

- [16] IFFLAND P H, CRINO P B. Focalcortical dysplasia: gene mutations, cell signaling, and therapeutic implications [J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12: 547-571. doi: 10.1146/annurev-pathol-052016-100138.
- [17] 韩萧迪, 方方. 儿童线粒体相关性癫痫研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(10): 805-811.
- [18] BETES C, FRANCO A C, PERALTA A R, et al. Epilepsia partialis continua after an anterior circulation ischaemic stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(7): 929-934.
- [19] 张牧, 唐珍丽, 吴丽文, 等. 6 例儿童持续性部分性癫痫患者的病因学及临床分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(12): 1008-1014.
- [20] ENGEL J J. Report of the ILAE classification core group [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(9): 1558-68.
- [21] ATMACA M M, BEBEK N, KOCASOY-ORHAN E, et al. Epilepsia partialis continua: correlation of semiology, outcome and electrophysiologic features [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 171(6): 143-150.
- [22] 任彦军, 杨延辉, 翟硕, 等. 儿童 Rasmussen 脑炎的 MRI 影像特点及诊断[J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(3): 350-353.
- [23] INGMARR B, MARIA T, ELEONORA A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission [J]. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 158-174.
- [24] GONCALVES F, ALVES C, HEUER B, et al. Primarymitochondrial disorders of the pediatric central nervous system: neuroimaging findings [J]. *Radiographics*, 2020, 40(7): 2042-2067.
- [25] SURANA S, ROSSOR T, HASSELL J, et al. Diagnostic algorithm for children presenting with epilepsy partialis continua [J]. *Epilepsia*, 2020, 61(10): 2224-2233.
- [26] 周朱瑛, 吴静, 张智杰, 等. 儿童持续性部分性癫痫诊治进展[J]. *临床儿科杂志*, 2021, 39(10): 788-791.
- [27] ROSSETTI A, HIRSCH L, DRISLANE F. Nonconvulsive seizures and nonconvulsive status epilepticus in the neuro ICU should or should not be treated aggressively: a debate [J]. *Clin Neurophysiol Pract*, 2019, 4(7): 170-177.
- [28] ARGENTE E H, GOMEA I A, VILLANUEVA V. Efficacy of perampanel in a patient with epilepsy partialis continua [J]. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2017, 8(9): 105-107.
- [29] VALENTIN A, UGHRAHDAR I, CHESEREM B, et al. Epilepsia partialis continua responsive to neocortical electrical stimulation [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(8): e104-e109.
- [30] TANG C, LUAN G, LI T. Rasmussen's encephalitis: mechanisms update and potential therapy target [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11: 2040622320971413. doi: 10.1177/2040622320971413.
- [31] GUAN Y, CHEN S, LIU C, et al. Timing and type of hemispherectomy for Rasmussen's encephalitis: analysis of 45 patients [J]. *Epilepsy Res*, 2017, 132(3): 109-115.
- [32] 华刚, 谭红平, 张立民, 等. Rasmussen 脑炎的诊断与手术治疗[J]. *临床神经外科杂志*, 2018, 15(4): 287-291.
- [33] PRIMIANO G, VOLLONO C, DONO F, et al. Drug-resistant epilepsy in MELAS: safety and potential efficacy of lacosamide [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 139: 135-136. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.12.001.
- [34] HEMB M, PAGLIOLI E, DUBEAU F, et al. "Mirror EPC": epilepsy partialis continua shifting sides after rolandic resection in dysplasia [J]. *Neurology*, 2014, 83(16): 1439-1443.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-11-09 修回日期:2021-12-31)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.03.015

• 综述 •

## CRB2 基因的临床研究进展

唐丹, 杨晴 综述, 王墨 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)02-0057-05

### Clinical Research Progress of CRB2 Gene

Tang Dan, Yang Qing, Wang Mo (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

CRUMBS 基因是一个大家族, 人类有 CRB1、CRB2、CRB3 三种 CRUMBS<sup>[1]</sup>。研究证实 CRB1 突变可引起多种广泛性视网膜营养不良, 包括 Leber 先天性黑色素沉着症 (Leber's congenital amaurosis, LCA)、视网膜色素变性 (RP), 和早期出现不寻常黄斑病变等眼睛病变<sup>[2]</sup>。CRB2 突变多累及脑、肾脏和视网膜, 与肾脏发育和功能密切相关。CRB3 尚无相关致病病例报道。目前报道 CRB2 突变导致 3 种临床表型: 激素耐药型肾病综合征 (steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)、

CRB2 相关综合征、单纯视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP)。CRB2 导致 SRNS 的主要病理改变是局灶节段性肾小球硬化 (FSGS), 而 CRB2 相关综合征主要表现是脑室扩大伴囊性肾病 (ventriculomegaly with cystic kidney disease, VMCKD), 提示 CRB2 可能是一种新的纤毛病致病基因, 其研究为纤毛病的治理提供了新的靶点。本文综述 CRB2 突变致病的临床及基因型特点、致病机制, 以对 CRB2 突变有进一步认识, 为 SRNS 的诊治提供参考。

作者简介: 唐丹 (1995.03-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事儿童肾脏疾病研究, E-mail: 18375750660@163.com。

### 1 CRB2 结构、功能及基因型突变

CRB2 位于人类第 9 号染色体上(9q33.3),由 13 个外显子组成。其编码的 crb2 蛋白包含 15 个胞外表皮生长因子(EGF)样结构域(EGF-like domains)、3 个胞外层粘连蛋白 G 样结构域(laminin G-like domains)及 CRB 细胞质尾结构域(Crb cytoplasmic domain, CCT)。CCT 域含有一个 PDZ(PSD-95, Dlg1, ZO-1)结合基序序列和 FERM(4.1 蛋白、Ezrin、Radixin、Moesin)结合基序序列,用于细胞内蛋白质的相互作用,包括与 PALS1 和 PAR6 等关键连接蛋白的相互作用,有助于向细胞紧密连接募集支架和信号蛋白<sup>[3-4]</sup>,见图 1。crb2 蛋白是由两种同工型蛋白组成的二聚体:同工型 1 是由 1 285 个氨基酸组成的 I 型跨膜蛋白,同工型 2 是由 1 176 个氨基酸组成的分泌蛋白<sup>[5]</sup>,见图 2。其在人体主要表达于视网膜色素上皮、脉络膜、脑和肾脏等,在胎盘、心脏和肺中表达较弱<sup>[5]</sup>。这些蛋白在外胚层和上皮细胞上表达,致病性主要是由 I 型跨膜蛋白决定的,其参与了 Notch、Hippo 通路及 mTOR 途径,是器官发生和维持上皮细胞极性过程中必不可少的<sup>[4-5]</sup>,见图 3。CRB2 突变为常染色体隐性遗传(autosomal recessive, AR),目前发现有 20 余个突变位点,其中杂合致病性突变约占 80%,突变方

式有错义突变、移码突变、插入突变、无义突变等。目前比较明确的与 CRB2 突变相关的临床表型主要有 SRNS、RP、CRB2 相关综合征,CRB2 突变的基因型可能和临床表型存在联系,有一些位点被多次报道过,比如 p. Arg628Cys、p. Asn800Lys、p. Glu643Ala<sup>[6-9]</sup>,这些位点可能为 CRB2 的热点突变位点。

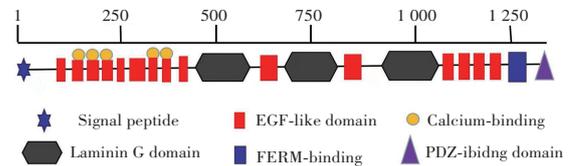


图 1 crb2 结构域

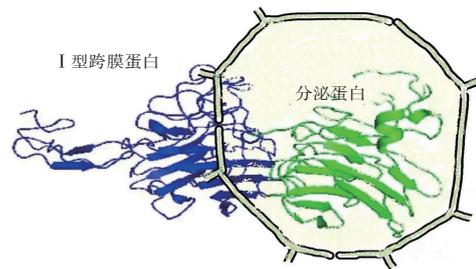


图 2 crb2 蛋白结构

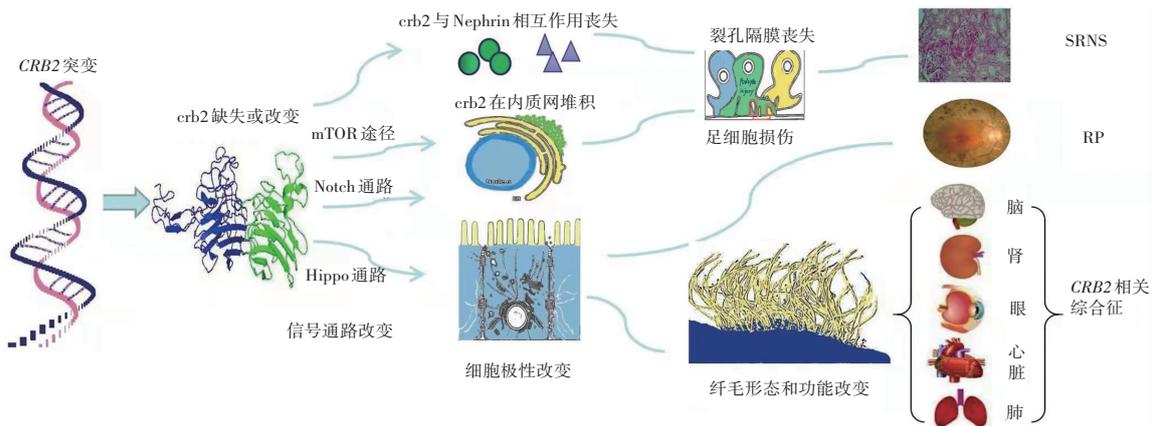


图 3 CRB2 突变的致病机制

### 2 CRB2 突变与 SRNS

原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是儿童常见的原发性肾小球疾病,主要表现为大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症及高度水肿等,临床根据激素治疗反应分为激素敏感型肾病综合征(steroid sensitive nephrotic syndrome, SSNS)及 SRNS<sup>[10]</sup>。据报道 SRNS 最常见的肾脏病理表型为局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS),研究认为 FSGS 的发病机制与足细胞相关蛋白基因突变有关,目前已发现约 50 种单基因突变可导致 FSGS,如 WT1、NPHS1、LAMB2、PLCE1 及 CRB2 等<sup>[11]</sup>。

#### 2.1 致病机制

有研究报道 crb2 在肾脏主要表达于肾小球足细胞和肾小球壁上皮细胞,参与裂孔隔膜蛋白复合物的正常组装和成熟分化<sup>[12]</sup>,故 CRB2 突变导致 SRNS 主要原因可能是通过信号通路影响足细胞的正常形态,导致肾小球滤过膜功能异常。目前关于 crb2 信号通路的研究很少,Hamano S 等<sup>[13]</sup>研究表明 crb2 可能通过与活化

mTORC1 结合,在酪氨酸磷酸化的足细胞发育机制中发挥重要作用,导致肾脏损害。2015 年 Ebarasi L 等<sup>[14]</sup>首次通过斑马鱼实验发现斑马鱼的 crb2 包括 crb2a 和 crb2b,而 crb2b 是足细胞足突分化、裂孔隔膜形成、Nephrin 转运必需的。以往研究表明, Nephrin 是足细胞裂孔隔膜的重要组成部分,而 crb2 蛋白与 Nephrin 互为邻近蛋白簇,在正常足细胞中, crb2 与 Nephrin 在裂孔隔膜相互作用<sup>[15-17]</sup>。Möller-Kerutt A 等<sup>[18]</sup>发现,足细胞敲除 CRB2 的小鼠,裂孔隔膜上 crb2 表达缺失,阻止了 crb2 和 Nephrin 相互作用,使裂孔隔膜靶向性丧失,导致足细胞足突消失;同时错误折叠的 crb2 在内质网堆积,触发了内质网的应激,引起内质网应激相关足细胞损伤。裂孔隔膜靶向性丧失和内质网应激共同引起肾小球滤过屏障受损,导致 SRNS 的发生发展。

#### 2.2 基因型与临床表型的特点

目前已报道的 CRB2 突变相关 SRNS 病例有 8 个家系(13 个突变位点),见表 1。这些突变位点主要发生在第

7(3/13)、10(4/13)和 12(1/13)外显子,引起 *crb2* 第 10、12、15 EGF 样结构域和第 3 个胞外层粘连蛋白 G 样结构域的改变。也有研究发现 *CRB2* 突变导致的 FSGS 主要是发生在 *crb2* 第 10 个 EGF 样结构域<sup>[19]</sup>,提示第 10 个 EGF 样结构域可能在足细胞结构功能中起重要作用。这些病例均以蛋白尿为主要表现,肾脏病理均为 FSGS。日本 Watanabe S 等<sup>[6]</sup>对其中 1 例进行了长期临床病理随访,该患儿 3.5 岁因体检首次发现蛋白尿,在接下来 17 年的随访中 24 h 尿蛋白定量波动在 1~3 g,肾功能保持正常,无其他肾外临床症状,6 次肾活检提示肾脏病理从肾

小球微小病变到 FSGS 的改变,且肾小球微小病变持续到 7 岁。已经报道的其他 3 例患者肾功能也均正常,无其他肾外临床表现<sup>[12,20-21]</sup>,因此,Watanabe S 等<sup>[6]</sup>及 Lu J 等<sup>[21]</sup>等认为与特发性 FSGS 相比,*CRB2* 突变导致的 FSGS 临床症状可能更轻,肾功能维持正常时间更久。Watanabe S 等<sup>[6]</sup>在长期随访 *CRB2* 突变患儿发现虽有足突消失,但消失比例仅为 30%,没有特发型 FSGS 广泛,且肾小球的 *crb2* 免疫反应性有微弱存在,并非完全阴性,这可能是肾功能长期维持正常的原因。关于遗传引起的 SRNS/FSGS 出现长时间肾存活的现象曾在 *NPHS1* 突变所致的 SRNS 中发过<sup>[22]</sup>。

表 1 *CRB2* 相关 SRNS 病例

参考文献	家系	地区	首发年龄	突变位点	突变来源	突变方式	突变外显子	突变结构域	初发临床表现					随访		
									蛋白尿	肉眼血尿	浮肿	肾功能	肾脏病理	病程	尿蛋白	肌酐
Watanabe S, 等 <sup>[6]</sup>	1	日本	3.5 岁	p.Arg628Cys	父	错义	7	E10	+	-	-	正常	MGA	17 年	+~+++	正常
				p.Gly839Trp	母	错义	9	E11								
Udagawa T, 等 <sup>[12]</sup>	2	日本	3 岁	p.Asn1184Thr	父	错义	12	E15	+	+	+	正常	FSGS	5 个月	+++	正常
				p.Trp1086Argfsx64	母	移码	10	E12								
Fan J, 等 <sup>[20]</sup>	3	中国	1.6 岁	p.Pro1064Ser, p.Thr902Met	父	错义	10	E12/LG3	+	-	-	正常	FSGS	3 年	+~++	正常
				p.Glu149X,1137	母	无义	2	E3-CCt								
Slavotinek A, 等 <sup>[9]</sup>	4	土耳其	4 岁, 6 岁	p.Cys620Ser	父母	错义	7	E10	ND	ND	ND	ND	FSGS	ND	ND	ND
				p.Gly1036Alfs*43	父	移码	10	E13-CCt	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
				P.Arg628Cys	母	错义	7	E10								
Lu J, 等 <sup>[21]</sup>	8	中国	11 岁	p.Cys629Ser	父母	错义	7	E10	ND	ND	ND	ND	FSGS	ND	ND	ND
				p.Arg1249Gln	父母	错义	13	CCt	ND	ND	ND	ND	FSGS	ND	ND	ND
Lu J, 等 <sup>[21]</sup>	8	中国	9 岁	p.Arg764X	母	无义	8	LG2-CCt	+	-	+	正常	FSGS	3 年	持续	正常
				p.Gly1205Ser	父	错义	12	E15	+	-	+	正常	FSGS	3 年	持续	正常

注:ND 表示未检出

### 2.3 *CRB2* 相关 FSGS 的治疗

*CRB2* 突变所致的 SRNS, 临床症状虽然较特发性 FSGS 更轻,但治疗困难。目前报道的病例在治疗后随访中,尿蛋白均未完全转阴。Udagawa T 等<sup>[12]</sup>报道了 1 例日本女孩对激素、免疫抑制剂和利妥昔单抗均无反应。激素及免疫抑制剂的使用虽然有争议,但 Fan J 等<sup>[20]</sup>对急性期患儿使用大剂量甲泼尼龙冲击和环孢素治疗后,可以改善肾脏功能,控制尿蛋白至+~++,故认为该药物对急性期患儿是有效的。Watanabe S 等<sup>[6]</sup>建议采用足细胞保护疗法,包括小剂量他克莫司和血管紧张素受体阻滞剂(ARB)。Lu J 等<sup>[21]</sup>认为定期随访比使用激素和免疫抑制剂治疗更重要。因此,目前在 *CRB2* 相关 FSGS 的治疗上并无专家共识,有待对 *CRB2* 致病机制的研究能提供新的靶向诊疗思路。

### 3 *CRB2* 突变与 *CRB2* 相关综合征

*CRB2* 相关综合征是指 *CRB2* 突变导致的多项临床表型的症候群,其包括母体血清甲胎蛋白(maternal serum alpha-fetoprotein, MSAFP)和/或羊水甲胎蛋白(amniotic fluid alpha-fetoprotein, AFAFP)的升高、脑室肿大和肾脏囊性病变,即典型的脑室扩大伴囊性肾病(VMCKD),也有少部分累及心脏、眼、肺等,表现为室间隔缺损、房间隔缺损或轻度主动脉扩张、视网膜异常、肺发育不良等<sup>[8]</sup>。

#### 3.1 致病机制

*CRB2* 相关综合征的发生与细胞极性和纤毛功能的紊乱相关。前文已经介绍了 *crb2* 结构域的末端 CCT 域有 PDZ 结合基序,该基序可以募集质膜相关蛋白支架,包括 STD、DPatJ、DLin7 或 Partitioning-defective protein 6 (Par6)和非典型蛋白激酶 C(PKC)等,形成 Crumbs 复合物<sup>[23]</sup>,该复合物可以调节细胞信号通路,如 Notch、Notch1、mTORC1 及 Hippo 通路<sup>[4,5,24]</sup>,*crb2* 的缺失可能通过影响信号通路,导致细胞-细胞之间的粘附破坏,从而破坏平面极性,导致纤毛形态和功能受损。肾脏纤毛异常会导致囊肿的形成,引起囊性肾病;脑室纤毛异常会导致脑积水<sup>[25]</sup>。Jaron R 等<sup>[9]</sup>研究发现在斑马鱼实验中,*CRB2* 敲除可导致纤毛变短、位置不正、运动慢、不协调等,反映了纤毛形态和功能的缺陷<sup>[26]</sup>。另一研究也发现,*crb2* 可能在纤毛起始过程中起作用,影响中性粒细胞或周围标记的定位<sup>[27]</sup>。因此,*CRB2* 相关综合征可能是一种新的纤毛病。

#### 3.2 基因型与临床表型特点

目前报道的 *CRB2* 相关综合征共有 9 个家系(12 个突变位点),见表 2。突变位点主要发生在第 8(4/12)和第 10 外显子(7/12),引起第 2、3 层粘连蛋白 G 样结构域及 13EGF 样结构域改变。p. Asn800Lys 位点被报道过 4 次,且均为杂合突变导致 *CRB2* 相关综合征,有研究认为该位点是 *CRB2* 相关综合征的热点突变位点<sup>[9]</sup>。有研究发现 *crb2* 的可变表达率可能与等位基因相关,所有 VMCKD 患者均有胞外区错义突变,第二等位基因含有另一个胞外区突变或无义突变<sup>[7]</sup>,并且

经常涉及半胱氨酸残基,这些残基改变了蛋白质结构域相互作用所需的二硫键形成或极性氨基酸<sup>[8]</sup>。*CRB2* 相关综合征中 *CRB2* 突变致病性极强,患儿存活率极低,多在胎儿时期发现 MSAFP 和/或 AFAFP 大大升高,脑室扩大伴脑积水,肾回声增强<sup>[7-9,28]</sup>。已经报道过的 *CRB2* 相关综合征病例中,有 50% 选择终止妊

娠,出生后的患儿预后也极差。在最初报道的 6 例 *CRB2* 相关综合征患儿中没有生存超过 7 月龄的<sup>[5]</sup>,但随着外科侧脑室分流术在早期病程中的实施,该病存活率提升。生后其他临床表现可能伴有全面性发育迟缓、癫痫、视力异常及听力异常等,肾脏病理活检有类似于芬兰型先天性肾病的报道<sup>[8]</sup>。

表 2 *CRB2* 相关综合征病例

参考文献	家系	地区	首发胎龄/周	氨基酸突变位点	突变方式	外显子	胎儿期				生后				生存时间
							MSAFP	AFAFP	肾回声	脑室扩大	肾脏	脑积水	心肺	视力	
Lamont R E, 等 <sup>[9]</sup>	1	ND	16	P.Arg1115Cys	错义	10	36-71 M	ND	+	+	皮质分化丧失	+	心脏异位,右肺发育不良	+	8个月
				P.Cys1098Serfs*53	移码	10									
	2	美国	31	P.Cys1129Arg	错义	10	11 M	96 M	+	+	皮质分化丧失	+	肺发育不良	+	2个月
				P.Gly1036Alafs*42	移码	10									
3	加拿大	18	P.Trp498Cys	错义	7	ND	ND	+	+	先天性芬兰肾病	+	-	-	3岁	
			P.Asp1076Ala	错义	10	ND	ND	+	+	先天性芬兰肾病	+	-	-	8天	
4	ND	孕期	P.Glu643Ala	错义	8	ND	ND	-	+	正常	+	-	+	6岁	
			P.Asn800Lys	错义	8										
Slavotinek A, 等 <sup>[7]</sup>	5	犹太	18	P.Trp759Ter	无义	8	18 M	45 M	+	+	-	-	-	-	0
				P.Asn800Lys	错义	8									
	6	犹太	孕期	-	-	-	8 M	89 M	+	+	-	-	-	-	0
				-	-	-	13 M	25 M	+	ND	-	-	-	-	0
				-	-	-	5 M	24 M	+	ND	-	-	-	-	0
				P.Glu643Ala	错义	8	9 M	18 M	+	ND	-	-	-	-	0
P.Asn800Lys	错义	8													
7	ND	20	P.Arg633Trp	错义	7	ND	ND	+	+	皮质分化不清	+	-	-	7个月	
Zhang L, 等 <sup>[28]</sup>	8	中国	孕期	-	-	-	ND	ND	+	ND	-	-	-	-	0
				P.A654P	错义	8	16 M	15 M	+	ND	-	-	-	-	0
Jaron R, 等 <sup>[9]</sup>	9	犹太	孕期	P.Asn800Lys	错义	8	ND	ND	ND	ND	肾积水	+	-	-	7岁
				P.Gly1036Alafs*43	移码	10	ND	ND	ND	ND	肾积水	ND	PDA,肺发育不良	-	5岁

注:ND为未检测或未描述;M为中位数;PDA为动脉导管未闭

### 3.3 *CRB2* 相关综合征的治疗

*CRB2* 相关综合征多累及全身多个脏器,症状重,预后差,目前关于其治疗尚无进展,仍以对症为主,包括外科早期干预以减轻脑积水、肾脏替代治疗、改善心功能、康复训练等。

## 4 *CRB2* 突变与 RP

RP 是遗传性视网膜营养不良最常见的形式,典型的 RP 症状包括最初的夜盲症,随后的视野进行性缩小,以及由于光感受器和视网膜色素上皮(RPE)细胞的变性而最终导致失明<sup>[29]</sup>。在 *CRUMBS* 家族中,通常认为主要是 *CRB1* 与 RP 密切相关,占 RP 的 4%。但是,有研究发现 *CRB2* 突变也可以导致 RP 的发生<sup>[30]</sup>。

### 4.1 致病机制

*crb1* 和 *crb2* 均是跨膜蛋白,具有共同的蛋白质结构,而 *crb1* 与眼睛缺陷有关已得到证实,所以, *CRB2* 突变导致 RP 可能与 *CRB1* 的作用途径相似或者通过辅助 *crb1* 蛋白功能缺失致病。最近, *CRB2* 也被证明可能与视网膜疾病有临床相关性<sup>[31]</sup>。在人视网膜中, *CRB2* 主要是定位于 RPE 和 Müller 胶质细胞上<sup>[32]</sup>,小鼠视网膜中缺失 *crb1* 和 *crb2* 会导致类似于 LCA 视网

膜祖细胞的层压和增殖缺陷,并导致参与细胞增殖的信号通路 Notch1 和 YAP/Hippo 失调<sup>[33]</sup>。Alves C H 等<sup>[34]</sup>发现,视网膜中条件敲除 *CRB2*,光感受器会进行性变薄和退化、未成熟棒状光感受器会异常层叠及光感受器、Müller 胶质细胞和祖细胞之间粘附连接被破坏,随后视网膜变性严重,出现类似 *CRB1* 突变引起的 RP。Chen X 等<sup>[30]</sup>发现, *CRB2* 突变可以中断 *crb2* 蛋白的稳定性,并通过上皮间充质转换(EMT)干扰正常的 RPE 功能,损害了正常的 RPE 吞噬作用,诱导 RPE 变性和凋亡,从而导致 RP。

### 4.2 基因型与临床表型特点

目前报道的 *CRB2* 突变导致 RP 的仅一个家系中 2 例患者,该突变为 13 外显子的纯合错义突变(Arg1249Gln),发生在 CCT 域,2 例患者均有典型的 RP 临床表现,无肾脏受累等其他系统性病变<sup>[30]</sup>。但该纯合突变位点既往报道导致单纯 FSGS 病变。

### 4.3 *CRB2* 相关 RP 的治疗

目前关于 *CRB2* 相关 RP 的报道很少,但是近年来重组腺病毒载体(AAV)基因治疗是个热门话题,已有研究将其用于 *CRB2* 相关 RP 的治疗上。Pellissier L P 等<sup>[35]</sup>基于 *crb1* 和 *crb2* 蛋白的结构相似性,通过给

*CRB1/CRB2* 定点敲除小鼠视网膜下注射 AAV9-CMV-*CRB2*, *crb2* 蛋白可在 Müller 胶质细胞、光感受体及视网膜色素上皮上表达,同时靶向 Müller 胶质细胞和光感受器显示视网膜功能和形态改善。这给未来 *CRB2* 基因治疗提供了研究方向。

综上所述,*CRB2* 在人体表达范围广,突变导致的临床表型较为多变,从局限于眼部的 RP 到全身系统性损害的相关综合征,临床症状轻重不一,预后不同。单基因突变可导致 FSGS,其发病机制的研究为 SRNS 提供新的理论支撑;且作为一种新的纤毛病致病基因,其发病机制的研究可为纤毛病的治疗提供新的靶点。

参考文献:

[1] ALVES C H, PELLISSIER L P, VOS R M, et al. Targeted ablation of *crb2* in photoreceptor cells induces retinitis pigmentosa [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(13): 3384-3401.

[2] QUINN P M, PELLISSIER L P, WIJNHOLDS J. The *crb1* complex: following the trail of crumbs to a feasible gene therapy strategy [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 175. doi:10.3389/fnins.2017.00175.

[3] KATOH M, KATOH M. Identification and characterization of *Crumbs* homolog 2 gene at human chromosome 9q33.3 [J]. *Int J Oncol*, 2004, 24(3): 743-749.

[4] MICHGEHL U, PAVENSTADT H, VOLLENBROKER B. Cross talk between the *Crumbs* complex and Hippo signaling in renal epithelial cells [J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(7-8): 917-926.

[5] SLAVOTINEK A M. The family of *CRUMBS* genes and human disease [J]. *Mol Syndromol*, 2016, 7(5): 274-281.

[6] WATANABE S, AIZAWA T, TSUKAGUCHI H, et al. Long-term clinicopathologic observation in a case of steroid-resistant nephrotic syndrome caused by a novel *Crumbs* homolog 2 mutation [J]. *Nephrology*, 2018, 23(7): 697-702.

[7] SLAVOTINEK A, KAYLOR J, PIERCE H, et al. *CRB2* mutations produce a phenotype resembling congenital nephrosis, finnish type, with cerebral ventriculomegaly and raised alpha-fetoprotein [J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(1): 162-169.

[8] LAMONT R E, TAN W H, INNES A M, et al. Expansion of phenotype and genotypic data in *CRB2*-related syndrome [J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(10): 1436-1444.

[9] JARON R, ROSENFELD N, ZAHDEH F, et al. Expanding the phenotype of *CRB2* mutations -- a new ciliopathy syndrome? [J]. *Clin Genet*, 2016, 90(6): 540-544.

[10] LEE J M, KRONBICHLER A, SHIN J I, et al. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(4): 747-761.

[11] PRESTON R, STUART H M, LENNON R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(2): 195-210.

[12] UDAGAWA T, JO T, YANAGIHARA T, et al. Altered expression of *crb2* in podocytes expands a variation of *CRB2* mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(5): 801-809.

[13] HAMANO S, NISHIBORI Y, HADA I, et al. Association of *crumbs* homolog-2 with *mTORC1* in developing podocyte [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e202400.

[14] EBARASI L, HE L, HULTENBY K, et al. A reverse genetic screen in the zebrafish identifies *CRB2B* as a regulator of the glomerular filtration barrier [J]. *Dev Biol*, 2009, 334(1): 1-9.

[15] KAWACHI H, FUKUSUMI Y. New insight into podocyte slit diaphragm, a therapeutic target of proteinuria [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(3): 193-204.

[16] MARTIN C E, JONES N. Nephron signaling in the podocyte: an updated

view of signal regulation at the slit diaphragm and beyond [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 302. doi:10.3389/fendo.2018.00302.

[17] GRAHAMMER F, WIGGE C, SCHELL C, et al. A flexible, multilayered protein scaffold maintains the slit in between glomerular podocytes [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(9): e86177.

[18] MÖLLER-KERUTT A, RODRIGUEZ-GATICA J E, WACKER K, et al. *CRUMBS2* is an essential slit diaphragm protein of the renal filtration barrier [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(5): 1053-1070.

[19] EBARASI L, ASHRAF S, BIERZYNSKA A, et al. Defects of *CRB2* cause steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(1): 153-161.

[20] FAN J, FU R, REN F, et al. A case report of *CRB2* mutation identified in a Chinese boy with focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Medicine*, 2018, 97(37): e12362.

[21] LU J, GUO Y N, DONG L Q. *CRUMBS* homolog 2 mutation in two siblings with steroid-resistant nephrotic syndrome; two case reports [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(13): 3056-3062.

[22] WONG W, MORRIS M C, KARA T. Congenital nephrotic syndrome with prolonged renal survival without renal replacement therapy [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(12): 2313-2321.

[23] POCHA S M, KNUST E. Complexities of *CRUMBS* function and regulation in tissue morphogenesis [J]. *Curr Biol*, 2013, 23(7): R289-R293.

[24] CHEN C L, GAJEWSKI K M, HAMARATOGLU F, et al. The apical-basal cell polarity determinant *CRUMBS* regulates Hippo signaling in *Drosophila* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(36): 15810-15815.

[25] ADAMIOK-OSTROWSKA A, PIEKIELKO-WITKOWSKA A. Ciliary genes in renal cystic diseases [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 907.

[26] OMORI Y, MALICKI J. *Oko* meduzy and related crumbs genes are determinants of apical cell features in the vertebrate embryo [J]. *Curr Biol*, 2006, 16(10): 945-957.

[27] FAN S, HURD T W, LIU C J, et al. Polarity proteins control ciliogenesis via kinesin motor interactions [J]. *Curr Biol*, 2004, 14(16): 1451-1461.

[28] ZHANG L, ZHANG Z, BI X, et al. Genetic and preimplantation diagnosis of cystic kidney disease with ventriculomegaly [J]. *J Hum Genet*, 2020, 65(5): 455-459.

[29] BRUNINX R, LEPIECE G. Retinitis pigmentosa [J]. *Rev Med Liege*, 2020, 75(2): 73-74.

[30] CHEN X, JIANG C, YANG D, et al. *CRB2* mutation causes autosomal recessive retinitis pigmentosa [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 180: 164-173. doi: 10.1016/j.exer.2018.12.018.

[31] QUINN P M, MULDER A A, HENRIQUE A C, et al. Loss of *CRB2* in Müller glial cells modifies a *CRB1*--associated retinitis pigmentosa phenotype into a Leber congenital amaurosis phenotype [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(1): 105-123.

[32] QUINN P M, BUCK T M, MULDER A A, et al. Human iPSC-derived retinas recapitulate the fetal *CRB1 CRB2* complex formation and demonstrate that photoreceptors and Müller glia are targets of AAV5 [J]. *Stem Cell Reports*, 2019, 12(5): 906-919.

[33] PELLISSIER L P, ALVES C H, QUINN P M, et al. Targeted ablation of *CRB1* and *CRB2* in retinal progenitor cells mimics Leber congenital amaurosis [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(12): e1003976.

[34] ALVES C H, SANZ A S, PARK B, et al. Loss of *CRB2* in the mouse retina mimics human retinitis pigmentosa due to mutations in the *CRB1* gene [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(1): 35-50.

[35] PELLISSIER L P, QUINN P M, ALVES C H, et al. Gene therapy into photoreceptors and Müller glial cells restores retinal structure and function in *CRB1* retinitis pigmentosa mouse models [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(11): 3104-3118.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2021-10-26 修回日期:2022-02-24)