

Σύγχρονη θεώρηση των γονιδιακών και μοριακών παθογενετικών μηχανισμών του θωρακικού αορτικού ανευρύσματος

ΑΓΓΕΛΟΣ ΤΣΙΠΗΣ¹, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΒΑΝΤΖΑΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ Δ. ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΣ²

¹Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

²Καρδιολογικός Τομέας, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

Λέξεις Ευρετηρίου: Αορτή, Ανεύρυσμα, Γενετική

Ο γονιδιακός καθορισμός των θωρακικών αορτικών ανευρυσμάτων και διαχωρισμών θέτει νέες προοπτικές στην διαχείριση και παρακολούθηση των αορτικών νοσημάτων. Τα θωρακικά αορτικά ανευρύσματα είναι συνήθως ασυμπτωματικά, μη διαγνωσμένα και η πρώτη εκδήλωση μπορεί να είναι ο οξύς διαχωρισμός και ρήξη. Η κατανόηση των γενετικών μηχανισμών που εμπλέκονται στη παθογένεια των αορτικών ανευρυσμάτων οδήγησε τις διεθνείς οδηγίες σε συστάσεις για ελέγχους τύπου screening σε μέλη οικογενειών με παρουσία αορτικών νοσημάτων. Η γονιδιακή ταυτοποίηση και ο επακόλουθος απεικονιστικός έλεγχος των οικογενειών έχει βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της διαχείρισης των ασθενών και έχει επιφέρει την εξατομικευμένη αντιμετώπιση σύμφωνα με το γενετικό προφίλ της νόσου. Η παρούσα ανασκόπηση διερευνά τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τα γονιδιακά παθογενετικά μονοπάτια των θωρακικών αορτικών ανευρυσμάτων.

Εισαγωγή

Η εξέλιξη των μέσων ανάλυσης και προσδιορισμού της γενετικής πληροφορίας συντέλεσε στην κατανόηση των γενετικών και

μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στο θωρακικό αορτικό ανεύρυσμα. Το θωρακικό αορτικό ανεύρυσμα (ΘΑΑ) αφορά το 1% του γενικού πληθυσμού και η συνήθης εξέλιξη του είναι η αύξηση των διαστάσεων του κατά μέσο όρο κατά 0,14 cm / έτος (1,2). Μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με τον εντοπισμό τους στις παρακάτω υποομάδες (σε κάποιες περιπτώσεις με περισσότερους εντοπισμούς): ανιούσας αορτής (60%), αορτικό τόξο (10%), κατιούσα αορτή (40%), θωρακοκοιλιακή αορτή (10%) (3). Η ετήσια και πρόσφατη αναφορά των εμπλεκόμενων γονιδίων στα θωρακικά αορτικά ανευρύσματα παρουσίασε περισσότερα από 37 εμπλεκόμενα γονίδια σε σχέση με τα 29 γονίδια του 2017 (πίνακας 1, πίνακας 2) (4). Τα γονίδια αυτά εξηγούν περίπου το 30% των οικογενών μη συνδομικών διατάσεων της αορτής. Ο κίνδυνος αορτικού διαχωρισμού εξαρτάται από το εμπλεκόμενο γονίδιο, αφού κάποια παρουσιάζουν μεγαλύτερη τάση για ρήξη αλλά και τροπισμό στην εντόπιση του ανευρύσματος. Τα εμπλεκόμενα γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες του εξωκυττάριου χώρου, των συσταλών μερών των λείων μυϊκών ινών

Πίνακας 1. Εμπλεκόμενα γονίδια σε συνδρομικές και μη συνδρομικές μορφές (4)

Γονίδιο	Πρωτεΐνη	Συνδρομική Μορφή	Μη-Συνδρομική Μορφή	Νόσημα	Αγγεία	Κληρο/τα
ACTA2	Smooth muscle α-actin	+	+	ΚΘΑΑ	ΘΑΑ, ΣΝ, ΑΕΕ, ΔΑΒ	ΑΕ
ARIH1	Ariadne RBR E3 ubiquitin protein ligase 1	+	+	ΚΘΑΑ	ΘΑΑ, ΕΑ	άγνωστο
BGN	biglycan	+	-	Σ. Meester-Loeys	ΘΑΑ, ΕΑ, ΑΠΑ	Φυλοσύνδετο
COL1A2	Collagen 1 α2 chain	+	-	Σ. Ehlers Danlos VII	ΑΑΡ	ΑΕ, ΑΥ
COL3A1	Collagen 3 α1 chain	+	-	ED IV	ΘΑΑ, ΕΑ	ΑΕ
COL5A1	Collagen 5 α1 chain	+	-	ED I	ΑΑΡ	ΑΕ
COL5A2	Collagen 5 α2 chain	+	-	ED II	ΑΑΡ	ΑΕ
EFEMP2	Fibulin4	+	-	Cutis laxa	ΑΑΑ	ΑΥ
ELN	elastin	+	-	Cutis laxa	ΑΑΡ, ΑΑΑ, ΕΑ, ΔΑΒ	ΑΕ
EMILIN1	Elastin microfibril interface 1	+	-	ΝΣΙ	ΑΑΑ, ΑΚΑ	ΑΕ
FBN1	Fibrillin 1	+	+	Σ. Marfan	ΑΑΡ, ΘΑΑ, ΚΑΑ, ΑΠΑ	ΑΕ
FBN2	Fibrillin 2	+	-	Αραχνοδακτυλία	ΑΑΡ, ΔΑΒ, ΒΑΠ	ΑΕ
FLNA	Filamin A	+	-	Στοματοπροσωποδακτυλικά (ΣΠΔ) Σύνδρομα	ΘΑΑ, ΕΑ, ΒΑΠ, ΔΑΒ	Φυλοσύνδετο
FOXE3	FORKHEAD BOX 3	-	+	ΚΘΑΑ	ΘΑΑ(type A)	ΑΕ
HCN4	Hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium channel 4	-	+	Σπογγώδης Μυοκαρδιοπάθεια	ΑΑΑ	ΑΕ
LOX	Lysyl oxidase	-	+	ΚΘΑΑ	ΘΑΑ, ΚΑΑ, ΔΑΒ, ΣΝ	ΑΕ
LTBP1	Latent TGF-β binding protein	+	-	ΑΑ & ΜΣΕ	ΘΑΑ	ΑΕ
LTBP3	Latent TGF-β binding protein	+	-	Οδοντικές ανωμαλίες	ΘΑΑ, ΚΑΑ	ΑΥ
MAT2A	Methionine adenosyl tranferase II α	-	+	ΚΘΑΑ	ΘΑΑ, ΔΑΒ	ΑΕ
MFAP5	Microfibril associated glycoprotein 2	-	+	ΚΘΑΑ	ΑΑΡ, ΘΑΑ	ΑΕ

Πίνακας 2. Εμπλεκόμενα γονίδια σε συνδρομικές και μη συνδρομικές μορφές (4)

Γονίδιο	Πρωτεΐνη	Συνδρομική Μορφή	Μη-Συνδρομική Μορφή	Νόσημα	Αγγεία	Κληρο/τα
MYH11	Smooth muscle myosin heavy chain	-	+	ΚΘΑΑ	ΘΑΑ, ΣΝ, ΑΕΕ, ΒΑΠ	ΑΕ
MYLK	Myosin light chain kinase	-	+	ΚΘΑΑ	ΘΑΑ	ΑΕ
Notch1	Notch1	-	+	ΑΒΝ	ΘΑΑ, ΔΑΠ	ΑΕ
PRKG1	Type I Cgmp-depedent protein kinase	-	+	ΚΘΑΑ	ΘΑΑ, ΚΑΑ, ΑΣΑ	ΑΕ
ROBO4	Roundabout guidance receptor 4	-	+	ΔΑΒ	ΘΑΑ, ΔΑΒ	ΑΕ
SKI	Sloan kettering protooncprotein	+	-	Σ. Shprintzen Goldberg	ΑΑΡ, ΑΠΑ	ΑΕ
SLC2A10	Glucose transporter 10	+	-	ΚΘΑΑ	ΑΑΡ, ΑΑΑ	ΑΥ
SMAD2	SMAD2	+	-	ΝΣΙ	ΑΑΡ, ΑΑΑ, ΚΑΑ	ΑΕ
SMAD3	SMAD3	+	+	Σ Loeys-Dietz (III)	ΑΑΡ, ΘΑΑ, ΑΑΑ, ΕΑ, ΔΑΒ	ΑΕ
SMAD4	SMAD4	+	-	Κληρονομική Αιμορραγική Τηλεαγγειεκτοσία	ΑΑΡ, ΘΑΑ, ΕΑ	ΑΕ
SMAD6	SMAD6	-	+	ΑΒΝ	ΔΑΠ, ΘΑΑ	ΑΕ
TIMP3	Tissue inhibitors of matrix metalloproteinase 3	+	-	ΑΒΝ	ΔΑΠ, ΘΑΑ	Φυλοσύνδετο
TIMP1	Tissue inhibitors of matrix metalloproteinase 1	-	-	ΑΒΝ	ΔΑΠ, ΘΑΑ	Φυλοσύνδετο
TGFB2	TGF β 2	+	+	LDS IV	ΑΑΡ, ΘΑΑ, ΔΑΒ	ΑΕ
TGFB3	TGF β 3	+	-	LDS V	ΑΑΡ, ΘΑΑ, ΑΑΑ, ΕΑ	ΑΕ
TGFBR1	TGF β receptor I	+	+	LDS I ΚΘΑΑ	ΘΑΑ, ΑΑΑ, ΕΑ, ΔΑΒ, ΒΑΠ	ΑΕ
TGFBR2	TGF β receptor II	+	+	LDS II ΚΘΑΑ	ΘΑΑ, ΑΑΑ, ΕΑ, ΔΑΒ, ΒΑΠ	ΑΕ

Νόσημα: ΚΘΑΑ (κληρονομικά θωρακικά αορτικά ανευρύσματα), ΝΣΙ (νοσήματα συνδετικού ιστού), ΑΑ & ΜΣΕ (Αορτικά ανευρύσματα και Μυοσκελετικές εκδηλώσεις), ΑΒΝ (αορτική βαλβιδική νόσος), ΔΑΒ (δίπτυχη αορτική βαλβίδα)

Αγγεία: ΘΑΑ (θωρακικά αορτικά ανευρύσματα), ΣΝ (στεφανιαία νόσος), ΑΕΕ (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), ΔΑΒ (δίπτυχη αορτική βαλβίδα), ΕΑ (ενδοκράνια ανευρύσματα), ΑΠΑ (ανεύρυσμα πνευμονικής αρτηρίας), ΑΑΡ (ανεύρυσμα αορτικής ρίζας), ΑΑΑ (ανεύρυσμα ανιούσας αορτής), ΑΚΑ (ανεύρυσμα κατιούσας αορτής), ΚΑΑ (κοιλιακά αορτικά ανευρύσματα), ΑΣΑ (ανεύρυσμα στεφανιαίων αρτηριών), ΒΑΠ (Ανοικτός βοτάλειος πόρος)

Κληρονομικότητα: ΑΕ (αυτοσωμικό επικρατές), ΑΥ (αυτοσωμικό υπολειπόμενο)

των αγγείων, των μονοπατιών TGF-β και επομένως έχουν σημαντικό ρόλο στη δομή και τη σταθερότητα του αορτικού τοιχώματος. Ο κίνδυνος ρήξης επηρεάζεται επιπλέον από άλλους παράγοντες όπως η διάμετρος της θωρακικής αορτής. Ασθενείς με ανιούσα αορτή και διαστάσεις μεγαλύτερες των 55 mm έχουν υψηλότερο κίνδυνο για διαχωρισμό, ωστόσο πιο σύγχρονα δεδομένα έδειξαν σημαντικό κίνδυνο ρήξης η διαχωρισμού και σε μικρότερες διαμέτρους. Κατά τα τελευταία έτη έχει υπάρξει συστηματική σύσταση αναλογικοποίησης των διαστάσεων της ανιούσης αορτής τόσο με βάση την σωματική επιφάνεια όσο και με την ηλικία με δημοσίευση δεδομένων τόσο από την Ευρωπαϊκή όσο και την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία. Ωστόσο, ανεξαρτήτως των προτεινομένων ανατομικών ορίων για την πρόληψη του αορτικού διαχωρισμού που έχουν επιλεγεί με βάση τόσο την επιδημιολογία των οξέων αορτικών συνδρόμων αλλά και τις μελετημένες μηχανικές αντοχές με βάση τα όρια θραύσης του αορτικού τοιχώματος σε πειραματικές συνθήκες, ικανό ποσοστό των επισυμβαινόντων διαχωρισμών (έως και 30%) αφορά ανιούσες αορτές μεγέθους κατά το σύμβαμα μικρότερου των 55mm η ακόμη και των 50mm (5). Ωστόσο, λόγω του σημαντικού αριθμού επιπολαζουσών ανιούσων αορτών στον γενικό πληθυσμό με μεγέθη κυμαινόμενα από 45-50mm, τυχούσα γενικευμένη σύσταση πρώιμου χειρουργικής παρεμβάσεως με μειωμένο όριο κάτω από 50

mm, θα οδηγούσε κατ'αναλογία σε μεγάλο απόλυτο αριθμό περιεγχειρητικών συμβαμάτων (θανάτων και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων) ακόμη και με θεωρούμενες ιδανικά χαμηλές τιμές αυτών (αμφότερα <2%). Αν και θεωρείται απλή και άμεση η καταγραφή των μετρήσεων, φαίνεται ότι τελικά χρειάζεται περισσότερη συστηματοποίηση από την ήδη εφαρμοζόμενη και αξιολογώντας πλέον και το γενετικό υπόστρωμα (πίνακας 3) (6).

Γενετική ταξινόμηση του θωρακικού αορτικού ανευρύσματος

Η δομική σταθερότητα του αγγειακού τοιχώματος εξαρτάται από τη σύσταση του εξωκυττάριου χώρου, τον ελαστικό υμένα και τα λεία μυϊκά κύτταρα. Υπολογίζεται ότι περίπου 20% των ασθενών με θωρακικό αορτικό ανεύρυσμα έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με ανάλογη νόσο επαληθεύοντας κατά αυτό τον τρόπο τον ισχυρό γενετικό παράγοντα. Οι γενετικοί παθογενετικοί μηχανισμοί των θωρακικών αορτικών ανευρυσμάτων αφορούν γονιδιακές μεταλλάξεις που εμπλέκονται στην δομική εξασθένιση του αγγειακού τοιχώματος (όπως εξωκυττάριο χώρο και λεία μυϊκά κύτταρα) αλλά και μεταλλάξεις που αφορούν τις οδούς μετάδοσης ενδοκυττάριων μηνυμάτων (σηματοδότηση TGF-β). Οι κληρονομικές μορφές ταξινομούνται σε συνδρομικές και μη συνδρομικές οικογενείς διατάξεις της αορτής.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρω-

Πίνακας 3. Διαστάσεις ανιούσης αορτής σχετιζόμενες με έγκαιρη χειρουργική αντιμετώπιση

Διαστάσεις ανιούσας αορτής	Οικογένεια γονιδίων	Γονίδια
4-4,5 cm	Γονίδια-TGF β	TGFBR1 (LDS 1), TGFBR2 (LDS 2), SMAD 3 (LDS 3)
4,5-5 cm	Γονίδια-TGF β	TGFB2 (LDS 4)
4,5-5 cm	Γονίδια-Συσταλτών στοιχείων Λείων μυϊκών κυττάρων	ACTA2, MYH11, MYLK, PRKG1
<5 cm	Γονίδια-Εξωκυττάρου χώρου	FBN1 (MFS), COL3A1 (EDS)
5-5,5 cm	Γονίδια-Εξωκυττάρου χώρου	AR1H1, BGN, COLIA2, COL5A1, COL5A2, EFEMP2, ELN, EMILIN1, FBN2, LOX, LTBP1, LTBP3, MFAP5, ROBO4, TIMP3, TIMP1
5-5,5 cm	Γονίδια-Συσταλτών στοιχείων Λείων μυϊκών κυττάρων	FLNA, FOXE3
5-5,5 cm	Γονίδια-TGF β	SK1, SLC2A10, SMAD2, SMAD4, SMAD6, TGFB3
5-5,5 cm	Άλλα γονίδια	HCN4, MAT2A, NOTCH1

παϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2014 εισάγεται η οντότητα των μη συνδρομικών οικογενών διατάσεων της αορτής λόγω της διαπίστωσης γενετικού υποστρώματος σε υποομάδα διατάσεων ανιούσης αορτής με οικογενή επίπτωση χωρίς αυτό να συνδέεται με τα γνωστά γενετικά σύνδρομα (π.χ. Marfan που συνιστά το 5% του συνόλου των διατάσεων της ανιούσης αορτής) (7). Η οικογενής επίπτωση είναι δυνατόν να έχει διαπεραστικότητα σε υψηλά ποσοστά (τουλάχιστον 20% των συγγενών πρώτου βαθμού). Στις περιπτώσεις των οικογενών μη συνδρομικών αορτικών ανευρυσμάτων, ο ρυθμός εξελισσόμενης διατάσεως είναι πλέον ταχύς σε σχέση ακόμη και με το γενετικό σύνδρομο Marfan (2mm εναντι 0.5-1 mm/έτος αντιστοίχως), ωστόσο υστερεί σε σχέση με καταστροφικά γενετικά σύνδρομα όπως το Loeys-Dietz (10 mm/έτος με μέση ηλικία θανάτου τα 26 έτη). Οι περιπτώσεις

των οικογενών (μη συνδρομικών) αορτικών ανευρυσμάτων δυνατόν να συσχετίζονται με δυσπλαστική αορτική βαλβίδα είτε και βατό αρτηριακό πόρο και χαρακτηρίζονται συχνά από εκφυλιστικές αλλοιώσεις του μέσου χιτώνος της αορτής (κυστική νέκρωση). Η μετάδοση χαρακτηρίζεται από αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα με ευρεία κλινική ποικιλότητα (ειδικά στις γυναίκες) τόσο στις συνδρομικές όσο και στις μη συνδρομικές μορφές (5,8).

Γονιδιακή χαρτογράφηση συνδρομικών και μη συνδρομικών μορφών

Μεταξύ των πιο κοινών συνδρομικών μορφών ανευρυσμάτων αορτής είναι το σύνδρομο Marfan (εμπλεκόμενα γονίδια FBN1), σύνδρομο Ehlers Danlos αγγειακός τύπος (εμπλεκόμενα γονίδια COL3A1), σύνδρομο Loeys-Dietz (εμπλεκόμενα γονίδια

TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, SMAD3).

Το σύνδρομο Marfan είναι το συχνότερο κληρονομικό νόσημα του συνδετικού ιστού και οφείλεται σε αυτοσωμική επικρατή μετάλλαξη του γονιδίου της φιμπριλλίνης-1 (FBN1), το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 15q15–21.3. Η φιμπριλλίνη-1 ανευρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο. Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Marfan είναι οι καρδιαγγειακές, μυοσκελετικές και οφθαλμικές εκδηλώσεις. Το 90% των ασθενών θα εκδηλώσει αορτοπάθεια με εντοπισμό κυρίως στους κόλπους Valsava και ανιούσα αορτή και θα οδηγηθούν σε χειρουργική αντιμετώπιση ή σε οξύ αορτικό σύμβαμα (9).

Το σύνδρομο Loeys-Dietz σχετίζεται με περισσότερες από 30 μεταλλάξεις στο γονίδιο TGFBR και χαρακτηρίζεται από αγγειακές και μυοσκελετικές εκδηλώσεις. Η θνησιμότητα του συνδρόμου λόγω αγγειακών αιτιών θεωρείται δραματική με ταχύτερη ετήσια αύξηση των διαστάσεων των ανευρυσμάτων. Η μέση ηλικία των θανάτων είναι τα 26 έτη, γεγονός που οδηγεί τους ασθενείς με σύνδρομο Loeys-Dietz στην πρώιμη χειρουργική αντιμετώπιση (10).

Το Σύνδρομο Ehlers-Danlos αποτελεί ομάδα ετερογενών κληρονομικών νοσημάτων του συνδετικού ιστού χαρακτηριζόμενων ιστολογικά από διαταραχή της σύνθεσης κολλαγόνου και κλινικά, από υπερελαστικότητα και ευθραυστότητα του δέρματος, υπερευλιγισία και υπερεκτασιμότητα των αρθρώσεων και ευθραυστότητα των αιμοφό-

ρων αγγείων με αιμορραγική διάθεση. Έχουν περιγραφεί 11 τύποι EDS, οι οποίοι διαφέρουν μεταξύ τους τόσο κλινικά, όσο και βιοχημικά και γενετικά:

κλασικός τύπος (τύποι I και II), υπερευλιγιστος τύπος (τύπος III), αγγειακός τύπος (τύπος IV), κυφοσκολιωτικός τύπος (τύπος V), αρθροχάλαση (τύπος VII, ανεπάρκεια προA1 ή προA2 αλύσου του κολλαγόνου τύπου I), δερματοσπάραξη (τύπος VII, ανεπάρκεια της N-τελικής πεπτιδάσης του προ κολλαγόνου). Ο αγγειακός τύπος αφορά το γονίδιο COL3A1 που κωδικοποιεί το κολλαγόνο (τύπος III) του συνδετικού ιστού στο δέρμα και τα αγγεία. Η χειρουργική θνητότητα του αγγειακού τύπου αγγίζει το 40% λόγω της ευθραυστότητας των ιστών και της αιμορραγικής διάθεσης (11).

Η μετάδοση των κληρονομικών μορφών χαρακτηρίζεται από αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα τόσο στις συνδρομικές όσο και στις μη συνδρομικές μορφές. Η κλινική ετερογένεια των κληρονομικών μορφών υποδηλώνει την ύπαρξη πολλαπλών γονιδιακών συμμετοχών όπως ACTA2, MYH11, MYLK και PRKG1.

Μεταλλάξεις ανευρισκόμενες στις συνδρομικές μορφές ανευρυσμάτων αορτής (FBN1, TGFBR1, TGFBR2), σπανίως ανευρίσκονται στις περιπτώσεις των οικογενών (μη συνδρομικών) αορτικών ανευρυσμάτων όπου έχουν ταυτοποιηθεί διακριτές μεταλλάξεις. Κατά τη διάρκεια του 2018 αρκετές μελέτες έφεραν στην επιφάνεια μια σειρά από νέα γονίδια και μεταλλάξεις που εμπλέκονται στις κληρονομικές μορφές (πίνακας 1, πίνακας 2) (4).

Οι Nogi και συν παρατήρησαν μειωμένη έκφραση της πρωτεΐνης SmgGDS (small GTP binding protein GDP dissociation stimulator) στα λεία μυϊκά κύτταρα της αορτής σε ασθενείς με θωρακικά αορτικά ανευρύσματα σε σχέση με τους μάρτυρες. Η πρωτεΐνη SmgGDS κωδικοποιείται από το γονίδιο RAP1GDS1 και εμπλέκεται στην συστολή των λείων μυϊκών κυττάρων. Σε πειραματικά μοντέλα οι ετερόζυγες μορφές SmgGDS (+/-) με μειωμένη έκφραση SmgGDS οδηγούν σε παθολογικούς φαινοτύπους των λείων μυϊκών κυττάρων μέσω της οδού της αγγειοστενσίνης II. Αντιθέτως οι αυξημένη έκφραση SmgGDS σε πειραματικά μοντέλα σχετίζεται με μειωμένη αορτική ρήξη υποδηλώνοντας έτσι την πιθανή του χρήση ως διαγνωστικός βιοδείκτης ή και ακόμα ως θεραπευτικό στόχο (12).

Τα γονίδια ROBO4 εκφράζονται στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και έχουν σημαντικό ρόλο στην λειτουργία του ενδοθηλιακού φραγμού. Οι Gould και συν. Παρατήρησαν σε πειραματικά μοντέλα ότι ετερόζυγες μεταλλάξεις σε ROBO4 ευθύνονται για τις μη συνδρομικές μορφές δίπτυχης αορτικής βαλβίδας και ανευρυσματος ανιούσης αορτής (13).

Ο παράγοντας LTBP (latent transforming growth factor binding proteins) μέλος των γλυκοπρωτεϊνών του εξωκυττάρου χώρου αποτελεί ρυθμιστή του TGF-β. Οι Quinones-Perez και συν ανέδειξαν σε τρεις διαδοχικές γενιές ασθενών με ανεύρυσμα θωρακικής αορτής μεταλλάξεις του παράγοντα LTBP1. Η

μελέτη WES κατά ανάλογο τρόπο παρουσίασε πειραματικά μοντέλα με μεταλλάξεις και αυξημένες διαστάσεις της αορτικής ρίζας και της ανιούσας αορτής και οπότε έναν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανευρύσματος θωρακικής αορτής (14).

Η θέση ARH1 κωδικοποιεί πρωτεΐνες που συνδέουν και σταθεροποιούν τους πυρήνες των μυοκυττάρων στον κυτταροσκελετό και η μετάλλαξη της εμφανίζεται σε οικογένειες ασθενών με ανεύρυσμα θωρακικής αορτής (4). Ασθενείς με σύνδρομο Turner έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης δίπτυχης αορτικής βαλβίδας και ανεύρυσμα θωρακικής αορτής και οι Corbitt και συν περιέγραψαν σε αυτούς τους ασθενείς μεταλλάξεις στη θέση TIMP3 (15). Επιπλέον η MYH11 αφορά μυοσίνη βαριάς αλύσεως παραγομένη σε λείες μυϊκές ίνες και έχει συσχέτιση με βατό αρτηριακό πόρο. Η έκφραση ACTA2 αποτελεί ειδική α-ακτίνη στα σαρκομερίδια των λείων μυϊκών ινών και παρουσιάζει συσχέτιση με στεφανιαία νόσο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Η έκφραση της επιτρέπει στα αγγεία να διατηρούν τις διαστάσεις τους σε συνθήκες υψηλής τοιχωματικής τάσης, ενώ υπολογίζεται ότι οι μεταλλάξεις της ανευρίσκονται στο 15-20% των ασθενών με ανευρύσματα της θωρακικής αορτής. Οι περισσότερες περιπτώσεις με μετάλλαξη ACTA2 παρουσιάζουν διαστάσεις της αορτής μικρότερη των 5 cm τη στιγμή του διαχωρισμού, γεγονός που οδηγεί σε πρώιμη χειρουργική αντιμετώπιση (4,5).

Η θέση MYLK ελέγχει την κινάση της μυοσίνης ελαφράς αλύσεως και συσχετίζεται με διαχωρισμό με ελάχιστη είτε καθόλου διάταση της αορτής. Η μετάλλαξη της οδηγεί σε μείωση της δραστηριότητας κινάσης και κατά συνέπεια μειωμένη αλληλεπίδραση ακτίνης και μυοσίνης.

Ο παράγοντας TGFB2 αποτελεί τον τύπο 2 β παράγοντα ιστικής ανάπτυξης TGF και η δική του συσχέτιση είναι με σκελετικά και δερματικά στίγματα ανάλογα Marfan. Αντίστοιχα οι μεταλλάξεις του υποδοχέα TGFBR2 διαταράζουν την ενδοκυττάρια μετάδοση των μηνυμάτων και κατά συνέπεια επηρεάζουν την κυτταρική ανάπτυξη και λειτουργία και υπολογίζεται ότι οι μεταλλάξεις του ανευρίσκονται στο 2,5% των ασθενών με ανευρύσματα της θωρακικής αορτής.

Επιπλέον, η PRKG1 είναι κινάση εξηρητημένη από cGMP για την χάλαση των λείων μυικών ινών και συσχετίζεται με διαχωρισμό σε νεαρή ηλικία (4,5).

Γενετικός έλεγχος και μελέτη της οικογένειας

Περίπου 20% των ασθενών με θωρακικό αορτικό ανεύρυσμα ή διαχωρισμό έχει συγγενή πρώτου βαθμού με ανάλογη νόσο. Η μετάδοση των κληρονομικών μορφών χαρακτηρίζεται από αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Οι τελευταίες οδηγίες της Αμερικάνικης καρδιολογικής εταιρείας για τη διάγνωση και διαχείριση των θωρακικών αορτικών ανευρυσμάτων, συστήνουν screening απεικονιστικού ελέγχου στους συγγενείς

πρώτου βαθμού με θωρακικό αορτικό ανεύρυσμα ή διαχωρισμό.

Σε περιπτώσεις οικογενών μορφών που ορίζονται όταν περισσότερα από ένα μέλη της οικογένειας παρουσιάζουν αορτικό ανεύρυσμα ή διαχωρισμό, η σύσταση αφορά συγγενείς πρώτου και δευτέρου βαθμού εάν δεν έχουν ταυτοποιηθεί τα ένοχα γονίδια. Ενώ εάν έχει ανευρεθεί η γονιδιακή αιτία, η αορτική απεικόνιση πραγματοποιείται μόνο στα μέλη που φέρουν τις γονιδιακές μεταλλάξεις (5,16).

Ο απεικονιστικός έλεγχος σε περιπτώσεις οικογενούς επιπτώσεως πρέπει να επαναλαμβάνεται ανα 5 έτη επί φυσιολογικής αρχικής εκτιμήσεως (ενδειξη κατηγορίας I βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας 2014), ενώ πρέπει να διευρύνεται στο σύνολο της θωρακικής και κοιλιακής αορτής (ενδειξη κατηγορίας επίσης I) και να περιλαμβάνει αξιολόγηση και των εγκεφαλικών αρτηριών (ένδειξη κατηγορίας IIa) (7).

Ωστόσο τα αποτελέσματα του οικογενειακού screening και η αξιολόγηση του δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Εάν τα γονίδια δεν έχουν ταυτοποιηθεί τότε ο έλεγχος περιέχει την αορτική απεικόνιση ενός μεγαλύτερου αριθμού ατόμων. Κάποιοι από τους ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένες διαστάσεις αορτής, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν φυσιολογικές διαστάσεις. Έτσι η συστηματική και μελλοντική απεικονιστική παρακολούθηση θα πρέπει να προγραμματίζεται και στους ασθενείς με φυσιο-

λογικές διαστάσεις αορτής. Τέλος η γεωγραφική διασπορά των μελών μια οικογένειας και η έλλειψη εξειδικευμένων νοσηλευτικών κέντρων θέτει την ανάγκη δημιουργίας μονάδων παρακολούθησης των οικογενών παθήσεων αορτής με τη δυνατότητα εδραίωσης συστηματικού screening των μελών μιας οικογένειας. Τα screening ελέγχου έχουν σημαντικό ρόλο στην ανεύρεση και παρακολούθηση μελών οικογενειών με αορτικά θωρακικά ανευρύσματα αλλά περιέχουν και περιορισμούς. Η φυσιολογικές διαστάσεις τις αορτής δεν μπορούν να αποκλείσουν ένα άτομο από τον κίνδυνο εμφάνισης αορτικών παθήσεων και ιδιαίτερα τις νεότερες ηλικίες.

Συμπεράσματα

Η κατανόηση των γονιδιακών και μοριακών παθογενετικών μηχανισμών του θωρακικού αορτικού ανευρύσματος έχει βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της διαχείρισης των ασθενών και έχει επιφέρει την εξατομικευμένη αντιμετώπιση σύμφωνα με το γενετικό προφίλ της νόσου. Η εξέλιξη των μέσων ανάλυσης και προσδιορισμού της γενετικής πληροφορίας ανέδειξε νέα γονίδια ενώ σε ετήσια πλέον βάση δημοσιεύονται γονιδιακές αναφορές σχετικά με τα θωρακικά ανευρύσματα και διαχωρισμούς. Η διάγνωση των θωρακικών αορτικών ανευρυσμάτων απαιτεί υψηλή κλινική υποψία στις συνδρομικές μορφές, ενώ στις μη συνδρομικές μορφές είναι απαραίτητη η διεύρυνση του οικογενειακού περιβάλλοντος του ασθενή για την ανάδειξη μη διαγνωσμένων θωρακικών ανευρυσμάτων.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με αορτική νόσο απαιτεί μια ευρεία διαχείριση που περιέχει τη γενετική συμβουλευτική, και τις εξειδικευμένες ομάδες καρδιολόγων και χειρουργών για τα αορτικά νοσήματα.

Βιβλιογραφία

1. Verstraeten A, Luyckx I, Loeys B. Aetiology and management of hereditary aortopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(4):197-208.
2. Zafar M, Li Y, Rizzo J. Height alone, rather than body surface area, suffices for risk estimation in ascending aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(5):1938-1950.
3. Danyi P, Elefteriades J, Jovin I. Medical therapy of thoracic aortic aneurysms: are we there yet? *Circulation.* 2011;124(13):1469-76.
4. Vinholo T, Brownstein A, Ziganshin B. Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: 2019 Update and Clinical Implications. *Aorta (Stamford).* 2019;7(4):99-107.
5. Hannuksela M, Stattin E, Johansson B. Screening for Familial Thoracic Aortic Aneurysms with Aortic Imaging Does Not Detect All Potential Carriers of the Disease. *Aorta (Stamford).* 2015;3(1):1-8.
6. Brownstein A J, Ziganshin B A, Kuivaniemi H, Body S C, Bale A E, Elefteriades J A. Genes associated with thoracic aortic aneurysm and dissection: an update and clinical implications. *Aorta (Stamford)* 2017;5(01):11-20.

7. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *European Heart Journal* 2014; 35:2873–2926.
8. Pomianowski P, Elefteriades JA. The genetics and genomics of thoracic aortic disease. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2:271–9.
9. Verstraeten A, Alaerts M, Laer L. Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Hum Mutat.* 2016;37(6):524–31.
10. MacCarrick G, Black J, Bowdin S. Loeys–Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med.* 2014; 16(8): 576–587.
11. Ritelli M and Colombi M. Molecular Genetics and Pathogenesis of Ehlers–Danlos Syndrome and Related Connective Tissue Disorders. *Genes (Basel).* 2020; 11(5): 547.
12. Nogi M, Satoh K, Sunamura S. Small GTP-Binding Protein GDP Dissociation Stimulator Prevents Thoracic Aortic Aneurysm Formation and Rupture by Phenotypic Preservation of Aortic Smooth Muscle Cells. *Circulation.* 2018;138(21):2413–2433.
13. Gould R, Aziz H, Woods C. ROBO4 variants predispose individuals to bicuspid aortic valve and thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet.* 2019;51(1):42–50.
14. Guo D, Regalado E, Pinard A. LTBP3 Pathogenic Variants Predispose Individuals to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Am J Hum Genet.* 2018;102(4):706–712.
15. Corbitt H, Morris S, Gravholt C. TIMP3 and TIMP1 are risk genes for bicuspid aortic valve and aortopathy in Turner syndrome. *PLoS Genet.* 2018;14(10):e1007692.
16. Rozado J, Martin M, Pascual I. Comparing American, European and Asian practice guidelines for aortic diseases. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 6):S551–S560.

Υπεύθυνος Επικοινωνίας: Αγγελος Τσίπης MD, PhD MSc
Καρδιολογική Κλινική, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο
Παπαρσένη 70, Αθήνα
6932123239
Email. angelostsipis@gmail.com

Modern view of the genetic and molecular pathogenetic mechanisms of the thoracic aortic aneurysm

A. TSIPIΣ², N KAVANTZAS², G.D. ATHANASSOPOULOS¹

Pathological Anatomy University of Athens¹

Onassis Cardiac Surgery Center ²

The genetic definition of thoracic aortic aneurysms and divisions poses new perspectives in the management and monitoring of aortic diseases. Thoracic aortic aneurysms are usually asymptomatic, undiagnosed, and the first manifestation may be acute separation and rupture. Understanding the genetic mechanisms involved in the pathogenesis of aortic aneurysms has led international guidelines to recommend screening tests on family members with aortic disease.

Gene identification and subsequent imaging screening of families has improved patient management efficiency and resulted in individualized treatment according to the genetic profile of the disease. The present review examines the current literature on the genetic pathogenetic pathways of thoracic aortic aneurysms.

Key words: aorta, aneurysm, genetic