

Марфаноподобные состояния, артериальные аневризмы и их генотип-фенотип ассоциации при TGF β -зависимых молекулярных дефектах

Авторы: Рудой А.С.

Описание:

В обзоре систематизированы многочисленные современные представления, касающиеся причинно-следственных связей классических и неканонических TGF β -сигнальных каскадов с клиническими особенностями марфаноподобных состояний (“overlap”-фенотипов) и формированием такого жизнеугрожающего состояния, как аневризма грудного отдела аорты. Несмотря на отсутствие уникального набора клинических признаков, на каждом этапе нарушения сигнального пути TGF β можно выделить ряд характерных, хотя и условных, «TGF β -опосредованных фенотипов» или провести так называемое «генетическое рассечение» заболевания.

Синдром Марфана (СМф) является аутосомно-доминантным генетическим заболеванием, с ожидаемой частотой 5/10, 000 и долей неомутаций 20% от всех зарегистрированных случаев (т. е. в 20% случаев у родителей пациентов не отмечают заболевания). В равной степени это распространяется как на мужчин, так и на женщин во всем мире и включает в себе повышенный риск дилатации, диссекции и/или разрыва аорты, что является основной причиной увеличения смертности.

Знания о СМф за последние несколько лет претерпели ряд изменений: предложены новые диагностические Гентские критерии [1], расширилось понимание роли таких структурных белков, как LTPB и фибриллина-1 (FBN-1), которые выполняют не только структурную, как первоначально предполагалось, но и функциональную роль во внеклеточном матриксе (ВКМ). Указанные суперсемейства многодоменных белков (LTPB, FBN 1) регулируют и играют наиважнейшую роль в модуляции биодоступности трансформирующего фактора роста β / TGF β , т.е. наделены TGF β -сигнализирующими функциями. Кроме TGF β , в прогрессирование заболевания в настоящее время рассматривается роль металлопротеиназ, фибринолитической / свертывающей системы. Продемонстрирована важность эпигенетических факторов [2], и современные данные показывают, что многие наблюдения, проведенные на пациентах с СМф, в действительности могут быть воспроизведены на аневризме грудной аорты различной этиологии.

Генетические исследования последних лет четко подчеркнули, что при СМф и марфаноподобных ("Marfan -"like") или схожих (“overlap”) фенотипах (МПФ) клинические признаки, так же, как и мутации генов, показывают высокую степень перекрытия. Известно, что молекулярные (генетические) дефекты и фенотип недостаточны для точной стратификации риска аневризмы аорты: внутрисемейная изменчивость иллюстрирует тот факт, что те же молекулярные дефекты могут иметь различные последствия у разных индивидуумов [3]. Напротив, убедительным доказательством наличия перекреста или схожести клинических проявлений СМф и синдрома Луиса-Дитца (ЛДС) служат установленные мутации в различных генах, кодирующих *FBN 1* и *TGF β 2*, встречающиеся в 10% случаев при полностью выполненных международных критериях СМф. Тем не менее многие исследовательские группы пытаются найти ассоциации генотипа (молекулярных дефектов) с

фенотипическими проявлениями СМф, уже ставшего «классической моделью» наследственного нарушения структуры и функции соединительной ткани (ННСТ) [4].

В молекулярной диагностике СМф [MIM 154700] и МПФ наиболее изученными являются мутации в таких «мажорных» «кандидат-генах», как FBN 1 [MIM 134797], TGFBR 1 [MIM 190181] и/или TGFBR 2 [MIM 190182], реже – FBN 2 [MIM 121050]. Установлена связь между типом генных мутаций FBN1 и патогенезом заболевания (гаплонедостаточность против отрицательного доминирования), выявлены ряд генотип - фенотип корреляций, хотя основная проблема распознавания модификаторов генов все еще объясняет огромную изменчивость фенотипа, несмотря на схожие мутации. С другой стороны, несмотря на выраженный фенотипический полиморфизм при СМф, наличие «неонатальных» экзонов 24-32 региона гена FBN1 предопределяет более тяжелый фенотип [5].

У пациентов с СМф и при МПФ установлена и доказана четкая связь с патологической активностью TGFβ [6]. При этом, вопреки ожиданиям, потеря функции и мутации в генах, кодирующих выше рассматриваемые белки ВКМ (LTPB, FBN 1 и пр.), связывающие TGFβ, приводят к повышению, а не к уменьшению внеклеточного содержания TGFβ, описывается в литературе как «*TGFβ парадокс*» [7,8].

Важно отметить, что наряду с рассматриваемыми фибриллино- и коллагенопатиями, связь TGFβ-сигнализации доказана с целостностью и эластических волокон в стенке аорты и формированием аневризм не только при синдромальных (СМф, МПФ и др.), но и при различных несиндромальных формах аневризмы (диссекции) грудной аорты (Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections, fTAAD). Известно более семи ответственных генов, связанных с fTAAD, подчеркивающих довольно широкий фенотипический спектр синдромов или болезней, обусловленных повышенной TGFβ - активностью. Мутации установлены в FBN1, TGFBR1/2, FBLN4, SLC2A10, SMAD3, MYLK, MYH11 и ACTA2 и пр., причем три последних кодируют компоненты сократительного аппарата гладких мышечных клеток, следствием чего является нарушение в структуре упругих эластических волокон. Мутации в MYH11 связаны с аневризмой корня аорты у пациентов с открытым артериальным протоком (ОАП) [9]. При мутации в гене ACTA2, выявляемой в 16% случаев при fTAAD, аневризма аорты сочетается с другими различными признаками, включая флоккулы радужки, ретикулярное ливедо, аневризму сосудов головного мозга, бicuspidальный клапан аорты и ОАП [10]. При синдроме артериальной извилистости, САИ (arterial tortuosity syndrome, ATS [MIM 208050, MIM606145]), характеризующемся извилистостью, удлинением, стенозами и аневризмами в основных артериях, усиление активности TGFβ связано с мутациями в гене SLC2A10, приводящее к недостатку транспортера глюкозы GLUT10, который в последнее время считается ответственным за развитие инсулинорезистентности.

Физиологическая регуляция биодоступности TGFβ

Функциональное разнообразие молекулы TGFβ объясняется существованием ряда её биологических особенностей:

1. Трёх различных изоформ TGFβ (1, 2 и 3), секретируемых в латентном состоянии.
2. Связыванием TGFβ1 либо отсутствием связывания со вторым белком - LTBP-1, latent transforming growth factor - binding protein 1.
3. Четырёх различных изоформ LTBP, облегчающих секрецию TGFβ1.
4. Множественных механизмов освобождения TGFβ из латентного комплекса в процессе активации.

5. Несколько механизмов передачи сигнала через TGF β -рецепторы, включающие в себя как канонический Smad путь, так и несколько неканонических путей.

Роль ВКМ в локализации, связывании и активации TGF β

Семейство TGF β включает группу гомологичных димерных белков TGF β , основной изоформой из которых, секретируемых клетками во внеклеточную среду, является TGF β 1. Белки семейства TGF β синтезируются в виде пре-про-пептида, из которого в результате процессинга отщепляется продомен (пропептид) и сигнальный пептид с образованием зрелого белка. Пропептид, или LAP (latency associated peptide), остается связанным со зрелой молекулой TGF β нековалентными взаимодействиями. Благодаря этому зрелая молекула белка представляет собой биологически неактивную, латентную форму, в виде которой TGF β хранится в экстрацеллюлярном матриксе. Созревший TGF β белок является димером, который называется малым скрытым TGF β -комплексом (анг. *small latent complex, SLC*). SLC, связывается с LTBP, после чего становится способным покинуть клетку (см. рис.) и называется большим скрытым TGF β -комплексом (анг. *large latent complex, LLC*). После секреции из клетки LLCs *включаются во ВКМ через взаимодействие LTBP с FBNI*. Из комплекса LLCs активная молекула TGF β высвобождается различными механизмами, после чего мультифункциональный (мультидоменный) протеин становится способным к взаимодействию с TGF β -рецепторами.

Физиологическая модуляция биодоступности TGF β обеспечивается через протеолитические (протеаз -зависимые / - независимые) и/или интегрин-опосредованные (путем механического растяжения) механизмы. После высвобождения активная молекула TGF β становится способной к взаимодействию с TGF β -рецепторами (с киназной активностью), для которых молекула TGF β является лигандом. Активация рецептора запускает каскад трансдукции (передачи) сигнала в ядро клетки через классические и/или неклассические пути. Канонический (классический) сигнальный путь включает в себя фосфорилирование R-SMADs (Smad 1, -2, -3, -5 и -8) через TGF β -рецептор I типа. Фосфорилированные R-SMADs (pSMAD 2 / 3) взаимодействуют с Co-SMAD 4 и перемещаются в ядро, где они регулируют транскрипцию многих генов, включая фактора роста соединительной ткани (CTGF) [11].

Помимо классического Smad-опосредованного пути активация клетки под воздействием TGF β может реализовываться через неканонические сигнальные пути, опосредованные всевозможными киназами (PI3K, ROCK), митоген-активируемыми протеинкиназой каскадами (mitogen-activated protein kinase, MAPK / MAPK каскады), включающие киназы ERK (extracellular signal-regulated kinase), JNK (Jun N-terminal kinase) и p38 [12].

Рисунок. Скрытый TGF β , активация и передача сигнала (классические и неклассические пути)

Комментарии: про-TGF β гомодимерная форма после внутриклеточного синтеза и связывания с LTBP через дисульфидные связи подвергается расщеплению LAP-фуриновыми протеазами (LAP «cleavage») с образованием LLC (см. выше по тексту). LLC после секреции во внеклеточную среду, связывают фибриллин в микрофибриллы. Из комплекса LLCs активная молекула TGF β высвобождается различными механизмами, после чего мультифункциональный (мультидоменный) протеин становится способным к взаимодействию с TGF β -рецепторами. Далее запускается классический каскад

трансдукторов сигналов через классические и неклассические пути (см. ниже по тексту). Канонический (классический) сигнальный путь включает в себя фосфорилирование R-SMADs через TGF β рецептор I типа. Фосфорилированные R-SMADs (pSMAD2 / 3) взаимодействуют с Co-SMAD4 и перемещаются в ядро, где они регулируют транскрипцию многих генов, включая фактора роста соединительной ткани (CTGF). Ингибиторные I-Smads (Smad 6 и -7), являются антагонистами суперсемейства TGF β .

Патологическая модуляция биодоступности TGF β

Патологическое повышение активности молекулы TGF β может реализовываться через «поломку» и/или расторможенность существующих в норме механизмов регуляции её биодоступности. В частности, в виде нарушения механизмов, сдерживающих TGF β в латентном состоянии (в малых и/или больших скрытых комплексах – SLCs и LLC), либо напротив, используемых для освобождения TGF β из латентных комплексов. Указанные механизмы могут реализоваться при:

1. генетических аномалиях белков со структурными и TGF β -сигнализирующими функциями во ВКМ (фибрилина, LTBP-1);
2. нарушениях механизмов передачи сигнала через TGF β -рецепторы (как в канонических / классических Smad-путях, так и в ряде неканонических путях активации).

Аномалии и/или сниженное количество FBN 1 при ННСТ, приводят к ослаблению его связи с LTBPс и, как следствие, к чрезмерному накоплению свободного комплекса LLC (в состав которого входит LTBPс и TGF β) [13].

Вследствие аномалии LTBP и/или его сниженного количества происходит аномальное (ослабленное) прикрепление скрытых малых комплексов SLCs (включающих TGF β) непосредственно к FBN 1 без участия LTBP, что обусловлено схожестью строения 8-цистеин области FBN 1 с 8-цистеин-3 областью LTBP-1. Последнее обстоятельство делает комплексы SLC, непосредственно прикрепленные к микрофибриллам FBN 1, менее устойчивыми к воздействию многих активаторов (протеазы, интегрины, изменения pH и пр.), объясняя избыточное высвобождение TGF β [14-16].

Клинический спектр и варибельность «TGF β -зависимого фенотипа»

Несмотря на отсутствие уникального набора клинических признаков, на каждом этапе нарушения сигнального пути TGF β можно выделить ряд характерных, хотя и условных «TGF β -зависимых фенотипов», т.е. провести т.н. «генетическое рассечение» заболевания.

«TGF β / LTBP-фенотип». В отношении LTBP - физиологического лиганда TGF β показательны нулевые или гипоморфные мутации в LTBP-1L, LTBP-2, LTBP-3 и LTBP-4 генах, вызывающие у мышей преимущественно отклонения в развитии сердца, глаз, костей и легких соответственно. Эксперимент над мышами, дефицитными по LTBP-1L (LTBP-1L-/-), демонстрирует раннюю смертность и решающую (критическую) роль LTBP-1L в органогенезе со стороны сердца из-за нарушения функции клеток сердечного нервного гребня. Формируется врожденный порок сердца в виде неправильного развития перегородок выносящего тракта сердца (недоразвитие дуги аорты и пр.) [17].

В популяции мышей LTBP-3-/- патологические изменения согласуются с нарушением устойчивости TGF β сигнализации в черепе и длинных костях (выраженное округление свода черепа, расширение нижней челюсти за пределы верхней, кифоз). При

гистологическом исследовании отмечают ранние окостенения в костях черепа с развитием синхондрозов (в норме не наблюдается), остеосклероз и остеоартрит [18].

У человека известны рецессивные мутации в генах LTBP - 2, -3 и -4 с развитием характерных синдромов и часто напоминающих МПФ.

Биаллельные нулевые гомозиготные LTBP-2-мутации у человека вызывают аутосомно-рецессивный глазной синдром с развитием мегалокорнеа (гигантская роговица), микросферофакии, эктопии хрусталика и присоединением вторичной глаукомы в более поздние сроки. С юношеским возрастом у пациента формируется марфаноподобная внешность и нарушения зрения ассоциируются с высоким сводом неба, высоким ростом, аномально большим соотношением размаха рук над телом [19]. При указанном «глазном» фенотипе должно быть проконтролировано внутриглазное давление у маленьких детей с глазным фенотипом (мегалокорнеа, микросферофакии и / или дислокация хрусталика) и рекомендован анализ LTBP2 гена, т.к. требуется дифференциальная диагностика с вторичным буфтальмом (бычий глаз) при первичной врожденной / инфантильной глаукоме ввиду принципиально отличных подходов к хирургическому лечению.

Мутации в гене LTBP-3 (602091, 14q24, R) с частотой 1 : 10 000-20 000 вызывает атипичные формы синдрома Марфана.

В отношении гена LTBP-4 известно 7 рецессивных мутаций, проявляющихся синдромом Урбана-Рифкина-Дэвиса (OMIM #613177). Характерно снижение эластичности кожи (cutis laxa), распространенные поражения дыхательной (множественные кисты и ателектазы, трахеомалиция, диафрагмальные грыжи), мочевыделительной, желудочно-кишечной (мальформации, включающие дивертикулезы, расширение, извитость, стеноз на различных уровнях ЖКТ) и костно-мышечной (черепно-лицевые аномалии, микроретрогнатия, плоская средняя зоны лица, покатый лоб и широкие роднички) систем. Ранняя смертность обусловлена развитием тяжелого респираторного дистресс-синдромом на фоне блока альвеоляризации и коллапса дыхательных путей. Молекулярные дефекты обусловлены нарушением синтеза и отсутствием депозиции (осаждения) LTBP-4 во ВКМ, вызывающие повышение активности TGFβ в культуре фибробластов и дефект сборки упругих волокон во всех тканях [20].

Фенотип при патологической рецепции TGFβ. При 2 типе СМф, fTAAD, ЛДС идентифицированы миссенс-мутации (хромосомные точечные разрывы на локусе 3p25-p24.2), нарушающие генетическое кодирование рецептора TGFβ II типа с неспособностью инактивировать TGFβ [21]. Хотя точный патогенетический механизм остается неясным, тем не менее известно, что гетерозиготные мутации в генах TGFBR1 и TGFBR2 связаны с повышенной экспрессией TGFβ-чувствительных генов, усилением ядерного накопления P-Smad 2 / 3 на фоне повышенной сигнальной активности TGFβ.

«TGFβ – Smad-фенотип». Известно, что нарушения в классическом Smad-пути выражаются в формировании аневризмы грудной аорты и реализуются через усиление ядерного накопления P-Smad 2 / 3. Однако четкая генетическая основа аневризмы грудной аорты остается неизвестной и большинство результатов ассоциации “генов-кандидатов” в исследованиях противоречивы. Повышение P-Smad-2, наряду с экспрессией фактора роста соединительной ткани (*connective tissue growth factor, CTGF*) в гладкомышечных клетках (ГМК) стенки аорты наблюдается как при синдромальных (СМф, ЛДС, САИ и пр.), так и при несиндромальных (дегенеративных) формах аневризмы грудного отдела аорты и объясняется компенсаторными механизмами, индуцированными в ГМК [22]. Это ставит под сомнение простые причинно-следственные связи в отношении TGFβ / Smad 2 / 3 -

активации, а связь между этиологическим разнообразием и общим клеточным фенотипом в отношении TGF β -сигналикации остается необъясненной. Таким образом, в настоящее время можно считать, что фенотипический спектр SMAD 2-связанных аневризм не установлен.

Крайне важным представляются результаты исследователей I. Van de Laag с соавт., впервые описавшими фенотип *SMAD3-ассоциированного аневризма-остеоартрит синдрома* (*a SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome, OAS*) [23]. Когорту пациентов (n = 393) с аневризмами без мутации в FBN1, TGFBR1 и TGFBR2 подвергли скринингу на мутации в SMAD3. При наличии таковой, фенотипически часть пациентов имели марфаноподобный габитус, другие - черепно-лицевые аномалии (дисморфии) с такими особенностями внешности, как гипертелоризм и аномалии увули - широкий / раздвоенный язычок, напоминающий таковой при ЛДС. В целом в большинстве случаев в дебюте при первичном обращении пациентов были характерны ранний остеоартрит и рассекающий остеохондрит. Частой находкой являлись проявления кардиоваскулярных стигм дизэмбриогенеза (включая диссекцию и развитие аневризмы аорты). Аневризмы при этом чаще классифицировали как несиндромальные (ТААД), перекрывающиеся с такими синдромальными аневризмами (fТААД), как при СМф или ЛДС. В связи клиническими параллелями данный синдром в литературе иногда обозначают как ЛДС с остеоартритом.

«TGF β – неканонический (Smad-независимый) фенотип». Существуют свидетельства, что у мышей FBN1- при нарушении Smad 2 / 3, Smad 4 сигнализации активируется MAPK-зависимый каскад активации клеток. Как следствие, неканонические (Smad-независимые) пути ERK1 / 2, p38, JNK и другие киназы при определенных условиях могут быть потенциальными терапевтическими целями при СМф [24]. В исследованиях на животных (мышинная модель синдрома Марфана, МС-мышь) продемонстрировано, что в области восходящего отдела аорты, наряду с активацией Smad2 (описано выше), происходит усиление ядерного накопления ERK 1/2. Подавление ERK1/2 селективным ингибитором RDEA119 приводит к полному блоку прогрессирования расширения корня аорты, при этом система Smad2 остается активна. Отмечено, что повышенная летальность у МС-мышей может ассоциироваться с избыточной активацией Jun-N-концевой киназы-1 (JNK1) на фоне недостаточности Smad4. Блокирование JNK1 приводит к предотвращению роста аневризмы аорты и даже нормализации Smad4 экспрессии. Показано, что активация альтернативного пути через p38, независимо от ERK [25,22] при нарушении Smad 2 / 3 сигнализации ведет к формированию миксоматозной дегенерацией митрального клапана (МК), тогда как в норме синтез ВКМ в интерстициальных клетках МК регулируется TGF β в первую очередь через классический SMAD -сигнальный путь [26]. Рассматриваемый прогресс в понимании СМф привел к появлению новых перспектив на терапию в будущем, некоторые из которых проходят испытания в клиниках, в то время как другие все еще проводятся на животных моделях. Следует отметить исследования, проводимые в отношении связи сигнальных путей TGF β и ангиотензина-2 (АТ II). Известно, что АТ-2 является медиатором прогрессирования аневризмы аорты. Главную интригу исследователи видят в перспективе применения иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензиногена – 1 (АРА). Прямой механизм АРА обусловлен ослаблением негативных эффектов АТ II, которые опосредуются АТ1–ангиотензиновыми рецепторами, локализованными в сосудистой стенке. Лозартан (АРА), блокируя рецептор АТ-1, на основе конкурирующего антагонизма за общий канонический путь активации SMAD, блокирует Smad2 и, что важно в отличие от эналаприла (иАПФ), дополнительно и ERK 1/2 киназу, тем самым в целом аннулирует трансдукцию сигнала от TGF β и, соответственно, предотвращая развитие аневризмы аорты.

Подводя итог, можно сказать, что до сих пор остаются неизвестными природа и количество вовлекаемых в патогенез рассматриваемых заболеваний TGF β -зависимых путей, способы их вовлечения, силы или пороговые значения, которые надо преодолеть для их активации, и как они находят общий баланс между собой. В каждом из рассматриваемых случаев, будь это нарушения депозиции, аномалии коллагеновых и/или эластических волокон, молекулярные дефекты белковых молекул и пр., отмечается патологическая активность молекулы TGF β , которая приобретает своеобразные черты «многоликости» с широким спектром клинических проявлений МПФ и аортальных аневризм. Несмотря на отсутствие определенных отличительных особенностей при рассматриваемых выше молекулярных дефектах, предполагается возможная роль этих молекулярно-генетических нарушений в диагностике и мониторинге заболеваний, а молекула TGF β становится важнейшей целью для терапевтического воздействия [27].

Список литературы:

1. Loeys B.L., Dietz H.C, Braverman A.C et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-485.
2. Gomez D. et al. Epigenetic control of vascular smooth muscle cells in Marfan and non-Marfan thoracic aortic aneurysms. *Cardiovascular Research*. 2011;89:446-456.
3. Faivre L., Collod-Beroud G., Child A. et al. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies an international study of 1009 probands. *J. Med. Genet.* 2008; 45(6): 384-390.
4. Земцовской Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации (I пересмотр). Рос. кардиолог. общ-во; ком. экспертов. Рос. кард. журнал. 2013; 99(1): 32 с.-Прил.№1.
5. Tiecke F.S. Classic, atypically severe and neonatal Marfan syndrome: twelve mutations and genotype-phenotype correlations in FBN1 exons 24-40. *Eur J Hum Genet*.2001; 9:13-21.
6. Рудой, А.С. TGF-beta-зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2009;15(2):23-26.
7. Han G., Li F. et al. The pro-inflammatory role of TGFbeta1: a paradox? *Intern. J.Biolog. Sciences*. 2012;8(2): 228-235.
8. Doyle J.J., Gerber E.E. et al. Matrix-Dependent Perturbation of TGF β Signaling and Disease. *FEBS Lett*. 2012; 4: 586.
9. Zhu L., Vranckx R. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat. Genet*. 2006;38:343-349.
10. Guo, D.C., Pannu H., Tran-Fadulu V. et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat. Genet*. 2007;39:1488-1493.
11. Newfeld, S.J., R. Wisotzkey. Molecular evolution of Smad proteins in Smad Signal Transduction (Heldin, C.H. and ten Dijke, P., eds.). The Netherlands, Springer. 2006:15-35.
12. Zhang D. et al. YE Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signaling. *Nature*. 2003;425: 577-584.
13. Pyeritz, R. Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart*. 2009; 95: 173-175.
14. Annes J., Munger J., Rifkin D. et al. Making sense of latent TGF-beta activation. *J. Cell Sci*. 2003;116: 217-224.

15. Neptune E., Frischmeyer P., Arking D. et al. Dysregulation of TGF- β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat. Genet.* 2003;33:407-411.
16. Rifkin, D. Latent transforming growth factor- β (TGF- β) binding proteins: orchestrators of TGF- β availability. *J. Biol. Chem.* 2005;280:7409-7412.
17. Todorovic D., Frenthewey D., Gutstein E. et al. Long form of latent TGF-beta binding protein 1 (Ltbp1L) is essential for cardiac outflow tract septation and remodeling. *Development V.* 2007;134:3723-3732.
18. Dabovic B., Chen Y., Colarossi C. et al. B. Bone abnormalities in latent TGF-beta binding protein (Ltbp)-3-null mice indicate a role for Ltbp-3 in modulating TGF-beta bioavailability. *J. Cell. Biol.* 2002; 156:227-232.
19. Désir J., Sznajder Y., Depasse F. et al. LTBP2 null mutations in an autosomal recessive ocular syndrome with megalocornea, spherophakia, and secondary glaucoma. *Eur. J. Hum. Genet.* 2010;18(7):761.
20. Urban Z., Huchtagowder V., Schurmann N. Mutations in LTBP4 cause a syndrome of impaired pulmonary, gastrointestinal, genitourinary, musculoskeletal, and dermal development. *Am. J. Hum.* 2009;85:593-605.
21. Mizuguchi T., Collod-Beroud G., Akiyama T. et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat. Genet.* 2004;36:855-860.
22. Jondeau, G. et al. The translational science of Marfan syndrome. *Heart.* 2011;97:1206-1214.
23. Van de Laar I.M, van der Linde D. Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome. *J. Med Genet.* 2012;49(1): 47-57.
24. Yoshimura K., Aoki H., Ikeda Y. Regression of abdominal aortic aneurysm by inhibition of c-Jun N-terminal kinase. *Nat. Med.* 2005;11(12):1330.
25. Carta L., Smaldone S., Zilberberg L. p38 MAPK is an early determinant of promiscuous Smad2/3 signaling in the aortas of fibrillin-1 (Fbn1)-null mice. *Chem. Biol. J.* 2009; 284(9):5630.
26. Geirsson A., Mansher S. Modulation of Transforming Growth Factor- Signaling and Extracellular Matrix Production in Myxomatous Mitral Valves by Angiotensin II Receptor Blockers. *Circulation.* 2012;126;189-197.
27. Akhurst R., Hata A. et al. Targeting, the TGFbeta signalling pathway in disease. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2012;11(10):790–811.