

LAMA5 突变相关遗传病的基因型及临床表型分析

楼晓琪, 乔晓辉

【摘要】目的 探讨 LAMA5 基因变异致相关遗传疾病的临床特征和基因变异特点。**方法** 通过 Pubmed、Web of Science 等数据库, 搜索目前全球范围内已报道的 LAMA5 突变病例, 总结分析 LAMA5 基因变异所致相关遗传疾病的临床表型及基因测序结果。**结果** 共搜集到 18 例 LAMA5 突变所致遗传病, 包括 15 例肾病综合征, 1 例先天性肾脏和尿路畸形, 1 例突触前先天性肌无力综合征, 1 例多系统复杂细胞外间质综合征。其中单纯杂合突变 3 例, 复合杂合突变 7 例, 隐形纯合突变 8 例。共检测出 13 个不同变异, 涉及到 2 种类型基因突变, 包括 13 例错义突变, 3 例双等位基因截断突变, 2 例同时存在错义突变和截断突变。**结论** LAMA5 突变相关遗传病中肾脏受累较多, 而基因型与表型之间不存在明确的相关性, 在没有确定致病基因的先天性/婴儿肾病综合征中, 应把 LAMA5 纳入候选基因进行筛查。

【关键词】 层粘连蛋白 α 5; 先天性肾脏和尿路畸形; 基因型

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.009

【中图分类号】 R725.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)12-1574-04

LAMA5 基因位于人类的 20 号染色体, 基因所处区域为 20q. 13.33, 编码层粘连蛋白 α 5 (laminin α 5)。laminin α 5 由短臂和长臂组成, 短臂从 N 端球状 LN 结构域开始, 随后是多个表皮生长因子样结构域 (LEa、LEb 和 LEc) 和 2 个额外的球状结构域 (L4a 和 L4b) 组成的重复杆状区域。长臂始于一个长螺旋结构域, 该结构域将 α 5 链与 β 链、 γ 链连接, 尾部是 5 个球状 LG 结构域^[1], 见图 1。

LAMA5 与肾脏、肺、神经管、肢体及众多其他器官和组织的正常发育紧密相关, 是胚胎发育过程中不可或缺的一部分。因此, 受 LAMA5 基因突变影响的患者, 可能会面临包括肾脏在内的全身多系统发育障碍的风险。早期研究证实, LAMA5 基因敲除的小鼠在胚胎发育的 E14 ~ E17 阶段会展现出明显的胚胎致死性特征, 这些特征包括神经管闭合缺陷、并指现象、胎盘发育异常、异常肾小球发生及肾缺如等^[2]。此外, 携带纯合低形态 LAMA5 等位基因的小鼠, 在 3 ~ 4 周龄时, 会表现出一系列肾脏疾病的症状, 如血尿、蛋白尿、肾囊肿及进行性肾衰竭等^[3]。同

时, 在 E16.5 时期的 LAMA5 基因敲除小鼠中, 还观察到了肺叶分离不完全及内脏胸膜基底膜缺失的现象^[4]。本文通过系统梳理已知的 LAMA5 突变所引发的遗传病临床数据及基因测序结果, 为疾病诊断提供相关参考, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 文献搜索 通过 Pubmed、Web of Science 等数据库, 搜索目前全球范围内已报道的存在 LAMA5 突变的病例, 回顾性总结 LAMA5 基因变异所致遗传病临床表型及基因测序结果。

1.2 结果 共搜集到 9 篇相关文献, 共报道了 18 例 LAMA5 突变所致遗传病, 包括 15 例肾病综合征 (1 例伴有先天性白内障, 3 例伴有胸痛), 1 例先天性肾脏和尿路畸形 (伴多系统发育异常: 身材矮小和颅面畸形、并指、肺不张、隐性睾丸、左侧输精管缺失、听力损失), 1 例突触前先天性肌无力综合征, 1 例多系统综合征 (意识丧失偶伴痉挛、高血压、严重近视、脱发、甲状腺功能减退)。其中单纯杂合突变 3 例, 复合杂合突变 7 例, 隐形纯合突变 8 例。共检测出 13 个不同变异, 涉及到 2 种类型基因突变, 包括 13 例错义突变, 3 例双等位基因截断突变, 2 例同时存在错义突变和截断突变, 见表 1。

基金项目: 国家自然科学基金(U20A20351)

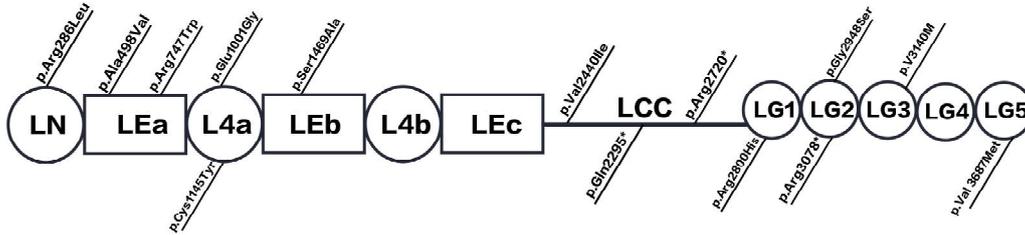
作者单位: 315211 宁波, 宁波大学医学部(楼晓琪); 宁波大学附属妇女儿童医院(乔晓辉)

通信作者: 乔晓辉, Email: 13736003576@163.com

2 讨论

LAMA5 在胚胎发育过程及肾脏组织内均展现

出较高的表达水平。在肾脏中，其对肾小球滤过屏障的完整性起着至关重要的作用。此外，该蛋白在



注:标注了已报道的 LAMA5 突变体

图1 层粘连蛋白α5 结构

表1 LAMA5 突变所致相关遗传病 18 例临床资料

| 研究 | 编号 | 年龄 | 临床表现 | 临床诊断 | 肾脏病理 | 突变结构域 | 突变类型 | 突变体 |
|-----------------------------|----------------------------|------------|---|---------------|-------|------------|--------------|------------------------------------|
| Chatterjee 等 ^[5] | 1 | 27 岁(确诊) | 蛋白尿 | 肾病综合征 | FSGS | LEb LCC | 杂合错义突变 | p.S1469A p.V2440I |
| Braun 等 ^[6] | 2 | 22 个月(首发) | 蛋白尿 | 肾病综合征 | / | LEa | 纯合错义突变 | p.Arg747Trp |
| | 3 | 3 个月(首发) | 蛋白尿 | 肾病综合征 | / | LEa | 纯合错义突变 | p.Arg747Trp |
| | 4 | 1.5 岁(首发) | 蛋白尿 | 肾病综合征 | FSGS | L4a | 纯合错义突变 | p.Glu1001Gly |
| | 5 | 4 岁(首发) | 蛋白尿 | 肾病综合征 | FSGS | L4a | 纯合错义突变 | p.Glu1001Gly |
| | 6 | 4 岁(首发) | 蛋白尿 | 肾病综合征 | / | LG2 | 纯合错义突变 | p.Gly2948Ser |
| | Taniguchi 等 ^[7] | 7 | 3 个月(首发) | 蛋白尿 | 肾病综合征 | / | LG2 | 复合杂合截断突变 |
| 8 | | 4 个月(首发) | 蛋白尿 | 肾病综合征 | / | LG2 | 复合杂合截断突变 | p.Arg3078* IVS911G.A |
| 9 | | 6 个月(首发) | 蛋白尿、先天性白内障 | 肾病综合征 | DMS | LCC | 复合杂合截断突变 | p.Arg2720* IVS911G.A |
| 10 | | 8 岁(首发) | 蛋白尿 | 肾病综合征 | FSGS | LEa LG1 | 复合杂合错义突变 | p.Ala498Val p.Arg2800His |
| Kaimori 等 ^[8] | 11(父亲) | 16 岁(确诊) | 蛋白尿、胸痛、持续咳嗽咳痰 | 肾病综合征 | FSGS | LG5 | 单纯杂合错义突变 | p.Val3687Met |
| | 12(子1) | 19 岁(确诊) | 蛋白尿、胸痛 | 肾病综合征 | FSGS | LG5 | 单纯杂合错义突变 | p.Val3687Met |
| | 13(子2) | 14 岁(确诊) | 蛋白尿、胸痛 | 肾病综合征 | / | LG5 | 单纯杂合错义突变 | p.Val3687Met |
| Deepthi 等 ^[9] | 14 | 2.5 个月(首发) | 蛋白尿 | 肾病综合征 | DMS | LEa | 复合错义突变(截断突变) | p.Gln129Lys p.phe1313Profster44 |
| Sunwoo 等 ^[10] | 15 | 10 月(确诊) | 蛋白尿 | 肾病综合征 | FSGS | L4a LCC | 复合错义突变(截断突变) | p.Cys1145Tyr p.Gln2295* |
| Jones 等 ^[11] | 16 | 出生后 | 身材矮小和颅面畸形、并指、肺不张、睾丸隐没、双侧腹股沟疝、左侧输精管缺失、双侧听力损失 | 先天性肾脏和尿路畸形 | FSGS | LN | 纯合错义突变 | p.Arg286Leu |
| Sampaolo 等 ^[12] | 17 | 1 个月(首发) | 意识丧失发作偶伴痉挛、高血压、腹痛、严重近视、脱发、甲状腺功能减退等多脏器表现 | 多系统复杂细胞外间质综合征 | / | LG3 | 纯合错义突变 | P.V3140M |
| Maselli 等 ^[13] | 18 | 出生后 | 肌无力表现、长期依赖机械通气及胃管进食、双侧膝关节屈曲挛缩、面部轻微畸形等 | 先天性突触前肌无力综合征 | / | LG1 | 纯合错义突变 | p.Arg2659Trp |

注:FSGS 为局性节段性肾小球硬化,DMS 为弥漫性系膜硬化

肺、神经肌肉系统、眼睛及血管组织中也呈现高度表达的特点。

2013年报道了1例LAMA5突变所致局灶节段性肾小球硬化(FSGS)的成年女性患者,这是首次将LAMA5与人类肾脏疾病联系起来^[5]。随后Braun等^[6]报告了5例儿童肾病综合征患者,这些患者来自三个家族,他们的全外显子测序均提示高度保守残基处具有未知意义的纯合错义变异。所有患者均在4岁之前确诊肾病综合征,其中1例患者对免疫抑制治疗无反应,并在6岁时进展至终末期肾病,其余患者均对免疫抑制治疗有反应,这表明该疾病在临床表现上显著的异质性。Taniguchi等^[7]报道的3例双等位基因截短突变的患儿均在1岁前发病,并迅速进展至终末期肾病,对激素治疗没有反应;另有1例患儿具有双等位基因杂合错义突变,确诊2年后仍有正常肾功能。这表明截短突变表现出比错义突变患者更严重的表型,但没有胚胎致死性。同时,他们使用体外异源三聚体形成试验,首次证明了在没有重大发育异常的情况下,LAMA5截短突变可导致婴儿肾病综合征。与截短突变形对比的是LAMA5纯合错义突变体p.Arg286Leu,其特征在CRISPR生成的小鼠模型中重现,被证明该突变体能够导致三聚体体外聚合缺陷,以及具有肾脏、神经发育、眼部、骨骼和皮肤异常的综合征性疾病。

Kaimori等^[8]在一个肾病家族中成功识别了一种杂合错义突变体。该家族中的3例患者均呈现出蛋白尿,其中2例患者被确诊为FSGS,且3例患者均伴随肺结构畸形。他们构建的小鼠模型同样展现出了蛋白尿和支气管畸形的特征。此外,Sampaolo等^[12]报道了1例LAMA5 LG3结构域的杂合错义突变体所致的复杂综合征,包括夜盲症、肌肉无力、骨关节炎、吸收不良综合征和甲状腺功能减退,扩展了与LAMA5基因缺陷相关的表型列表。

上述病例结果可能与影响胚胎发育和肾功能的LAMA5结构域特异性功能相关。laminin $\alpha 5$ 是层粘连蛋白三聚体的关键蛋白,其LG结构域与整联蛋白、营养不良聚糖、多配体聚糖和基底细胞黏附分子相互作用,促进锚定并介导足细胞和肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)之间的串联^[14-15]。早期相关研究发现LG1-2串联能够挽救与

基因缺失相关的无脑畸形、胎盘血管化和肺叶分隔,而LG3-5串联对于建立和维持肾小球滤过屏障是必需的^[16]。Taniguchi等^[7]报道的截短突变位于LCC结构域,其包含与 β 、 γ 链相结合的位点,因截短突变导致 $\alpha 5$ 链缩短,但已编码的蛋白质仍包含部分结合位点从而聚合形成层粘连蛋白三聚体,避免胚胎死亡,因此只有具有允许聚合的截短变体的胚胎才能存活,但出生后GBM显示laminin $\alpha 5$ 水平不足,表现出严重蛋白尿,与婴儿肾病综合征的患者表型一致。位于LN结构域的PLENGE序列与层粘连蛋白三聚体的聚合有关,聚合对于形成广泛的层粘连蛋白网络成是必要的^[17]。Jones等^[11]研究中突变体p.Arg286Leu与laminin $\alpha 5$ 中的PLENGE序列相邻,该突变体导致层粘连蛋白三聚体聚合失败,从而导致肾脏、颅面和肢体发育缺陷及一系列其他先天性缺陷为特征的复杂综合征。

综上所述,LAMA5突变相关遗传病中肾脏受累较多,而基因型与表型之间不存在明确的相关性。在没有确定致病基因的先天性/婴儿肾病综合征中,应把LAMA5纳入候选基因进行筛查。鉴于LAMA5突变相关的遗传病极为罕见,加之LAMA5的广泛表达特性,对LAMA5基因突变类型及其分子结构的研究显得尤为关键。通过系统梳理目前已知的LAMA5突变所引发的遗传病临床数据以及基因测序结果,能够在一定程度上预测疾病的发展趋势。然而,截至目前,关于LAMA5基因突变体的功能分析尚显不足,因此,未来仍需深入开展大量研究,以加强对LAMA5基因的认知。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 楼晓琪:实验操作、论文撰写、数据整理、统计学分析;乔晓辉:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] MINER J H, YURCHENCO P D. Laminin functions in tissue morphogenesis[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2004, 20: 255-284.
- [2] MINER J H, LI C. Defective glomerulogenesis in the absence of laminin $\alpha 5$ demonstrates a developmental role for the kidney glomerular basement membrane[J]. Dev Biol, 2000, 217(2): 278-289.
- [3] SHANNON M B, PATTON B L, HARVEY S J, et al. A hypomorphic mutation in the mouse laminin alpha5 gene causes polycystic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(7): 1913-1922.
- [4] NGUYEN N M, MINER J H, PIERCE R A, et al. Laminin alpha 5 is required for lobar septation and visceral pleural basement membrane

- formation in the developing mouse lung[J]. *Dev Biol*, 2002, 246(2): 231-244.
- [5] CHATTERJEE R, HOFFMAN M, CLIFTEN P, et al. Targeted exome sequencing integrated with clinicopathological information reveals novel and rare mutations in atypical, suspected and unknown cases of alport syndrome or proteinuria[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76360.
- [6] BRAUN D A, WAREJKO J K, ASHRAF S, et al. Genetic variants in the LAMA5 gene in pediatric nephrotic syndrome[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019, 34(3): 485-493.
- [7] TANIGUCHI Y, NAGANO C, SEKIGUCHI K, et al. Clear evidence of LAMA5 gene biallelic truncating variants causing infantile nephrotic syndrome[J]. *Kidney360*, 2021, 2(12): 1968-1978.
- [8] KAIMORI J Y, KIKKAWA Y, MOTOOKA D, et al. A heterozygous LAMA5 variant may contribute to slowly progressive, vinculin-enhanced familial FSGS and pulmonary defects[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(23): e158378.
- [9] DEEPTHI B, SIVAKUMAR R R, KRISHNASAMY S, et al. Congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis caused by compound heterozygous mutation in LAMA5 gene[J]. *Pediatr Nephrol*, 2024, 39(5): 1421-1425.
- [10] SUNWOO Y, CHOI N, MIN J, et al. Case report: Genetic defects in laminin $\alpha 5$ cause infantile steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Front Pediatr*, 2023, 10: 1054082.
- [11] JONES L K, LAM R, MCKEE K K, et al. A mutation affecting laminin alpha 5 polymerisation gives rise to a syndromic developmental disorder[J]. *Development*, 2020, 147(21): dev189183.
- [12] SAMPAOLO S, NAPOLITANO F, TIROZZI A, et al. Identification of the first dominant mutation of LAMA5 gene causing a complex multisystem syndrome due to dysfunction of the extracellular matrix[J]. *J Med Genet*, 2017, 54(10): 710-720.
- [13] MASELLI R A, ARREDONDO J, VAZQUEZ J, et al. A presynaptic congenital myasthenic syndrome attributed to a homozygous sequence variant in LAMA5[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1413(1): 119-125.
- [14] MINER J H, CUNNINGHAM J, SANES J R. Roles for laminin in embryogenesis: Exencephaly, syndactyly, and placentopathy in mice lacking the laminin alpha5 chain[J]. *J Cell Biol*, 1998, 143(6): 1713-1723.
- [15] CHEW C, LENNON R. Basement membrane defects in genetic kidney diseases[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 11.
- [16] KIKKAWA Y, MINER J H. Molecular dissection of laminin $\alpha 5$ in vivo reveals separable domain-specific roles in embryonic development and kidney function[J]. *Dev Biol*, 2006, 296(1): 265-277.
- [17] GARBE J H O, GOHRING W, MANN K, et al. Complete sequence, recombinant analysis and binding to laminins and sulphated ligands of the N-terminal domains of laminin $\alpha 3B$ and $\alpha 5$ chains[J]. *Biochem J*, 2002, 362(1): 213.

收稿日期:2024-08-19

(本文编辑:吴迪汉)