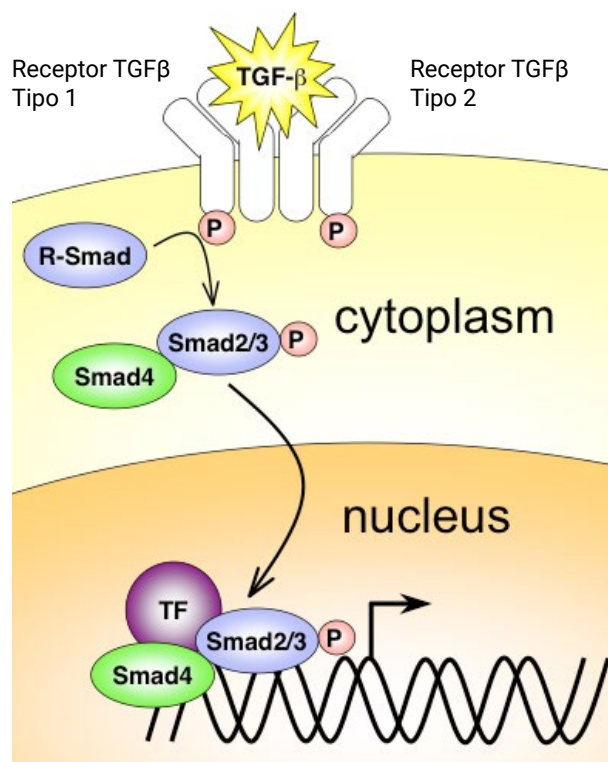
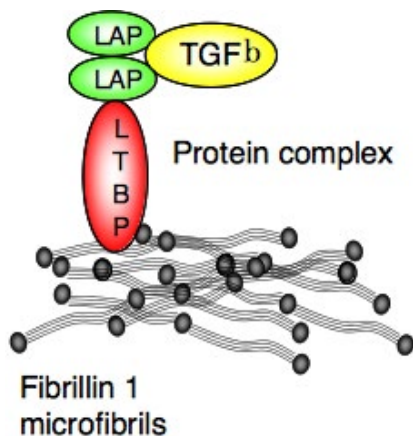


ASOCIACIONES DE GENES

Esta Información le ofrece una breve descripción de los genes asociados con el síndrome de Loey-Dietz (LDS) y las características clínicas que corresponden. La información todavía se está desarrollando y mucho de lo que sabemos ha sido escrito en literatura de estudios en pequeñas poblaciones.

GENES Y PROTEÍNAS

Los genes codifican proteínas que funcionan dentro de las células del cuerpo. Esta ilustración demuestra cómo interactúan las proteínas asociadas con el síndrome de Loey-Dietz (y el síndrome de Marfan).



GENES ASOCIADOS CON LOS ANEURISMAS EN LA VÍA DEL TGF BETA

TGFBR1 = receptor del factor de crecimiento transformante β 1 (LDS 1)

TGFBR2 = receptor del factor de crecimiento transformante β 2 (LDS 2)

SMAD3 = pequeña madre contra el homólogo decapentaplégico 3 (LDS 3; síndrome de aneurisma-osteoartritis)

TGF β 2 = factor de crecimiento transformante β del ligando 2 (LDS 4, aneurisma aortico con características esqueléticas de Marfan)

FBN1 = Fibrilina-1 (síndrome de Marfan)

Fibrilina-1 se une a un complejo de proteínas que luego se une a ligandos TGF-beta (moléculas). TGFBR1 y 2 son receptores de la superficie celular que se activan por la unión de los ligandos TGF-beta liberados. En cuanto se activan, los receptores agregan una sustancia química de fosfato a las proteínas SMAD2 y 3 para permitir la asociación con SMAD4 y la continuación posterior de la vía de señalización de TGF-beta. Esta vía es responsable de una variedad de respuestas celulares, incluido el movimiento celular, la proliferación y la muerte.

MUTACIONES

Una mutación (cambio) en cualquiera de estos genes hace que la proteína que corresponde no se produzca o no funcione como debe. Como varios genes codifican proteínas que interactúan en la misma vía, existe una superposición clínica en las características médicas de las personas con síndrome de Loeys-Dietz, aunque pueden tener diferentes mutaciones en diferentes genes en esta vía.

Con cada diagnóstico, descubrimos más información sobre las similitudes y diferencias de estas mutaciones genéticas. Existen otros ligandos de TGF-beta (TGFB1 y TGFB3) que contribuyen al desarrollo de aneurismas que todavía no son reconocidos. Además, esperaríamos que se sigan descubriendo más genes que codifican proteínas en la vía de señalización TGF-beta que causan trastornos en la gente. Las mutaciones genéticas en TGFB1 y 2 se descubrieron como causantes del síndrome de Loeys-Dietz en 2005. SMAD3 se descubrió en 2011 y el ligando TGFB2 en 2012.

ASOCIACIÓN DE GENES CON PRESENTACIÓN CLÍNICA

FEATURE	TGFβ1/2	SMAD3	TGFβ2	FBN1
Paladar hendido / úvula bífida	++	+	+	-
Hipertelorismo	++	+	+	-
Problemas con los músculos de los ojos	+	No se sabe	No se sabe	-
Dislocación del lente intraocular	-	-	-	++
Deformidad del pectus	++	++	++	++
Escoliosis	+	+	++	++
Inestabilidad de la columna cervical	+	No se sabe	No se sabe	-
Espondilolistesis	+	++	+	+
Osteoartritis	+	+++	+	++
Pie equino varo	++	+	++	-
Aneurisma en la raíz de la aorta	++	++	++	++
Turtuosidad arterial	++	++	++	- / +
Otros aneurismas/disecciones	++	++	+	+
Articulaciones flexibles/ hipermóviles	++	+	++	+
Hernias	+	++	++	+
Alergias	+	No se sabe	No se sabe	-
Enfermedades gastrointestinales	+	No se sabe	No se sabe	-

+++ = muy comun
 ++ = comun
 + = algo comun
 - = no se sabe

BIBLIOGRAPHIA

Erkula G, et al. Musculoskeletal findings of Loeys-Dietz syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Aug 4;92(9):1876-83

Frischmeyer-Guerrero PA, et al. A Mendelian Presentation of and Mechanism for Multiple TH2-Mediated Allergic Diseases (submitted)

In: GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Educational Materials: [Loeys-Dietz Syndrome]. Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2011. Available at <http://www.genetests.org>. Accessed [October 31, 2011].

Johns Hopkins University Connective tissue clinic personal experience

Jondeau, et al. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysm and dissections

associated with mild systemic features of Marfan syndromes. *Nature Genetics*, online publication July 8, 2012.

Lindsey, et al. Loss-of function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nature Genetics*. online publication July 8, 2012)

Loeys BL, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFB1 or TGFB2. *Nature Genet.* 37: 275-281, 2005.

Loeys BL, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *New Eng. J. Med.* 355: 788-798, 2006

Regalado ES, et al. Exome sequencing identifies

SMAD3 mutations as a cause of familial thoracic aortic aneurysm and dissection with intracranial and other arterial aneurysms. *Circ. Res.* 109: 2011

Tran-Fadulu V, et al. Analysis of multigenerational families with thoracic aortic aneurysms and dissections due to TGFB1 or TGFB2 mutations. *J. Med. Genet.* 46: 607-613, 2009

van de Laar IMBH, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndrome form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nature Genet.* 43: 121-126, 2011

van der Linde, et al. Aggressive Cardiovascular Pheotype of Aneurysms-Osteoarthritis Syndrome Caused by Pathogenic SMAD3 mutations. *J Am College Cardiology* 2012; 60:397-403