

Resumo da Dissertação de Mestrado em Medicina e Oncologia Molecular da

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

***O DESEQUILÍBRIO PROTEOLÍTICO DA MATRIZ
EXTRACELULAR E A DILATAÇÃO AÓRTICA NA SÍNDROME
DE MARFAN: CORRELAÇÕES GENÓTIPO-FENÓTIPO.***

Ana Margarida Gomes Lebreiro

Orientador: Professor Doutor Cassiano Abreu Lima

Co-orientador: Mestre Elisabete Martins

Porto, 2009

RESUMO

A Síndrome de Marfan (MS) é uma doença do tecido conjuntivo, com hereditariedade autossômica dominante, que é causada essencialmente por mutações no gene FBN1. O seu diagnóstico baseia-se em critérios clínicos (critérios de Ghent) e apresenta uma grande variabilidade fenotípica. A dissecção ou ruptura aórtica e a insuficiência cardíaca, são a principal causa de morte e ocorrem em mais de 90% dos doentes não tratados. Um reconhecimento precoce dos indivíduos em risco é de extrema importância dada a disponibilidade de tratamentos médicos e cirúrgicos que aumentam significativamente a sua esperança média de vida. Neste contexto, os estudos moleculares podem contribuir para estabelecer um diagnóstico etiológico em doentes com apresentações clínicas atípicas ou frustras, bem como para instaurar medidas preventivas e aconselhamento genético aos indivíduos afectados. Por outro lado permite ainda tranquilizar os familiares não portadores de mutações no gene FBN1.

Com este trabalho pretendemos expandir o número de mutações conhecidas, apresentando dados de uma coorte portuguesa de doentes com SM e realçando a sua variabilidade fenotípica inter- e intra-familiar. O teste genético foi possível em nove casos índice e dezanove familiares, e permitiu-nos encontrar uma mutação recorrente e sete novas mutações no gene FBN1.

Os nossos resultados poderão dar um pequeno contributo para aumentar o número de mutações descritas e permitir uma subsequente análise estatística com um maior número de dados, obtidos em todo o mundo.

Adicionalmente, tendo em conta que desequilíbrios na cascata proteolítica envolvendo as metaloproteinases (MMPs) e os seus inibidores (TIMPs) têm sido implicados na génese e progressão dos aneurismas aórticos na SM, investigámos ainda a relação entre MMPs e TIMPs de acordo com a gravidade da doença aórtica e após a cirurgia de substituição da raiz da aorta neste grupo de doentes. Encontrámos níveis plasmáticos de TIMP-1 mais elevados e uma diminuição da relação MMP-9/TIMP-1 em doentes previamente submetidos a cirurgia de substituição da raiz da aorta, comparativamente a doentes não operados. Não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos níveis de MMPs, TIMPs, α 2-macroglobulina ou na relação MMP/TIMP entre doentes com e sem dilatação aórtica. Estes resultados poderão estar relacionados, pelo menos em parte, com o reduzido tamanho amostral, com a elevada prevalência de doentes com dilatação aórtica e com o uso generalizado de medicações que poderão interferir com o doseamento de MMPs, nesta população.

O perfil plasmático de TIMP-1 parece ser mais favorável nos doentes submetidos a cirurgia de substituição aórtica e poderá estar associado a regressão da proteólise da matriz extra-celular. Estes achados abrem novas linhas de investigação sobre o papel das MMPs e TIMPs como potenciais biomarcadores após a cirurgia aórtica em doentes com SM.

SUMMARY

Marfan Syndrome (MFS) is a connective tissue disorder, with autosomal dominant inheritance, caused mainly by FBN1 mutations. Diagnosis usually relies on clinical criteria (Ghent criteria), but phenotypic presentation varies widely among affected subjects. Aortic dissection or rupture, are the cause of death in over 90% of untreated patients. Early recognition of at risk individuals is important in view of the available medical and surgical treatments that significantly improve life expectancy. Molecular studies may provide an etiologic diagnosis in patients with milder or atypical clinical presentations and contribute to preventive management and genetic counseling of carriers and reassurance of unaffected individuals.

With this work we aimed to expand the number of known mutations by providing data from a portuguese cohort of MFS patients, highlighting both inter- and intra-familial phenotypic variability. Genetic testing was possible in nine probands and nineteen relatives and we found one recurrent and seven new FBN1 mutations in this group of patients.

Our results may give a small contribute to increase the number of mutations available for a subsequent larger statistical analysis, including worldwide data.

Moreover, since imbalances of the proteolytic cascade involving metalloproteinases (MMPs) and its inhibitors (TIMPs) have been implicated in aortic aneurysm formation and progression in MFS, we also investigated the balance between MMPs and TIMPs according to the severity of aortic disease and after aortic root replacement in this group of patients.

We found higher plasma levels of TIMP-1 and a decreased ratio of MMP-9/TIMP-1 in patients with previous history of aortic root replacement in comparison with non operated patients. No significant differences were found between the levels of MMPs, TIMPs, α 2-macroglobulin or the ratio MMP/TIMP when comparing patients with and without aortic root dilatation, which may be attributable, at least in part, to the small number of patients included, the elevated percentage of patients fulfilling major cardiovascular system criteria and the widespread use of medications that may interfere with MMPs levels.

TIMP-1 plasma profiles in aortic root replaced patients seem more favorable and may be associated with reversal of extracellular matrix proteolysis. These findings may open new lines of investigation on the role of MMPs and TIMPs as biomarkers after aortic surgery in MFS patients.