklapprolaps, aortaaneurismedannelse og myopati. Lo-sartan hæmmer specifikt angiotensin 1 (AT1)-receptoren. Hæmningen medfører, at ekspressionen af TGF- $\beta$  og/eller TGF- $\beta$ -receptorerne reduceres. Hæmningen af AT1-receptoren nedsætter også ekspressionen af TGF- $\beta$ -aktiveringsfaktorer som for eksempel trombospodin-1 [1, 10, 11].



tydelige interaktioner med proteiner i den ekstracellulære matrix [27, 28]. TGF- $\beta$  secernerer fra cellen som et *Large Latent Complex* (LLC), der indeholder det mature cytokin som en dimer kaldet *Latent Associated Peptide* (LAP). LAP er et af de tre molekyler i LTBP. Mus med defekter i *FBN1* har nedsat LAP og mangler evne til at tilbageholde LLC i den ekstracellulære matrix, hvilket medfører frigivelse af TGF- $\beta$  og øget TGF- $\beta$ -signalering [7]. Den ændrede TGF- $\beta$ -signalering i mus med defekt *FBN1* skyldes derfor øget frigivelse af TGF- $\beta$  og aktivering af TGF- $\beta$ -receptorer og ikke en øget produktion af TGF- $\beta$  [7]. Ændringer i TGF- $\beta$ -signalering kan forklare mange af de MFS-manifestationer, der ikke er en logisk følge af en strukturel defekt som følge af *FBN1*-mutationer, herunder myksomatøse atrioventrikulære (AV)-klapper, overvækst af lange tubulære knogler og defekt kraniofacial morfogenese [7].

Den alvorligste og ofte livstruende manifestation hos MFS-patienter er som tidligere nævnt aortaaneurismer med eventuel dissektion. Traditionelt har aortaaneurismer været opfattet som forårsaget af en strukturel svaghed i karvæggen som følge af en *FBN1*-mutation. Ovenstående TGF- $\beta$ -studiers resultater peger på, at mutationer i *FBN1* ikke alene har betydning for strukturen af den ekstracellulære matrix, men også ændrer TGF- $\beta$ -aktivitet og signaler i aortas karvæg [10]. Således har heterozygote *FBN1*-mutante mus med aortaaneurisme og patienter med MFS øget TGF- $\beta$ -signalering i aorta [10, 29]. Hos mus – men ikke hos mennesker – kan behandling med neutraliserende TGF- $\beta$ -antistoffer reducere størrelsen af aorta og forbedre strukturen af karvæggen [10].

### ANGIOTENSIN II OG TRANSFORMING GROWTH FACTOR- $\beta$ -AKTIVERING OG -SIGNALERING

Angiotensin II er relateret til TGF- $\beta$ -aktivering og signaler [30]. Stimulering af TGF- $\beta$ -receptorer medfører, at en familie af transskriptionsfaktorer (*smads*) aktiveres [31] (Figur 1). I glatte muskelceller kan angiotensin II også aktivere *smads* direkte og uafhængigt af TGF- $\beta$ -ligander [32]. Behandling med angiotensinkonverterende enzym-hæmmere (ACE-hæmmere) og angiotensin II-receptorblokkere (ARBs) er effektiv hos nyresyge med overskud af TGF- $\beta$ , og dette styrker formodningen om, at patienter med andre lidelser, der er forårsaget af overskud af TGF- $\beta$  kunne have gavn af en sådan behandling [33, 34]. De to receptorer for angiotensin II, type 1 (AT1) og type 2 (AT2) har modsat effekt på TGF- $\beta$ -signalering. *Daugherty* rapporterede, at infusion med angiotensin II i apolipoprotein-E- (apoE-)-mus resulterede i udvikling af abdominalt aortaaneurisme [35]. Efterfølgende fandt man, at samtidig infusion af angiotensin



### FAKTABOKS

Marfans syndrom er en autosomal dominant sygdom.

Incidensen er ca. 1:5.000.

Marfans syndrom forårsages primært af mutationer i fibrillin-1-genet (*FBN1*).

Manglende mutation i *FBN1* udelukker ikke diagnosen Marfans syndrom.

Marfanlignende syndromer kan også forårsages af mutationer i *TGFBR1* og *-2*.

Den tilgrundliggende patogenese menes at være øget TGF- $\beta$ -signalering.

II og losartan (en selektiv AT1-antagonist) forebyggede udvikling af aortaaneurisme hos musene [36]. Derimod accelereredes udviklingen af aneurismer hos mus, der fik angiotensin II og PD123319 – en selektiv AT2-antagonist [36]. Losartan blokerer specifikt AT1-receptorerne og modvirker ikke stimulation af AT2-receptorerne, hvilket synes at være en fordel ved forebyggelsen af aortaaneurismer. Behandling med ACE-hæmmere blokerer både AT1 og den beskyttende AT2-receptor og har ikke samme gunstige effekt [30].

Losartans evne til at forsinke og/eller forebygge aorta ascendens-aneurismer er blevet bekræftet i MFS-musemodeller [10]. Behandlingen blev initieret ved moderat proksimal dilatation af aorta ascendens og sammenlignet med propranolol (betablokker) i doseringer, som havde lignende hæmodynamiske effekter. Mus, der blev behandlet med propranolol, viste en relativ reduktion i væksthastigheden af aortaroden sammenlignet med ubehandlede mus. Losartan reverserede den patologiske vækst af aortaroden [10], og normaliserede dertil aortavæggens tykkelse og strukturen, hvilket ikke sås hos de propranololbehandlede. Efter seks måneders losartanbehandling kunne mus med defekt *FBN1* ikke adskilles fra *wild-type*-musene [10]. Forsøgene indikerer, at hæmning af TGF- $\beta$ -signalering fører til en aktiv remodellering af aortavæggen. Under forsøgene fandt man også væsentlige pulmonære og skeletmuskelforbedringer, hvilket yderligere styrker konklusionen, at behandlingens effekt er relateret til nedsat TGF- $\beta$ -signalering og ikke til en nedsættelse af det hæmodynamiske stress [10, 37]. Disse studier har naturligvis stor betydning for kommende terapeutiske strategier for patienter med MFS.

### GENETIK

Som det fremgår af ovenstående, forårsages klassisk MFS af mutationer i *FBN1* og flere MFS-lignende sygdomme af mutationer i *TGFBR1* og *-2* [38]. Det er i dag muligt at teste for mutationer i disse gener, og der er beskrevet punktmutationer, insertioner/dele-

tioner, *splice site*-mutationer, og andre komplekse re-arrangementer i disse gener (Tabel 1). *Faivre et al* fandt i et klinisk studie af 1.013 patienter en korrelation mellem forskellige mutationstyper og kliniske manifestationer, der muligvis indikerer forskellige underliggende patofysiologiske mekanismer – både genetiske (dominant negative versus haploinsufficiens) og funktionelle (strukturel funktion af *FBN1* versus mediator af TGF- $\beta$ -signalering) [39]. De viste også, at mutation i exon 24-32 regionen var relateret til en dårlig prognose. Der kendes dog ikke mutationer hos alle med formodet MFS, og diagnosen er derfor fortsat primært klinisk. Detektionsraten for mutationer i *FBN1*, *TGFBR1* og -2 er afhængig af flere forhold, herunder: Hvordan den kliniske selektion er foretaget; hvilken teknik, der er anvendt til undersøgelse af generne; samt formodede forandringer i andre gener, der koder for proteiner, der indgår i TGF- $\beta$ -signaleringskaskaden. Følgelig kan fund af en mutation i *FBN1*, *TGFBR1* og -2 bekræfte diagnosen, mens fravær af mutation i disse gener ikke vil kunne udelukke diagnosen.

### KONKLUSION OG PERSPEKTIV

Nylig forskning har revolutioneret indsigten i den

molekylærgenetiske ætiologi og patogenese for MFS og lignende syndromer. Det nye paradigme, at *matrix-sequestration* regulerer den lokale aktivering af latent TGF- $\beta$ , har medført vigtige nye muligheder for behandling. Ændring i TGF- $\beta$ -signaleringen er nu et attraktivt farmakologisk angrebepunkt til at reducere progressionen i udviklingen af aneurismer. Involveringen af TGF- $\beta$  i patogenesen for MFS hjælper til at forklare den kliniske variation med henvisning til de mange muligheder for modifikation af TGF- $\beta$  signaleringen. Generne, der koder for TGF- $\beta$ -regulatorer og -effektorer, er attraktive nye genkandidater for sygdomme med fænotypiske manifestationer, som overlapper med MFS, herunder Loeys-Dietz syndrom, hvor mutationer i *TGFBR1*- og *TGFBR2*- allerede er beskrevet. MFS er ændret fra at være opfattet som forårsaget af en strukturel defekt i bindevævet til at være en lidelse, som via involvering af TGF- $\beta$ -signalering har meget komplekse, herunder regulatoriske konsekvenser for morfogenese og funktionen af multiple organsystemer. Dette var ikke uventet ud fra den kliniske fænotype, og det underbygger værdien af koblingen mellem basal forskning og kliniske studier, som en fremtidig afdækning af andre, herunder behandlingsmæssige, facetter af disse meget komplicerede sygdomme vil afhænge af.

**KORRESPONDANCE:** Tina Zimmermann Belsing, Kildegårdsvej 16 B, 2. tv., 2900 Hellerup.

E-mail: t.z.belsing@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 5. maj 2009

**FØRST PÅ NETTET:** 6. september 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

### LITTERATUR

- Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17:252-8.
- McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. III. The Marfan syndrome. *J Chronic Dis* 1955;2:609-44.
- Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352:337-9.
- Aoyama T, Francke U, Dietz HC et al. Quantitative differences in biosynthesis and extracellular deposition of fibrillin in cultured fibroblasts distinguish five groups of Marfan syndrome patients and suggest distinct pathogenetic mechanisms. *J Clin Invest* 1994;94:130-7.
- Eldadah ZA, Brenn T, Furthmayr H et al. Expression of a mutant human fibrillin allele upon a normal human or murine genetic background recapitulates a Marfan cellular phenotype. *J Clin Invest* 1995;95:874-80.
- Bunton TE, Biery NJ, Myers L et al. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome. *Circ Res* 2001;88:37-43.
- Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003;33:407-11.
- Ng CM, Cheng A, Myers LA et al. TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1586-92.
- Pereira L, Lee SY, Gayraud B et al. Pathogenetic sequence for aneurysm revealed in mice underexpressing fibrillin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3819-23.
- Habashi JP, Judge DP, Holm TM et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;312:117-21.
- Ramirez F, Dietz HC. Fibrillin-rich microfibrils: Structural determinants of morphogenetic and homeostatic events. *J Cell Physiol* 2007;213:326-30.
- Brooke BS, Habashi JP, Judge DP et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:2787-95.
- Lacro RV, Dietz HC, Wruck LM et al. Rationale and design of a randomized clinical trial of beta-blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor



TABEL 1

Marfans syndrom og marfanlignende syndromer samt involverede gener.

Lidelse	Gener	Kommentar
Marfans syndrom	<i>FBN1</i>	
Torakalt aortaaneurisme og dissektion	<i>FBN1</i> , <i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i>	Få eller ingen skeletale manifestationer
Shprintzen-Goldbergs kraniosynostosesyndrom	( <i>FBN1</i> ), <i>TGFBR2</i>	Mental retardering, få vaskulære manifestationer
MASS-fænotype	<i>FBN1</i>	Akronym til Marfan-fænotype
Neonatalt Marfans syndrom	<i>FBN1</i>	Svær hjerteklapdefekt, der leder til tidlig død
Familiært mitralklapprop-syndrom	<i>MMVP1</i> , <i>MMVP2</i> og <i>MMVP3</i>	
Isoleret ektopisk linsesyndrom	<i>FBN1</i>	Ingen skeletale og vaskulære manifestationer
Weill-Marchesanis syndrom	<i>FBN1/ADAMTS10</i>	
Kongenit araknodaktyli	<i>FBN2</i>	Kontrakturer
Familiært aortaaneurisme	<i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i>	Få eller ingen skeletale manifestationer
Loyes-Dietz' syndrom	<i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i>	Mental retardering, ganespalte, bifid uvula, slyngede kar, aneurismer
Syndrom med slyngede arterier	<i>GLUT10</i>	
Furlongs syndrom	<i>TGFBR1</i>	
Camurati-Engelmanns syndrom	<i>TGFBR1</i>	Fravær af svaghed i bindevæv
TAAD2 (svarende til MFS2 = Loyes-Dietz' syndrom type 2b)	<i>TGFBR2</i>	Svær at differentiere fra Marfans syndrom

Kilder: [1, 11, 29, 30, 38, 40, 41].

- blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Heart J* 2007;154:624-31.
14. Belsing TZ, Lund AM, Søndergaard L et al. Kliniske aspekter af Marfans syndrom. *Ugeskr Læger* 2011;173:337-42.
  15. Halme T, Savunen T, Aho H et al. Elastin and collagen in the aortic wall: changes in the Marfan syndrome and annuloaortic ectasia. *Exp Mol Pathol* 1985;43:1-12.
  16. Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD et al. The Marfan syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3. *Genomics* 1991;9:355-61.
  17. Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A et al. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:935-9.
  18. Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY et al. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:152-9.
  19. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1986;103:2499-509.
  20. Dietz HC, McIntosh I, Sakai LY et al. Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome. *Genomics* 1993;17:468-75.
  21. Schrijver I, Liu W, Odum R et al. Premature termination mutations in FBN1: distinct effects on differential allelic expression and on protein and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet* 2002;71:223-37.
  22. Frischmeyer PA, Dietz HC. Nonsense-mediated mRNA decay in health and disease. *Hum Mol Genet* 1999;8:1893-900.
  23. Montgomery RA, Dietz HC. Inhibition of fibrillin 1 expression using U1 snRNA as a vehicle for the presentation of antisense targeting sequence. *Hum Mol Genet* 1997;6:519-25.
  24. Judge DP, Biery NJ, Keene DR et al. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:172-81.
  25. Pereira L, D'Alessio M, Ramirez F et al. Genomic organization of the sequence coding for fibrillin, the defective gene product in Marfan syndrome. *Hum Mol Genet* 1993;2:961-8.
  26. Hutchinson S, Furger A, Halliday D et al. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? *Hum Mol Genet* 2003;12:2269-76.
  27. Isogai Z, Ono RN, Ushiro S et al. Latent transforming growth factor beta-binding protein 1 interacts with fibrillin and is a microfibril-associated protein. *J Biol Chem* 2003;278:2750-7.
  28. Sinha S, Neveitt C, Shuttleworth CA et al. Cellular and extracellular biology of the latent transforming growth factor-beta binding proteins. *Matrix Biol* 1998;17(8-9):529-45.
  29. Loeys BL, Chen J, Neptune ER et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37:275-81.
  30. Judge DP, Dietz HC. Therapy of Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 2008;59:43-59.
  31. Massague J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev* 2005;19:2783-810.
  32. Rodriguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, Esteban V et al. Angiotensin II activates the Smad pathway in vascular smooth muscle cells by a transforming growth factor-beta-independent mechanism. *Circulation* 2005;111:2509-17.
  33. Houlihan CA, Akdeniz A, Tsalamandris C et al. Urinary transforming growth factor-beta excretion in patients with hypertension, type 2 diabetes, and elevated albumin excretion rate: effects of angiotensin receptor blockade and sodium restriction. *Diabetes Care* 2002;25:1072-7.
  34. Lavoie P, Robitaille G, Agharazii M et al. Neutralization of transforming growth factor-beta attenuates hypertension and prevents renal injury in uremic rats. *J Hypertens* 2005;23:1895-903.
  35. Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest* 2000;105:1605-12.
  36. Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Antagonism of AT2 receptors augments angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms and atherosclerosis. *Br J Pharmacol* 2001;134:865-70.
  37. Cohn RD, van Erp C, Habashi JP et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med* 2007;13:204-10.
  38. Mizuguchi T, Matsumoto N. Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *J Hum Genet* 2007;52:1-12.
  39. Faivre L, Colod-Beroud G, Loeys BL et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007;81:454-66.
  40. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome-diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 2008;33:7-39.
  41. Pannu H, Tran-Fadulu V, Milewicz DM. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;139:10-6.

## Kliniske aspekter af Marfans syndrom

Tina Zimmermann Belsing<sup>1</sup>, Allan Meldgaard Lund<sup>2</sup>, Lars Søndergaard<sup>3</sup>, Lennart Friis-Hansen<sup>4</sup> & Steen Zabell Abildstrøm<sup>5</sup>

### RESUME

Marfans syndrom (MFS) og MFS-lignende lidelser er arvelige systemiske bindevævslidelser, der involverer flere organsystemer – især det kardiovaskulære. Diagnosen MFS er vanskelig at stille, da de kliniske manifestationer ved MFS ses ved flere andre systemiske bindevævslidelser. Fænotypen er progredierende. Kirurgi og standardiserede opfølgingsprogrammer har forlænget livetiden for patienterne. Der er specielt forventninger til effekten af angiotensin II, type 1 (AT1)-receptorblokkere, som aktuelt afprøves i kliniske undersøgelser. I denne oversigt gennemgås vigtigheden af en koordineret strategi for diagnostik, kontrol og behandling af MFS.

Klassisk Marfans syndrom (MFS) er en arvelig systemisk bindevævslidelse med forandringer i binde-

vævets mikrofibriller, der er forårsaget af mutationer i *FBN1*-genet [1]. MFS er autosomt dominant nedarvet, men 25% af patienterne har de novo-mutationer [1]. Flere organsystemer – især skelet-, øjen- og hjerte-kar-systemerne, men også hud, lunger og dura kan være afficerede. MFS er panetnisk og optræder hos begge køn. MFS har fuld penetrans, men udviser markant intrafamiliar variation. Incidensen af klassisk MFS diagnosticeret efter Ghentkriterierne er ca. en pr. 5.000 [2-5].

Den hyppigste dødsårsag er kardiovaskulær død som følge af dilatation af aorta, hvilket medfører dissektion og eventuel ruptur [6]. I starten af 1970'erne havde patienter med MFS en forventet livslængde på to tredjedele i forhold til raske. Gennem de seneste 30 år er livslængden øget markant efter indførelse af

### OVERSIGTSARTIKEL

- 1) Endokrinologisk Klinik, Universitetssygehuset i Malmø (UMAS),
- 2) Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet,
- 3) Kardiologisk Klinik B, Rigshospitalet,
- 4) Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, og
- 5) Kardiologisk Klinik, Medicinsk Afdeling, Glostrup Hospital