

# Nieuwe inzichten in Marfansyndroom en aanverwante aandoeningen

Lut Van Laer, Dorien Schepers, Bart Loeyts

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

Tot voor kort werd aangenomen dat Marfansyndroom (MFS) een aandoening is die veroorzaakt wordt door een deficiëntie van een puur structureel extracellulair matrix eiwit, fibrillin-1. De recente studie van muizenmodellen en Marfan-verwante aandoeningen heeft onze huidige kennis echter verschoven naar een ziektemodel dat uitgaat van disregulatie van het cytokine *transforming growth factor bèta* (TGFβ). In dit overzichtsartikel bekijken we de gevolgen van de recente herziening van de klinisch diagnostische criteria voor het MFS. We bespreken de lessen die we kunnen trekken uit de moleculaire bevindingen in relevante Marfan-gerelateerde aandoeningen, zoals sporadisch thoracaal aorta aneurysma, het *stiff skin*-syndroom, acromelische dysplasieën en het Loeyts-Dietz-syndroom. Tenslotte geven we een update van de huidige en toekomstige strategieën voor behandeling.

## Inleiding

Antoine-Bernard Marfan beschreef in 1896 voor de eerste maal een kind met een syndroom dat nu zijn naam draagt, het Marfansyndroom (MFS). Bijna een eeuw later werd de genetische oorzaak van deze erfelijke bindweefselziekte beschreven. In 1991 identificeerden Dietz en collega's de eerste mutaties in het FBN1-gen, dat codeert voor fibrillin-1, een belangrijk extracellulair matrixeiwit (1). De aandoening wordt vooral gekenmerkt door skeletale (overgroei), oculaire (lens dislocatie of ectopia lentis) en cardiovasculaire (aorta aneurysma/dissectie en mitralis/aorta klep insufficiëntie) manifestaties. Gedurende de laatste tien jaar werd belangrijke vooruitgang geboekt in de ontrafeling van de pathogenese van de aandoening en diende MFS als een paradigma voor de studie van de pathogenese van de thoracale aorta aneurysma's in het algemeen. Via de studie van verschillende muizenmodellen (2-4) en de identificatie van de moleculaire oorzaak van een MFS-achtige aandoening, het Loeyts-Dietz-syndroom (LDS) [TGFBR1/2 – *transforming growth factor beta receptor 1/2 gen* (5)], werd het duidelijk dat fibrilline-1 niet alleen een belangrijk microfibrillair structurele molecule is maar dat het ook dient als een belangrijke regelaar van TGFβ-signalisatie. Gedurende de laatste jaren is er een duidelijke vooruitgang geboekt in de verdere afijning van de MFS-differentiaaldiagnose, het inzicht in de rol van TGFβ-signalisatie en de ontwikkeling van therapeutische strategieën.

## De nieuwe klinisch diagnostische criteria voor MFS

Gedurende de laatste twee decaden zijn de klinisch diagnostische criteria voor MFS geëvolueerd dankzij nieuwe klinische en moleculaire inzichten. De originele Berlijn-criteria (6) werden hervormd naar de

Gent-nosologie (7). Deze laatste beantwoordde aan een vraag tot een hogere specificiteit en nieuw geïdentificeerde klinische bevindingen (zoals durale ectasie). In 2010 definieerden Loeyts et al. een nieuwe set van criteria voor het diagnostische beslissingsproces in MFS (8). Samengevat leidde deze herziene MFS-nosologie tot een meer centrale rol voor de cardiovasculaire complicaties (aorta aneurysma en dissectie) en een belangrijker rol voor de moleculaire testen van het FBN1-gen en andere relevante genen (zoals TGFBR1/2, COL3A1, ACTA2, ...). De diagnose van MFS in een proband zonder familiale voorgeschiedenis kan nu gesteld worden uitgaande van vier basis regels:

- aortaworteldilatatie (Z-score > 2) en ectopia lentis,
- aortaworteldilatatie (Z-score > 2) met een FBN1 mutatie,
- aortaworteldilatatie (Z-score > 2) met voldoende systemische manifestaties [met een score van 7 of meer op de systemische schaal; voor meer details zie (8)],
- of tenslotte (4) ectopia lentis met een FBN1-mutatie die eerder werd geassocieerd met aortaworteldilatatie.

In probands met een familiale voorgeschiedenis werden gelijkaardige regels ontwikkeld (8). Bovendien bevat de nieuwe nosologie een uitgebreid overzicht van de differentiaaldiagnose en vormt deze een praktische gids voor het beleid van MFS en MFS-achtige aandoeningen. Gedurende het laatste jaar bestudeerden verschillende studies de concordantie van de oude en de herziene nosologie voor MFS. Alhoewel er kleine verschuivingen tussen verschillende diagnostische categorieën plaatsvonden, is de overeenstemming van de oude en nieuwe nosologie groot (9-12). Over het algemeen wordt de belangrijke bijdrage van moleculaire testen bevestigd, maar was er ook enige kritiek op het gebruik van de aorta Z-scores, vooral bij volwassenen (10, 13). Ook dient het gebruik van de systemische score verder gevalideerd te worden (13).

## Lessen uit de studie van Marfan-verwante aandoeningen

Alhoewel FBN1-mutaties over het algemeen aandoeningen veroorzaken met klinische fenotypes in het MFS-spectrum (bv. ectopia lentis-syndroom, marfanoïde lichaamsbouw, familiaal thoracaal aorta aneurysma met milde systemische manifestaties,...) zijn er recent drie belangrijke uitzonderingen beschreven (1).

Ten eerste bleken in een genomwijde associatiestudie (GWAS) verschillende SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) van de 15q21.1 locus geassocieerd te zijn met sporadische TAAD (STAAD) (14). Deze SNPs bevinden zich in een grote regio van koppelingsonevenwicht (*linkage disequilibrium*) die het FBN1-gen omvat. Aldus suggereert deze studie dat frequente genetische varianten van de 15q21.1 locus, waarschijnlijk werkend via FBN1, betrokken zouden kunnen zijn bij de ontwikkeling van STAAD. De onderzoekers leverden echter geen bewijs voor een deficiëntie van het fibrillin-1-proteïne of voor gewijzigde fibrillin-1-expressie in deze STAAD-patiënten en verder blijft het onduidelijk waarom deze patiënten geen systemische kenmerken van MFS vertonen. Verdere studies zullen nodig zijn om een mogelijke gemeenschappelijke pathogenese van het aortalijden in MFS en STAAD aan te tonen.

Ten tweede vonden Loeys et al. domein-specifieke FBN1-mutaties in het *stiff skin*-syndroom (*stiff skin syndrome*, SSS), een aangeboren vorm van sclerodermie (15). Alle aangetaste SSS-patiënten tonen geen skeletale, oculaire en cardiovasculaire manifestaties van het MFS, maar vertonen een aangeboren verdikte huid en een relatief kleine gestalte. Omdat

de *tight skin* (Tsk)-muis heterozygoot drager is van een natuurlijk voorkomende Fbn1 (fibrillin-1)-duplicatie die het leesraam niet verandert, onderzocht men de hypothese dat FBN1-mutaties mogelijk een rol spelen in SSS. Verrassend genoeg hebben deze patiënten inderdaad een missense mutatie in FBN1, dewelke ofwel een kritisch cysteine residu vervangt of creëert in het vierde TB of TGFβ-bindende proteïne-achtige motief (TB4) van fibrillin-1, dat wordt gecodeerd door exonen 37 en 38. Deze cysteïnes zijn essentieel voor een juiste eiwitdomeinopvouwing. Bovendien heeft TB4 van fibrillin-1 nog een unieke eigenschap, het is namelijk het enige domein dat codeert voor een RGD sequentie (arginine-glycine-asparaginezuur). Deze sequentie medieert cel-matrix interacties via integrine binding. Bijkomende elektronenmicroscopische, immunohistochemische en immunoblotting-experimenten suggereren dat er in SSS een verlies van de longitudinale groei en een verhoogde laterale groei van microfibrillaire aggregaten optreedt. Er werd eveneens een rol voor een verhoogde TGFβ-signalisatie gesuggereerd. Beide fenomenen zijn mogelijk het gevolg van integrine-gemedieerde cel-matrix-verbindingen (15). Het belang van dit pathogene mechanisme voor klassieke sclerodermie is voorlopig onduidelijk en vereist verder onderzoek. Eveneens een belangrijk gegeven is het feit dat SMAD4-mutaties onlangs werden geïdentificeerd als de oorzaak van Myhre syndroom, een aandoening met korte gestalte en een lichaamsbouw die doet denken aan die van SSS (16). In fibroblasten van Myhre-syndroom patiënten werd een verminderde expressie van TGFβ-doelwitgenen aangetoond.

Ten derde werden mutaties in een ander specifiek FBN1-domein teruggevonden in geleofysische (GD) en acromicrische dysplasie (AD), twee skeletale dysplasieën die tot de acromelische dysplasie groep van

Tabel: Synopsis van de klinische kenmerken.

Aandoening/Syndroom	Gen	Cardiovasculair			Skeletaal	Oog	Cutaan	Cranio-faciaal
		Aneurysma	Tortuositeit	Andere				
Marfan	<i>FBN1</i>	+++	-	MVP	+++	+++	+	+
Loeys-Dietz	<i>TGFBR1/2, TGFB2</i>	+++	++	BAV, PDA	++	++ <sup>a</sup>	++	++
Aneurysma-osteoarthritis	<i>SMAD3</i>	+++	++	BAV, PDA	++	+	++	++
Vasculair Ehlers-Danlos	<i>COL3A1</i>	++ <sup>a</sup>	-		+	-	++	++
Arterieel tortuositeitssyndroom	<i>SLC2A10</i>	+	+++	PS	+	++	+	++
Autosomaal dominant cutis laxa	<i>ELN</i>	+	-		-	-	+++	++
Autosomaal recessief cutis laxa type 1	<i>FBLN4</i>	++	++		+	-	++	++
Autosomaal recessief cutis laxa type 1	<i>FBLN5</i>	-	-	SVAS, PS	-	-	+++	+
Urban-Rifkin-Davis	<i>LTBP4</i>	-	-	PS	-	-	+++	++
Thoracaal aorta aneurysma/dissectie	<i>ACTA2, MYLK</i>	+++	-	BAV, PDA	-	+ <sup>c</sup>	+ <sup>d</sup>	-
Thoracaal aorta aneurysma/dissectie	<i>MYH11</i>	+++	-	PDA	-	-	-	-
<i>Stiff skin</i>	<i>FBN1</i>	-	-	-	++ <sup>b</sup>	-	+++	-
Acromicrische/geleofysische dysplasie	<i>FBN1</i>	-	-	AS	++ <sup>b</sup>	-	++	++
Geleofysische dysplasie	<i>ADAMTSL2</i>	-	-	AS	++ <sup>b</sup>	-	++	++
Myhre syndroom	<i>SMAD4</i>	-	-		++ <sup>b</sup>	-	+	+

<sup>a</sup>: vasculaire fragiliteit

<sup>b</sup>: kleine gestalte in plaats van grote gestalte

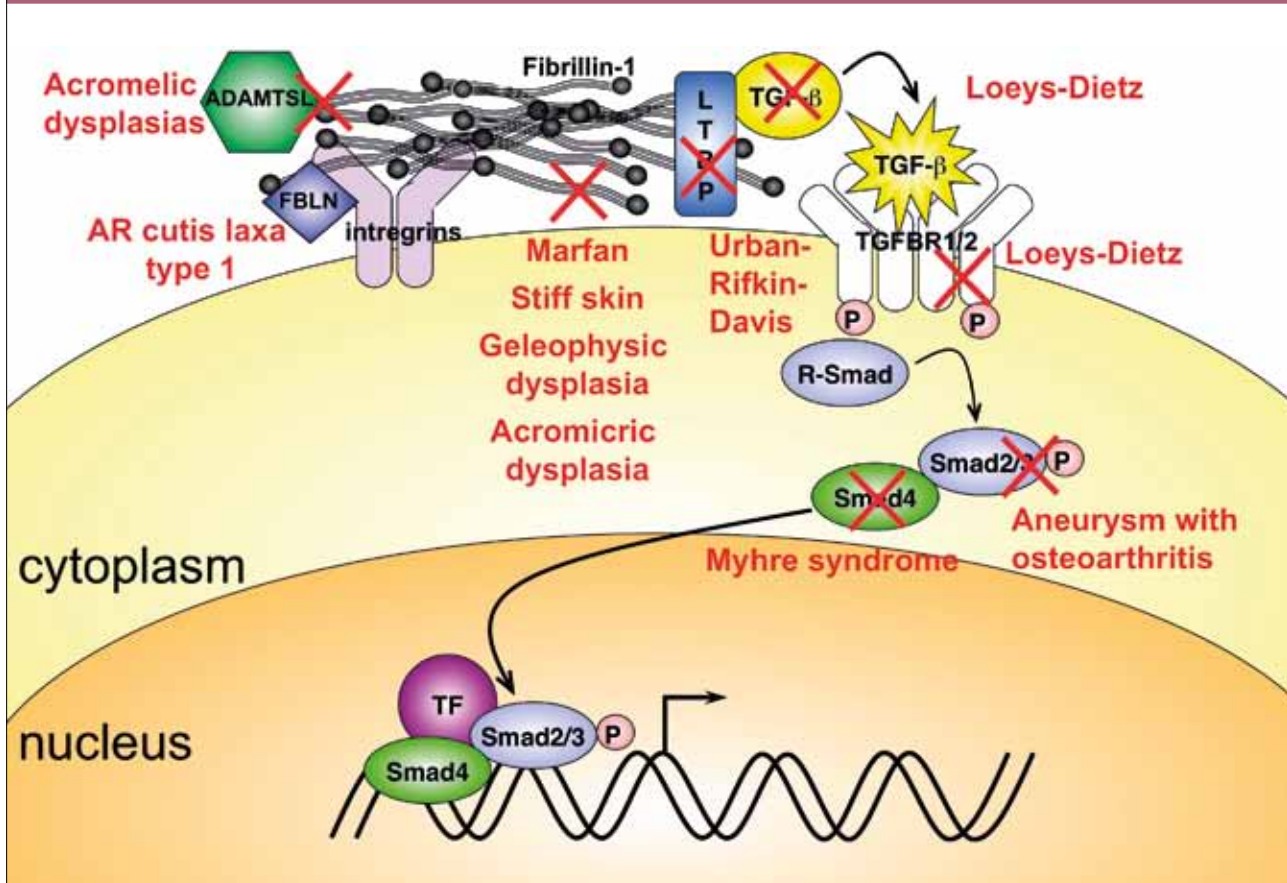
<sup>c</sup>: iris flocculi

<sup>d</sup>: livedo reticularis

<sup>e</sup>: myopia, strabismus, no ectopia lentis

MVP: mitrale klep verzakking; BAV: bicuspidale aorta klep; PDA: patente ductus arteriosus; PS: pulmonaire arterie stenose; SVAS: supraalvulaire aorta stenose; AS: aorta stenose

Figuur: TGFβ gerelateerde aandoeningen. De deficiënte componenten zijn aangeduid met een rood kruis, samen met de respectievelijke ziekten (figuur aangepast van Loeys et al., *Pediatric Endocrine Review*, in press).



genetische botaandoeningen behoren (17). Beide skeletale dysplasieën worden gekarakteriseerd door een ernstige kleine gestalte, korte lidmaten en stijve gewrichten (18). Alle tot nu toe geïdentificeerde FBN1-mutaties voor GD en AD bevinden zich in exonen 41 en 42. Deze coderen voor het TGFβ-bindende proteïne-achtige domein 5 (TB5) van FBN1. Voor een ander gedeelte van de GD-patiënten werden eerder mutaties in het ADAMTSL2-gen gevonden (19). Belangrijk hierbij is het feit dat er een directe interactie tussen ADAMTSL2 en FBN1 werd aangetoond. Dit suggereert bijgevolg dat een verstoring van deze interactie het onderliggende pathogene mechanisme voor de GD- en AD-fenotypes zou kunnen zijn. De ADAMTS familie bestaat uit een groep van eiwitten die bestaan uit desintegrine-achtig en metalloproteïnasedomein met thrombospondine type 1-herhalingen (*A Desintegrin-like And Metalloproteinase domain with Thrombospondin type 1 repeats*). Deze eiwitten spelen een sleutelrol in extracellulaire matrixopbouw en -afbraak (18). De beschrijving van vergelijkbare verhoging van de TGFβ-signalisatie en microfibrillaire structurele veranderingen in AD en GD voor zowel FBN1- als ADAMTSL2-mutaties ondersteunt verder het functionele verband tussen het TB5-domein en ADAMTSL2. Deze observaties illustreren ook mooi de weefselafhankelijkheid en de complexiteit van de TGFβ-signalisatieweg en hun verschillende niveaus van regulatie. Het is aannemelijk dat weefsel- en cel-specifieke disregulatie van TGFβ-signalisatie in een bepaalde ontwikkelingsfase de aan- of afwezigheid van aneurysmavorming bij deze verschillende aandoeningen verklaart. Verdere studies zullen nodig zijn om te begrijpen hoe FBN1-mutaties enerzijds leiden tot een grote gestalte, arachnodactylie en hyperlaxiteit (MFS) en anderzijds tot een ernstige korte gestalte, kleine handen en stijve gewrichten (AD, GD en SSS).

### Het spectrum van de TGFβ vasculopathieën

Sinds de ontdekking van het Loays-Dietz-syndroom (LDS) (5, 20) is er nog verder toenemend bewijs voor het bestaan van een groep van TGFβ-vasculopathieën (Figuur). LDS wordt in zijn meest typische presentatie gekarakteriseerd door de triade van hypertelorisme (wijd uiteenstaande ogen), gespleten verhemelte/bifide huid en wijdverspreide aorta en arteriele aneurysma's met arteriele tortuositeit (5). De aandoening wordt veroorzaakt door verlies-aan-functies in de TGFβ-receptoren 1 of 2, maar leidt paradoxaal tot een toegenomen TGFβ-signalisatieweg op weefselniveau (5). Niet enkel in LDS, maar ook in fibulin-4-gerelateerde autosomaal recessieve cutis laxa (21), arterieel tortuositeitssyndroom en niet-syndromale vormen van thoracale aorta aneurysma (21), werd het duidelijk dat er een rol is voor TGFβ signalisatie als de finale gemeenschappelijke signalisatieweg in the pathogenese van aorta aneurysma (voor een overzicht zie ref. 22) (Figuur).

Recent werden nog verlies-aan-functie-mutaties in twee andere sleutelmoleculen van de TGFβ pathway, SMAD3 en TGFβ2, geassocieerd met LDS-achtige aandoeningen (23, 32). TGFβ2 codeert voor het actieve cytokine ligand terwijl SMAD3 de eerste stroomafwaartse effectormolecule van de TGFβ-signalisatieweg is na binding van de ligand op zijn receptoren. Ondanks het verlies-aan-functie van SMAD3 of TGFβ2, is er een paradoxale verhoging van de TGFβ-signalisatie in humaan aorta-weefsel. Een vergelijkbare paradox werd vastgesteld in LDS-weefsel en wacht op nadere pathofysiologische verklaringen. Mogelijke verklaringen zijn een gewijzigde cel-oppervlakte-receptor-trafficking, activatie

van de alternatieve niet-canonische TGFβ-signalisatie cascade (22) of een verschuiving in de balans tussen verschillende cytokines van de TGFβ-superfamilie (32). Naast de typische LDS-kenmerken zoals arteriële tortuositeit, bifide uvula en hypertelorisme, worden SMAD3-patiënten ook gekarakteriseerd door prominente skeletale symptomen. Van de Laar et al. beschreven *osteochondritis dissecans* in ongeveer de helft van de patiënten, de mediale femur condylus was het meest aangetast (23). Meer dan 90% van de patiënten vertoonden tussenwervelschijfdegeneratie, vooral in de cervicale en de lumbale ruggengraat. Tenslotte hadden bijna alle SMAD3-mutatie positieve patiënten osteoarthritis van de knie, ruggengraat, hand of voet. Frequent voorkomende afwijkingen in de TGFβ2-mutante patiënten waren liesbreuken en klompvoeten. Daarnaast is er een brede waaier van skeletale en systemische manifestaties die overlap vertonen met MFS en LDS (32).

## Behandelingsstrategieën: van β-blokker tot angiotensinereceptorblokker

De huidige gouden standaard voor de behandeling van aorta aneurysma in MFS is de preventieve toediening van bètablokkers. Alhoewel algemeen aanvaard wordt dat bètablokkers de progressieve aortawortelverwijding vertragen, kunnen zij een operatie op latere leeftijd meestal niet voorkomen. Gebaseerd op de inzichten die verkregen werden uit de pathogenetische studie van aorta aneurysma's in de Marfan-muizenmodellen, werd de hypothese vooropgesteld dat de inhibitie van TGFβ-signalisatie een betere langetermijntuitkomst voor de aorta zou kunnen geven. *Proof-of-principle* hiervoor werd verkregen door Marfan-muizen te behandelen met TGFβ-neutraliserende antilichamen via intraperitoneale injectie (2). De TGFβ-neutraliserende antilichamen blokkeren de groei van de aortawortel. Wegens de praktische onhaalbaarheid van levenslange twee-wekelijkse infusies met TGFβ-neutraliserende antilichamen, werd losartan beschouwd als een aantrekkelijk alternatief. Naast het angiotensine II type 1-receptor-blokkerende effect, heeft losartan namelijk ook een inhiberend effect op TGFβ-signalisatie, door de reductie van zowel het totale als de actieve hoeveelheid TGFβ. In een placebo-gecontroleerd experiment op Marfan-muizen had losartan een superieur effect vergeleken met atenolol, getitreerd voor hetzelfde hemodynamische effect. Niet enkel vertoonden de muizen die behandeld waren met losartan een complete stop van de aortawortelgroei, ook was de histologie van de elastische vezels in de aortawand niet te onderscheiden van deze van wild type-muizen.

In een preliminaire observationele studie werden zeventien pediatrie MFS-patiënten met dramatische progressieve aortavergroting (ondanks een optimale medische therapie) behandeld met een angiotensinereceptor blokker (ARB) en gedurende 12 tot 42 maanden opgevolgd (26). Patiënten hadden een significante verlaging in snelheid van verandering van de aortaworteldimensies na de start van de ARB-therapie, van een gemiddelde ( $\pm$  SD) van  $3,57 \pm 2,95$ mm/jaar onder initiële therapie tot  $0,50 \pm 0,82$ mm/jaar onder ARBs. Er werd geen verschil gemeten in hartslag of bloeddruk tussen de behandelingen, hetgeen suggereert dat het beschermende effect bekomen met ARBs waarschijnlijk te wijten is aan TGFβ-antagonisme. Deze studie leverde dus het eerste bewijs voor een significant voordeel van het gebruik van ARB vergeleken met de huidige behandelingen voor de reductie van de aortaworteldilatatie in ernstig aangetaste pediatrie MFS-patiënten.

Deze preliminaire studies samen met de muizendata hebben geleid tot het opstarten van een grote, gerandomiseerde klinische studie bij

MFS-patiënten. Deze studie, die wordt ondersteund door het *Pediatric Heart Network* via de *U.S. National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), beëindigde de inclusie in februari 2011 met totaal van 608 patiënten en vergelijkt atenolol met losartan gedurende een driejarige behandeling (27). Ondertussen werden talrijke bijkomende studies met verschillende designs en inclusiecriteria opgestart in België, Frankrijk, Italië, Nederland, Taiwan en het Verenigd Koninkrijk (28-31). Alhoewel deze verschillende klinische studies wellicht een antwoord zullen geven op een hele reeks vragen, werd reeds bezorgdheid uitgesproken over de te lage dosering van de angiotensinereceptorblokkers en de statistische power van sommige studies (13). Hopelijk zal het wel mogelijk worden om een meta-analyse van studies met eenzelfde design uit te voeren.

### Referenties

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al. *International Nomenclature of Heritable Disorders of Connective Tissue*, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988;29:581-94.
- 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.
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-85.
- Faivre L, Colod-Clerou G, Ades L, et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? *Clin Genet* 2011;81:433-42.
- 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
- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Le Goff C, Mahaut C, Wang LW, et al. Mutations in the TGFbeta binding-protein-like domain 5 of FBN1 are responsible for acromicric and geophysic dysplasias. *Am J Hum Genet* 2011;89:7-14.
- Le Goff C, Morice-Picard F, Dagonneau N, et al. ADAMTS2 mutations in geophysic dysplasia demonstrate a role for ADAMTS-like proteins in TGF-beta bioavailability regulation. *Nat Genet* 2008;40:1119-23.
- 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.
- 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.
- Lindsay ME, Dietz HC. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions. *Nature* 2011;473:308-16.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Radonic T, de Witte P, Baars MJ, Zwinderman 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.
- Lindsay M, Schepers D, Ajit Bolar N et al. Loss-of-function mutations in TGFβ2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet* 2012; <http://www.nature.com/doi/10.1038/ng.2349>.