

Nouveaux éléments sur le syndrome de Marfan et les affections apparentées

Lut Van Laer, Dorien Schepers, Bart Loeys

Laboratorium voor Aneurysma Onderzoek, Centrum Medische Genetica, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen et UZA

Jusqu'il y a peu, on admettait que le syndrome de Marfan (MFS) était une affection causée par un déficit en fibrilline-1, une protéine de la matrice extracellulaire purement structurale. Les études récentes de modèles murins et d'affections apparentées au MFS ont plutôt orienté nos connaissances actuelles vers un modèle de maladie trouvant son origine dans le dérèglement d'une cytokine de type facteur de croissance transformant bêta (TGF β). Dans cet article de synthèse, nous étudions les conséquences de la récente révision des critères diagnostiques cliniques du MFS. Nous discutons des enseignements que nous pouvons tirer des résultats moléculaires des affections pertinentes apparentées au MFS, comme l'anévrisme aortique thoracique sporadique, le syndrome de la peau cartonnée, les dysplasies acroméliques et le syndrome de Loeys-Dietz. Enfin, nous présentons une mise à jour des stratégies de traitement actuelles et futures.

Introduction

C'est en 1896 qu'Antoine-Bernard Marfan décrit pour la première fois un enfant atteint du syndrome qui porte désormais son nom, le syndrome de Marfan (MFS). Il faut attendre près d'un siècle pour que la cause génétique de cette maladie héréditaire du tissu conjonctif soit décrite. C'est en effet en 1991 que Dietz et ses confrères identifient les premières mutations du gène FBN1, qui code pour une importante protéine de la matrice extracellulaire, la fibrilline-1 (1). Cette affection se caractérise principalement par des manifestations squelettiques (croissance excessive), oculaires (luxation ou ectopie du cristallin) et cardiovasculaires (anévrisme/dissection de l'aorte et insuffisance de la valve mitrale/aortique). Au cours des dix dernières années, des progrès majeurs ont été enregistrés au niveau du déchiffrement de la pathogenèse de l'affection, et la MFS a servi de paradigme à l'étude de la pathogenèse des anévrismes de l'aorte thoracique en général. L'étude de différents modèles murins (2-4) et l'identification de la cause moléculaire d'une affection apparentée au MFS, le syndrome de Loeys-Dietz (LDS) [TGFBR1/2 – *transforming growth factor beta receptor 1/2 gen* (5)], ont permis d'établir avec certitude que la fibrilline-1 est non seulement une importante molécule de structure microfibrillaire, mais aussi un puissant régulateur de la signalisation du TGF β . Ces dernières années, des progrès évidents ont été réalisés dans la délimitation plus précise du diagnostic différentiel du MFS, dans la compréhension du rôle de la signalisation du TGF β et dans le développement de stratégies thérapeutiques.

Nouveaux critères diagnostiques cliniques du MFS

Au cours des deux dernières décennies, les critères diagnostiques cliniques du MFS ont évolué grâce aux nouvelles connaissances cliniques et moléculaires. Les critères de Berlin initiaux (6) ont été révisés pour devenir la nosologie de Gand (7). Cette dernière répondait à une demande de spécificité accrue et de nouveaux résultats cliniques identifiés (comme l'ectasie durale). En 2010, Loeys et al. ont défini de nouveaux critères pour le processus de décision diagnostique du MFS (8). En résumé, cette nosologie révisée du MFS a donné un rôle central accru aux complications cardiovasculaires (anévrisme et dissection de l'aorte) et un rôle plus important aux tests moléculaires du gène FBN1 et d'autres gènes pertinents (comme TGFBR1/2, COL3A1, ACTA2, etc.). Le diagnostic du MFS chez un sujet sans antécédent familial peut désormais être posé à l'aide de quatre règles de base:

- dilatation de la racine aortique (Z-score > 2) et ectopie du cristallin;
- dilatation de la racine aortique (Z-score > 2) avec une mutation du FBN1;
- dilatation de la racine aortique (Z-score > 2) avec un nombre suffisant de manifestations systémiques [avec un score de minimum 7 sur l'échelle systémique; pour plus de détails, voir (8)];
- ou enfin (4) ectopie du cristallin avec une mutation FBN1 précédemment associée à une dilatation de la racine aortique.

Des règles comparables ont été développées pour les sujets présentant des antécédents familiaux (8). En outre, la nouvelle nosologie comprend un aperçu détaillé du diagnostic différentiel et constitue un guide pratique pour l'approche du MFS et des affections apparentées. Au cours de l'année écoulée, plusieurs études ont analysé la concordance de l'ancienne nosologie et de la nosologie révisée du MFS. Même si l'on constate des déplacements mineurs entre différentes catégories diagnostiques, l'ancienne et la nouvelle nosologie présentent d'importantes correspondances (9-12). En règle générale, l'importante contribution des tests moléculaires est confirmée, mais l'usage des Z-scores de l'aorte fait l'objet de critiques, surtout chez les adultes (10, 13). L'utilisation du score systémique doit encore être validée (13).

Enseignements tirés de l'étude des affections apparentées au Marfan

Bien que les mutations FBN1 provoquent en général des affections avec des phénotypes cliniques dans le spectre du MFS (par ex. syndrome de l'ectopie du cristallin, morphologie marfanoïde, anévrisme familial de l'aorte thoracique avec manifestations systémiques modérées, etc.), trois exceptions importantes ont été récemment décrites (**Tableau**).

Premièrement, dans une étude d'association sur l'intégralité du génome (GWAS), plusieurs SNP (*single nucleotide polymorphisms*) du locus 15q21.1 se sont révélés être associés à un TAAD sporadique (STAAD) (14). Ces SNP se situent dans une grande région de déséquilibre de liaison (*linkage disequilibrium*) qui englobe le gène FBN1. Ainsi cette

étude suggère-t-elle que des variantes génétiques fréquentes du locus 15q21.1, agissant probablement via FBN1, pourraient être impliquées dans le développement d'un STAAD. Les chercheurs n'ont cependant fourni aucune preuve de déficit de la protéine fibrilline-1 ou de modification de l'expression de cette protéine chez ces patients atteints de STAAD. Par ailleurs, on ne sait toujours pas pourquoi ces patients ne présentent pas de caractéristiques systémiques du MFS. Des études complémentaires seront nécessaires pour démontrer une possible pathogenèse commune de la maladie aortique dans le MFS et le STAAD.

Deuxièmement, Loeys et al. ont découvert des mutations FBN1 spécifiques au domaine dans le syndrome de la peau cartonnée (SSS; *stiff skin syndrome*), une forme héréditaire de sclérodémie (15). Aucun des patients SSS atteints ne présentait de manifestations squelettiques, oculaires ou cardiovasculaires du MFS, mais ils avaient hérité d'une peau épaisse et d'une taille relativement petite. Etant donné que la souris *Tight Skin* (Tsk, peau fine) est porteuse hétérozygote d'une duplication de la Fbn1 (fibrilline-1) présente à l'état naturel et qui ne modifie pas le cadre de lecture, l'hypothèse d'un rôle probable des mutations FBN1 dans le SSS a été évaluée. Étonnamment, ces patients présentent en effet une mutation faux-sens de FBN1, laquelle remplace ou crée un résidu de cystéine critique dans le quatrième motif protéique de liaison au TB ou TGFβ (TB4) de la fibrilline-1, codé par les exons 37 et 38. Ces cystéines sont essentielles au repliement correct du domaine protéique. En outre, le TB4 de la fibrilline-1 possède encore une propriété unique: il s'agit en effet du seul domaine qui code pour une séquence RGD (arginine-glycine-acide aspartique). Cette séquence assure la médiation d'interactions cellule-matrice via une liaison à l'intégrine.

Tableau: Synopsis des caractéristiques cliniques.

Affection/Syndrome	Gène	Cardiovasculaire			Squelettique	Oculaire	Cutané	Crano-facial
		Anévrisme	Tortuosité	Autre				
Marfan	<i>FBN1</i>	+++	-	MVP	+++	+++	+	+
Loeys-Dietz	<i>TGFBR1/2, TGFB2</i>	+++	++	BAV, PDA	++	++ ^a	++	++
Anévrisme-ostéoartrite	<i>SMAD3</i>	+++	++	BAV, PDA	++	+	++	++
Ehlers-Danlos vasculaire	<i>COL3A1</i>	++ ^a	-		+	-	++	++
Syndrome de tortuosité artérielle	<i>SLC2A10</i>	+	+++	PS	+	++	+	++
Cutis laxa autosomique dominant	<i>ELN</i>	+	-		-	-	+++	++
Cutis laxa autosomique récessif type 1	<i>FBLN4</i>	++	++		+	-	++	++
Cutis laxa autosomique récessif type 1	<i>FBLN5</i>	-	-	SVAS, PS	-	-	+++	+
Urban-Rifkin-Davis	<i>LTBP4</i>	-	-	PS	-	-	+++	++
Anévrisme de l'aorte thoracique/dissection	<i>ACTA2, MYLK</i>	+++	-	BAV, PDA	-	+ ^c	+ ^d	-
Anévrisme de l'aorte thoracique/dissection	<i>MYH11</i>	+++	-	PDA	-	-	-	-
<i>Stiff skin</i>	<i>FBN1</i>	-	-	-	++ ^b	-	+++	-
Dysplasie acromicrique/géleophysique	<i>FBN1</i>	-	-	AS	++ ^b	-	++	++
Dysplasie géleophysique	<i>ADAMTSL2</i>	-	-	AS	++ ^b	-	++	++
Syndrome de Myhre	<i>SMAD4</i>	-	-		++ ^b	-	+	+

^a: fragilité vasculaire

^b: petite taille au lieu de grande taille

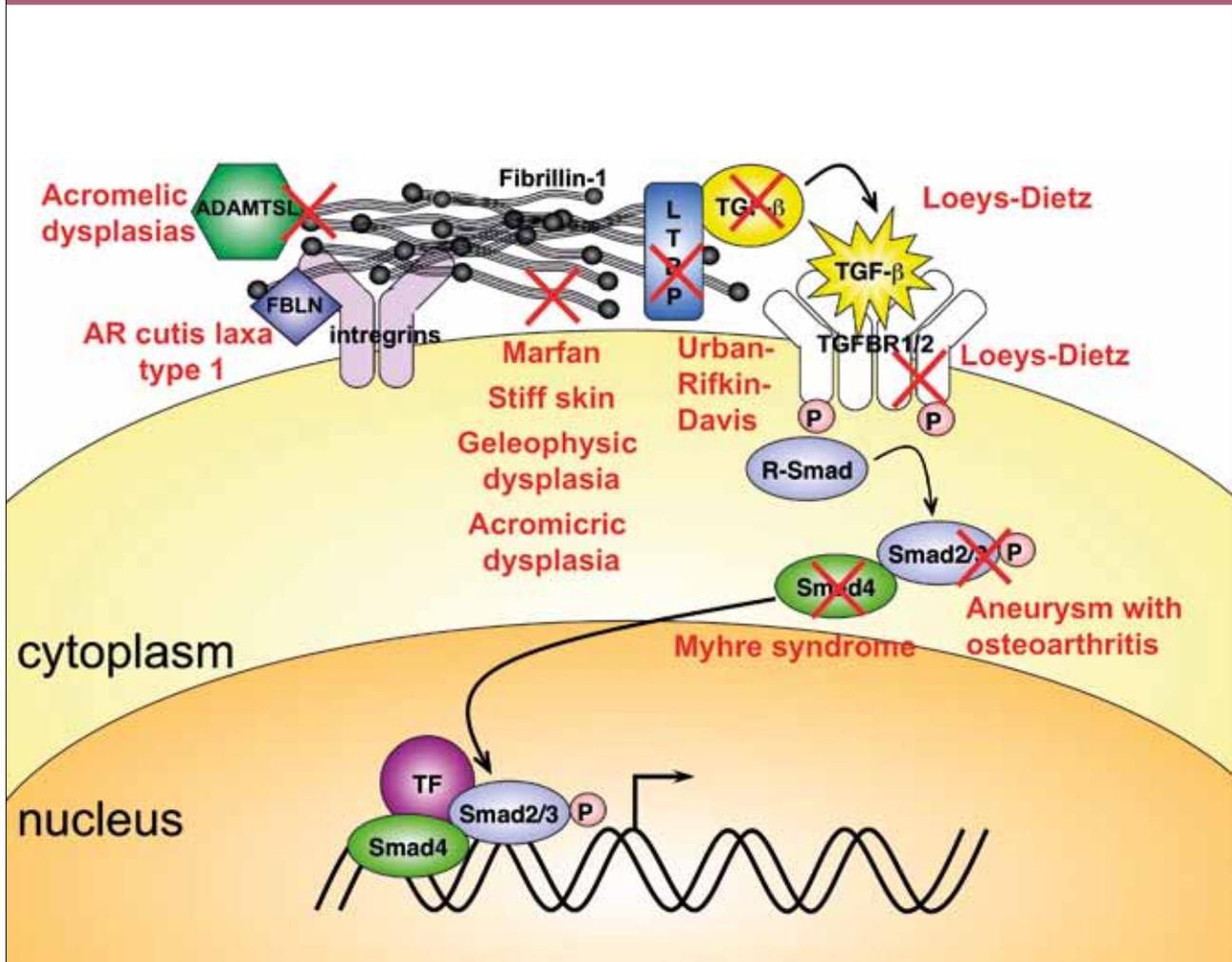
^c: iris flocculi

^d: livedo reticularis

^e: myopie, strabisme, pas d'ectopie du cristallin

MVP: prolapsus de la valve mitrale; BAV: valve aortique bicuspidé; PDA: persistance du canal artériel; PS: sténose de l'artère pulmonaire; SVAS: sténose aortique supra-avalvulaire; AS: sténose aortique

Figure: Affections liées au TGFβ. Les composants déficitaires sont marqués d'une croix rouge, avec les maladies respectives (figure adaptée de Loeys et al., Pediatric Endocrine Review, sous presse).



D'autres expériences immunohistochimiques, d'immunobuvardage et au microscope électronique suggèrent que le SSS est caractérisé par une perte de la croissance longitudinale et une augmentation de la croissance latérale des agrégats microfibrillaires. Elles ont également suggéré un rôle dans l'augmentation de la signalisation du TGFβ. Ces deux phénomènes sont probablement consécutifs aux liaisons cellule-matrice médiées par l'intégrine (15). L'importance de ce mécanisme pathogène dans la sclérodémie classique est toujours méconnue et nécessite des recherches supplémentaires. Autre fait important, les mutations SMAD4 ont récemment été identifiées comme la cause du syndrome de Myhre, une affection caractérisée par une petite taille et une morphologie qui fait penser à celle du SSS (16). Une expression réduite des gènes à cible TGFβ a été démontrée dans les fibroblastes des patients atteints du syndrome de Myhre.

Troisièmement, des mutations dans un autre domaine FBN1 spécifique ont été retrouvées dans la dysplasie géleophysique (GD) et la dysplasie acromicrique (AD), deux dysplasies squelettiques faisant partie du groupe des dysplasies acroméliques des affections osseuses génétiques (17). Ces deux dysplasies squelettiques sont caractérisées par une taille très petite, des membres courts et des articulations raides (18). Toutes les mutations FBN1 identifiées jusqu'ici pour les dysplasies GD et AD se trouvent dans les exons 41 et 42. Ces derniers codent pour le domaine protéique de liaison au TGFβ (TB5) de FBN1. Chez une autre

partie des patients atteints de GD, des mutations ont été détectées au niveau du gène ADAMTSL2 (19). Ce qui importe ici, c'est qu'une interaction directe entre ADAMTSL2 et FBN1 a été démontrée. Cela suggère par conséquent qu'une perturbation de cette interaction pourrait être le mécanisme pathogène sous-jacent des phénotypes GD et AD. La famille ADAMTS est composée d'un groupe de protéines constitué d'un domaine désintégrine et métalloprotéinase avec motifs thrombospondines de type 1 (*A Desintegrin-like And Metalloproteinase domain with ThromboSpondin type 1 repeats*). Ces protéines jouent un rôle clé dans la construction et la dégradation de la matrice extracellulaire (18). La description d'une augmentation comparable de la signalisation du TGFβ et de modifications structurales microfibrillaires en cas d'AD et de GD tant pour les mutations FBN1 qu'ADAMTSL2 vient encore soutenir le lien fonctionnel entre le domaine TB5 et ADAMTSL2. Ces observations illustrent aussi parfaitement la dépendance tissulaire et la complexité de la voie de signalisation du TGFβ et leurs différents niveaux de régulation. Il est possible que le dérèglement tissulaire et cellulaire de la signalisation du TGFβ dans une certaine phase de développement explique la présence ou l'absence de la formation d'anévrismes dans ces différentes affections. Des études complémentaires seront nécessaires pour comprendre comment les mutations FBN1 sont à l'origine, d'une part, d'une grande taille, d'une arachnodactylie et d'une hyperlaxité (MFS) et, d'autre part, d'une très petite taille, de petites mains et d'articulations raides (AD, GD et SSS).

Le spectre des vasculopathies TGFβ

Depuis la découverte du syndrome de Loews-Dietz (LDS) (5, 20), les preuves de l'existence d'un groupe de vasculopathies TGFβ s'accroissent (**Figure**). Dans sa présentation la plus typique, le LDS est caractérisé par la triade hypertélorisme (écartement exagéré des yeux), division labiale ou palatine/luette bifide et anévrismes artériels et aortiques dispersés avec tortuosité artérielle (5). Cette affection est causée par une perte de fonctions dans les récepteurs TGFβ 1 ou 2, mais induit paradoxalement une augmentation de la voie de signalisation du TGFβ au niveau tissulaire (5). Non seulement dans le LDS, mais aussi dans le cutis laxa autosomique récessif lié à la fibuline-4 (21), dans le syndrome de tortuosité artérielle et dans les formes non syndromiques d'anévrisme de l'aorte thoracique (21), il était clair que la signalisation du TGFβ jouait un rôle de voie de signalisation commune finale dans la pathogenèse de l'anévrisme de l'aorte (pour un aperçu voir réf. 22) (**Figure**).

Récemment, des mutations perte de fonction dans deux autres molécules clés de la voie TGFβ, SMAD3 et TGFB2 ont encore été associées à des affections de type LDS (23, 32). La molécule TGFB2 code pour le ligand cytokine actif, tandis que SMAD3 est la première molécule effectrice en aval de la voie de signalisation du TGFβ après liaison du ligand sur ses récepteurs. Malgré la perte de fonction de SMAD3 ou TGFB2, une augmentation paradoxale de la signalisation du TGFβ a lieu dans le tissu aortique humain. Un paradoxe comparable a été constaté dans le tissu LDS, pour lequel nous attendons d'autres explications pathophysiologiques. Parmi les explications plausibles, citons la modification du trafic de récepteurs à la surface cellulaire, l'activation de la cascade de signalisation du TGFβ non canonique alternative (22) ou une modification de l'équilibre entre différentes cytokines de la superfamille TGFβ (32). Outre les caractéristiques LDS classiques, comme la tortuosité artérielle, la luette bifide et l'hypertélorisme, les patients SMAD3 présentent aussi des symptômes squelettiques manifestes. Van de Laar et al. ont décrit une ostéochondrite disséquante chez environ la moitié des patients; le condyle fémoral médial était le plus touché (23). Plus de 90% des patients présentaient une dégénérescence du disque intervertébral, surtout dans le rachis lombaire et cervical. Enfin, presque tous les patients positifs à la mutation SMAD3 affichaient une ostéoarthrite du genou, de la colonne vertébrale, de la main ou du pied. Les malformations fréquentes chez les patients présentant une mutation TGFB2 étaient des hernies inguinales et des pieds bots. Par ailleurs, il existe un vaste éventail de manifestations squelettiques et systémiques présentes dans le MFS et le LDS (32).

Stratégies de traitement: des bêtabloquants aux inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine

La norme actuelle du traitement de l'anévrisme de l'aorte en cas de MFS consiste en l'administration préventive de bêtabloquants. Bien qu'il soit généralement admis que les bêtabloquants ralentissent la

dilatation progressive de la racine aortique, ils ne permettent généralement pas d'éviter une opération à un âge ultérieur. Les informations collectées grâce à l'étude pathogénétique des anévrismes aortiques dans les modèles murins de Marfan ont permis d'avancer l'hypothèse selon laquelle l'inhibition de la signalisation du TGFβ pourrait donner un meilleur résultat à long terme pour l'aorte. La preuve de principe à cet égard a été établie en traitant les souris Marfan avec des anticorps neutralisant le TGFβ via une injection intrapéritonéale (2). Les anticorps neutralisant le TGFβ bloquent la croissance de la racine aortique. Etant donné l'impossibilité pratique d'injecter deux fois par semaine des anticorps neutralisant le TGFβ pendant toute une vie, le losartan a été considéré comme une alternative intéressante. Outre l'effet inhibiteur du récepteur de l'angiotensine II de type 1, le losartan bloque aussi la signalisation du TGFβ, en réduisant la quantité de TGFβ tant totale qu'active. Dans le cadre d'une expérience contrôlée contre placebo sur des souris Marfan, le losartan avait un effet supérieur à celui de l'aténolol, titré pour le même effet hémodynamique. Non seulement les souris traitées au losartan affichaient un arrêt complet de la croissance de la racine aortique, mais en outre, l'histologie des fibres élastiques de la paroi aortique ne pouvait pas être distinguée de celle des souris de type sauvage.

Dans une étude observationnelle préliminaire, dix-sept patients pédiatriques atteints de MFS présentant une augmentation progressive spectaculaire de l'aorte (en dépit d'une thérapie médicale optimale) ont été traités avec un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine (ARB) et suivis pendant 12 à 42 mois (26). Les patients ont affiché une diminution significative de la vitesse de modification des dimensions de la racine aortique après le début de la thérapie ARB, passant d'une moyenne (\pm SD) de $3,57 \pm 2,95$ mm/an avec la thérapie initiale à $0,50 \pm 0,82$ mm/an sous ARB. Aucune différence n'a été mesurée en termes de rythme cardiaque ou de pression artérielle entre les traitements, ce qui suggère que l'effet protecteur obtenu avec l'ARB est probablement dû à un antagonisme du TGFβ. Cette étude fournissait donc la première preuve d'un avantage significatif de l'utilisation d'un ARB par rapport aux traitements actuels pour la réduction de la dilatation de la racine aortique chez des patients pédiatriques atteints sérieusement par le MFS.

Ces études préliminaires ainsi que les données sur les souris ont conduit au lancement d'une grande étude clinique randomisée sur des patients MFS. Soutenue par le *Pediatric Heart Network* via le *U.S. National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), cette étude a clôturé les inscriptions en février 2011 avec un total de 608 patients. Son objectif est de comparer l'aténolol et le losartan pendant un traitement de trois ans (27). Entre-temps, de nombreuses études complémentaires incluant différents plans de travail et critères d'inclusion ont été mises sur pied en Belgique, en France, en Italie, aux Pays-Bas, à Taiwan et au Royaume-Uni (28-31). Ces différentes études cliniques apporteront peut-être une réponse à une multitude de questions, mais on s'inquiète déjà du dosage trop faible des inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine et de la valeur statistique de certaines études (13). Nous espérons qu'il sera possible d'exécuter une méta-analyse des études avec un plan de travail unique.

Références

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

5. 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.
6. Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue. Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988;29:581-94.
7. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:417-26.
8. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-85.
9. Fainre L, Collod-Beroud G, Ades L, et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? *Clin Genet* 2011;81:433-42.
10. Radonic T, de Witte P, Groenink M, et al. Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome. *Clin Genet* 2011; doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01646.x
11. Sheikhzadeh S, Kade C, Keyser B, et al. Analysis of phenotype and genotype information for the diagnosis of Marfan syndrome. *Clin Genet* 2011; doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01771.x
12. Yang JH, Han H, Jang SY, et al. A comparison of the Ghent and revised Ghent nosologies for the diagnosis of Marfan syndrome in an adult Korean population. *Am J Med Genet A* 2012;158A:989-95.
13. Pyeritz RE, Loeys B. The 8th International Research Symposium on the Marfan Syndrome and related conditions. *Am J Med Genet A* 2011; doi: 10.1002/ajmg.a.34386.
14. Lemaire SA, McDonald ML, Guo DC, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for thoracic aortic aneurysms and aortic dissections spanning FBN1 at 15q21.1. *Nat Genet* 2011;43:996-1000.
15. Loeys BL, Gerber EE, Riegert-Johnson D, et al. Mutations in fibrillin-1 cause congenital scleroderma: stiff skin syndrome. *Sci Transl Med* 2010;2:23ra0.
16. Le Goff C, Mahaut C, Abhyankar A, et al. Mutations at a single codon in Mad homology 2 domain of SMAD4 cause Myhre syndrome. *Nat Genet* 2012;44:85-8.
17. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A* 2011;155A:943-68.
18. Le Goff C, Mahaut C, Wang LW, et al. Mutations in the TGFbeta binding-protein-like domain 5 of FBN1 are responsible for acromiocranic and geleophysic dysplasias. *Am J Hum Genet* 2011;89:7-14.
19. Le Goff C, Morice-Picard F, Dagonneau N, et al. ADAMTSL2 mutations in geleophysic dysplasia demonstrate a role for ADAMTS-like proteins in TGF-beta bioavailability regulation. *Nat Genet* 2008;40:1119-23.
20. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006;355:788-98.
21. Renard M, Holm T, Veith R, et al. Altered TGFbeta signaling and cardiovascular manifestations in patients with autosomal recessive cutis laxa type I caused by fibulin-4 deficiency. *Eur J Hum Genet* 2010;18:895-901.
22. Lindsay ME, Dietz HC. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions. *Nature* 2011;473:308-16.
23. van de Laar IM, van der Linde D, Oei EH, et al. Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome. *J Med Genet* 2012;49:47-57.
24. Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, et al. Noncanonical TGFbeta signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice. *Science* 2011;332:358-61.
25. Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science* 2011;332:361-5.
26. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC, 3rd. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:2787-95.
27. 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 blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Heart J* 2007;154:624-31.
28. Detaint D, Aegerter 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.
29. 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 (Hagerstown)* 2009;10:354-62.
30. 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.
31. Radonic T, de Witte P, Baars MJ, Zwiderman AH, Mulder BJ, Groenink M. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial. *Trials* 2010;11:3.
32. Lindsay M, Schepers D, Ajit Bolar N et al. Loss-of-function mutations in TGFbeta2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet* 2012; <http://www.nature.com/doi/10.1038/ng.2349>.