

М.Ю. Каган

Областная детская клиническая больница, Оренбург

Врожденная патология $\beta 2$ ламинина (синдром Пирсона): клинические и генетические аспекты

Контактная информация:

Каган Михаил Юдович, нефролог Оренбургской областной детской клинической больницы

Адрес: 460002, Оренбург, Рыбаковская ул., д. 3, тел.: (3532) 57-20-04, e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

Статья поступила: 22.03.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

114

За последнее десятилетие были достигнуты большие успехи в изучении молекулярных основ гломерулярных заболеваний. Было определено, что наиболее частыми причинами врожденного и инфантильного нефротического синдрома являются мутации в генах *NPHS1*, *NPHS2* и *WT1*. Тем не менее, до сих пор у ряда пациентов, имеющих сочетание раннего нефротического синдрома с врожденной патологией других органов, этиология болезни остается неизвестной. Эти случаи продолжают интенсивно исследоваться. Одним из самых важных недавних достижений в понимании молекулярных механизмов раннего нефротического синдрома является открытие мутаций гена *LAMB2*, кодирующего $\beta 2$ ламинин, как причины, лежащей в основе синдрома Пирсона (Pearson syndrome — OMIM#609049). В данной статье автор представляет основные генетические и клинические характеристики этой, недавно идентифицированной, патологии.

Ключевые слова: синдром Пирсона, нефротический синдром, $\beta 2$ ламинин, мальформация органа зрения.

Ламинин — один из основных компонентов базальных мембран, был открыт в 1979 г. в экстракте, полученном из экстрацеллюлярного матрикса опухолевых клеток [1]. Было установлено, что молекула ламинина образуется в результате взаимодействия (полимеризации) трех отдельных полипептидных цепей: α , β , γ . В последующем с помощью иммуногистохимического исследования у млекопитающих удалось идентифицировать 5 различных α -цепей ($\alpha 1$ – $\alpha 5$), 4 β -цепи ($\beta 1$ – $\beta 4$), 3 γ -цепи ($\gamma 1$ – $\gamma 3$) и определить, что каждая из 12 цепей кодируется самостоятельным геном [2].

Теоретически комбинации этих цепей в гетеротримере могут образовать 45 изомеров ламинина. В природе, однако, имеются ограничения возможных комбинаций. Например, $\gamma 2$ цепь может объединяться только с $\alpha 3$ и $\beta 3$ цепями и т.д. К настоящему моменту известно 15 изоформ ламинина, которые в различных тканях служат основой для взаимодействия всех компонентов базальных мембран, включая коллаген 4-го типа, нидоген и протеогликаны. Ламинины также влияют на пролиферацию, дифференцировку и функцию клеток, прилегающих к базальным мембранам [2].

M.Y. Kagan

Regional Children's Hospital, Orenburg

Inherited pathology of $\beta 2$ -laminin (Pearson syndrome): clinical and genetic aspects

For the last decade a great successes were attained in the study of molecular bases of glomerular diseases. It was certain that the most frequent reasons of congenital and infantile nephrotic syndrome are mutations in the genes of *NPHS1*, *NPHS2*, and *WT1*. Nevertheless, until now, a number of patients, having combination of early nephrotic syndrome with inherent pathology of other organs, which etiology remains unknown. These cases continue to be intensively probed. One of the most important recent achievements in understanding of molecular mechanisms of early nephrotic syndrome is the discovery of mutations of gene of *LAMB2*, encoding $\beta 2$ laminin, as the cause of Pearson syndrome (OMIM#609049). In this article the author presents the basic genetic and clinical descriptions of this recently identified pathology.

Key words: Pearson syndrome, congenital nephrotic syndrome, $\beta 2$ laminin, malformation of organ of vision.



Ламинин-521, состоящий из $\alpha 5$, $\beta 2$ и $\gamma 1$ цепей, является одним из важнейших гликопротеинов гломерулярной базальной мембраны и играет важную роль в ее структуре и функции. В середине 90-х годов были изучены мыши с полным дефицитом $\beta 2$ ламинина (*Lamb2*^{-/-}), у которых с рождения отмечался нефротический синдром в сочетании с патологией сетчатки, нейромышечными нарушениями, отставанием в развитии и смертью от параличей на 3–4 неделе жизни [3, 4]. В 2004 г. М. Zenker и соавт. описали 11 детей из двух, не связанных между собой, семей в Турции и Ливане [5]. Все пациенты были рождены от близкородственных браков и имели одинаковую клиническую картину в виде сочетания врожденного нефротического синдрома с комплексом аномалий органа зрения, самой «яркой» из которых была микрокория. Все больные умерли к двухмесячному возрасту от терминальной хронической почечной недостаточности. При аутопсии в почечной ткани был выявлен диффузный мезангиальный склероз. При обследовании родственников пациентов методом гомозиготного картирования авторы определили предполагаемый локус на хромосоме 3p. Эта область содержала ген *LAMB2*, мутации которого, как было показано ранее, являлись причиной врожденного нефротического синдрома у гомозиготных мышей [4]. В дальнейшем, методом прямого секвенирования авторы установили, что у всех пациентов имелись гомозиготные мутации в расположенном на хромосоме 3p21 гене *LAMB2*. Это были нонсенс-мутации 3015delG и R1562X, приводящие к полному отсутствию $\beta 2$ ламинина. Последнее было доказано при посмертном иммуногистохимическом исследовании его экспрессии в тканях почек и глаза [6]. Клинические и морфологические изменения, обнаруженные у данных пациентов, были абсолютно идентичны случаям, которые впервые описал в 1963 г. Pierson и соавт. [7]. Авторы наблюдали двух родных сестер, у которых имелось сочетание врожденного нефротического синдрома и специфических аномалий органа зрения. Позднее, другими исследователями были опубликованы еще несколько похожих случаев, однако потребовалось более 40 лет, чтобы доказать, что речь идет об отдельном наследственном аутосомно-рецессивном заболевании, которое сейчас известно как синдром Пирсона (OMIM#609049). В своей оригинальной работе Pierson и соавт. (1963) подробно описали все клинические и гистопатологические проявления данной болезни: поражение почек, дебютировавшее в неонатальном периоде нефротическим синдромом с быстрым развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) и смертью в первые недели жизни. Была представлена аутопсийная картина гистологических изменений почечной ткани в виде диффузного мезангиального склероза. Высокую специфичность имела патология органа зрения. Вследствие аплазии или атрофии *M. dilatator pupillae* клинически определялись узкие зрачки, не реагирующие на свет и атропин. Аутопсия продемонстрировала, что глазной фенотип не ограничивается только микрокорией и представлен комплексом пороков развития, включая аномалии хрусталика, атрофию цилиарных мышц, изменения роговицы и сетчатки [7].

М. Zenker и соавт. в 2005 г. предприняли попытку определить, имели ли дети, описанные Пирсоном в оригинальной статье, дефект $\beta 2$ ламинина [8]. Прямых доказательств получить было невозможно, так как биологический материал от пациентов был не доступен для исследования в связи с их давней смертью в неонатальном периоде. Тем не менее, авторам удалось найти и обследовать живых родственников этих больных. В генетическом тестировании приняли участие мать в возрасте 79 лет и родная сестра пациентов, родная сестра их отца (тетя) и родной брат матери (дядя). Родители этих детей не были родственниками. Мать к 2005 г. достигла возраста 79 лет. В раннем детстве она перенесла эпизод острого, вероятно, постстрептококкового гломерулонефрита, от которого полностью выздоровела, не имея в последующем каких-либо ренальных проблем. Отец пациентов умер в возрасте 60 лет от рака желудка. У него не отмечалось ни болезней почек, ни патологии органа зрения. У обследованных родственников были выявлены две мутации *LAMB2*: по одной с материнской и с отцовской линии. У матери пациентов, которая, как предполагалось, должна была быть облигатным гетерозиготным носителем, была выявлена гетерозиготная мутация с. 2067C→G в 16 экзоне, создающая стоп-кодон (Y689X). Сестра отца (тетя пациентов), 77-летняя женщина, оказалась носителем другой гетерозиготной нонсенс-мутации с. 1122T→A в 9 экзоне (C374X). Авторы исследования трактовали эти данные, как косвенные доказательства того, что больные, описанные Пирсоном, были компаунд-гетерозиготными по двум нонсенс-мутациям, что привело к полному отсутствию $\beta 2$ ламинина. Кроме того, данное исследование продемонстрировало тот факт, что обычное гетерозиготное носительство в паре с нормальным аллелем не является фактором, предрасполагающим к заболеваниям почек или глаз [8]. В дальнейшем были описаны дети с подобными нонсенс-мутациями, которые благодаря заместительной почечной терапии пережили период грудного возраста. У всех пациентов развивались прогрессирующая слепота и тяжелые неврологические нарушения в виде задержки психомоторного развития и выраженной мышечной гипотонии. Данные проявления были расценены не как осложнение ХПН, а как результат генетического дефекта. Это соотносится с выраженной экспрессией $\beta 2$ ламинина в структурах глаза и нервной системы в норме [9–12] и с наблюдением за *Lamb2*^{-/-} мышами в эксперименте [11, 13]. Таким образом, первые идентифицированные случаи этой болезни соответствовали классической форме синдрома Пирсона с мутациями, приводящими к преждевременному обрыву трансляции и ассоциированными с полным отсутствием экспрессии данного белка. Тем не менее, нельзя было исключить возможность мутаций, сохраняющих резидуальную функцию и проявляющихся более легким фенотипом. В 2006 г. были опубликованы две работы, демонстрирующие более легкие клинические случаи [14, 15]. У большинства обследованных пациентов были выявлены точковые миссенс-мутации (с. 961T→C; с. 4140C→A; с. 4177C→T) и поражение тех же самых органов, однако течение болезни у них отличалось



от классического описания синдрома Пирсона меньшей тяжестью и более поздним возникновением ренальных и глазных проявлений, а также отсутствием отставания в психомоторном развитии. В этой же группе было два пациента с миссенс — мутацией с. 737G→A, имевших изолированный врожденный нефротический синдром без глазных аномалий [14]. Авторы объяснили это сохранением у данных пациентов резидуальной функции $\beta 2$ ламинина, которой хватило для эмбриогенеза органа зрения и оказалось недостаточно для нормального развития почечной ткани.

В 2007 г. был описан первый случай синдрома Пирсона в России [16]. У пациента отмечалась гомозиготная миссенс-мутация с. 499G→T в 5 экзоне *LAMB2*, которая приводит к миссенс-изменениям в молекуле $\beta 2$ ламинина, D167Y. Этот аминокислотный остаток локализован в VI домене, который важен для полимеризации ламинина. Данная мутация находится в эволюционно консервативной части белка и замененный аспарагин присутствует в 167-й позиции в молекуле $\beta 2$ ламинина у различных биологических видов (мышь, курица и т.д.) и в человеческих $\beta 1$ и $\beta 3$ ламининах. Пациент имел врожденный нефротический синдром и врожденную миопию высокой степени без микрокории. У него отмечалось соответствующее возрасту психомоторное развитие. ХПН у этого мальчика развилась только к возрасту 16 месяцев. Тремя месяцами ранее у него возникла двусторонняя отслойка сетчатки, с полной потерей зрения левого глаза. Этот случай также является проявлением более легкого фенотипа, чем при классическом синдроме Пирсона.

Морфологические изменения почек при синдроме Пирсона у человека мало сопоставимы с моделью заболевания у животных. У большинства описанных ранее пациентов отмечался диффузный мезангиальный склероз, сопровождающийся в ряде случаев формированием полулуний [5–8, 10, 15]. В то же время, морфологические изменения в почках у мышей больше соответствуют минимальным изменениям [4], что, вероятно, связано с разным значением $\beta 2$ ламинина для развития почек у мышей и у человека. Дезорганизация коллагена и протеогликанов, которая наблюдается при диффузном мезангиальном склерозе, может быть объяснена нарушением взаимодействия между основными компонентами гломерулярной базальной мембраны при отсутствии $\beta 2$ ламинина. Формирование полулуний у некоторых пациентов, вероятно, связано с повышенной хрупкостью поврежденной гломерулярной базальной мембраны и экссудацией плазменных белков через мембрану в просвет капсулы Шумлянского–Боумана.

Необходимо отметить, что у большинства известных к настоящему моменту пациентов сроки возникновения нефротического синдрома, скорость развития и прогрессирования ХПН, выраженность изменений органа зрения находились в прямой зависимости от тяжести выявленных мутаций. Однако, южно-корейскими авторами [17] недавно было опубликовано наблюдение за пациентом с биаллельными «усеченными» мутациями и предполагаемым полным отсутствием $\beta 2$ ламинина, у которого нефротический синдром развился

только в возрасте 9 месяцев и не было признаков ХПН к двухлетнему возрасту. Этот случай позволяет высказывать предположение о возможной у некоторых больных молекулярной компенсации имеющегося дефекта за счет большей экспрессии других β цепей ламинина. Следует признать, что к настоящему моменту не известен весь спектр возможных клинических и морфологических проявлений при $\beta 2$ ламининопатии, в связи с чем дальнейшее сопоставление данных генетического исследования с результатами длительного наблюдения за всеми пациентами представляется очень важным для определения прогностических маркеров различной экспрессии фенотипа.

Интересным является и вопрос о том, может ли синдром Пирсона быть трехлокусной болезнью? При другой хорошо изученной ламининопатии — врожденном буллезном эпидермолизе, повреждение ламинина-332 может быть вызвано дефектом любой из трех его цепей, то есть мутациями *LAMA3*, *LAMB3* или *LAMC2*, тогда как патология ламинина-521 сейчас ассоциируется только с $\beta 2$ ламинином. По всей вероятности, это различие может быть связано с тем, что все цепи ламинина-332 имеют одинаковую экспрессию и распределение, ограниченные только базальными мембранами кожи и слизистой оболочки. Цепи $\alpha 5$ и $\gamma 1$, партнеры цепи $\beta 2$ в ламинине-521, напротив, имеют значительно более широкую дистрибуцию в тканях по сравнению с самой $\beta 2$ цепью. Поэтому можно предположить, что патология цепи $\alpha 5$ и, особенно, $\gamma 1$ может быть просто несовместима с жизнью и сопровождается внутриутробной гибелью плода [18].

Таким образом, в типичных случаях диагноз синдрома Пирсона может быть поставлен на основании классических клинических данных при сочетании врожденного или инфантильного нефротического синдрома с микрокорией. Молекулярное исследование *LAMB2* всегда подтверждает диагноз у таких пациентов; оно особенно необходимо в тех случаях, когда родители заинтересованы в ранней пренатальной диагностике при будущей беременности. При сочетании рано дебютировавшего нефротического синдрома с менее типичными глазными симптомами — молекулярный анализ *LAMB2* является ключевым диагностическим методом. Мутации *LAMB2* редко бывают причиной изолированного нефротического синдрома. В подобных случаях исследование этого гена показано при сочетании врожденного или инфантильного нефротического синдрома с диффузным мезангиальным склерозом при негативных результатах мутационного анализа генов *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* и *PLCE1*.

Принимая во внимание значительную вариабельность *LAMB2*-ассоциированных заболеваний, вероятно объяснимых не только различной тяжестью мутаций, но и возможной молекулярной компенсацией врожденного дефекта другими изоформами β ламинина, прогнозировать фенотип на основе данных генетического исследования нужно с большой осторожностью. Особенно это касается возможных неврологических нарушений. Тем не менее, в пределах членов одной семьи фенотип характеризуется высоким постоянством.



Пациенты с синдромом Пирсона в большинстве случаев наблюдаются детским нефрологом. Специфическая терапия в настоящее время не разработана. Нефрэктомия для предотвращения значительных ренальных потерь белка может быть необходима по аналогии с финским типом врожденного нефротического синдрома [19]. В настоящее время единственной терапевтической опцией является трансплантация почки. Количество пациентов с длительным катамнезом после трансплантации пока еще очень незначительно, но ни у кого из них не было выявлено возврата диффузного мезангиального склероза в трансплантат. Пациенты с доказанной патологией $\beta 2$ ламинина обязательно должны наблюдаться офтальмологом, т.к. имеется высокий риск развития отслойки сетчатки даже при отсутствии видимых врожденных глазных аномалий. При синдроме Пирсона необходимо проводить дифференциальный диагноз с синдромом Галловей–Мовата

[20]. Сочетание нефротического синдрома с врожденной микроцефалией является ключевым признаком последнего синдрома. Тем не менее, микроцефалия была описана и при синдроме Пирсона, однако она не была врожденной и развилась в течение первого года жизни. К настоящему моменту опубликовано несколько наблюдений синдрома Галловей–Мовата в сочетании с глазными изменениями, похожими на таковые при синдроме Пирсона. Тем не менее, пока нет доказательств того, что два данных заболевания могут быть аллельными [20].

Поражение почек, по всей вероятности, является обязательным проявлением патологии $\beta 2$ ламинина, так как к моменту подготовки данной статьи к печати не было опубликовано ни одного случая выявления мутаций *LAMB2* у пациентов с отсутствием ренальной патологии при изолированной микрокории или в сочетании микрокории с неврологическими изменениями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Timpl R., Rohde H., Robey P.G. et al. Laminin: a glycoprotein from basement membranes // *J. Biol. Chem.* — 1979; 254: 9933–9937.
2. Tunggal P., Smyth N., Paulsson M., Ott M.C. Laminins: structure and genetic regulation // *Microsc. Res. Tech.* — 2000; 51: 214–27.
3. Noakes P.G., Gautam M., Mudd J. et al. Aberrant differentiation of neuromuscular junctions in mice lacking s-laminin/laminin beta 2 // *Nature*. — 1995; 374: 258–262.
4. Noakes P.G., Miner J.H., Gautam M. et al. The renal glomerulus of mice lacking s-laminin/laminin beta 2: nephrosis despite molecular compensation by laminin beta 1 // *Nat. Genet.* — 1995; 10: 400–6.
5. Zenker M., Tralau T., Lennert T. et al. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome // *Am. J. Med. Genet.* — 2004; 130 (A): 138–45.
6. Zenker M., Aigner T., Wendler O. et al. Human laminin {beta}2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities // *Hum. Mol. Genet.* — 2004; 13: 2625–32.
7. Pierson M., Cordier J., Hervouet F., Rauber G. An Unusual Congenital and Familial Congenital Malformative Combination Involving the Eye and Kidney // *J. Genet. Hum.* — 1963; 12: 184–213.
8. Zenker M., Pierson M., Jonveaux P., Reis A. Demonstration of two novel *LAMB2* mutations in the original Pierson syndrome family reported 42 years ago // *Am. J. Med. Genet.* — 2005; 138 (A): 73–74.
9. Wang T.H., Lindsey J.D., Weinreb R.N. Laminin subtype distribution in the human ciliary body // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1994; 35: 3776–3782.

10. Wuhl E., Kogan J., Zurowska A. et al. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome // *Am. J. Med. Genet.* — 2007; 143 (A): 311–9.
11. Hunter D.D., Shah V., Merlie J.P., Sanes J.R. A laminin-like adhesive protein concentrated in the synaptic cleft of the neuromuscular junction // *Nature*. — 1989; 338: 229–234.
12. Libby R.T., Champlaud M.F., Claudepierre T. et al. Laminin expression in adult and developing retinae: Evidence of two novel CNS laminins // *J. Neurosci.* — 2000; 20: 6517–6528.
13. Hinkes B.G., Mucha B., Vlangos C.N. et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, and *LAMB2*) // *Pediatrics*. — 2007; 119: 907–919.
14. Hasselbacher K., Wiggins R.C., Matejas V. et al. Recessive missense mutations in *LAMB2* expand the clinical spectrum of *LAMB2*-associated disorders // *Kidney Int.* — 2006; 70: 1008–12.
15. Matejas V., Al-Gazali L., Amirlak I., Zenker M. A syndrome comprising childhood-onset glomerular kidney disease and ocular abnormalities with progressive loss of vision is caused by mutated *LAMB2* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — 21: 3283–6.
16. Kagan M., Cohen A., Matejas V. et al. A milder variant of Pierson syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2008; 23: 323–327.
17. Choi H.J., Lee B.H., Kang J.H. et al. Variable phenotype of Pierson syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2008; 23 (6): 995–1000.
18. Miner J.H., Yurchenco P.D. Laminin functions in tissue morphogenesis // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* — 2004; 20: 255–284.
19. Holmberg C., Antikainen M., Ronnholm K. et al. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type // *Pediatr. Nephrol.* — 1995; 9 (1): 87–93.
20. Dietrich A., Matejas V., Bitzan M. et al. Analysis of genes encoding laminin beta2 and related proteins in patients with Galloway-Mowat syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2008; 23 (10): 1779–86.