

Синдром Донна–Барроу в практике нефролога

М.Е. Аксенова, Н.М. Зайкова, Т.В. Лепашева, В.В. Длин

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Donnai–Barrow syndrome in nephrology practice

М.Е. Aksenova, N.M. Zaikova, T.V. Lepaeva, V.V. Dlin

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Синдром Донна–Барроу — мультисистемное заболевание, характеризующееся переменным сочетанием врожденных пороков развития, прогрессирующей миопии, нейросенсорной тугоухости, нарушения интеллекта и патологии почек. В статье представлены собственные клинические наблюдения за детьми с синдромом Донна–Барроу, имевшими разный фенотип заболевания, в том числе разные варианты патологии почек. В одном случае пациент имел изолированную низкомолекулярную протеинурию, во втором — протеинурию, гиперкальциурию, нефрокальциноз. Нарушение опосредованного мегалином эндоцитоза, ретроградного эндосомального транспорта лигандов, дисфункция митохондрий, стресс эндоплазматического ретикулума могут приводить к разному спектру и разной степени выраженности тубулярной дисфункции при синдроме Донна–Барроу. Разнообразие клинических проявлений заболевания может обуславливать низкую диагностику синдрома Донна–Барроу и неадекватное ведение пациентов.

Ключевые слова: дети, синдром Донна–Барроу, мегалин, миопия, синдром Фанкони, низкомолекулярная протеинурия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, Дент-подобная тубулопатия.

Для цитирования: Аксенова М.Е., Зайкова Н.М., Лепашева Т.В., Длин В.В. Синдром Донна–Барроу в практике нефролога. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 106–112. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-106-112

Donnai–Barrow syndrome is a multi-system disorder characterized by a variable combination of congenital anomalies, progressive myopia, sensorineural hearing loss, intellectual disability and renal disease. The article describes clinical cases of children with different phenotypes of the syndrome, including different renal disorders. One patient had isolated low-molecular-weight proteinuria, another patient suffered from proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis. Disruption of megalin-mediated endocytosis, retrograde endosomal transport of ligands, mitochondrial dysfunction, stress of the endoplasmic reticulum can lead to a different spectrum and various degrees of severity of tubular dysfunction in Donnai–Barrow syndrome. A variety of clinical manifestations of the disease can lead to a low diagnosis of Donnai–Barrow syndrome and inadequate patient management.

Key words: children, Donnai–Barrow syndrome, megalin, myopia, Fanconi syndrome, low molecular weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, Dent-like tubulopathy.

For citation: Aksenova M.E., Zaikova N.M., Lepaeva T.V., Dlin V.V. Donnai–Barrow syndrome in nephrology practice. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 106–112 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-106-112

Синдром Донна–Барроу/лице-окуло-акустико-ре-
нальный синдром (DBS/FOARS, MIM #222448) —
редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обуслов-
ленное мутацией гена *LRP2* (low density lipoprotein
receptor-related protein 2), кодирующего мембранный
рецептор мегалин. Белок экспрессируется на апи-
кальной поверхности эпителиальных клеток, уча-
ствует в рецепторопосредованном эндоцитозе био-
логически активных липопротеинов (ферментов,
стеролов, гормонов, витаминсвязывающих белков)

и альбумина, внутриклеточных и митохондриальных
сигнальных путях [1].

Мегалин состоит из трех доменов: 1) экстрацел-
люлярный домен представлен 36 богатыми цистеи-
ном комплементподобными последовательностями,
образующими 4 лигандсвязывающих кластера;
2) трансмембранный рН-зависимый домен, вклю-
чающий 16 последовательностей фактора роста;
3) интрацеллюлярный домен, представленный одной
подобной эпидермальному фактору роста последо-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Аксенова Марина Евгеньевна — к.м.н., вед.
науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек,
врач-нефролог консультативно-диагностического отделения Научно-ис-
следовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е.
Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3699-1884
e-mail: maksyonova@pedklin.ru

Зайкова Наталья Михайловна — к.м.н., врач-нефролог отдела наслед-
ственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского
клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,
ORCID: 0000-0002-8166-2449
e-mail: zaikovan@pedklin.ru

Лепашева Татьяна Викторовна — к.м.н., врач-нефролог отдела наследствен-
ных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского кли-
нического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,
ORCID: 0000-0003-2967-5530

Длин Владимир Викторович — д.м.н., и.о. дир., рук. отдела наследствен-
ных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой
Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. ака-
демика Ю.Е. Вельтищева,
ORCID: 0000-0002-3050-7748
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

вательностью. Внутриклеточный домен взаимодействует с адапторными белками и обеспечивает рециркуляцию мегалина.

В норме рецептор связывает лиганд на апикальной поверхности эпителия, комплекс мегалин–лиганд инвагинирует внутрь клетки, образуя везикулу, доставляющую его к эндосоме (рис. 1). В эндосоме под действием низкой pH, определяемой работой вакуолярной АТФазы, Cl^-/H^+ котранспортера (CC15) и Na^+/H^+ котранспортера (NHE3), происходит диссоциация комплекса [2]. В большинстве случаев лиганд доставляется в лизосому для последующей деградации, а мегалин через рециклирующие микротрубочки возвращается к апикальной поверхности клетки для участия в новом цикле эндоцитоза. Редко комплекс мегалин–лиганд в неизменном виде возвращается на поверхность клетки [2].

Мегалин экспрессируется в эпителии плаценты, эндодерме эмбриона, в тканях плода и взрослого организма: преимущественно в сосудистой оболочке головного мозга, цилиарном теле, пигментном эпителии сетчатки глаза, внутреннем ухе, околощитовидных и щитовидной железах, альвеолах легких, проксимальных канальцах почек [1]. Во время эмбрионального развития рецептор связывает ключевые морфогенетические белки: sonic hedgehog (SHH) протеин, фактор роста фибробластов 8 (FGF8), костный морфогенетический протеин-4 (BMP4), а также, являясь корецептором гомолога протеина Patched1, обеспечивает сигнальный путь SHH [3, 4]. Поэтому тканеспецифичное нарушение мегалинопосредованного эндоцитоза в этот период приводит к формированию пороков развития: голопрозэнцефалии (отсутствие полушарий, единая вентрикулярная система, отсутствие обонятельной луковицы), агенезии/гипоплазии мозоли-

стого тела, грыжи диафрагмы, черепно-лицевого дизморфизма (выступающий лоб, увеличенные глазные яблоки, гипертелоризм, широкое переносье), пороков сердца (открытый артериальный проток, дефекты межжелудочковой перегородки). Пороки развития мозга, черепно-лицевой дизморфизм, аномалии сердечно-сосудистой системы обусловлены дефицитом белков BMP4 и SHH в период формирования гребневидной складки невральная эктодермы [3–5]. Нарушение экспрессии *LRP2* в переднем нейроэпителии приводит к выраженному увеличению глазных яблок – буфтальму и, как следствие, к вторичной врожденной миопии за счет увеличения переднезадней оси глаза, уменьшению количества ретинальных ганглиев и фоторецепторов, хориоретинальной атрофии из-за избытка SHH [6, 7]. Нарушение сигнального пути ретиноидов на 8–10-й неделях гестации вызывает дефект закрытия плевро-перитонеального канала и развитие диафрагмальной грыжи [8]. Необходимо отметить, что мутация гена *LRP2* служит одной из основных причин синдромальных форм врожденной диафрагмальной грыжи и миопии высокой степени [9, 10].

После рождения дефицит мегалина обуславливает прогрессирующее снижение остроты зрения и формирование вторичной витреоретинопатии, развитие нейросенсорной тугоухости, интеллектуальных нарушений и дисфункции канальцевой системы почек. Так как белок экспрессируется на щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев и обеспечивает рецепторзависимый эндоцитоз липопротеинов, его дефицит приводит к возникновению синдрома Фанкони.

Таким образом, полный фенотип пациентов с синдромом Донна–Барроу включает врожденные пороки развития, миопию высокой степени, нейро-

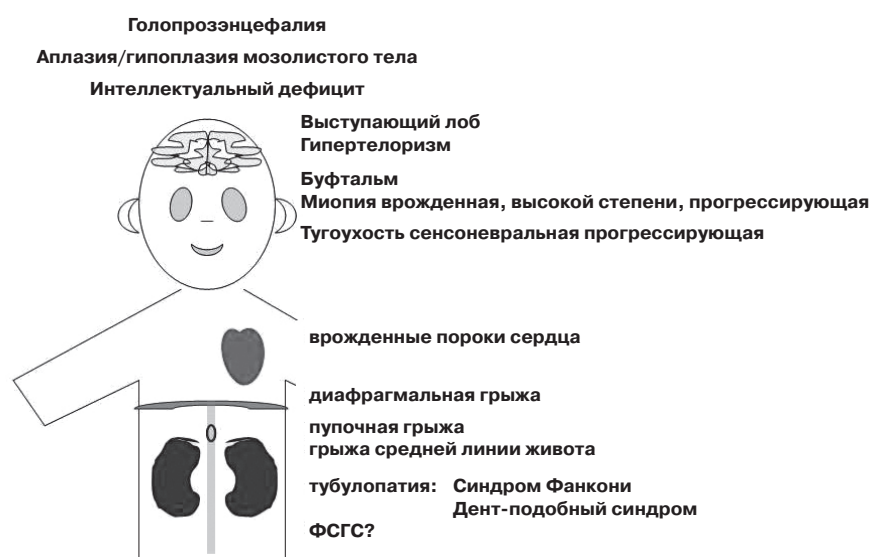


Рис. 1. Опосредованный мегалином эндоцитоз. Составлено авторами.

Fig. 1. Megalin-dependent endocytosis. Composed by the authors.

сенсорную тугоухость, неврологический и интеллектуальный дефицит, дисфункцию канальцевой системы почек (рис. 2). На практике пациенты имеют переменное сочетание признаков и разную степень их выраженности; симптомы могут прогрессировать с течением времени: так, черепно-лицевой дисморфизм становится более очевидным с увеличением возраста пациентов [11–13].

Распространенность синдрома Донна–Барроу в популяции неизвестна, в настоящее время в литературе описаны около 60 пациентов. Однако, принимая во внимание высокую перинатальную смертность, обусловленную грубыми пороками развития головного мозга, дыхательной недостаточностью вследствие гипоплазии легких у новорожденных с диафрагмальной грыжей и очень переменный фенотип заболевания, можно предположить, что в некоторых случаях синдром остается недиагностированным [11–14].

Мы располагаем двумя клиническими наблюдениями за пациентами с разными фенотипами синдрома Донна–Барроу. На обследование и описание пациентов было получено информированное согласие законных представителей детей. Наряду со стандартными клинико-лабораторными и инструментальными исследованиями, пациентам проводили специальное нефрологическое обследование, включавшее определение кислотно-

щелочного состояния крови, уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, фосфора, кальция, магния, электролитов, щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона, $25(\text{OH})\text{D}_3$ крови, суточной экскреции белка, альбумина (альбумин/креатинин, норма <30 мг/г), глюкозы, уратов (ураты/креатинин, норма $<0,8$ ммоль/ммоль), оксалатов (норма $<0,007$ ммоль/1,73 м²/сут), кальция (кальций/креатинин, норма $<1,1$ ммоль/ммоль) с мочой, экскреции β_2 -микроглобулина в утренней порции мочи (β_2 -МГ/креатинин, норма <40 мкг/ммоль), определение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ, норма >90 мл/мин/1,73 м²), максимальной реабсорбции фосфатов (ТмР/СКФ, норма 1,22–1,66 ммоль/л), экскреторной фракции магния (FE_{Mg} , норма $<6\%$) и уратов (FE_{Ur} , норма $<10\%$) с мочой. Исследовали слух методом аудиометрии, выполняли магнитно-резонансную томографию головного мозга (у одного пациента). Генетическое исследование было проведено методом полноэкзомного секвенирования на аппарате IlluminaNextSeq с последующим подтверждением генетических вариантов методом прямого секвенирования по Сенгеру.

Клинический случай 1. Девочка 2 лет обследована в связи с постоянной протеинурией (до 1 г/л), выявленной случайно в возрасте 7 мес жизни. Известно, что семейный, перинатальный анамнез не отяго-

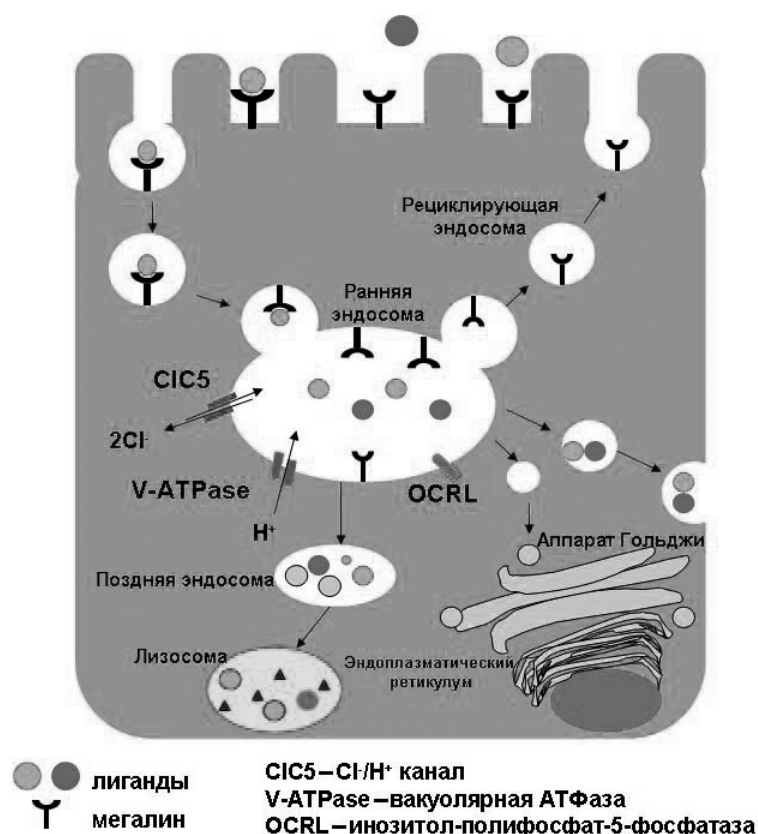


Рис. 2. Спектр клинических проявлений синдрома Донна–Барроу. Составлено авторами.
ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз.

Fig. 2. Clinical spectrum of Donnan-Barrow syndrome. Composed by the authors.

щены, брак не близкородственный, раннее физическое и психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту, с полутора лет наблюдается офтальмологом по поводу миопии.

По данным клинического обследования, физическое развитие ребенка было выше среднего, гармоничное (рост 90%, масса тела 75%), пациентка имела фенотипические особенности: выступающий лоб, гипертелоризм, утолщенное низкое переносье, низко расположенные и развернутые назад ушные раковины, пупочную грыжу, грыжу средней линии живота, миопию двустороннюю (OU –7D), сохраненный слух. Лабораторное обследование выявило протеинурию (суточная потеря белка 600 мг, β_2 -МГ/креатинин 595 мкг/ммоль, альбумин/креатинин 300 мг/г) без других признаков нарушения функции почек (рН крови 7,4, stdHCO_3 26 ммоль/л, рСКФ 94 мл/мин/1,73 м², ТмР/СКФ 1,62 ммоль/л, FE_{Ug} 7%, глюкозурия отсутствовала); экскреция кальция с мочой (кальций/креатинин 0,35–0,67 ммоль/ммоль) и ультразвуковая картина почек были без патологии. Полноэкзомное секвенирование выявило варианты гена *LRP2* (NM_004525.2): с.13139dupC (p.Cys4381fs); с.8522T>C (p.Leu2841Ser); первый – ранее описанный патогенный вариант, приводящий к сдвигу рамки считывания, второй – ранее не описанный, вероятно, патогенный вариант. На основе данных обследования ребенку был поставлен диагноз: синдром Донна–Барроу. Ввиду наличия альбуминурии пациентка получала терапию эналаприлом на протяжении года (с постепенным увеличением дозы с 0,15 до 0,3 мг/кг/сут) без снижения уровня альбумина в моче в динамике. Последнее обследование ребенка, проведенное в возрасте 4 лет, выявило прогрессирование миопии (OU –11D), сохранение изолированной дисфункции проксимального канальцевого аппарата почек в виде низкомолекулярной протеинурии.

Клинический случай 2. Девочка 4 лет обследована в клинике по поводу двустороннего нефрокальциноза, выявленного случайно в 9 мес жизни. Известно, что пациентка от не близкородственного брака, от здоровых родителей, родилась на 40-й неделе с массой тела 3650 г, длиной тела 54 см. С 4-го месяца жизни было замечено отставание в физическом и моторном развитии: начала держать голову с 6 мес, сидеть без поддержки с 17 мес, ходить с 34 мес. Наблюдается эндокринологом по поводу первичного гипопитуитаризма, получает заместительную терапию препаратом гормона роста (0,03–0,05 мг/кг/сут) с возраста 16 мес и L-тироксин (12,5 мкг/сут) с 30 мес. В 30 мес в связи с отсутствием речи была выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость 2-й степени.

При клиническом обследовании: физическое развитие низкое, гармоничное (масса тела 11 кг, <3%; рост 87 см, <3%), отмечались отставание в моторном и речевом развитии, низкий мышечный тонус, фенотипические особенности (короткий нос с широким пере-

носьем, гипертелоризм, низко расположенные уши, вальгусная деформация голеней, омфалоцеле), миопия (OU – 5D), двусторонняя сенсоневральная тугоухость 2-й степени. По данным лабораторного исследования у ребенка были выявлены непостоянный компенсированный метаболический ацидоз (рН 7,35–7,4, stdHCO_3 20–26 ммоль/л, $\text{BE} = -5,7/-1,6$ ммоль/л), повышение экскреции β_2 -МГ с мочой (93 мкг/ммоль креатинина), непостоянная гиперкальциурия (1,46–0,69 ммоль/ммоль креатинина), гиперурикозурия (FE_{Ug} 11%); диурез (1720 мл/1,73 м²/сут), рН мочи (5,5–7), рСКФ (91 мл/мин/1,73 м²), экскреция глюкозы, фосфора (ТмР/СКФ 1,59 ммоль/л), магния (FE_{Mg} 3,7%), оксалатов (0,239 ммоль/1,73 м²/сут) с мочой были в норме. Гормональное обследование не выявило нарушений: уровни 25(ОН)D₃ (39 нг/мл), паратиреоидного гормона (37 пг/мл), инсулиноподобного фактора роста (224,7 нг/мл), гормона роста (1,05 нг/мл), тиреостимулирующего гормона (0,7 мкЕд/мл), тироксина (10,2 пмоль/л) в крови соответствовали возрасту. При ультразвуковом исследовании определялись увеличение размеров почек (>97%), двусторонний медулярный нефрокальциноз 3-й степени; по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга отмечалось истончение мозолистого тела. Генетическое обследование выявило компаунд гетерозиготные варианты с неустановленной клинической значимостью в гене *LRP2* (NM_004525.2): с.6523C>T (p.Arg2175Trp); с.4351G>T (p.Val1451Phe). Учитывая сочетание лицевого дисморфизма, миопии, нейросенсорной тугоухости, гипоплазии мозолистого тела, дисфункции проксимальной части канальцевого аппарата почек и результаты генетического анализа, ребенку поставили диагноз: синдром Донна–Барроу; назначена антикристаллообразующая терапия комплексом гидрокарбоната калия, цитрата натрия из расчета 1 ммоль/кг/сут по основаниям.

Таким образом, первый пациент имел наиболее часто встречающиеся признаки синдрома Донна–Барроу: черепно-лицевой дисморфизм, врожденная миопия высокой степени, изолированная низкомолекулярная протеинурия, в то время как у второго выявлялись задержка развития, нейросенсорная тугоухость, гормональные нарушения и более тяжелая патология почек.

Считается, что разная степень сенсоневральной тугоухости и снижения интеллекта выявляются у всех пациентов с синдромом Донна–Барроу [11]. Тугоухость, как правило, носит прогрессирующий характер, очень редко бывает врожденной. Поэтому наряду с офтальмологическим контролем пациентам с синдромом Донна–Барроу показаны аудиоскрининг и неврологическое обследование в динамике. Задержка физического развития, описанная у некоторых пациентов, может быть связана с нарушением синтеза и/или опосредованной металином тубулярной реабсорбции гормонов, дефицитом других мета-

болически активных веществ (ростовых факторов, лептина, витаминов) [11, 12, 15]. Хотя мы не встретили в литературе упоминаний о наличии гормонального дефицита при синдроме Донна–Барроу, однако синдром пустого турецкого седла, выявляемый у некоторых пациентов, может сопровождаться питуитарной недостаточностью [16]. Так как *LRP2* экспрессируется в щитовидных железах, мутация гена может непосредственно влиять на эндокринную функцию органа. В связи с невысокой протеинурией дефицит тироксина и гормона роста у нашей пациентки скорее всего имел центральный генез, а не был обусловлен их потерей с мочой.

Считается, что для пациентов с синдромом Донна–Барроу характерна бессимптомная изолированная низкомолекулярная протеинурия вследствие нарушения канальцевой реабсорбции липопротеинов. Однако в литературе также описаны Дент-подобный ренальный фенотип этого синдрома (сочетание низкомолекулярной протеинурии, гиперкальциурии, нефрокальциноза), который мы наблюдали у одного из наших детей, и фокально-сегментарный гломерулосклероз [17–20].

В большинстве случаев варианты в гене *LRP2* приводят к полному отсутствию мегалина, что сопровождается нарушением реабсорбции низкомолекулярных протеинов [20]. При некоторых миссенс-мутациях в *LRP2*, вероятно, затрагивающих последовательность эпидермального фактора роста, отмечается нарушение эндосомальной диссоциации комплекса мегалин–лиганд с последующей ретенцией мегалина в эндосомах и его лизосомальной деградацией [15, 18]. Задержка мегалина в эндоплазматическом ретикулуме может приводить к эндоретикулярному стрессу и клеточному апоптозу [21]. Было показано также, что мегалин осуществляет ретроградный транспорт интракринных протеинов (ангиотензин 2, *STC1*, *TGF-β*) в митохондриях и его отсутствие уменьшает дыхательную и гликолитическую способность органелл [22]. Ретроградный транспорт биологически активных веществ осуществляется путем взаимодействия микротрубочек, аппарата Гольджи и фосфоинозитидкиназы [23]. Последняя регулирует трафик белков между ранними эндосомами и аппаратом Гольджи, перекрывая функцию инозитол-полифосфат-5-фосфатазы, кодируемой *OCRL1*. У млекопитающих наличие ретроградного транспорта доказано для транспортера глюкозы 4-го типа, рецепторов эпидермального фактора роста, маннозы-6-фосфата (необходим для лизосомального транспорта ферментов), трансферрина [23]. Вероятно, нарушение ретроградного эндосомального транспорта с последующей дисфункцией эндосом обуславливает развитие Дент-подобного фенотипа при мутациях *LRP2*. Снижение тубулярной реабсорбции лизосомальных ферментов может приводить к лизосомальной дисфункции у пациентов с дефицитом мегалина [24].

Таким образом, нарушение опосредованного мегалином эндоцитоза, ретроградного эндосомального транспорта лигандов, дисфункция митохондрий, стресс эндоплазматического ретикула могут приводить к разному спектру и разной степени выраженности тубулярных нарушений у пациентов с синдромом Донна–Барроу.

Развитие гиперкальциурии при нарушении функции мегалина может быть обусловлено следующими факторами: 1) повышением паратиреоидопосредованной интестинальной реабсорбции кальция на фоне дефицита $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; 2) фосфатурией вследствие нарушения рециркуляции почечного натрий-фосфорного котранспортера типа *Па* (*NaPi-IIa*); 3) снижением парацеллюлярной реабсорбции кальция в проксимальных канальцах за счет нарушения трафика и интернализации Na/H^+ транспортера 3-го типа (*NHE3*) [25].

Изменения почечных гломерул в виде фокально-сегментарного гломерулосклероза были описаны у 2 детей с синдромом Донна–Барроу [19, 20]. Диагностическая нефробиопсия осуществлялась по поводу протеинурии нефротического уровня в первом случае и снижения фильтрационной функции почек во втором. Известно, что мегалин экспрессируется в подоцитах, где посредством синаптоподина и α -актинина-4 связан с актином; поэтому дефицит белка может приводить к нарушению подоцитарного цитоскелета [26]. Кроме того, повреждение подоцитов могут быть обусловлены теми же механизмами, которые ведут к развитию дисфункции канальцевой системы почек.

В настоящее время практически отсутствует информация о долгосрочном нефрологическом и витальном прогнозе у пациентов с синдромом Донна–Барроу: большинство клинических описаний являются одномоментными и касаются детей. Прогрессирующее снижение клубочковой фильтрации описано у 2 sibсов к 20 годам жизни [20]. Из представленных в литературе пациентов старше 50 лет у одного отмечалось развитие терминальной стадии почечной недостаточности к 47 годам, у второго — синдром Фанкони, уролитиаз и медленное снижение фильтрационной функции почек в динамике [17, 27]. В настоящее время нет убедительных данных об эффективности использования ингибиторов ангиотензиновой системы с антипротеинурической целью при синдроме Донна–Барроу [15]. В случае одного из наших пациентов терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента не повлияла на степень альбуминурии.

Заключение

Таким образом, синдром Донна–Барроу — мультисистемное заболевание, характеризующееся высоким риском смерти в перинатальный период за счет грубых пороков развития и выраженным клиниче-

ским полиморфизмом. К наиболее часто встречающимся признаками синдрома у детей относятся черепно-лицевой дисморфизм, врожденная прогрессирующая миопия и синдром Фанкони разной степени выраженности; в динамике у большинства пациентов развивается нейросенсорная тугоухость и нарушения интеллекта разной степени. Патология почек может быть представлена низкомолекулярной протеинурией, изолированной или в сочетании с другими признаками синдрома Фанкони, нефрокальцинозом, уролитиазом с возможным риском снижения фильтрационной функции почек в динамике. Разнообразие клинических проявлений может приводить

к гиподиагностике синдрома Донна–Барроу и неадекватному ведению пациентов. Синдром необходимо подозревать у детей с врожденной миопией высокой степени в сочетании с протеинурией, особенно при наличии нейросенсорной тугоухости и/или указаний на диафрагмальную грыжу в анамнезе, а также у пациентов с изолированной протеинурией, нефрокальцинозом без видимых экстраренальных проявлений. С учетом возможности развития синдрома Фанкони, нефрокальциноза, уролитиаза и риска снижения функции почек в динамике больные с синдромом Донна–Барроу должны находиться под наблюдением нефролога.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Marzolo M.P., Farfán P. New insights into the roles of megalin/LRP2 and the regulation of its functional expression. *Biol Res* 2011; 44(1): 189–105. DOI: 10.4067/S0716-97602011000100012
2. De S., Kuwahara S., Saito A. The endocytic receptor megalin and its associated proteins in proximal tubule epithelial cells. *Membranes* 2014; 4(3): 333–355. DOI: 10.3390/membranes4030333
3. Fisher C.E., Howie S.E.M. The role of megalin (LRP-2/Gp330) during development. *Dev Biol* 2006; 296(2): 279–297. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.06.007
4. Christ A., Herzog K., Willnow T.E. LRP2, an auxiliary receptor that controls sonic hedgehog signaling in development and disease. *Dev Dyn* 2016; 245(5): 569–579. DOI: 10.1002/dvdy.24394
5. Baardman M.E., Zwier M.V., Wisse L.J., Gittenberger-de Groot A.C., Kerstjens-Frederikse W.S., Hofstra R.M.W. et al. Common arterial trunk and ventricular non-compaction in Lrp2 knockout mice indicate a crucial role of LRP2 in cardiac development. *Disease Models & Mechanisms* 2016; 9: 413–42. DOI: 10.1242/dmm.022053
6. Storm T., Heegaard S., Christensen E.I., Nielsen R. Megalin deficiency causes high myopia, retinal pigment epithelium-macromelanosomes and abnormal development of the ciliary body in mice. *Cell Tissue Res* 2014; 358(1): 99–107. DOI: 10.1007/s00441-014-1919-4
7. Cases O., Joseph A., Obry A., Santin M.D., Ben-Yacoub S., Pâques M. et al. Foxg1-Cre mediated Lrp2 inactivation in the developing mouse neural retina, ciliary and retinal pigment epithelia models congenital high myopia. *PLoS One* 2015; 10: e0129518. DOI: 10.1371/journal.pone.0129518
8. Greer J., Babiuk R., Thebaud B. Etiology of Congenital Diaphragmatic Hernia: The Retinoid Hypothesis. *Pediatr Res* 2003; 53(5): 726–730. DOI: 10.1203/01.PDR.0000062660.12769.E6
9. Wynn Y., Yu L., Chung W.K. Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19(6): 324–330. DOI: 10.1016/j.siny.2014.09.003
10. Tedja M.S., Haarman A.E.G., Meester-Smoor M.A., Verhoeven V.J.M., Klaver C.C.W., MacGregor S. The Genetics of Myopia. In: M. Ang, T. Wong (eds). *Updates on Myopia*. Springer, Singapore, 2020. DOI: 10.1007/978-981-13-8491-2_5
11. Chassaing N., Lacombe D., Carles D., Calvas P., Saura R., Bieth E. Donnai-Barrow syndrome: four additional patients. *Am J Med Genet A* 2003; 121A(3): 258–262. DOI: 10.1002/ajmg.a.20266
12. Khalifa O., Al-Sahlawi Z., Imtiaz F., Ramzan K., Allam R., Al-Mostafa A. et al. Variable expression pattern in Donnai-Barrow syndrome: report of two novel LRP2 mutations and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2015; 58(5): 293–299. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.12.008
13. Pober B.R., Longoni M., Noonan K.M. A review of Donnai-Barrow and facio-oculo-acoustico-renal (DB/FOAR) syndrome: clinical features and differential diagnosis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85(7): 76–81. DOI: 10.1002/bdra.20534
14. Schrauwen I., Sommen M., Claes C., Pinner J., Flaherty M., Collins F., Van Camp G. Broadening the phenotype of LRP2 mutations: A new mutation in LRP2 causes a predominantly ocular phenotype suggestive of Stickler syndrome. *Clin Genet* 2014; 86(3): 282–286. DOI: 10.1111/cge.12265
15. Dachy A., Paquot F., Debray G., Bovy C., Christensen E.I., Collard L., Jouret F. In-depth phenotyping of a Donnai-Barrow patient helps clarify proximal tubule dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(3):1027–1031. DOI:10.1007/s00467-014-3037-7
16. Kantarci S., Al-Gazali L., Hill R.S., Donnai D., Black G.C.M., Bieth E. et al. Mutations in LRP2, which encodes the multiligand receptor megalin, cause Donnai-Barrow and facio-oculo-acoustico-renal syndromes. *Nat Genet* 2007; 39(8): 957–959. DOI: 10.1038/ng2063
17. Anglani F., Terrin L., Brugnara M., Battista M., Cantaluppi V., Ceol M. et al. Hypercalciuria and nephrolithiasis: expanding the renal phenotype of Donnai-Barrow syndrome. *Clin Genet* 2018; 94(1): 187–188. DOI: 10.1111/cge.13242
18. Flemming J., Marzenke M., Rudolph I.M., Nielsen R., Storm T., Erik I.C. et al. Induced pluripotent stem cell-based disease modeling identifies ligand-induced decay of megalin as a cause of Donnai-Barrow syndrome. *Kidney Int* 2020; 98(1): 159–167. DOI: 10.1016/j.kint.2020.02.021
19. Shaheen I.S., Finlay E., Prescott K., Russell M., Longoni M., Joss S. Focal segmental glomerulosclerosis in a female patient with Donnai-Barrow syndrome. *Clin Dysmorphol* 2010; 19(1): 35–37. DOI: 10.1097/MCD.0b013e328333c20a
20. Storm T., Tranebjerg L., Frykholm C., Birn H., Verroust P.J., Nevéus T. et al. Renal phenotypic investigations of megalin-deficient patients: novel insights into tubular proteinuria and albumin filtration. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(3): 585–591. DOI: 10.1093/ndt/gfs462
21. Yoshida H. ER stress and diseases. *FEBS J* 2007; 274(3): 630–658. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2007.05639.x
22. Li Q., Lei F., Tang Y., Pan J.S., Tong Q., Sun Y., Sheikh-Hamad D. Megalin mediates plasma membrane to mitochondria cross-talk and regulates mitochondrial metabolism. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75(21): 4021–4040. DOI: 10.1007/s00018-018-2847-3

23. Johannes L., Popoff V. Tracing the retrograde route in protein trafficking. *Cell* 2008; 135(7): 1175–1187. DOI: 10.1016/j.cell.2008.12.009
24. Nielsen R., Courtoy P.J., Jacobsen C., Dom G., Lima W.R., Jadot M. *et al.* Endocytosis provides a major alternative pathway for lysosomal biogenesis in kidney proximal tubular cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(13): 5407–5412. DOI: 10.1073/pnas.0700330104
25. Anglani F., Giancesello L., Beara-Lasic L., Lieske J. Dent disease: A window into calcium and phosphate transport. *J Cell Mol Med* 2019; 23(11): 7132–7142. DOI: 10.1111/jcmm.14590
26. Patrie K.M., Drescher A.J., Welihinda A., Mundel P., Margolis B. Interaction of two actin-binding proteins, synaptopodin and alpha-actinin-4, with the tight junction protein MAGI-1. *J Biol Chem* 2002; 277(33): 30183–30190. DOI: 10.1074/jbc.M203072200
27. Stora S., Conte M., Chouery E., Richa S., Jalkh N., Gillart A.C. *et al.* A 56-year-old female patient with facio-oculo-acoustico-renal syndrome (FOAR) syndrome. Report on the natural history and of a novel mutation. *Eur J Med Genet* 2009; 52(5): 341–343. DOI: 10.1016/j.ejmg.2009.06.005

Поступила: 16.09.20

Received on: 2020.09.16

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.