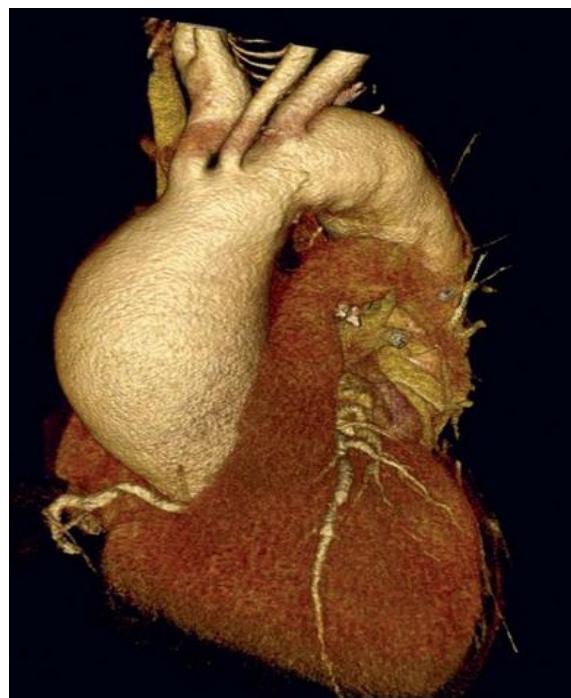


# Tratamiento farmacológico para la prevención del Aneurisma de Aorta en el Síndrome de Marfan

Autor: Cynthia Lana Esteban

Director: Sonia Santander Ballestín



Trabajo Fin de Grado de Medicina

Curso 2014-2015 (Junio 2015)



**Universidad**  
Zaragoza



## Índice:

Introducción.....	5
Aortopatía en el Síndrome de Marfan.....	7
Factores genéticos.....	9
Fisiopatología molecular.....	13
Manejo terapéutico.....	15
Tratamiento quirúrgico.....	16
Tratamiento médico.....	16
β-bloqueantes.....	18
ARA-II.....	19
Alternativas y nuevas terapias.....	24
Conclusión.....	26
Material y métodos.....	27
Glosario.....	28
Bibliografía.....	29

## Resumen

El Síndrome de Marfan (MFS) es una enfermedad genética hereditaria que se incluye dentro de un grupo de enfermedades conocidas como conectivopatías. La mutación del gen de la fibrilina-1 (FBN-1) y su producción anómala es la base de los mecanismos que producen la enfermedad, produciéndose un aumento en la concentración de factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), cuyo papel es fundamental en la activación de vías moleculares (canónica y no canónica) que resultan en la formación de una matriz extracelular alterada en la pared vascular. Debido a estas alteraciones los aneurismas de aorta y sus fatales consecuencias resultan la amenaza principal para la vida de estos pacientes.

En la actualidad, la única solución planteada a este respecto es la cirugía vascular de los aneurismas. Este tipo de cirugías son complejas, presentan riesgo de mortalidad y complicaciones postquirúrgicas, por lo que resulta necesaria la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas a este respecto.

El enfoque que se ha dado en los últimos años a la fisiopatología de los aneurismas en MFS debido al papel del TGF- $\beta$ , permite plantear un cambio en el paradigma del abordaje de los aneurismas en MFS de cirugías agresivas a una situación en la que un tratamiento farmacológico preventivo desde el diagnóstico pueda suponer una solución a largo plazo.

El objetivo de este trabajo es recopilar y establecer las bases en las que se deben apoyar las nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de los aneurismas de aorta en el MFS mediante una revisión de la bibliografía publicada más actual y relevante. Los ARA-II y en concreto el losartán, se presentan como la opción más adecuada y efectiva. Las limitaciones que presenta este trabajo radican en la escasez de ensayos clínicos concluidos en pacientes con MFS por la brevedad del tiempo transcurrido desde el nuevo enfoque planteado.

**Palabras clave:** Síndrome de Marfan, Aneurisma de aorta, TGF- $\beta$ , ARA-II, Losartán.

## **Abstract**

The Marfan syndrome is an inherited genetic disorder included in a group of heritable disorders of connective tissue. The mutation in the fibrillin-1 gene and its abnormal production is the basis of the pathological mechanisms. It produces an increase in the concentration of the beta transforming factor (TGF- $\beta$ ) levels, which is the main signal to activate the molecular canonical and non-canonical pathways. It produces deleterious effects on the integrity of the extracellular matrix in the vascular wall. Due to this processes the aortic aneurysm and its complications are life threatening conditions in these patients.

Nowadays, the only solution to this disease is the prophylactic surgery of the aneurism. Due to the mortal risk, it is necessary to find new therapies. The change in the approach to the aortic aneurysm physiopathology in MFS because of the role of TGF- $\beta$  allows a possible change in the paradigm from aggressive surgery to preventive medical treatment from the diagnosis. This could involve a long-term solution.

The goal of this research is to establish the foundations on which the new medical strategies should be based in the treatment of the aortic aneurysm of MFS. The ARB, and especially the losartan, are the most effective and adjusted therapeutic option.

The limitation of this essay is the lack of concluded trials in MFS patients because a sort time has passed since the new approach was proposed.

**Keywords:** Marfan Syndrome (MFS), Aortic aneurysm, Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), Angiotensin receptor blockers (ARB), Losartan.

## Introducción

El Síndrome de Marfan (MFS) es una enfermedad genética del tejido conectivo con herencia autosómica dominante que presenta gran variabilidad de manifestaciones clínicas, y que afecta principalmente a los sistemas cardiovascular, ocular y músculo-esquelético [1][2]. La prevalencia estimada de la enfermedad es de 1 por cada 5.000-10.000 nacidos vivos y no se han descrito diferencias en función del género, raza o factores geográficos [1].

Se observan dos cursos de presentación clínica diferentes: la existencia de grave afectación cardiovascular a menudo letal durante la vida neonatal o la aparición de eventos cardiovaseulares severos de manera progresiva durante la adolescencia y la edad adulta [3].

Respecto al diagnóstico, se han publicado y modificado documentos consensuados por comités de expertos. La Nosología de Berlín (1986) fue la primera agrupación de criterios diagnósticos para MFS, posteriormente se modificaron con la publicación de La Nosología de Ghent (1996), y en la actualidad se emplea una revisión de ésta conocida como La Nosología revisada de Ghent (2010). En esta última, se da más importancia a la presencia de aneurismas en la raíz aórtica, así como a la presencia de *ectopia lentis*. Se contemplan también nuevos subtipos diagnósticos del MFS, que permiten ampliar el número de pacientes incluidos en esta entidad y vigilar más estrechamente la posible aparición de complicaciones [3][4][5].

El diagnóstico del MFS se basa en combinaciones específicas de manifestaciones clínicas (Tabla 1). Requiere de la existencia de dos manifestaciones fundamentales (diámetro aórtico Z-score >2, *ectopia lentis* o mutación hereditaria de FBN-1) o dilatación aórtica junto una puntuación mayor a siete en la escala sistemática de manifestaciones (Tabla 2) [6].

Las principales manifestaciones oculares que se presentan son la miopía y la *ectopia lentis* (60% de los afectados). Además presentan un riesgo aumentado de padecer glaucoma, cataratas y desprendimiento de retina [7].

Las principales afectaciones esqueléticas son el crecimiento desproporcionado de los huesos y la debilidad de los ligamentos. Estas condiciones favorecen la aparición de signos clínicos característicos como son: dolicostenomelia (extremidades superiores e inferiores alargadas), *pectus carinatum* o *excavatum*, cifosis, escoliosis, espondilolistesis, aracnodactilida, ectasia dural y protrusión acetabular [1].

---

## Criterios diagnósticos del MFS

---

En ausencia de historia familiar de:

- Ao (Z >2) + EL = **MFS\***
- Ao (Z >2) + FBN1 = **MFS**
- Ao (Z >2) + Syst (>7pts) = **MFS\***
- EL + FBN1 asociado a Ao = **MFS**
- EL con/sin Syst + con FBN1 sin Ao o sin FBN1 = **ELS**
- Ao (Z <2) + Syst (>5 con al menos 1 síntoma esquelético) sin EL = **MASS**
- MVP + Ao (Z <2) + Syst (<5) sin EL = **MVPS**

Si existe historia familiar conocida de MFS, basta con la presencia de:

- EL = **MFS**
- Syst (>7 pts) = **MFS\***
- Ao (Z>2 en más de 20 años, >3 en menos de 20 años) = **MFS\***

---

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos del MFS según la Nosología Revisada de Ghent (2010). Ao: diámetro aórtico; EL: ectopia lentis; FBN-1: mutación de fibrilina-1; Syst: manifestaciones sistémicas ELS: síndrome de ectopia lentis; MASS: miopía, prolapsio mitral, dilatación Ao Z<2, estrías, signos esqueléticos fenotípicos; MVPS: síndrome de prolapsio de la valvula mitral. \*No otras colagenopatías [6].

---

---

## Puntuación de características sistémicas

---

- Afectación de la muñeca + dedo pulgar = 3 (por separado = 1)
- Pectus carinatum = 2 (pectus excavatum o asimetría del tórax= 1)
- Deformidad de los pies = 2
- Neumotórax = 2
- Ectasia dural = 2
- Protrusión acetabular = 2
- Reducción US/LS + aumento brazo/altura + escoliosis no severa = 1
- Escoliosis o cifosis toracolumbar = 1
- Reducción en la extensión del codo = 1
- Manifestaciones faciales (3/5) = 1 (dolicocefalia, endoftalmos, ptosis...)
- Estrías = 1
- Miopía > 3 D = 1
- Prolapso de la válvula mitral (todos los tipos) = 1

---

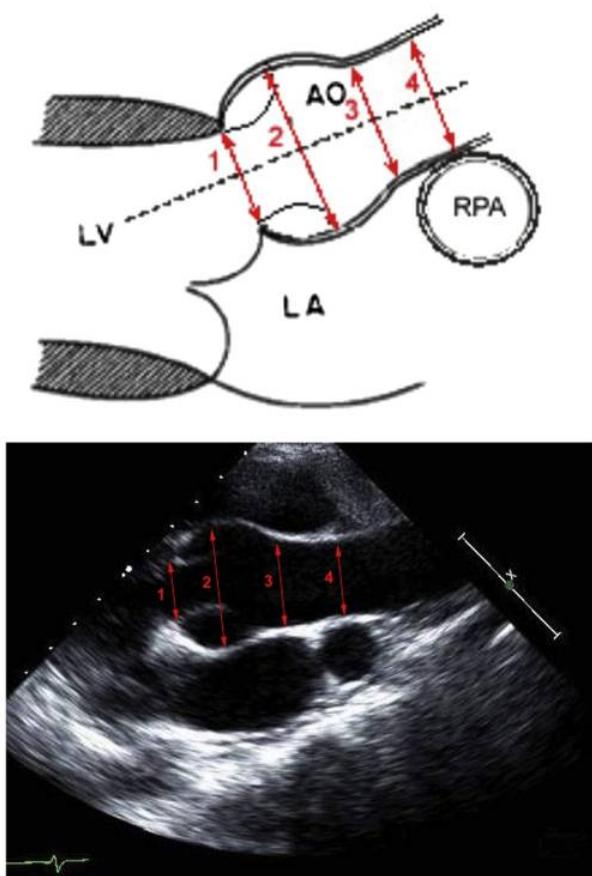
**Tabla 2.** Criterios diagnósticos sistémicos según la Nosología Revisada de Ghent (2010). Máximo total: 20 puntos; score >7 indica implicación sistémica [6].

---

## Aortopatía en MFS

Las manifestaciones cardiovasculares, como ya se muestra en los criterios, son las más importantes ya que determinan el pronóstico de la enfermedad. Incluyen aortopatía, valvulopatía y cardiomiopatía, siendo la presencia de aneurisma de aorta torácico y su evolución hacia la disección y/o ruptura la principal amenaza para la vida de estos pacientes [3] [8].

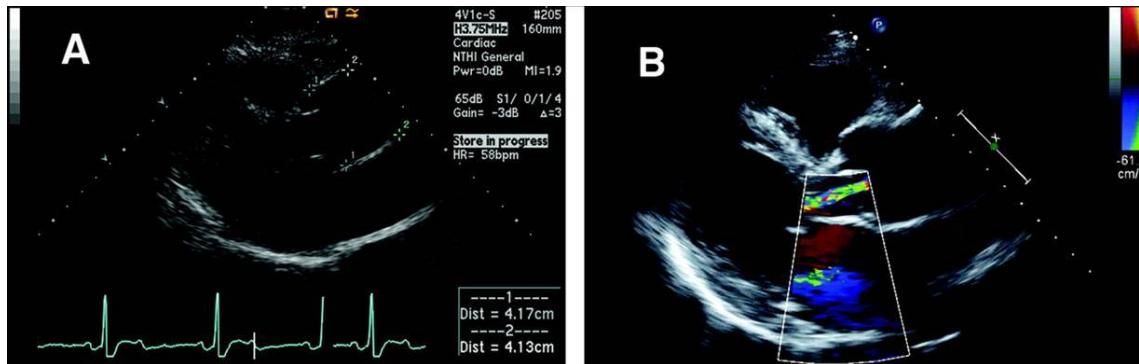
La aortopatía se caracteriza por la existencia de aneurismas, principalmente en la aorta torácica ascendente (TAA). Para su diagnóstico, medición y seguimiento se emplea principalmente la ecocardiografía (Figura 1) [3]. Esta técnica diagnóstica es la más adecuada para el seguimiento a largo plazo en pacientes MFS ya que resulta inocua para el paciente y ha demostrado una gran efectividad diagnóstica con muy poca variabilidad inter observador en la obtención de medidas en estudios de pacientes con MFS [9].



**Figura 1.** Medidas de la aorta proximal con ETT en eje largo paraesternal con vista axial. (1) anillo de la válvula aórtica; (2) raíz aórtica a nivel del seno de Valsalva (diámetro mayor); (3) unión de raíz y arco aórtico en la aorta ascendente (4) aorta ascendente a nivel de la arteria pulmonar. AO: aorta; LA: aurícula izquierda; LV: ventrículo izquierdo [9].

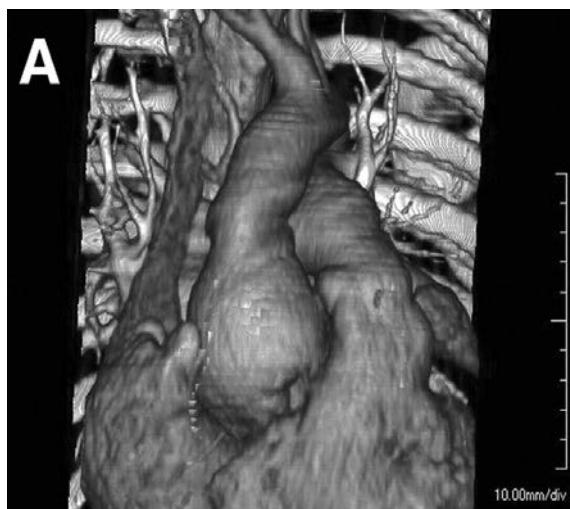
La presencia de aneurismas pueden detectarse ya en el feto mediante ecografía, lo que permite un diagnóstico temprano y seguimiento estrecho de las alteraciones aórticas. En la práctica, mediante ecocardiografía transtorácica se realizan mediciones anuales del diámetro aórtico a nivel del anillo aórtico, la raíz aórtica (a nivel del seno de Valsalva) y

de la aorta ascendente. Se toman al menos tres medidas, se escoge la mayor obtenida y se ajusta para la edad y superficie corporal del paciente, interpretándose así como un Z-score (Figura 2) [6] [10].



**Figura 2.** A. Imagen ecográfica 2D a nivel paraesternal en eje longitudinal que muestra dilatación del diámetro aórtico en paciente con MFS. B. Imagen de eco-doppler a color donde se muestra una leve regurgitación a través de la válvula aórtica como resultado de la dilatación de la misma [11].

Si esta técnica no permite obtener una buena visualización y medidas puede optarse por la ecografía transesofágica, seguidas de un angioTC (Figura 3) o RM [6].



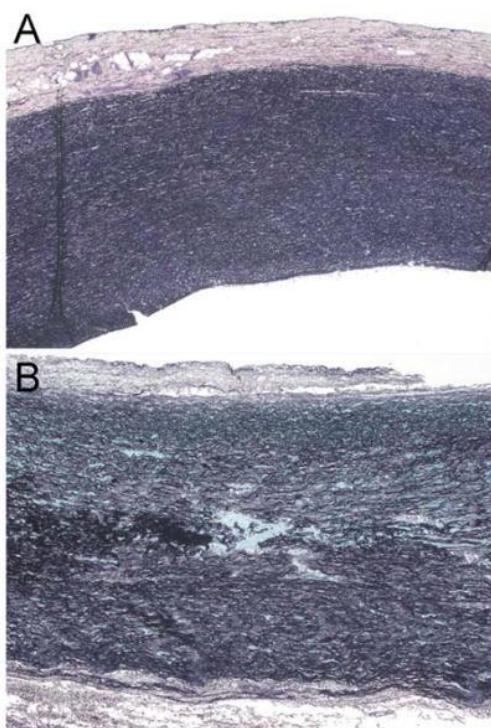
**Figura 3.** Reconstrucción de angio-TC que muestra dilatación de la raíz y de la aorta proximal [11].

Los aneurismas aórticos que encontramos en MFS progresan normalmente al tipo disecante y se localizan en la TAA debido a su continua exposición a cambios de presión. Sin embargo, raramente aparecen aneurismas aórticos abdominales en MFS [12].

La pared vascular de la aorta se compone de tres capas: íntima, media y adventicia. Los componentes de la media y la adventicia (fibras elásticas, colágeno, glicoproteínas) son

los que aportan la estabilidad y resistencia a los vasos, siendo la elastina y el complejo de microfibrillas (entre ellas las fibrilinas) las que actúan como sostén. Por lo tanto la importancia de las mutaciones de las fibrilinas supone una desestabilización de la integridad de la capa media vascular [13].

Se han realizado análisis histológicos de muestras de aneurismas aórticos en pacientes con MFS, que han permitido conocer y comprobar la existencia de modificaciones moleculares y degeneración en los tejidos de las capas de la pared vascular, que contribuyen a la existencia y progresión de la dilatación aórtica: adelgazamiento del tejido elástico, desorganización de la arquitectura, depósitos de colágeno, activación de metaloproteasas de la matriz (MMP) y elastólisis (Figura 4) [14] [15].



**Figura 4.** A. Aorta ascendente normal en adulto joven. B. Aorta ascendente con degeneración de la capa media y fragmentación de fibras elásticas. (Tinción *movat pentachrome*,  $\times 10$ ) [16].

### Factores genéticos

El MFS es una enfermedad de herencia autosómica dominante, causada principalmente por mutaciones del gen fibrilina-1 (FBN-1). Su loci se encuentra en el cromosoma 15q15-21.3 [17]. Se han descrito y registrado hasta el momento más de 2900 mutaciones diferentes en la Base de Datos de Mutaciones Universal (UMD) [18]. Un

75% de casos con MFS presentan antecedentes familiares, y un 25% son mutaciones de novo [1].

Las mutaciones que se pueden encontrar del gen FBN-1, pueden clasificarse en distintos tipos: *missense*, *nonsense*, de inserción, de delección, de duplicación y de *splicing*. Dos tercios de las mismas son mutaciones tipo *missense*, o cambio de bases. Del resto de mutaciones un 10% son tipo *nonsense*, un 13% recogen mutaciones de inserción, delección y duplicación y otro 13% son errores en el *splicing* (Tabla 3) [19].

---

### Mutaciones FBN-1 en el MFS

---

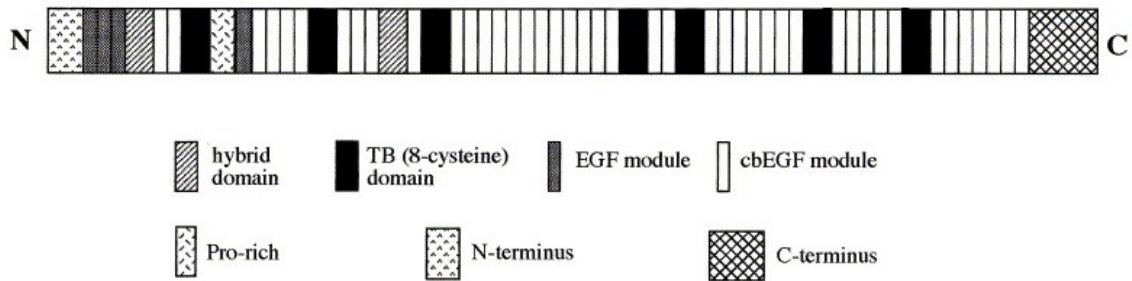
Mutación ya conocida en una familia con MFS.

Mutación de novo (con ausencia de enfermedad en los padres y paternidad demostrada), 1 de las 5 siguientes:

- Mutación *nonsense*: cambio en nucleótido de un codón de parada
  - Mutaciones *frameshift* (cambio en la pauta de lectura): delecciones, inserciones, duplicaciones que cambian el sentido de lectura y producen proteínas truncadas
  - Mutaciones de *splicing* que alteran el nivel de mRNA/cDNA
  - Mutaciones *missense*: mutación de un nucleótido que afectan/crean residuos de cisteína
  - Mutaciones *missense*: mutación de un nucleótido que afectan a la secuencia de EGF
- 

**Tabla 3.** Tabla de las mutaciones de FBN-1 que según se incluyen en diagnóstico del MFS según los Criterios Revisados de Ghent. EGF: factor de crecimiento epidérmico [6].

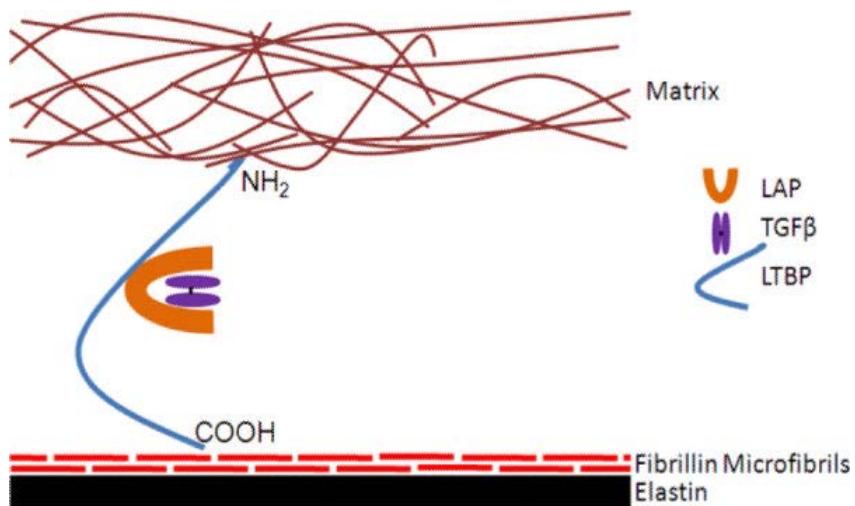
La molécula de FBN-1 tiene una estructura proteica típica, formada por dominios funcionales. Los dominios importantes respecto a las funciones en el medio extracelular son: el dominio del factor de crecimiento epidérmico (EGF), el dominio de fijación de proteínas factor de crecimiento transformador beta TGF- $\beta$  (LTBP), y los interdominios de unión a iones calcio de EGF (cbEGF) (Figura 5) [20]. Según sean los dominios afectados por las mutaciones, se produce la pérdida y/o afectación de sus diversas funciones.



**Figura 5.** Estructura molecular de la FBN-1 [17].

Las mutaciones más frecuentes son las de tipo *missense*. Dentro de éstas, la más común en el MFS es la sustitución del aminoácido Cys1039 por Gly (C1039G) en un dominio EGF en la posición 1663 (C1663R). Esta mutación puede ser heterocigótica (obteniéndose así el gen FBN-1 *Fbn1C1039G/+*) u homocigótica (*Fbn1C1039G/Fbn1C1039G*) según los alelos afectados. La consecuencia de este tipo de mutaciones es la formación de una proteína FBN-1 anómala. Se considera que tienen una presentación de tipo efecto negativo dominante, es decir, el resultado de la transcripción de ambos alelos del gen hacen que el alelo mutado interaccione con el alelo FBN-1 normal y con otras proteínas extracelulares [21] [22]. En la población sin MFS donde ambos alelos de FBN-1 no mutados son detectados, independientemente de los niveles cuantificados, existe una función normal de FBN-1, afirmando que la funcionalidad depende del equilibrio e interacciones entre ambos [23].

Las mutaciones que se observan en dominios cbEGF modifican su capacidad de unión a iones calcio y causan la aparición de sitios sensibles a las proteasas. En condiciones normales la unión de iones calcio a cbEGF concede a la molécula de FBN-1 protección frente a moléculas proteolíticas como las MMP ya que favorecen el endurecimiento de su estructura frente a estas acciones [20]. Otras mutaciones pueden darse en los dominios LTBP, cuya función es mantener inactivas las moléculas de factor de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ) (Figura 6). Éstas favorecen el aumento de los niveles de TGF-  $\beta$  libre, que al no mantenerse unido a las microfibrillas se une a receptores TGF-  $\beta$  R1 y R2 en las células, desencadenando la activación de las vías moleculares que producen la degradación de la matriz extracelular [24].



**Figura 6.** FBN-1 regula la incorporación de TGF- $\beta$  en la matriz extracelular mediante LTBP [2].

Pueden darse otro tipo de mutaciones menos frecuentes (*nonsense*, *splicing*) en las que en lugar de producir una proteína FBN-1 anómala se disminuye directamente la producción de la misma, por ausencia de un alelo o del gen.

La relación del genotipo y la severidad del fenotipo de los pacientes de MFS se basa principalmente en los niveles de mRNA del alelo FBN-1 funcional, ya que la cantidad de éste determina las consecuencias en mayor o menor grado de los mecanismos moleculares explicados. Los niveles disminuidos de FBN-1 normal provocan la formación de una matriz adelgazada en las paredes vasculares, reduciendo así la resistencia pared vascular de la aorta [25] y favoreciendo la formación de aneurismas de etiología genética [26].

Cuando se analiza la producción de FBN-1 en fibroblastos dérmicos en cultivo mediante inmunohistoquímica, tanto en ratones de estudio con mutación FBN-1 de un alelo como en muestras de pacientes MFS, se comprueba la disminución de depósitos de microfibrillas en la matriz. Sin embargo, en ratones con FBN-1 alterada con 2 alelos funcionales no se observa esta disminución. Este hecho demuestra que se produce una situación de haploinsuficiencia (insuficiencia funcional con la presencia de un solo alelo mutado) [27].

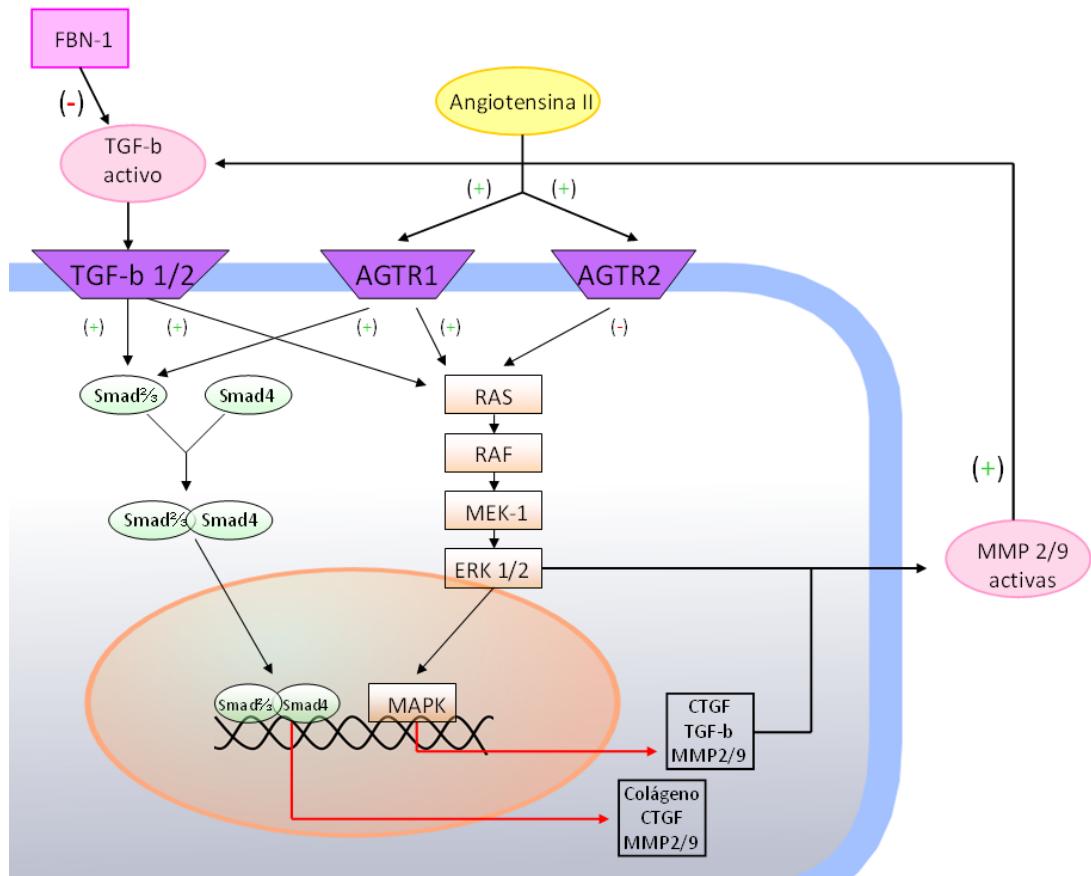
## **Fisiopatología molecular**

Las manifestaciones del MFS se consideran el resultado de una homeostasis anormal en el medio extracelular que mediante alteraciones de distintas vías moleculares produce a nivel vascular degeneración de la capa media, inflamación, proliferación celular, degradación de la matriz extracelular y aumento de la fuerza de rozamiento aplicada en la superficie endotelial [22].

Las alteraciones de FBN-1 llevan a la producción de tejidos con propiedades mecánicas alteradas, a la pérdida de interacción celular en la matriz y a un aumento de la actividad de TGF- $\beta$  [22]. La principal función de FBN-1 respecto al TGF- $\beta$  es unirse directamente a sus formas latentes manteniendo unas concentraciones muy bajas de TGF- $\beta$  activo. La consecuencia de las mutaciones de FBN-1, es que existan altas concentraciones de TGF- $\beta$  libre, lo que produce un aumento de señalización de los receptores TGF- $\beta$  R1 y R2. De esta manera se activan las vías canónica y no canónica, que finalmente regulan la expresión de genes [3] [24]. Todos estos procesos provocan efectos nocivos en el desarrollo del músculo liso vascular y en la integridad de la matriz extracelular [22]. La regulación de activación las vías canónica y no-canónica se obtiene también mediante la actividad fisiológica de la angiotensina II ya que se une a sus dos receptores ATR1 y ATR2, que tienen efectos opuestos (Figura 7) [2].

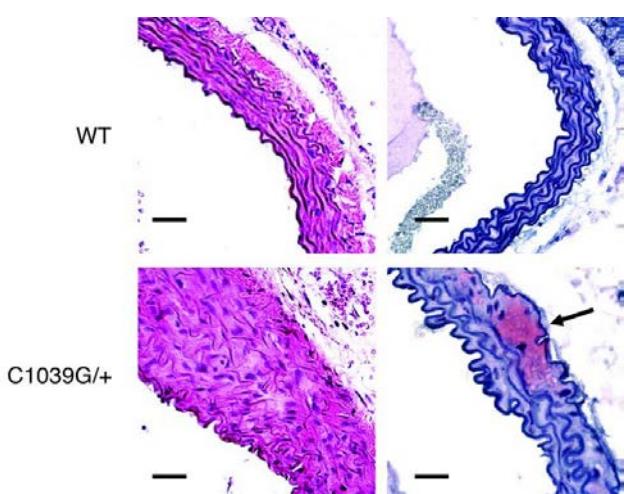
En la vía canónica se produce la fosforilación y translocación nuclear de Smad2. Esta molécula activa la traducción a nivel nuclear de factores de crecimiento de tejido conectivo, colágenos y MMP. Esta situación produce una remodelación vascular caracterizada por una elastólisis exagerada como resultado de la expresión de MMP-2 y MMP-9, así como por el aumento de contenido de hialurónico que degrada las fibras de elastina y otros componentes de la matriz. Esta vía se activa mediante TGF- $\beta$  y la estimulación de ATR1 [3] [28].

La vía no-canónica también está implicada en el desarrollo de aneurismas ya que se produce una cascada de activación mediante proteincinasas reguladas por señales extracelulares (ERK 1 y 2), que activan proteincinasas mitógeno activadas (MAPK) produciendo a nivel nuclear la expresión de genes de factores de crecimiento, MMP o TGF-  $\beta$  [3] [27]. Esta vía es activada por los mismos mecanismos que la canónica, pero además presenta un mecanismo de inhibición de la misma mediante la actividad de ATR2.



**Figura 7.** Vías canónica (verde) y no-canónica (naranja): cascadas de señalización del TGF- $\beta$  implicadas en el MFS.

En estudios histológicos de muestras de aorta de ratones con mutación en *Fbn1C1039G/+* y de pacientes con MFS se han observado estos cambios moleculares, que derivan en un adelgazamiento importante de la aorta media, fragmentación y desorganización de las fibras elásticas, así como un aumento del depósito de colágeno (Figura 8) [27].



**Figura 8.** Muestras de pared de aorta de ratones con FBN-1 normal (WT) y con la mutación FBN-1 (C1039G/+). En ratones C1039G/+ existe adelgazamiento de la capa media vascular, desorganización celular, discontinuidad de la lámina elástica y depósitos de proteoglicanos (flecha). Tinción H&E (fucsia) y Safranin-O (azul) [21].

La importancia del estudio y conocimiento de estas vías reside en los resultados obtenidos en estudios desarrollados en ratones con mutaciones en el gen FBN-1, donde se observa como el tratamiento administrado a los mismos con anticuerpos TGF- $\beta$  disminuye las manifestaciones fenotípicas vasculares de la enfermedad [23] [28].

Es importante tener en cuenta nuevos planteamientos propuestos en estudios recientes, en los que se ha observado como el TGF-  $\beta$  tiene un papel protector en fases iniciales del desarrollo de aneurismas en ratones con MFS. En estos se observa como la disminución de las concentraciones de TGF- $\beta$  mediante anticuerpos en fases tempranas de la enfermedad frente a su disminución en fases más tardías, producen una exacerbación en el crecimiento de los aneurismas y la degeneración de la capa media, en comparación con placebo [29] [30].

De manera similar, el aumento de las señales de TGF- $\beta$  en la pared arterial se ha reconocido como una característica patológica común en otras enfermedades genéticas que presentan aneurisma aórtico en sus manifestaciones fenotípicas como son el síndrome de Loeys-Dietz (LDS), la disección de aneurisma de aorta torácica familiar (FTAAD) y el síndrome de aneurismas y osteoartritis (AOS), lo que permite plantea los posibles efectos beneficiosos de la inhibición del TGF- $\beta$  también en estas entidades [22] [28].

### **Manejo terapéutico CV:**

El manejo terapéutico del MFS se realiza de manera multidisciplinar en función de las manifestaciones clínicas que presente el enfermo y el pronóstico que se establezca de la enfermedad. Deben combinarse tratamientos oftalmológico, ortopédico y, el más importante, cardiovascular [3] [8].

De manera general, las principales intervenciones que se están utilizando para el manejo de las complicaciones cardiovasculares actualmente son [22]:

- Actuaciones no invasivas: cambios en el estilo de vida (para controlar y prevenir factores de riesgo cardiovascular), monitorización ecocardiográfica de la dilatación aórtica (que permite una estratificación adecuada del riesgo); y tratamiento farmacológico.
- Actuaciones invasivas: cirugía profiláctica y/o reparadora.

## Tratamiento quirúrgico

La cirugía profiláctica se considera actualmente la única opción terapéutica para prevenir la disección aórtica cuando la dilatación es muy marcada. La indicación quirúrgica general suele establecerse en  $>5$  cm de diámetro, aunque en enfermedades genéticas con predisposición como el MFS, puede darse la disección a diámetros  $<5$  cm. La medición de la dilatación aórtica se ajusta por lo tanto mediante un Z-score y existe indicación de cirugía cuando existe: un crecimiento rápido de la raíz aórtica ( $>1$  cm/año), historia familiar de disección prematura en  $<5$  cm o la presencia de regurgitación aórtica [8].

Las técnicas quirúrgicas que se emplean son el procedimiento de Bentall (la clásica sustitución combinada de la raíz y de la válvula aórtica y reimplante de las coronarias) y el procedimiento de David (más actual, en el que se intenta realizar cirugías que preserven la válvula aórtica si no está afectada siempre que esta no esté afectada). La cirugía endovascular en conectivopatías no está indicada [4].

Es importante destacar que el tratamiento quirúrgico del aneurisma de aorta es el que ha tenido mayor impacto en la supervivencia de los pacientes. Los problemas que presenta son la agresividad de la intervención (riesgo de mortalidad) y las complicaciones posteriores, ya que el tejido vascular remanente puede volver a dilatarse puesto que persiste la enfermedad, además de que la duración de las válvulas está limitada.

## Tratamiento médico cardiovascular:

El tratamiento médico para evitar la progresión de la dilatación y disección aórticas, se ha basado durante años en el uso de  $\beta$ -bloqueantes, por los beneficios de los efectos hipotensores sobre la pared vascular, a pesar de no existir una clara de evidencia de sus beneficios sobre la dilatación aórtica. Como segunda línea de tratamiento se estableció el empleo de calcioantagonistas, por los mismos efectos hemodinámicos [31].

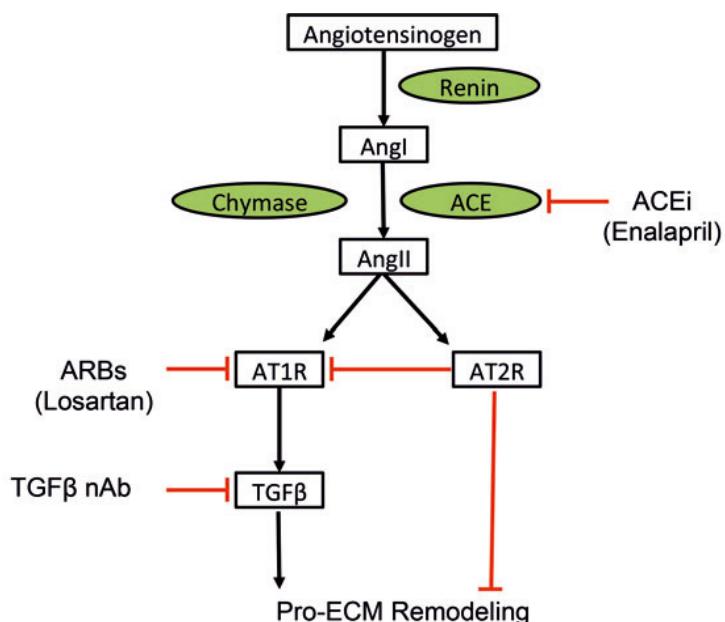
Desde que se conocen los mecanismos genéticos y la fisiopatología del MFS, estos fármacos hipotensores están destinados a quedar obsoletos, ya que se contemplan nuevas estrategias terapéuticas con mecanismos de acción más específicos [32].

Los últimos estudios han demostrado unos resultados muy prometedores respecto al uso de ARA-II. Este hecho junto al mejor conocimiento que se tiene sobre los mecanismos

moleculares y genéticos que producen las manifestaciones aórticas en el MFS, permiten establecer unas vías de tratamiento que se prevén muy eficaces [22] [33].

El bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) se contempla como una diana terapéutica para prevenir los efectos nocivos sobre la pared vascular, tanto por sus consecuencias hemodinámicas como estructurales (Figura 9). A este respecto, los ARA-II y los IECA se contemplarían como las estrategias terapéuticas más indicadas. Sin embargo, observamos como los estudios se han centrado en los ARA-II ya que se ha demostrado la importancia de la vía no-canónica en el desarrollo de aneurismas y estos fármacos permiten la regulación de esta vía gracias a los receptores ATR2. Se presentan por lo tanto como una de las estrategias más importantes para la prevención del desarrollo y progresión de los aneurismas de aorta [19].

Los IECAS inhiben la conversión de angiotensina y así la señalización de ambos receptores ATR1 y ATR2, lo que no permite obtener los efectos protectores de la inhibición de la vía no-canónica del TGF- $\beta$  mediante el ATR2. No permiten una mejora de la arquitectura vascular ni son superiores a los antihipertensivos ya empleados [3] [4] [34]. La disminución de la angiotensina se acompaña de un aumento de la renina, debido a la regulación de este sistema mediante feedback negativo. En base a estos mecanismos, los ARA-II se consideran la terapia más adecuada para prevenir los efectos vasculares en MFS [19] [32].



**Figura 9.** Resumen de dianas biológicas y estrategias terapéuticas en la regulación de TGF- $\beta$  [3].

## **β-bloqueantes**

El efecto protector de los β-bloqueantes se basa en sus mecanismos de acción como cronotropo e inotropo negativos. Se favorece de esta manera la reducción del reflejo de las ondas de presión sanguínea sobre la pared aórtica y además se ha podido observar alguna mejora de las propiedades elásticas. Por lo tanto, sus efectos radican en la regulación de las repercusiones del estrés hemodinámico que favorecen la dilatación aórtica [28].

Algunos estudios concluyen que esta terapia es exitosa en subgrupos de pacientes, puesto que en pacientes medicados han demostrado un crecimiento más lento en la raíz aórtica, menos complicaciones cardiovasculares (disección, cirugía, fallo cardíaco o muerte) y aumento de la tasa de supervivencia [8] [31]. Se han podido documentar mediante mediciones con imagen efectos potencialmente beneficiosos en pacientes con MFS tratados con dosis normales de β-bloqueante [33]. También se ha observado discrepancia respecto a la mejora sobre la rigidez de la aorta ascendente en pacientes con MFS, ya que en algunos estudios sí se ha observado pero otros sugieren que no tienen efecto o que empeoran la rigidez aórtica en pacientes con MFS [8].

Respecto al uso de otros fármacos, los β-bloqueantes parecen tener superioridad frente a los IECA, ya que se han comparado en pacientes y los IECA no muestran cambios significativos sobre la dilatación aórtica [35]. Sin embargo, en comparación con ARA-II, el efecto de los β-bloqueantes en la atenuación del crecimiento del diámetro de aneurismas de TAA es menor. Se observa un crecimiento significativamente mayor del diámetro de la raíz aórtica en pacientes que reciben β-bloqueante en monoterapia frente a los pacientes severamente afectados que reciben junto a estos ARA-II [33].

Los resultados observados en los estudios realizados sobre los efectos de los β-bloqueantes en pacientes con MFS, no permiten concluir que estos fármacos sean totalmente eficaces en la prevención de la dilatación aórtica, ni evitan la necesidad de una intervención quirúrgica a largo plazo [8]. Además, cuando se comparan resultados de mortalidad y morbilidad entre pacientes tratados con β-bloqueantes y pacientes que no han sido tratados con estos fármacos (meta-análisis de 6 ensayos), se observa como el porcentaje de pacientes que desarrolla alguna complicación cardiovascular es mayor en los que han sido tratados con β-bloqueante frente a los pacientes que no han sido tratados con ellos [36].

## ARA-II

El SRA es esencial para la homeostasis cardiovascular. La angiotensina II se puede unir a dos receptores distintos, ATR1 y ATR2 [3], ejerciendo efectos opuestos sobre la regulación de la activación TGF- $\beta$ . De esta manera, las modificaciones de la actividad de la angiotensina pueden influenciar en la modificación de esta vía [19] [37].

El ATR1 estimula el crecimiento celular y la migración, así como la inflamación y la vasoconstricción. Esto se debe a la activación mediante R1 de las vías canónica y no canónica y de sus consecuencias moleculares (aumento de colágeno, MMP, TGF- $\beta$ , etc). Este mecanismo favorece la desorganización del tejido vascular aórtico ya que la señalización de R1 se ve aumentada en miocitos que sufren estrés mecánico y en zonas sometidas a la presión de flujo no laminar. El ATR2 produce vasodilatación, apoptosis y protege de los efectos de ATR1 mediante la inhibición de la vía no canónica, lo que le concede un papel protector para la pared de la aorta. Se ha visto que la pérdida de la expresión de ATR2 acelera el crecimiento aberrante y la ruptura de aorta en ratones con MFS [30]. El antagonismo de ATR1 puede prevenir el desarrollo de aneurismas ya que favorece un descenso de la concentración plasmática de TGF- $\beta$  y también del Smad 2 (mediador intracelular de la cascada de señalización de TGF- $\beta$ ).

Losartán es el ARA-II que se toma como referencia en la mayoría de los ensayos [23] [37] [39] [40] [41] [42], ya que se conocen y han estudiado a fondo sus características farmacocinéticas respecto a los efectos que tiene sobre la regulación de TGF- $\beta$ . Es un bloqueante selectivo de ATR1, de manera que atenúa la señalización canónica de TGF- $\beta$  en la aorta. Se ha comprobado en estudios que además concede una protección total de la señalización ATR2, permitiendo una continua inhibición de la vía no-canónica, por lo que tiene un segundo mecanismo de acción para inhibir la activación de TGF- $\beta$  mediante una cinasa extracelular reguladora de señales (ERK) [38][39].

En los estudios realizados en ratones, se han obtenido resultados que demuestran los beneficios del losartán. Un estudio en modelos de ratones con deficiencia de FBN-1, observó como losartán no solo prevenía, sino que también revertía la dilatación de la raíz aórtica y la degeneración de fibras elásticas [38].

Otro estudio realizado en ratones con MFS (*Fbn1C1039G/+*) obtuvo que losartán mejoraba la organización de fibras elásticas, aumentaba el umbral de estrés de ruptura de la aorta y reducía la actividad y expresión de MPP 2 y 9. Sin embargo, mostró que a largo plazo la vía del NO endotelial permanecía suprimida, lo que podría suponer una limitación de sus beneficios [39].

Se conocen también los resultados de un estudio más reciente desarrollado en 2014 en ratones *Fbn1C1039G/+* comparados con un grupo control no mutado durante 6 meses, en el que se asignó un tratamiento con placebo o propanolol o losartán. Se comparan las mediciones de la raíz aórtica y los análisis histológicos de las aortas tras sacrificarlos a los 8 meses, obteniéndose una tasa de crecimiento de la raíz aórtica menor en ratones mutados tratados con propanolol frente a placebo, y una tasa de crecimiento, así como como un diámetro total aórtico, indistinguible en el grupo tratado con losartán del grupo no tratado y no mutado. Combinando estos resultados con los obtenidos en el análisis histológicos, se concluye que en los ratones tratados con losartán se consigue una corrección total de las anormalidades fenotípicas en la arquitectura de la pared aórtica, frente a la no prevención del deterioro en el caso de propanolol en ratones con MFS *Fbn1C1039G/+* [23].

Respecto a los estudios realizados en pacientes con MFS sobre los efectos del tratamiento con ARA-II, la mayoría están actualmente en desarrollo. Estos ensayos se han diseñados en pacientes MFS y presentan distintos diseños y criterios de inclusión entre ellos (Gambarin *et al.*, 2009 [40]; Detaint *et al.*, 2010 [41]; Radonic *et al.*, 2010 [42]; Möberg *et al.*, 2012 [43], Fortaleza *et al.* 2011 [33] y Lacro *et al.* 2014 [44]) (Tabla 4) [28].

En pocos años gracias a los resultados y conclusiones obtenidas de los mismos, podremos comprobar si finalmente los ARA-II se convierten en la terapia más adecuada para los pacientes MFS.

Ensayo	Inicio	Nº pacientes	Edades	Fármacos comparados
Gambarin <i>et al.</i> , (2009) [40]	2008	291	12 meses a 55 años	Nevibolol vs. Losartán vs. combinación de ambos
Detaint <i>et al.</i> , (2010) [41]	2008	300	≥ 10 años	Losartán vs. Placebo
Radonic <i>et al.</i> , (2010) [42]	2008	330	≥ 18 años	Losartán vs. controles no tratados
Fortaleza <i>et al.</i> , (2011) [33]	2008	150	5-60 años	Atenolol vs. Losartán
Möberg <i>et al.</i> , (2012) [43]	2009	174	≥ 10 años	Combinaciónβ-bloqueante y Losartán
Lacro <i>et al</i> (2014) [44]	2007	604	6 meses a 25 años	Atenolol vs. Losartán

**Tabla 4.** Ensayos en desarrollo en pacientes MFS

Revisando las bases de datos y los resultados de los ensayos conocidos hasta la fecha, se puede resumir que aunque todos los tratamientos antihipertensivos estudiados ( $\beta$ -bloqueantes, IECA y ARA II) disminuyen la progresión de la dilatación aórtica en MFS, o tienen algún efecto beneficioso, los ARA-II parecen tener más efecto [32]. Alguno de estos estudios más relevantes se comentan a continuación (Tabla 5):

El estudio de Brooke *et al.* (2008) evalúa la terapia con ARA-II en una cohorte de 18 pacientes pediátricos con MFS (17 recibieron losartán y 1 ibersartán) durante 12-47 meses tras el fallo de otras terapias. En este se obtuvo una disminución significativa de la evolución del diámetro de la raíz aórtica, pasando de 3.54-2.87mm por año a 0.46-0.62mm por año durante la terapia con ARA-II en comparación con los tratamientos previos ( $p<0.001$ ) [37].

El estudio de Groening *et al.* (2013) es un estudio multicéntrico, autorizado, aleatorizado y evaluado a doble ciego, que comparó losartán frente a ausencia de tratamiento en pacientes adultos con MFS operados con reemplazo de raíz aórtica y no

operados. Se comparó la dilatación aórtica en todos los niveles y se vio que tras 3 años de seguimiento, era significativamente menor en el grupo no operado tratado con losartán que en los controles ( $0.77+1.36$  vs.  $1.35+1.55$  mm,  $P < 0.014$ ). En el grupo de pacientes operados se reducía la dilatación del arco aórtico más que en el control ( $0.50+1.26$  vs.  $1.01+1.31$  mm,  $P < 0.033$ ) [45].

En el estudio Pees *et al.* (2013) realizado en 20 pacientes con MFS de 1,7 a 21,6 años con controles asignados, se evaluó durante 33 meses los efectos del losartán en monoterapia, y concluyó que en los pacientes más jóvenes ( $<10$  años) y a mayor duración del tratamiento existe una mayor disminución en la progresión de los diámetros aórticos [46].

El estudio de Chiu *et al.* (2013) es un ensayo aleatorizado y controlado que incluye 28 pacientes con MFS de  $13.1\pm6.3$  años. Compara el tratamiento con b-bloqueante en monoterapia o en combinación con losartán durante 35 meses. Los resultados obtenidos demuestran por primera vez que la terapia combinada es segura y disminuye más la progresión de la dilatación aórtica en pacientes MFS [47].

El estudio Lacro *et al.* (2014), aunque todavía no ha concluido, ya ha publicado los resultados de la primera parte del estudio en la que se evalúan los resultados obtenidos en el seguimiento de 608 pacientes niños y jóvenes (de 6 meses a 25 años) con MFS durante 3 años (2007-2011) a los que se les asignó losartán y atenolol de manera aleatoria. No se encontraron diferencias significativas entre los resultados obtenidos tras el tratamiento con losartán o atenolol en las mediciones del diámetro de la raíz aórtica [44].

En el estudio Mueller *et al.* (2014) se evalúan los efectos de  $\beta$ -bloqueantes y ARA-II en 48 pacientes con MFS comparando Z-scores mediante eco de la raíz aórtica antes y después del tratamiento. En este se concluye que ambos tratamientos tienen efectos similares y que ambos pueden ser beneficiosos para los pacientes [48].

El estudio publicado más reciente es el de Franken *et al.* (Enero de 2015). Presenta unos resultados que permiten introducir un nuevo concepto sobre el tratamiento con losartán en MFS en función del tipo de mutación FBN-1 que presenten los pacientes. Se incluyeron 117 pacientes con MFS asignados aleatoriamente en dos grupos que

diariamente recibían 100mg de losartán o ninguna dosis de losartán. Se estudiaron los resultados en función del tipo de mutación FBN-1 que presentan (haploinsuficiencia 32.5% y mutación negativa dominante 67.5%) tras 3 años. Las medidas de la raíz aórtica muestran que pacientes con haploinsuficiencia FBN-1 responden más al losartán para disminuir la dilatación de la raíz aórtica ( $0.5\pm0.8\text{mm/3years}$ ; no losartán:  $1.8\pm1.5\text{mm/3years}$   $p=0.001$ ) que en los casos de dominancia negativa (losartán  $0.8\pm1.3\text{mm/3years}$ ; no losartán:  $1.2\pm1.7\text{mm/3years}$ ,  $p=0.197$ ). Este estudio, tras en análisis de los resultados, propone que en función de la mutación del paciente se necesitarán tratamientos adicionales [49].

Ensayo	Nºpacientes	Edades	Fármacos comparados
Brooke <i>et al.</i> , 2008 [37]	18	14 meses a 16 años	Nevibolol vs. Losartán vs. combinación de ambos
Groening <i>et al.</i> ,2013 [45]	300	$\geq 10$ años	Losartán vs. Placebo
Pees <i>et al.</i> , 2013 [46]	20	$\geq 18$ años	Losartán vs. controles no tratados
Chiu <i>et al.</i> 2013 [47]	28	$\geq 1$ año	Combinación $\beta$ -bloqueante y Losartán
Mueller <i>et al.</i> . 2014 [48]	604	6 meses a 25 años	Atenolol vs. Losartán
Franken <i>et al.</i> , 2015 [49]	117	$\geq 10$ años	Combinación $\beta$ -bloqueante y Losartán

**Tabla 5.** Ensayos en pacientes MFS ya concluidos

Es necesario contemplar los inconvenientes y/o contraindicaciones de la terapia con ARA-II, ya que en estos casos habría que plantear alternativas terapéuticas para los pacientes.

Respecto a las características farmacológicas del losartán, todavía existe una falta de estudios farmacodinámicos para poder establecer la dosis optima de losartán que obtiene la máxima capacidad de bloquear el TGF-b. Además la metabolización de losartán se realiza por el citocromo P450, CYP2C9, por lo que variaciones genéticas de CYP2C9 pueden determinar la respuesta de algunos pacientes al tratamiento [50].

También se ha contemplado que los beneficios del losartán sobre la dilatación arterial, pueden verse limitados a largo plazo por la falta de efectos sobre la función endotelial [39].

Respecto al embarazo, es un fármaco teratógeno y no puede administrarse durante el mismo. ARA-II están contraindicados ya que inhiben el sistema renina-angiotensina del feto y pueden hacer que éste desarrolle fallo renal, hipotensión, oligohidramnios, o hipoplasia pulmonar. Las embarazadas presentan además un riesgo aumentado de complicaciones vasculares por los cambios fisiológicos propios del embarazo (aumento de volumen sanguíneo total y frecuencia cardíaca) [2].

### **Alternativas y futuras posibilidades**

La identificación de las vías moleculares que intervienen en la patogénesis de la enfermedad vascular en el MFS activando el TFG- $\beta$ , permiten plantear una variedad de dianas terapéuticas cuyo estudio resulta el siguiente paso en el manejo farmacológico. De esta manera se podría actuar a diferentes niveles y se podrían potenciar los efectos de los distintos tratamientos actuando a distintos niveles [2] [28].

#### *Inhibidores ERK y Agonistas de ATR2*

La ERK es la molécula que regula la vía no-canónica, la cual se ha descubierto que tiene un papel muy relevante en la fisiopatología de la dilatación de la aorta torácica en el MFS. Este hecho permite plantear la búsqueda de nuevos fármacos cuyo mecanismo de acción sea inhibir la ERK o mantener la activación de ATR2 (que mantiene inhibida la ERK), permitiendo así disminuir la producción de MMP, TGF- $\beta$  y demás metabolitos [22] [33] [51].

#### *Anticuerpos anti TGF- $\beta$*

En muchos estudios con ratones se han empleado los anticuerpos para demostrar los efectos de la disminución de la concentración de TGF- $\beta$  [22] [23] [33] [52]. Parece que los resultados de estos estudios son beneficiosos respecto a la progresión de los aneurismas de TAA. Sin embargo, se ha podido observar como la neutralización TGF- $\beta$  obtiene distintos resultados según si se inicia el tratamiento antes o después de la aparición de los aneurismas, ya que no resulta beneficiosa la inhibición del efecto protector que presenta TGF- $\beta$  en fases tempranas del desarrollo de aneurismas [52].

### *Indometacina*

Se ha estudiado la producción de COX en la aorta torácica en el MFS, observándose que existe un aumento de COX-2 (y por lo tanto una producción elevada de PGI<sub>2</sub>), y al mismo tiempo una disminución de COX-1 y de TXA<sub>2</sub>. Este desequilibrio entre COX y prostanoïdes podría contribuir a la alteración vascular a nivel endotelial. Como una de las limitaciones del losartán parece ser la escasez de efectos sobre el endotelio, se contempla la posibilidad del empleo de fármacos como la indometacina ya que es un inhibidor no específico de COX y protege el endotelio mejorando el equilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras [52].

### *Doxiciclina*

Esta tetraciclina parece disminuir la degradación de las fibras elásticas así como la concentración de MMP. Existen, aunque son pocas, evidencias de que en ratones con MFS tratados con doxiciclina tienen una supervivencia mayor [23].

### *ADAMTS*

Actualmente se ha estudiado también la relación entre FBN-1 y una familia de moléculas llamada ADAMTS (*A Disintegrin And Metalloproteinase ThromboSpondin Motifs*). El síndrome Weill-Marchesani esta producido por este tipo de mutación, y aunque clínicamente difiere bastante del MFS, se observa algún rasgo fenotípico común como es la *ectopia lentis* [18]. El interés en el MFS del papel de estas moléculas esta en el ADAMTSL6 $\beta$ , que parece tener un papel fundamental en la estructura y regeneración del tejido conectivo, ya que en estudios se ha observado que el nivel de TGF-  $\beta$  se reduce tras la administración de ADAMTSL6 $\beta$  [46] [53].

### *MicroRNA*

Se ha comprobado también la relación de la concentración de determinado tipo de miRNA y la expresión de MMP que favorecen la proteólisis en el desarrollo de aneurismas de aorta [54]. El miR-29b regula la apoptosis y otros genes de depósito/síntesis de componentes de la matriz extracelular, y se encuentra aumentado en ratones con aneurismas en TAA y MFS. El bloqueo de este miRNA mediante oligonucleótidos antisentido, han conseguido prevenir en ratones el desarrollo temprano de aneurismas, la apoptosis de la pared celular y las deficiencias de la matriz extracelular [55].

## Conclusión

El conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad desde que se conoce el papel de la FBN-1 como proteína responsable de la regulación de los niveles de TGF- $\beta$ , y el papel de este como desencadenante de la activación de vías moleculares que producen los efectos nocivos principales en la aortopatía del MFS, han hecho que haya cambiado el paradigma de la enfermedad desde una enfermedad meramente estructural caracterizada por la debilidad del tejido conectivo a una enfermedad con una fisiopatología mucho más compleja donde existe una alteración global de la homeostasis del tejido conectivo.

Al revisar la bibliografía publicada sobre los diversos mecanismos fisiopatológicos y el gran número de moléculas que intervienen en el desarrollo de los aneurismas de aorta, se plantean multitud de nuevas estrategias terapéuticas al respecto.

Este aspecto ha hecho que estemos más cerca de tratamientos más eficaces dirigidos hacia los mecanismos responsables de la enfermedad, haciendo que las nuevas estrategias terapéuticas estudiadas y/o planteadas se centren principalmente en un efecto “anti TGF- $\beta$ ”. Se contempla de esta manera la posibilidad de cambiar el tratamiento médico de la enfermedad en los próximos años.

Los resultados obtenidos en ensayos ya realizados con ratones y con pacientes indican la superioridad del losartán como tratamiento farmacológico en el momento actual, tanto por su mecanismo de acción como por sus efectos, frente a los  $\beta$ -bloqueantes, que han sido el fármaco de elección durante muchos años. Es necesario el conocimiento y estudio de los resultados de los ensayos que se están realizando en este momento comparando ambos tratamientos para poder confirmar este hecho. Parece inevitable que haya un cambio en la elección del tratamiento médico de primera línea para el tratamiento preventivo del aneurisma de aorta.

Falta por estudiarse si algún otro ARA-II pudiera reunir condiciones más ideales debido a los inconvenientes que plantea el losartán o si alguno de los otros fármacos planteados por su implicación en el funcionamiento de las vías canónica y no-canónica presenta superioridad en sus efectos, especialmente a largo plazo.

La importancia de estas estrategias terapéuticas reside también en su posible aplicación en otras conectivopatías que comparten el mecanismo del TGF- $\beta$  en su fisiopatología como son LDS, FTAAD y AOS.

Por último, es importante destacar las implicaciones de este trabajo ya que el MFS representa un ejemplo de enfermedad de etiología monogénica, cuyo estudio genético y

fisiológico han permitido plantear un manejo terapéutico que actúa directamente sobre los mecanismos productores de la enfermedad, un modelo gracias al cual se pueden guiar los tratamientos de otras enfermedades.

## **Material y métodos**

Para el desarrollo de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica desde diciembre de 2014 hasta mayo de 2015 de artículos publicados en bases de datos oficiales. Las bases de datos empleadas han sido MEDLINE/PubMED, EMBASE y Cochrane. Las palabras clave escogidas como criterios de búsqueda para realizar la selección de artículos fueron “Marfan Syndrome” “Aortic aneurysm” “Transforming growth factor” “Angiotensin receptor blockers”. De todos los artículos encontrados, solo se pudieron seleccionar los que resultaron accesibles desde los recursos bibliográficos de la Universidad de Zaragoza de acuerdo a su relevancia, actualidad y resultados. Para la correcta recopilación y gestión de los mismos se ha empleado como herramienta el gestor de referencias RefWorks.

## **Glosario**

MFS	Síndrome de Marfan
FBN-1	Fibrilina 1
TGF- $\beta$	Factor de crecimiento beta
ARA-II	Antagonista del receptor de angiotensina II
TAA	Aorta torácica ascendente
MMP	Metaloproteasas
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
LTBP	Proteína de unión de TGF- $\beta$ libre
cbEGF	dominios de unión de calcio a EGF
ATR1	Receptor 1 de angiotensina II
ATR2	Receptor 2 de angiotensina II
ERK	Proteincinasas mediadas por señales extracelulares
MAPK	Proteincinasas mitógeno activo dependientes
LDS	Síndrome de Loeys-Dietz
FAATD	Disección de aneurisma de aorta torácica familiar
AOS	Síndrome de aneurismas y osteoartritis
SRA	Sistema renina angiotensina
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

## Bibliografía

1. Kumar A, Agarwal S. Marfan syndrome: An eyesight of syndrome. *Meta Gene* 2014; 2: 96-105.
2. Cook JR, Nistala, H, Ramirez F. Drug-based therapies for vascular disease in Marfan syndrome: From mouse models to human patients. *Mt Sinai J Med* 2010; 77(4): 366-373.
3. Cook JR, Carta L, Galatioto J, Ramirez F. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome and related diseases; multiple genes causing similar phenotypes. *Clin Genet* 2015; 87: 11-20.
4. Radke R, Baumgartner H. Congenital heart disease: Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: An update. *Heart* 2014; 100(17): 1382-1391.
5. Faivre L, Collod-Beroud G, Adès L, et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? *Clin Genet* 2012; 81(5): 433-442.
6. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan Syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-485.
7. 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.
8. Milewicz D, Dietz HC, Miller C. Treatment of aortic disease in patients with Marfan Syndrome. *Circulation*. 2005; 111: 150–157.
9. Selamet Tierney ES, Levine JC, Chen S, et al. Echocardiographic methods, quality review, and measurement accuracy in a randomized multicenter clinical trial of Marfan syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26(6):657-666.
10. Howell D, Popovic N, Metz R, Wilson E. Regional changes in elastic fiber organization and transforming growth factor  $\beta$  signaling in aortas from a mouse model of marfan syndrome. *Cell Tissue Res* 2014; 358(3): 807-819.
11. Keane MG, Pyeritz RE. Aortic Diseases: medical management of Marfan syndrome. *Circulation* 2008; 117: 2802-2813
12. Takayama T, Miyata T, Nagawa H. True abdominal aortic aneurysm in Marfan syndrome. *J Vasc Surg* 2009; 49: 1162–1165.
13. Humphrey JD, Schwartz MA, Tellides G, Milewicz DM. Role of Mechanotransduction in Vascular Biology: Focus on Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Circulation Research* 2015; 116: 1448-1461.

14. Wu D, Shen YH, Russell L, et al. Molecular mechanisms of thoracic aortic dissection. *J Surg Res* 2013; 184: 907–924.
15. Nollen GJ, Groenink M, Tijssen JGP, et al. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. *European Heart Journal* 2004; 25(13): 1146-1152.
16. Jain D, Dietz HC, Oswald GL, et al. Causes and histopathology of ascending aortic disease in children and young adults. *Cardiovasc Pathol* 2011; 20(1): 15-25.
17. 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(6333): 337-339.
18. Collod-Beroud G, Le Bourdelles S, Ades L, et al. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database. *Hum Mutat* 2003; 22:199–208.
19. Robinson NP, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet* 2006; 43: 769–787.
20. Handford PA. Fibrillin-1, a calcium binding protein of extracellular matrix. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000; 1498(2–3): 84-90.
21. 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(5770): 117–121.
22. Moltzer E, Essers J, van Esch JHM, et al. The role of the renin–angiotensin system in thoracic aortic aneurysms: Clinical implications. *Pharmacology & Therapeutics* 2011; 131(1): 50-60.
23. Aubart M, Gross MS, Hanna N, et al. The clinical presentation of Marfan syndrome is modulated by expression of wildtype FBN1 allele. *Hum Mol Genet*. 2015; 24(10): 2764-2770.
24. Benke K, Ágg B, Szilveszte B, Tarr F, et al. The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome . *Cardiology Journal* 2013; 20(3): 227-234.
25. Franken R, Radonic T, den Hartog A, et al. The revised role of TGF- $\beta$  in aortic aneurysms in marfan syndrome. *Neth Heart J* 2015; 23(2): 116-121.
26. Iakoubova OA, Tong CH, Rowland CM, et al. Genetic variants in FBN-1 and risk for thoracic aortic aneurysm and dissection. *PLoS One* 2014; 9(4): e91437.
27. Judge DP, Biery NJ, Keene DR, et al. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *Journal of Clinical Investigation* 2004; 114(2): 172-181.

28. Attenhofer Jost CH, Greutmann M, Connolly H, et al. Medical treatment of aortic aneurysms in marfan syndrome and other heritable conditions. *Current Cardiology Reviews* 2014; 10(2): 161-171.
29. Cook JR, Clayton NP, Carta L, et al. Dimorphic effects of transforming growth factor- $\beta$  signaling during aortic aneurysm progression in mice suggest a combinatorial therapy for Marfan syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35: 911-917.
30. 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(2): 422-432.
31. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, et al. Phenotypic features and impact of Beta blocker or calcium antagonist therapy on Aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J of Cardiol* 1999; 83(9): 1364 – 1368.
32. Thakur V, Rankin KN, Hartling L, Mackie AS. A systematic review of the pharmacological management of aortic root dilation in Marfan syndrome. *Cardiol Young* 2013; 23(4): 568-581.
33. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, et al. Valoración de la eficacia y la seguridad del losartán frente al atenolol en la prevención de la dilatación de la aorta en el síndrome de Marfan. *Revista Española de Cardiología* 2011; 64(6): 492-498.
34. Habashi JP, Doyle JM, Holm TM, et al. Angiotensin II Type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science* 2011; 332(6027): 361–365.
35. Phomakay V, Huett WG, Gossett JM, et al.  $\beta$ -Blockers and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Comparison of Effects on Aortic Growth in Pediatric Patients with Marfan Syndrome. *The Journal of Pediatrics* 2014; 165(5): 951 – 955.
36. Gersony DR, McClaughlin MA, Jin Z, et al. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2007; 114(3): 303-308.
37. 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.
38. Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, et al. Noncanonical TGF $\beta$  signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice. *Science* 2011; 332(6027): 358–361.

39. Yang HC, Kim JM, Chum E, et al. Long-term effects of losartan on structure and function of the thoracic aorta in a mouse model of Marfan syndrome. *British Journal of Pharmacology* 2009; 158(6): 1503-1512.
40. Gambarin FI, Favalli V, Serio A, et al. Rationale and design of a trial evaluating the effects of losartan vs. nebivolol vs. the association of both on the progression of aortic root dilation in Marfan syndrome with FBN1 gene mutations. *J Cardiovasc Med* 2009; 10: 354-62.
41. Detaint D, Aegeerter P, Tubach F, et al. Rationale and design of a randomized clinical trial (Marfan sartan) of angiotensin II receptor blocker therapy versus placebo in individuals with Marfan syndrome. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 317-25.
42. 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.
43. Moberg K, De Nobele S, Devos D, et al. The Ghent Marfan trial – a randomized, double-blind placebo controlled trial with losartan in Marfan patients treated with beta-blockers. *Int J Cardiol* 2012; 157: 354-8.
44. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371(22): 2061-2071.
45. Groenink M, den Hartog A, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: A randomized controlled trial. *European Heart Journal* 2013; 34: 3491-3500.
46. Pees C, Laccone F, Hagl M, et al. Usefulness of losartan on the size of the ascending aorta in an unselected cohort of children, adolescents, and young adults with Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2013; 112(9): 1477-1483.
47. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, et al. Losartan added to  $\beta$ -blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(3):271-6.
48. Mueller GC, Stierle L, Stark V, et al. Retrospective analysis of the effect of angiotensin II receptor blocker versus  $\beta$ -blocker on aortic root growth in paediatric patients with Marfan syndrome. *Heart* 2014; 100(3): 214-218.
49. Franken R, den Hartog AW, Radonic T, et al. Beneficial outcome of losartan therapy depends on type of FBN1 mutation in Marfan syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8(2): 383-388.

50. Loeys, BL. Angiotensin receptor blockers: A panacea for Marfan syndrome and related disorders? *Drug Discovery Today* 2015; 20(2): 262-266.
51. Gallo E, Loch D, Habashi J, et al. Angiotensin II-dependent TGF- $\beta$  signaling contributes to Loeys-Dietz syndrome vascular pathogenesis. *J Clin Invest* 2014, 124(1): 448-460.
52. Chung AWY, Yang HHC, van Breemen C. Imbalanced synthesis of cyclooxygenase-derived thromboxane A<sub>2</sub> and prostacyclin compromises vasomotor function of the thoracic aorta in Marfan syndrome. *Br J Pharmacol* 2007; 152(3): 305–312.
53. Saito M, Kurokawa M, Oda M, et al. ADAMTSL6 $\beta$  protein rescues fibrillin-1 microfibril disorder in a Marfan syndrome mouse model through the promotion of fibrillin-1 assembly. *The Journal of Biological Chemistry* 2011; 286(44): 38602-38613.
54. Jones JA, Stroud RE, O'Quinn EC, et al. Selective microRNA suppression in human thoracic aneurysms: Relationship of miR-29a to aortic size and proteolytic induction. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 605-613.
55. Merk DR, Chin JT, Dake BA, et al. miR-29b participates in early aneurysm development in Marfan syndrome. *Circ Res* 2012; 110(2): 312-324.