

A Marfan-syndroma kialakulásának molekuláris mechanizmusa, a látens TGF- β jelentősége

A Marfan-syndroma autoszómális domináns öröklődésű kötőszöveti betegség. Ez azt jelenti, hogy a tünetegyüttes elsősorban a kötőszövet és a támasztószövet elváltozásaival jár. A támasztószövet (csont és porc) rendellenességeinek eredménye a kiemelkedő testmagasság, a hosszú végtagok és ujjak (arachnodactylia), a hosszúkás koponya (dolichocephalia), a gerincoszlop abnormális görbületei (kyphoscoliosis) és a mellkas deformitása (tölcser mellkas – pectus excavatum, „tyúkmell” – pectus carinatum). A kötőszöveti eltérések okozzák a szemlencse rendellenes elhelyezkedését (subluxatio lentis), az ízületek lazaságát (a hüvelykujj egészen a csuklóig hajlítható), a szívbillentyűk hibáját (mitralis prolapsus) és a legsúlyosabb tünetet, az aorta tágulatát (aorta aneurysma), előrehaladottabb állapotban pedig az ér falát alkotó rétegek szétválását (dissectio), az aortafal megrepedését (ruptura).

Ahhoz, hogy megérthessük ezen kötőszöveti betegség kialakulását, fontos, hogy ismerjük a kötőszövet általános felépítését. Mint minden szövet, a kötőszövet is sejtes és nem sejtes alkotókból épül fel. A sejtes alkotók közül mennyiségileg és a betegség szempontjából legfontosabbak a fibroblasztok (nevük arra utal, hogy rostokhoz, fibrillumokhoz kapcsolódnak). A sejt közötti állomány (nem sejtes alkotók – extracelluláris mátrix) a sejtek közötti folyadék és a benne oldott anyagok mellett elsősorban a fibroblasztok által termelt fehérjékből és proteoglikánokból áll. Ezek a makromolekulák rostokat alkotnak, melyek alapvetően meghatározzák a kötőszövet mechanikai tulajdonságait (rugalmasság, nyújthatóság). A rostoknak számos csoportját különböztetjük meg, ám itt ezek közül háromnak van jelentősége. Az egyik csoportba a kollagén rostok tartoznak, melyek a szövet szilárdságát biztosítják, és ellenállóvá teszik azt a nyújtó erővel szemben. Ezzel ellentétben az elasztikus rostok a szövet rugalmasságáért felelnek, s lehetővé teszik, hogy az visszanyerje eredeti alakját a megnyújtást követően. A harmadik rosttípus, melynek jelentősége van a Marfan-syndroma kialakulásában, a mikrofibrillumok csoportja. Ez utóbbiaknak főként a rugalmas rostok felépülésében és a sejtek közötti információcserében van jelentőségük.

Lynn Sakai és munkatársai az 1990-es években felismerték, hogy a Marfan-syndroma hátterében a fibrillin-1 nevű fehérje mutációja áll, mely a fent említett mikrofibrillumok felépítéséhez szükséges. A kialakult mikrofibrillumok fontos szerepet töltenek be az elasztin nevű globuláris fehérje megfelelő helyre irányításában, s így a rugalmas rostok kialakulásában. Elektronmikroszkópos felvételek alapján ismert, hogy az elasztikus rostok belsejében elasztinból felépülő amorf állomány található, melyet a mikrofibrillumok kívülről burkolnak. Így könnyen érthető, hogy a fibrillin-1 mutációja a kötőszöveti rostok rendezetlensége, feldarabolódása révén a kötőszövetet rugalmatlanná, könnyen nyújthatóvá teszi. Az erek fala így nem képes ellenállni a vérnyomásból fakadó feszítő erőnek, és kialakul az aorta tágulata. Hasonlóan magyarázható az ízületek szokatlan lazasága, a szemlencse ektopiás helyzete. A későbbi kutatások a kandidáns gén klónozásának módszerével fényt derítettek a fibrillin-1-et kódoló gén kromoszómális elhelyezkedésére, a 15. kromoszóma hosszú karjára lokalizálva azt. Ez megerősítette a családfakutatásokból származó eredményt, miszerint a betegség autoszómális öröklődésű, tehát nem az ivari kromoszómákhoz kötött, vagyis nemtől függetlenül öröklődik.

Ám a fibrillin-1 rendellenességének felismerése önmagában még nem adott kielégítő választ arra, hogy a Marfan-syndromában miért alakulnak ki a vázrendszeret érintő eltérések, és számos egyéb kérdés is tisztázatlan maradt. 2003-ban Harry C. Dietz és munkatársai bizonyították, hogy a fibrillin-1 defektus rendellenességeket okoz a sejtek kommunikációjában azáltal, hogy jelentősen emeli a TGF- β nevű fehérje szintjét a sejtek

közötti térben (az extracelluláris mátrixban). A folyamat megértéséhez azonban szükséges tisztázni azt, hogy a testünket felépítő sejtek, milyen módon hatnak egymás működésére.

A sejtek különböző hírvivő molekulákat termelnek, amelyeket más sejtek megkötnék a felszínükön található receptoraik segítségével. Ha a termelt molekulák a vér útján érik el a célsejtet endocrin (hormonális) szabályozásról beszélünk. Ha azonban a sejt a hírvivő molekulát a közvetlen környezetébe juttatja, paracrin szabályozásnak nevezzük a folyamatot, melynek elsősorban helyi hatásai vannak. Ilyen paracrin szabályozó molekula a fent említett TGF- β (Transforming Growth Factor β – Transzformáló Növekedési Faktor β) is. Mint ahogy a neve is mutatja a TGF- β egy növekedési faktor, vagyis többek között szerepet játszik a sejtek osztódásának szabályozásában. Emellett, azt is meghatározza, hogy a kötőszöveti sejtek, milyen mértékben termeljék azokat a molekulákat, melyekből a kötőszöveti rostok épülnek fel. Azt, hogy paracrin szabályozó molekulák hatása mennyire érvényesül, az határozza meg, hogy milyen mennyiségben vannak jelen a sejtek közötti térben. A TGF- β mennyiségét – rendhagyó módon – nem csak az szabja meg, hogy mennyit termelnek a sejtek, hanem az is, hogy mennyire képes a mikrofibrillumokhoz kötve tárolódni. A mikrofibrillumok által kötött forma ugyanis inaktív (látens), s csak akkor lesz hatásos, ha szabaddá válik.

A TGF- β dimer (két azonos molekula összekapcsolódása) formájában termelődik a sejtekben. A dimerhez még a sejten belül csatlakozik egy harmadik molekula is, az úgynevezett LAP (Latency Associated Protein – Látenciával Kapcsolatos Fehérje). Ezek együttesen alkotják az SLC-t (Small Latent Complex – Kis Látens Komplex), mely szekretálódik a sejtekből (a sejtek a környezetükbe ürítik). Később az SLC már a sejten kívül kapcsolódik az LTBP-hez (Latent TGF- β Binding Protein – Látens TGF- β Kötő Fehérje), s létrejön az LLC (Large Latent Complex – Nagy Látens Komplex). Az LTBP-n keresztül az LLC már közvetlenül kapcsolódhat a fibrillin-1-ből álló mikrofibrillumokhoz. A fenti molekulák neve valamilyen formában mindig tartalmazza a látencia szót, ami arra utal, hogy mindnek jelentősége van abban, hogy a TGF- β inaktív formában a mikrofibrillumokhoz kapcsolódjon, vagyis látens maradjon. Ebből a kötelékből a TGF- β csak megfelelő hatásokra szabadulhat fel, melyek a szervezetre jellemző finom szabályozási folyamatok részét képezik. Ha azonban a fibrillin-1 hibás, az LLC (benne a TGF- β -val) nem képes kapcsolódni a mikrofibrillumokhoz, nem alakul ki a látens forma, és megemelkedik a TGF- β szintje a sejt közötti állományban, ami a Marfan-syndroma jellegzetes tüneteit okozza.

A TGF- β serkenti a sejtek kollagén termelését, osztódását és gátolja az apoptózist (programozott sejthalál). Mindez a szervezet normális fejlődéséhez szükséges. Ha azonban a fenti folyamatok – a fibrillin-1 mutációjából fakadóan – túlzott mértékben érvényesülnek, az a kollagén megnövekedett mennyisége miatt az aorta falának rugalmatlanná válását, kitágulását eredményezi (aorta aneurysma). Ezt súlyosbítja az is, hogy a TGF- β hatására fokozódik a mátrix metalloproteázok (MMP-k, fehérjebontó enzimek) termelése, mely a kötőszöveti rostok feldarabolódásához vezet, ezzel is rontva a kötőszövet rugalmasságát. A fokozott proliferációs ráta (a sejtek osztódásának sebessége) a szívbillentyűhibák kialakulásában is részt vesz (myxomatosus elváltozások, melyek mitralis prolapsust okoznak), továbbá magyarázatot ad a fokozott csontnövekedésre is. Szintén a magas intersticiális TGF- β szint eredménye a csökkent izomtömeg, ami szintén jellemző a betegségben szenvedők testalkatára (hosszú sovány végtagok). Ennek hátterében az áll, hogy a TGF- β gátolja az úgynevezett szatellita sejtek osztódását és differenciálódását. A vázizomrostok ugyanis a szatellita sejtek fúziója során alakulnak ki, ám itt ez a folyamat gátolt a fent említett molekuláris eltérések miatt.

A fenti felismerések Dietzt és munkatársait arra sarkalták, hogy olyan gyógyszereket alkalmazzanak állatkísérleteikben, amelyek a TGF- β hatását csökkentik. Ezek közé tartozik a Losartan nevű ismert vérnyomáscsökkentő is. Ez a hatóanyag az angiotenzin II receptorát

gátolja. Az angiotenzin II egy hormon, melynek központi jelentősége van a folyadékháztartás és a vérnyomás szabályozásában, és amellet, hogy erős vazokonstriktor (érösszehúzó) és ezáltal vérnyomás emelő hatású, növeli a TGF- β kifejeződését a sejtekben. Az angiotenzin II ezen kívül a thrombospondin nevű molekula termelődését is fokozza. A thrombospondin hatására a mikrofibrillumokhoz kötődő látens komplexben levő TGF- β (LLC) szabaddá válik. Az angiotenzin II tehát ilyen módon is fokozza a TGF- β szintjét. Könnyen belátható, hogy a Losartan az angiotenzin II receptorának (AT₁ receptor) gátlásával kiküszöböli az angiotenzin II TGF- β szintet emelő hatásait. A Losartan alkalmazása a Marfan-syndroma egér modelljében látványos eredményeket hozott: az egerekben nem alakultak ki a jellegzetes tünetek.

Összefoglalva, a Marfan-syndroma hátterében a fibrillin-1 gén mutációja áll, mely amellet, hogy megakadályozza a mikrofibrillumok és az elasztikus rostok normális „összeszerelődését”, zavart okoz a sejtek kommunikációjában azáltal, hogy gátolja a látens TGF- β complex (LLC) kötődését a mikrofibrillumokhoz. A megemelkedett TGF- β szint megmagyarázza a Marfan-syndromára jellemző testalkatot, az aorta aneurysma kialakulását és a szívbillentyűket érintő rendellenességeket. Mindezek mellett a TGF- β egyúttal új kezelési lehetőségeket is felvet, melyek közül a TGF- β szintet is csökkentő hatású angiotenzin II receptor blokkolókkal (Losartan) kapcsolatban végezték a legtöbb és legígéretesebb kísérletet.

Felhasznált irodalom:

1. **Marfan Syndrome: From Molecules to Medicines**
The American Journal of Human Genetics, Volume 81, Issue 4, Pages 662-667
H. Dietz
2. **Extracellular microfibrils: contextual platforms for TGF β and BMP signaling**
Current Opinion in Cell Biology, *In Press, Corrected Proof*, Available online 12 June 2009
Francesco Ramirez and Daniel B Rifkin
3. **Targeting TGF- β and the Extracellular Matrix in Marfan's Syndrome**
Developmental Cell, Volume 15, Issue 1, Page 1
R.KALLURI

Összeállította: Ágg Bence Károly
Simmelweis Egyetem ÁOK, III. évfolyam, F3 csoport
2009. szeptember 22.