

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

## Молекулярно-генетические основы буллезного эпидермолиза

Ю.Ю. Коталевская<sup>1, 2</sup>✉, В.А. Степанов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

<sup>2</sup> Благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-бабочки», Москва, Россия

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

✉ kotalevskaya@mail.ru

**Аннотация.** Буллезный эпидермолиз (БЭ) – наследственное нарушение, вызывающее хрупкость кожи, обусловленную изменениями генов, отвечающих за целостность кожи и дермо-эпидермальную адгезию. Хрупкость кожи проявляется снижением устойчивости к внешним механическим воздействиям, клинические признаки которой – образование пузырей, эрозий и ран на коже и слизистых оболочках. Для БЭ характерен широкий фенотипический спектр, при тяжелых типах, кроме кожи и слизистых, отмечаются мультисистемность поражения и развитие внекожных осложнений, высокая летальность. Выделено более 30 клинических подтипов БЭ, сгруппированных в четыре основных типа: простой, пограничный, дистрофический БЭ и синдром Киндлера. На сегодняшний день БЭ обуславливают патогенные варианты в 16 различных генах, которые кодируют белки, входящие в состав крепящих структур кожи, и сигнальные белки. Генетические дефекты в этих генах служат причиной нарушения функции клеточных структур, процессов дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток, приводя к механической неустойчивости кожи. Образование укороченных белков или уменьшение их количества обуславливает в основном функциональные нарушения, формируя легкие или среднетяжелые фенотипы. При нулевых генетических вариантах, вследствие которых экспрессия белка утрачивается полностью, возникают структурные нарушения, влекущие тяжелую клиническую картину. Для большинства вовлеченных в патогенез БЭ генов обнаружены определенные связи между характером и локализацией генетических дефектов с тяжестью клинических проявлений заболевания. Установление точного диагноза зависит от корреляции клинических, генеалогических и иммуногистологических данных в сочетании с молекулярно-генетическим исследованием. В целом изучение клинических, генетических и ультраструктурных изменений при БЭ значительно расширяет понимание естественного течения заболевания и пополняет данные о корреляциях генотип-фенотип, способствует поиску и изучению эпигенетических и негенетических факторов-модификаторов заболевания, а также разработке подходов к радикальному лечению заболевания. Новые возможности технологий секвенирования позволили описать новые фенотипы и изучить их генетические и молекулярные механизмы. В настоящей статье описаны патогенетические аспекты и гены, вызывающие классические и редкие синдромальные подтипы БЭ.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз; патогенез; корреляции генотип-фенотип; гетерогенность.

**Для цитирования:** Коталевская Ю.Ю., Степанов В.А. Молекулярно-генетические основы буллезного эпидермолиза. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(1):18-27. DOI 10.18699/VJGB-23-04

## Molecular genetic basis of epidermolysis bullosa

Yu.Yu. Kotalevskaya<sup>1, 2</sup>✉, V.A. Stepanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Charitable Foundation "BELA. Butterfly Children", Moscow, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

✉ kotalevskaya@mail.ru

**Abstract.** Epidermolysis bullosa (EB) is an inherited disorder of skin fragility, caused by mutations in a large number of genes associated with skin integrity and dermal-epidermal adhesion. Skin fragility is manifested by a decrease in resistance to external mechanical influences, the clinical signs of which are the formation of blisters, erosions and wounds on the skin and mucous membranes. EB is a multisystemic disease and characterized by a wide phenotypic spectrum with extracutaneous complications in severe types, besides the skin and mucous membranes, with high mortality. More than 30 clinical subtypes have been identified, which are grouped into four main types: simplex EB, junctional EB, dystrophic EB and Kindler syndrome. To date, pathogenic variants in 16 different genes are associated with EB and encode proteins that are part of the skin anchoring structures or are signaling proteins. Genetic mutations cause dysfunction of cellular structures, differentiation, proliferation and apoptosis of cells, leading to mechanical instability of the skin. The formation of reduced proteins or decrease in their level leads mainly to functional disorders, forming mild or intermediate severe phenotypes. Absent protein expression is a result of null genetic variants and leads to

structural abnormalities, causing a severe clinical phenotype. For most of the genes involved in the pathogenesis of EB, certain relationships have been established between the type and position of genetic variant and the severity of the clinical manifestations of the disease. Establishing an accurate diagnosis depends on the correlation of clinical, genealogical and immunohistological data in combination with molecular genetic testing. In general, the study of clinical, genetic and ultrastructural changes in EB has significantly expanded the understanding of the natural history of the disease and supplemented the data on genotype-phenotype correlations, promotes the search and study of epigenetic and non-genetic disease modifier factors, and also allows developing approaches to radical treatment of the disease. New advances of sequencing technologies have made it possible to describe new phenotypes and study their genetic and molecular mechanisms. This article describes the pathogenetic aspects and genes that cause main and rare syndromic subtypes of EB.

Key words: epidermolysis bullosa; pathogenesis; genotype phenotype correlations; heterogeneity.

**For citation:** Kotalevskaya Yu.Yu., Stepanov V.A. Molecular genetic basis of epidermolysis bullosa. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(1):18-27. DOI 10.18699/VJGB-23-04

## Введение

Буллезный эпидермолиз (БЭ) представляет собой группу редких и в настоящее время неизлечимых, генетически детерминированных наследственных заболеваний кожи. Буллезный эпидермолиз характеризуется хрупкостью кожи и слизистых оболочек, возникающей при механической травме, кажущейся незначительной по сдвигающей силе, часто сопровождается поражением ногтей, зубов и волос (Pânzaru et al., 2022). Спектр характерных проявлений со стороны кожи широк и включает пузыри, эрозии, раны, которые могут стать хроническими, рубцы, корки, милиумы, атрофию кожи и диспигментацию. При редких подтипах возможно поражение не только кожи, но и мышц, желудочно-кишечного тракта, почек и др., что обусловлено характером экспрессии дефектного белка.

Степень тяжести заболевания варьирует от фенотипически легких до тяжелых инвалидизирующих или летальных вариантов течения, что и определяет ожидаемый прогноз продолжительности жизни. Тяжелые подтипы БЭ развиваются как системные заболевания с вторичным полиорганным поражением и задержкой развития, анемией, заболеваниями сердца и костей, двигательными нарушениями, ранней предрасположенностью к раку кожи и преждевременной смертью. Лечение БЭ исключительно симптоматическое и направлено на профилактику механических травм, уход за ранами, лечение инфекционных осложнений и внекожных проявлений заболевания. К настоящему времени никакие подходы к терапии не могут излечить пациентов от БЭ (Pânzaru et al., 2022).

Буллезный эпидермолиз – наглядная модель механо-буллезного заболевания, а исследование приводящих к нему механизмов позволило значительно продвинуться в понимании основ физиологии и патофизиологии кожи. Полученные знания нашли свое отражение в классификации БЭ, которая пересматривалась несколько раз за последнее десятилетие международной консенсусной группой (Has et al., 2020a). Буллезный эпидермолиз подразделяется на четыре основных типа БЭ: простой (ПБЭ), пограничный (ПоБЭ), дистрофический (ДБЭ) и синдром Киндлера (СК), которые базируются на ультраструктурных изменениях и уровне образования пузырей в слоях кожи и отражают последствия генетических дефектов на функцию белков. Буллезный эпидермолиз клинически и генетически очень гетерогенен, наследуется по аутосомно-доминантному (АД) или аутосомно-рецессивному (АР) типу (Has et al., 2020a). Успехи в понимании патогене-

за БЭ способствуют разработке потенциально эффективных белковых, клеточных и генотерапевтических методов лечения (Has et al., 2020b).

Базальный слой эпидермиса, зона базальной мембраны (ЗБМ) и внеклеточный матрикс – это ключевые субрегионы, которые занимают центральное место в патофизиологии БЭ (Uitto et al., 2017), а генетические нарушения изменяют структуру или функцию их белков (Mariath et al., 2020). Патогенные варианты в 16 различных генах обуславливают генетическую и аллельную гетерогенность БЭ с формированием четырех основных типов БЭ, включающих более 30 клинических подтипов. Гены, связанные с БЭ, кодируют внутриклеточные, трансмембранные или внеклеточные белки, главным образом структурные компоненты цитоскелета (кератин 5 и 14), ЗБМ (интегрин  $\alpha 6 \beta 4$ , коллаген типа XVII, ламинин-332, коллаген типа VII, альфа-субъединица интегрина  $\alpha 3$ , киндин-1) или белки межклеточной адгезии – десмоплакин, плакофилин, плакоглобин (см. таблицу) (Has, Bruckner-Tuderman, 2014). В таблице представлены ключевые процессы патогенеза, приводящие к определенному фенотипу.

## Основные типы буллезного эпидермолиза

**Простой БЭ** – наиболее распространенный тип, на долю которого приходится около 70 % всех пациентов с БЭ (Has, Fischer, 2019), согласно последней классификации, включает 14 клинических подтипов. Простой БЭ имеет широкий спектр степени тяжести: от легкой, с образованием пузырей на руках и ногах, до генерализованных форм с внекожными поражениями, иногда с летальным исходом (Fine, 2010). Простой БЭ чаще всего вызывается дефектами кератиновых филаментов базальных кератиноцитов, имеет разную генетическую основу: связан с изменениями как минимум в семи генах и представляет наибольшее клиническое разнообразие.

Большинство подтипов ПБЭ наследуются по АД типу, хотя в некоторых регионах мира встречается АР тип наследования (Gostyńska et al., 2015; Vahidnezhad et al., 2019). Наиболее распространенные подтипы ПБЭ, наблюдаемые в клинической практике, вызваны мутациями в генах кератина 5 или кератина 14 (70–80 % случаев), при этом, по литературным данным, не менее чем у 17 % больных ПБЭ мутации возникали *de novo* (Bolling et al., 2011; Wertheim-Tysarowska et al., 2016). Кроме того, ПБЭ с АД типом наследования может быть связан с гетерозиготными вариантами в генах *PLEC* или *KLHL24* (Grilletta,

## Классификация буллезного эпидермолиза (БЭ) и основные механизмы патогенеза

Подтип	Тип	Дефектный ген	Механизм
<b>Простой БЭ – внутриэпидермальный</b>			
Локализованный Средней тяжести	АД	<i>KRT5, KRT14</i>	Аномальная кератиновая цитоскелетная сеть и базальный цитолиз
Тяжелый	АД	<i>KRT5, KRT14</i>	Аномальная кератиновая цитоскелетная сеть, комкование кератиновых тонофиламентов с последующим базальным цитолизом
С пятнистой пигментацией	АД	Преимущественно <i>KRT5</i> , реже <i>KRT14</i>	Разрыв кератиновых филаментов, базальный цитолиз и дополнительная агрегация плотно упакованных сложных меланосом в околоядерной цитоплазме базальных кератиноцитов
С мигрирующей кольцевидной эритемой	АД	<i>KRT5</i>	Удлинение кератина 5 вследствие позднего образования терминирующего кодона вызывает воспаление, опосредованное Т-клетками
Средней тяжести с кардиомиопатией	АД	<i>KLHL24</i>	Патогенные варианты приводят к образованию усеченного и более стабильного белка KLHL24 с последующей повышенной деградацией KRT14
Средней тяжести, вызванный мутацией в гене <i>PLEC</i>	АД и AP	<i>PLEC</i>	Уменьшенные ПД вследствие нарушения внутренней бляшки, к которой прикрепляется кератиновый цитоскелет, с последующим базальным цитолизом
Средней тяжести с мышечной дистрофией	AP	<i>PLEC</i>	Расслоение максимально близко к ЗБМ; ПД значительно уменьшены в размере; нарушение взаимодействия саркомеров вследствие бесстержневой изоформы плектина внутри Z-дисков; дефектное крепление между собранными десминовыми филаментами запускает образование агрегатов десминовых белков, а также вторичную митохондриальную недостаточность
Тяжелый с атрезией привратника	AP	<i>PLEC</i>	Отсутствует плектин
Простой БЭ	AP	<i>KRT5, KRT14</i>	Отсутствие либо значительное снижение пучков промежуточных филаментов в базальных кератиноцитах
Локализованный или средней тяжести с дефицитом BP230	AP	<i>DST</i>	Отсутствие внутренних бляшек ПД, компенсаторное увеличение KRT14 и плектина, что может объяснять мягкий фенотип
Локализованный или средней тяжести с дефицитом экзофилина 5	AP	<i>EXPH5</i>	Нарушение внутриклеточного транспорта везикул по актиновой и тубулиновой сетям; увеличение перинуклеарных везикул с аномальным кератином; утрата адгезии базального кератиноцита
Локализованный с нефропатией (дефицит CD151)	AP	<i>CD151</i>	Патогенные варианты приводят к снижению адгезии кератиноцитов, опосредованной комплексами ламинин-332-интегрин $\alpha 3\beta 1$ в эпидермисе и подоцитах
<b>Пограничный БЭ – внутри светлой пластинки</b>			
Тяжелый	AP	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i>	Ламинин-332 обычно отсутствует; уменьшенные ПД; аномальные или отсутствующие суббазальные плотные пластинки; уменьшение якорных фибрилл
Средней тяжести	AP	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A</i>	Снижение уровня ламинина-332; отсутствие или уменьшение уровня коллагена типа XVII
С атрезией привратника	AP	<i>ITGA6, ITGB4</i>	Отсутствует или значимо снижен интегрин $\alpha 6\beta 4$ ; патогенные варианты в гене <i>ITGB4</i> , приводящие к частичной экспрессии интегрин $\beta 4$ , могут вызывать более мягкий фенотип
Локализованный	AP	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A, ITGB4, ITGA3</i>	Различные аномалии и уровни экспрессии в дефектных белках
Инверсный	AP	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i>	Снижение экспрессии ламинина-332
С поздним началом	AP	<i>COL17A</i>	Снижение или патологическая экспрессия коллагена типа XVII

## Окончание таблицы

Подтип	Тип	Дефектный ген	Механизм
Ларинго-онихо-кожный синдром	AP	<i>LAMA3</i>	Аномально укороченная субъединица $\alpha 3A$ ламинина-332
С интерстициальным заболеванием легких и нефротическим синдромом	AP	<i>IGT3</i>	Частыми являются варианты с потерей функции субъединицы интегрин $\alpha 3$ ; миссенс-варианты могут вызывать более легкое течение заболевания и улучшать выживаемость
Дистрофический БЭ – плотная пластинка			
ДДБЭ, средней тяжести	AD	<i>COL7A1</i>	Уменьшенный или аномальный коллаген типа VII; обычно возникает из-за миссенс-мутаций, вызывающих замену глицина в шарнирной области тройной спирали коллагена типа VII
ДДБЭ, локализованный	AD	<i>COL7A1</i>	Уменьшенный или аномальный коллаген типа VII, возникающий в результате моноаллельных делеций, миссенс-вариантов или мутаций сайта сплайсинга
ДДБЭ, пруригинозный	AD	<i>COL7A1</i>	Точный патогенетический механизм неизвестен
ДДБЭ, самоизлечивающийся	AD	<i>COL7A1</i>	Внутриклеточное накопление несекретируемого проколлагена VII; сохранение коллагена типа VII в базальных кератиноцитах; постепенное улучшение образования коллагена типа VII и якорных фибрилл по неизвестным причинам
РДБЭ, средней тяжести	AP	<i>COL7A1</i>	Комбинации биаллельных патогенных вариантов в <i>COL7A1</i> (миссенс-, нонсенс-, инсерции, делеции и варианты сайта сплайсинга) приводят к уменьшению или образованию аномального коллагена типа VII
РДБЭ, тяжелый	AP	<i>COL7A1</i>	Биаллельные нулевые варианты в <i>COL7A1</i> , которые приводят к значительному снижению или отсутствию коллагена типа VII и, следовательно, к отсутствию функциональных якорных фибрилл
РДБЭ, инверсный	AP	<i>COL7A1</i>	Предполагается, что специфические замены аргинина и глицина в тройной спирали коллагена типа VII снижают термостабильность белка, вызывая клинические проявления на участках тела с более высокой температурой, в том числе на слизистых оболочках
РДБЭ, локализованный	AP	<i>COL7A1</i>	Уменьшенный или аномальный коллаген типа VII
РДБЭ, пруригинозный	AP	<i>COL7A1</i>	То же, что и при ДДБЭ, пруригинозный
РДБЭ, самоизлечивающийся	AP	<i>COL7A1</i>	То же, что и при ДДБЭ, самоизлечивающийся
ДБЭ, тяжелый	AD и AP	<i>COL7A1</i>	Патогенетические механизмы неизвестны, фенотип возникает у компаунд-гетерозигот по доминантной замене глицина в <i>COL7A1</i> в одном аллеле и рецессивного варианта во втором аллеле, что изменяет белковое окружение в области ЗБМ, усиливая тяжесть клинических проявлений
Синдром Киндлера – вариативный и смешанный			
Синдром Киндлера	AP	<i>FERMT1</i>	Патогенные варианты способствуют разрушению сетей цитоскелета кератиноцитов, аномальной активации интегрин и потере адгезии кератиноцитов к подлежащей базальной мембране

Примечание. AD – аутосомно-доминантный тип наследования; AP – аутосомно-рецессивный тип наследования; ЗБМ – зона базальной мембраны; ПД – полудесмосома; ДДБЭ – доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз; РДБЭ – рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз.

2019; Kiritsi et al., 2021). У больных с ПБЭ также описаны редкие дигенные мутации в генах *KRT5* и *KRT14* (Sathishkumar et al., 2016).

Кератин 5 и кератин 14 имеют сходную белковую структуру, состоящую из центрального  $\alpha$ -спирального стержневого домена, который отвечает за полимеризацию этих белков с образованием кератиновых тонофиламентов. Стержневой домен подразделяется на сегменты 1A, 1B, 2A и 2B с помощью гибких линкеров L1, L12 и L2, фланкирован вариабельными доменами V1 и V2 в обоих белках. Кератин 5 имеет консервативный домен гомологии H1 и H2. Гены *KRT5* и *KRT14* экспрессируются в базальных

кератиноцитах эпидермиса, где их белковые продукты объединяются между собой и образуют гетеродимерные молекулы. Димеры K5 и K14 являются основными компонентами системы промежуточных филаментов кератиноцитов, которые собираются во внутриклеточную сеть (Bunick, Milstone, 2017).

Патогенные варианты в генах *KRT5* и *KRT14*, среди которых преобладают доминантные миссенс-варианты, влияют на способность кератинов взаимодействовать со своим партнером. Ключевое значение имеет расположение патогенного варианта в функциональных доменах генов *KRT5* или *KRT14* (Arin et al., 2010). Доминантно-нега-

тивные патогенные варианты сгруппированы в начале 1A или конце 2B сегментов спирального стержневого домена *KRT5* и *KRT14* и типичны для тяжелого генерализованного ПБЭ, так как эти домены очень консервативны и считаются критическими для сборки филаментов.

Одними из частых патогенных вариантов считаются варианты р.Glu477Lys – в гене *KRT5* и р.Arg125Cys, р.Arg125His, р.Asn123Ser – в гене *KRT14* (Bolling et al., 2011; Vahidnezhad et al., 2016). При ПБЭ средней тяжести патогенные варианты расположены во второй части сегментов 1A или 2B стержневого домена *KRT5* и *KRT14*. При данном подтипе они не меняют процесс удлинения кератинов во время сборки филаментов, но ослабляют их функцию (Has, Bruckner-Tuderman, 2014). При локализованном подтипе ПБЭ патогенные варианты расположены кластерами как в *KRT5*, так и в *KRT14*, обычно за пределами высоко консервативных граничных мотивов стержневого домена, а также в линкерах L12, кроме того, в гене *KRT5* в домене H1, вызывая структурную нестабильность филаментов (Bardhan et al., 2020). Более четкие корреляции с генотипом обнаружены при подтипе ПБЭ с пятнистой пигментацией, он ассоциирован с патогенными вариантами в домене V1 гена *KRT5*. Так, на вариант р.Pro25Leu приходится 90–95 % мутаций при этом подтипе (Arin et al., 2010).

Тяжелый и среднетяжелый ПБЭ с АР наследованием связаны с редкими патогенными биаллельными вариантами в *KRT14* и *KRT5*, которые обнаружены в кровнородственных семьях (Vahidnezhad et al., 2016). Гомозиготные мутации в гене *KRT5* приводят к тяжелому фенотипу, внекожным проявлениям и ранней смертности (Has et al., 2006).

В последнем пересмотре классификации БЭ охарактеризованы редкие синдромальные подтипы ПБЭ, связанные с мутациями в генах *PLEC*, *KLHL24*, *DST*, *EXPH5* и *CD151* (см. таблицу), рассмотрим их далее.

Белок плектин, кодируемый геном *PLEC*, представляет собой цитоскелетный белок, связывающий сеть промежуточных филаментов с ПД и, таким образом, действует как медиатор механической стабильности кератиноцитов в коже (Natsuga, 2015). Большое количество альтернативно сплайсированных первых экзонов гена плектина образуют множественные изоформы белка и определяют разную экспрессию в тканях, что обеспечивает клиническое разнообразие, формируя четыре редких фенотипа ПБЭ.

Патогенные варианты в гене *PLEC* в основном были обнаружены в экзонах 31 и 32; варианты с потерей функции белка обуславливают развитие более тяжелых фенотипов, таких как ПБЭ с атрезией привратника, а в результате нулевых вариантов гена *PLEC* – к ПБЭ с мышечной дистрофией, где волокна скелетных мышц теряют свою структурную целостность из-за дефектов десминовых филаментов (Natsuga, 2015). Простой БЭ средней тяжести с АР типом наследования вызван специфической гомозиготной нонсенс-мутацией р.Arg16X в первом экзоне, кодирующем изоформу плектина 1a, приводящей к отсутствию только этой специфической изоформы (Gostuńska et al., 2015). В экзоне 31 гена *PLEC* описана доминантная аминокислотная замена р.Arg2110Trp, вызывающая частичную потерю функции белка и фрагментацию ПД

(Kiritsi et al., 2021), что клинически проявляется как ПБЭ средней тяжести.

Белок *KLHL24* принадлежит к семейству высоко консервативных белков с VTB/kelch доменами, патогенные варианты в гене *KLHL24* приводят к нарушению регуляции аутоубиквитинирования, изменяют регуляцию деградации молекул кератина 14 и вызывают его фрагментацию (Dhanao et al., 2013). При подтипе ПБЭ, связанном с мутациями в гене *KLHL24*, во всех описанных случаях наблюдался гетерозиготный вариант в стартовом кодоне, наиболее распространенным был с.1A-G с доминантно-негативным эффектом (Bardhan et al., 2020). У 85 % пациентов при данном подтипе ПБЭ в молодом возрасте развивается дилатационная кардиомиопатия, обусловленная *KLHL24*-опосредованной деградацией десмина – основного белка промежуточных филаментов кардиомиоцитов (Grilletta, 2019).

Дистонин (BPAG1) относится к семейству белков плакинов (Ganani et al., 2021). Ген *DST* кодирует эпителиальную изоформу BPAG1-е, которая является структурным компонентом внутренних бляшек ПД, состоит из спирально-спирального стержневого домена и фланкирующих N- и C-концов. N-конец белка BPAG1-е участвует в его интеграции в ПД и имеет сайты связывания для коллагена типа XVII и интегрин  $\beta 4$ , тогда как C-конец – ключевая точка прикрепления кератиновых промежуточных филаментов (Kumar et al., 2015). Показано, что мутации в *DST* связаны с нарушением адгезии кератиноцитов, повышенной миграцией клеток при сниженной экспрессии  $\beta 4$ -интегринов на клеточной поверхности (Ganani et al., 2021), клинически приводят к мягкому фенотипу.

Экзофилин-5, эффекторный белок RAB27b GTPase, кодируемый геном *EXPH5*, не является структурным компонентом промежуточных филаментов, десмосом или ПД. Хотя его роль до конца не известна, предполагается, что он способствует регуляции внутриклеточного транспорта везикул, включая контроль их образования и движения по актиновой и тубулиновой сетям, а также секреции экзосом (Natsuga et al., 2010). Описаны единичные семьи с гомозиготными вариантами в гене *EXPH5*, приводящими к сдвигу рамки считывания, а также в сочетании с нонсенс-вариантами с легкими клиническими проявлениями заболевания.

В эпидермисе экспрессия трансмембранного белка CD151 локализуется в ПД, связываясь с интегрином  $\alpha \beta 4$  и стабилизируя его взаимодействие с ламинином-332, играет критическую роль в формировании комплекса ПД. Белок CD151 обеспечивает клеточную адгезию и внутриклеточный везикулярный транспорт интегринов. В почках он образует комплексы с интегринными  $\alpha \beta 1$  и  $\alpha \beta 1$  и необходим для правильной сборки базальных мембран клубочков и каналцев (Margadant et al., 2010). Дефект в белке CD151 определяет клинические проявления у лиц с CD151-ассоциированным ПБЭ, включая нефропатию с протеинурией (Karamatic Crew et al., 2004).

**Пограничный БЭ (ПоБЭ)** также представляет собой клинически и генетически гетерогенную группу нарушений хрупкости кожи, включает девять клинических подтипов, является редким типом БЭ (Has et al., 2020a). Подтипы ПоБЭ имеют патогномичные признаки, на-

пример, при тяжелом генерализованном подтипе быстро образуется грануляционная ткань в типичных местах, характерна высокая летальность (Kiritsi et al., 2011). Фенотипическая изменчивость при ПоБЭ крайне широкая – от только дистрофии ногтей до летального исхода на первом году жизни. Патогенные варианты в семи разных генах приводят к развитию ПоБЭ, все подтипы наследуются по АР типу. К наиболее частым подтипам ПоБЭ приводят патогенные варианты в генах *LAMA3*, *LAMB3* и *LAMC2*, кодирующих  $\alpha 3$ -,  $\beta 3$ - и  $\gamma 2$ -цепи ламинина-332, а также в гене *COL17A1*, кодирующем коллаген типа XVII (Uitto et al., 2016). Редкие фенотипы ПоБЭ связаны с дефицитом интегринина  $\alpha\beta 4$ , приводя к развитию ПоБЭ с атрезией привратника и дефицитом  $\alpha 3$  субъединицы интегринина  $\alpha 3\beta 1$ , вызывая ПоБЭ с поражением органов дыхания и почек (Kiritsi et al., 2013).

Белок ламинин-332 – это гетеротример, состоящий из  $\alpha 3$ -,  $\beta 3$ - и  $\gamma 2$ -цепей, которые кодируются генами *LAMA3*, *LAMB3* и *LAMC2* соответственно. Вместе с внеклеточным доменом коллагена типа XVII они создают якорные филаменты. Белок ламинин-332 связывается С-концом, образуемым  $\alpha$ -цепью, с интегрининами  $\alpha 3\beta 1$  в участках фокальной адгезии и интегрининами  $\alpha\beta 4$  в ПД, соединяя поверхность базальных кератиноцитов с дермо-эпидермальной БМ (Dogic et al., 1998). В дерме N-концы цепей ламинина-332 связываются с коллагеном типа VII так, что якорные филаменты и якорные фибриллы соединяются напрямую (Aumailley et al., 2003). Потеря экспрессии ламинина-332 вызывает крайнюю хрупкость кожи и образование избыточной грануляционной ткани при генерализованном тяжелом ПоБЭ. При ламинин-332-дефицитных подтипах ПоБЭ в 70 % случаев изменен ген *LAMB3*. Примерно по 9 % больных ПоБЭ имеют мутации в генах *LAMA3* и в *LAMC2* соответственно (Varki et al., 2006; Uitto et al., 2016). Наиболее частый патогенный вариант – это p.R635X как «горячая» мутационная точка, на долю которой приходится 45–63 % всех патогенных аллелей гена *LAMB3* при генерализованном тяжелом ПоБЭ, в результате отсутствует один из трех белков, которые собираются в ламинин-332.

К развитию более легких проявлений БЭ приводят миссенс-мутации, мутации сайта сплайсинга и делеции с сохранением рамки считывания, изменяя ключевые положения белковых субъединиц и влияя на способность ламинина  $\alpha 3$ ,  $\beta 3$  и  $\gamma 2$  собираться в тримерную молекулу, ее вторичную структуру и ее способность формировать внутриклеточные якорные фибриллы (Kiritsi et al., 2011).

Особым фенотипом, ларинго-онихо-кожным синдромом (ЛОК-синдром), проявляются патогенные варианты, образующие стоп-кодон в экзоне 39, специфичном для  $\alpha 3$  субъединицы гена *LAMA3*, где к настоящему времени описано три причинных варианта: p.V51fs, p.Gln157Ter и p.Trp16Ter (Wang et al., 2022). Недавно С. Prodingер с коллегами (2021) сообщили о трех новых мутациях в гене *LAMA3* за пределами экзона 39.

Белок коллаген типа XVII – гомотример, состоящий из трех идентичных субъединиц, является трансмембранным белком и представляет собой основной структурный компонент ПД, имеет как внутри-, так и внеклеточный домены. Коллаген типа XVII действует как рецептор кле-

точной поверхности для белков внеклеточного матрикса (van den Bergh, Giudice, 2003). Внеклеточный домен коллагена типа XVII связан с ламинином-332, в связи с этим он принимает участие в создании якорных филаментов, может контролировать подвижность клеток, определяет пространственную ориентацию ламинина-332 и расположение в коллаген-IV-содержащей плотной пластинке БМ (Tong, Xu, 2004).

Этот белок также регулирует дифференцировку амелобластов – эпителиальных клеток, принимающих участие в образовании зубной эмали (Asaka et al., 2009). Дефекты зубной эмали, от точечных до генерализованной гипоплазии, встречаются при всех подтипах ПоБЭ, возникающих из-за нарушения адгезии одонтогенного эпителия, из которого происходят амелобласты (Wright et al., 2015).

Коллаген типа XVII играет центральную роль в регуляции пролиферации межфолликулярного эпидермиса, участвуя в поддержании стволовых клеток волосяного фолликула, где управляет программой их старения, что может объяснить необратимое выпадение волос у людей с дефицитом коллагена типа XVII (Matsumura et al., 2016).

Патогенные варианты в гене *COL17A1* обычно приводят к ПоБЭ средней тяжести (Pasmoosj et al., 2004), хотя было описано несколько случаев со смертельным исходом с наличием патогенных вариантов *COL17A1* (Murrell et al., 2007). По данным D. Kiritsi с коллегами (2011), 69 % вариантов гена *COL17A1* были нонсенс-вариантами, инсерциями или делециями, 19 % – миссенс-вариантами и 12 % – вариантами сайта сплайсинга. Патогенные варианты, приводящие к пропуску экзона в гене *COL17A1*, оказывают смягчающее влияние на фенотип, позволяя продуцировать достаточно функциональный белок (Condrat et al., 2019).

В некоторых случаях нонсенс-мутации могут вызывать незначительно выраженные проявления генерализованного ПоБЭ средней тяжести из-за механизмов альтернативного сплайсинга. Показано, что у больных с гомозиготной нонсенс-мутацией p.R795X в экзоне 33 в результате альтернативного сплайсинга образуется мРНК *COL17A1*, что позволяет продуцировать незначительное количество коллагена типа XVII.

Интегрины – это гетеродимерные трансмембранные рецепторы, состоящие из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, которые формируют функциональный рецептор (Masunaga et al., 2017). В эпидермисе наиболее распространены интегринины  $\alpha 3\beta 1$ ,  $\alpha\beta 4$  и  $\alpha 2\beta 1$ . Интегрин  $\alpha\beta 4$  связывается с ламинином-332 и кератиновыми филаментами внутри клетки, что позволяет координировать клеточный ответ, регулировать адгезию, миграцию и пролиферацию кератиноцитов. Интегрин  $\alpha\beta 4$  также участвует в формировании целостности и стабильности ПД и взаимодействует с коллагеном типа XVII, плектином и дистонином (Has, Nyström, 2015). Группа  $\beta 1$ -интегринов связана в основном с базальной поверхностью кератиноцитов и участвует в формировании фокальных контактов. Интегрин  $\alpha 3\beta 1$  обнаруживается как на базальной, так и на латеральной поверхности базальных кератиноцитов, где он вовлечен в межклеточные контакты.

Ген *ITGA6* кодирует субъединицу  $\alpha 6$ , ген *ITGB4* – субъединицу  $\beta 4$  интегрина  $\alpha 6\beta 4$ . Патогенные варианты в этих генах, приводящие к преждевременной терминации трансляции, формируют тяжелый фенотип, часто с летальным исходом в неонатальном периоде. Большинство мутаций находится в гене *ITGB4*, описаны варианты сайта сплайсинга, малые делеции и вставки, аминокислотные замены, формирующие редкий подтип – ПоБЭ с атрезией привратника (Masunaga et al., 2017). Исследования корреляций генотипа и фенотипа указывают на то, что варианты, расположенные во внеклеточном домене *ITGB4*, обычно связаны с более тяжелым фенотипом по сравнению с находящимися в цитоплазматическом хвосте (Mariath et al., 2021). В гене *ITGA6* описаны единичные варианты с потерей функции у пациентов из кровнородственных семей, клинически проявляющиеся ранней манифестацией и часто с летальным исходом (Schumann et al., 2013; Masunaga et al., 2017).

Ген *ITGA3* кодирует субъединицу  $\alpha 3$  интегрина, которая связана с субъединицей  $\beta 1$  и образует интегрин  $\alpha 3\beta 1$ , участвующий во взаимодействиях с белками внеклеточного матрикса, включая ламинины. Субъединица интегрин  $\alpha 3$  экспрессируется в базальных кератиноцитах, подоцитах, эпителиальных клетках канальцев, альвеолярных эпителиальных клетках и многих других тканях (Bardhan et al., 2020).

Описаны несколько случаев ПоБЭ с интерстициальным заболеванием легких и почечными аномалиями, связанными с патогенными вариантами в гене *ITGA3*, экспрессия которого в разных тканях объясняет полиорганный поражение, наблюдаемое у пациентов. Кроме того, отношения между субъединицей интегрин  $\alpha 3$  и клеточной мембраной являются сложными, включая посттрансляционные модификации, расщепление, гетеродимеризацию с субъединицей интегрин  $\beta 1$  и ассоциацию с CD151. Аминокислотные замены могут мешать этим событиям и действовать как нулевые мутации, приводя к тяжелому течению заболевания (Has et al., 2012). Варианты, обеспечивающие экспрессию остаточного, укороченного или дисфункционального белка, могут привести к более мягкому фенотипу и повышению выживаемости (Liu et al., 2021).

**Дистрофический тип БЭ** подразделяют на две основные группы: доминантный ДБЭ (ДДБЭ) и рецессивный ДБЭ (РДБЭ). Клиническое разнообразие включает 11 подтипов, при всех подтипах имеются кожные и внекожные проявления различной степени тяжести. Как правило, РДБЭ протекает тяжелее, чем ДДБЭ, спектр варьирует от тяжелых кожных симптомов с рубцеванием и фиброзом, вторичными осложнениями, внекожными проявлениями и высоким риском развития плоскоклеточного рака до легкой хрупкости кожи на конечностях или только дистрофии ногтей. Однако между АД и AP подтипами существует значительное фенотипическое совпадение, что часто клинически затрудняет установление типа наследования ДБЭ у пациента, особенно если пробанд – единственный больной в семье.

Дистрофический тип БЭ развивается вследствие мутаций только в одном гене, *COL7A1*, который кодирует коллаген типа VII – основной белок якорных фибрилл,

обеспечивающих прикрепление БМ к подлежащей дерме. Патогенные варианты в гене *COL7A1* обуславливают нарушение выработки и молекулярной структуры коллагена, вызывая расщепление верхних слоев дермы и разрушение якорных фибрилл. Природа и местонахождение патогенных вариантов – важные детерминанты фенотипа (Hovnanian et al., 1997), который определяется экспрессией и остаточной функцией коллагена VII (Mariath et al., 2020).

Коллаген типа VII – нефибриллярный коллаген, синтезируется как эпидермальными кератиноцитами, так и дермальными фибробластами и локализуется в зоне БМ ниже слоев эпителия, представляя собой гомотример, состоящий из трех идентичных  $\alpha 1$ -полипептидных цепей (Uitto et al., 1992). Каждая полипептидная  $\alpha 1$ -цепь содержит центральный тройной спиральный коллагеновый домен и концевые неколлагеновые домены NC-1 и NC-2 (Chung, Uitto, 2010). Тройной спиральный домен состоит из повторяющейся последовательности Gly-X-Y, которая прерывается неколлагеновыми регионами, самый большой из них состоит из 39 аминокислотных остатков и известен как «шарнирная» область.

Домен NC-1 опосредует прикрепление якорных фибрилл к базальной мембране и островкам коллагена IV в дерме (Bruckner-Tuderman et al., 2013). Домен NC-2 содержит консервативные цистеины, участвующие в образовании дисульфидных связей, которые обеспечивают взаимодействие между гомотримерами коллагена типа VII. Кроме того, образованные якорными фибриллами петли в сосочковом слое дермы захватывают и механически удерживают волокна интерстициального коллагена, представляющего главным образом коллагенами типов I, III и V.

Коллаген типа VII способствует миграции кератиноцитов, что является одним из этапов заживления ран, обеспечивающим их реэпителизацию (Woodley et al., 2008). Показано, что при ДБЭ уменьшены размеры или количество якорных фибрилл либо они отсутствуют (Uitto, Christiano, 1992), что определяет основной механизм и тяжесть развития клинических проявлений. Нарушение функции коллагена типа VII приводит к глубоким дефектам кожи, рубцеванию слизистых оболочек, образованию милиумов и фиброзу.

Известны сотни мутаций гена *COL7A1*, ассоциированных с ДБЭ (Sawamura et al., 2005; Has et al., 2020a). Так, большинство случаев ДДБЭ – результат доминантно-негативных мутаций. Около 75 % пациентов с ДДБЭ имеют варианты замены глицина в тройном спиральном домене Gly-X-Y, особенно в экзонах 73, 74 и 75 (Varki et al., 2007). В этой «горячей» точке замены остатков глицина могут приводить к более выраженной дестабилизации белка, чем замена глициновых остатков внутри длинного непрерывного коллагенового сегмента, а варианты, находящиеся рядом с «шарнирным» регионом, вызывают нарушение сворачивания молекул белка и их накопление внутри клеток (Chen et al., 2001). Предполагается, что экзон 73 может кодировать аминокислотные остатки, важные для способности коллагена типа VII обеспечивать подвижность кератиноцитов (Woodley et al., 2008).

Глициновые и другие аминокислотные замены и варианты нарушения сплайсинга за пределами Gly-X-Y об-

ласти, также обнаруживаются при ДДБЭ, а внутрисемейная фенотипическая изменчивость позволяет считать, что другие факторы могут влиять на устойчивость клеток к трению (Koss-Harnes et al., 2002).

Тяжелый генерализованный РДБЭ обычно возникает из-за отсутствия продукта гена *COL7A1* в результате нулевых генетических вариантов на обоих аллелях, около 30 % которых являются нонсенс-вариантами с образованием стоп-кодона или вариантов сплайсинга, приводящих к крупным делециям, определяя тяжесть заболевания (van den Akker et al., 2011). Многие пациенты с РДБЭ средней тяжести – компаунд-гетерозиготы по преждевременному стоп-кодону и замещению глицина в коллагеновом домене, другому миссенс-варианту или вариантам, нарушающим сплайсинг, приводят к дестабилизации тройной спирали или к конформационным изменениям белка, что отражается на его функциональности (Pânzaru et al., 2022).

Такое разнообразие комбинаций генетических вариантов объясняет широкий спектр клинических проявлений. Так, например, варианты p.Gly2049Glu и p.Arg2063Trp, примыкающие к «шарнирному» региону, снижают способность поддерживать адгезию фибробластов и приводят к значительно сниженной способности поддерживать миграцию кератиноцитов, что замедляет заживление эрозий у больных РДБЭ (Varki et al., 2007). Более легкие формы РДБЭ часто обусловлены комбинацией вариантов нарушения сплайсинга и миссенс-вариантов. Замены глицина также могут встречаться при РДБЭ.

**Синдром Киндлера (СК)** – редкий тип БЭ, характеризуется хрупкостью кожи и образованием акральных пузырей с рождения, развитием атрофии кожи, фоточувствительностью, пойкилодермией, диффузным ладонно-подошвенным гиперкератозом и псевдосиндактилиями (Lai-Cheong, McGrath, 2022). Морфологически СК отличается от других типов БЭ тем, что образование пузырей вариативно и может происходить на разных уровнях дермо-эпидермального соединения. Синдром Киндлера развивается в результате патогенных вариантов в гене *FERMT1*. Заболевание наследуется по АР типу.

Ген *FERMT1* кодирует белок киндлин-1, являющийся мультидоменным белком фокальной адгезии. Киндлин-1 участвует в соединении между актиновым цитоскелетом и внеклеточным матриксом посредством фокальной адгезии, а также в интегрин-ассоциированных сигнальных путях (Has et al., 2011). Отсутствие киндлина-1 приводит к дезорганизации кератиноцитов в результате некорректной интегрин-опосредованной клеточной адгезии и миграции (Rognoni et al., 2016). В гене *FERMT1* зарегистрировано более 90 патогенных вариантов с потерей функции, включая: миссенс-, нонсенс-варианты и варианты сплайсинга; инсерции и Alu-опосредованные генные перестройки, которые приводят к отсутствию белка киндлина-1 или продукции нефункционального белка (Lai-Cheong, McGrath, 2022). Факторы окружающей среды играют важную роль в фенотипическом разнообразии СК и обуславливают тяжесть течения заболевания. X. Zhang с коллегами (2017) предположили, что гомолог 1 семейства фермитина важен для подавления вызванного ультрафиолетовым излучением воспаления и репарации ДНК.

## Заключение

Мультисистемность проявлений БЭ и вовлечение в патогенез значительного количества белков, обеспечивающих механическую устойчивость кожи, обусловлены его генетической гетерогенностью. Патогенные варианты в генах, кодирующих белки крепящих комплексов эпидермиса и дермы, а также сигнальных белков, определяющих целостность кожи, приводят к их структурным и функциональным дефектам. Буллезный эпидермолиз характеризуется выраженным клиническим разнообразием и одновременно схожими проявлениями при разных генотипах. Изучение и накопление данных о естественном течении заболевания, корреляциях генотип-фенотип вносят вклад в понимание патогенеза БЭ и определяют развитие методов симптоматической и этиопатогенетической, в частности генной, терапии.

## Список литературы / References

- Arin M.J., Grimberg G., Schumann H., de Almeida H. Jr., Chang Y.-R., Tadini G., Kohlhasse J., Krieg T., Bruckner-Tuderman L., Has C. Identification of novel and known *KRT5* and *KRT14* mutations in 53 patients with epidermolysis bullosa simplex: correlation between genotype and phenotype. *Br. J. Dermatol.* 2010;162(6):1365-1369. DOI 10.1111/j.1365-2133.2010.09657.x.
- Asaka T., Akiyama M., Domon T., Nishie W., Natsuga K., Fujita Y., Abe R., Kitagawa Y., Shimizu H. Type XVII collagen is a key player in tooth enamel formation. *Am. J. Pathol.* 2009;174(1):91-100. DOI 10.2353/AJPATH.2009.080573.
- Aumailley M., el Khal A., Knöss N., Tunggal L. Laminin 5 processing and its integration into the ECM. *Matrix Biol.* 2003;22(1):49-54. DOI 10.1016/S0945-053X(03)00013-1.
- Bardhan A., Bruckner-Tuderman L., Chapple I.L.C., Fine J.-D., Harper N., Has C., Magin T.M., Marinkovich M.P., Marshall J.F., McGrath J.A., Mellerio J.E., Polson R., Heagerty A.H. Epidermolysis bullosa. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020;6(1):78. DOI 10.1038/s41572-020-0210-0.
- Bolling M.C., Lemmink H.H., Jansen G.H.L., Jonkman M.F. Mutations in *KRT5* and *KRT14* cause epidermolysis bullosa simplex in 75 % of the patients. *Br. J. Dermatol.* 2011;164(3):637-644. DOI 10.1111/j.1365-2133.2010.10146.x.
- Bruckner-Tuderman L., McGrath J.A., Robinson E.C., Uitto J. Progress in Epidermolysis bullosa research: summary of DEBRA International Research Conference 2012. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(9):2121-2126. DOI 10.1038/jid.2013.127.
- Bunick C.G., Milstone L.M. The X-ray crystal structure of the keratin 1-keratin 10 helix 2B heterodimer reveals molecular surface properties and biochemical insights into human skin disease. *J. Invest. Dermatol.* 2017;137(1):142-150. DOI 10.1016/j.jid.2016.08.018.
- Chen M., Keene D.R., Costa F.K., Tahk S.H., Woodley D.T. The carboxyl terminus of type VII collagen mediates antiparallel dimer formation and constitutes a new antigenic epitope for epidermolysis bullosa acquisita autoantibodies. *J. Biol. Chem.* 2001;276(24):21649-21655. DOI 10.1074/JBC.M100180200.
- Chung H.J., Uitto J. Type VII collagen: the anchoring fibril protein at fault in dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol. Clin.* 2010;28(1):93-105. DOI 10.1016/J.DET.2009.10.011.
- Condrat I., He Y., Cosgarea R., Has C. Junctional epidermolysis bullosa: allelic heterogeneity and mutation stratification for precision medicine. *Front. Med. (Lausanne).* 2019;5:363. DOI 10.3389/fmed.2018.00363.
- Dhanoa B.S., Cogliati T., Satish A.G., Bruford E.A., Friedman J.S. Update on the Kelch-like (KLHL) gene family. *Hum. Genomics.* 2013;7(1):13. DOI 10.1186/1479-7364-7-13.
- Dogic D., Rousselle P., Aumailley M. Cell adhesion to laminin 1 or 5 induces isoform-specific clustering of integrins and other focal



- adhesion components. *J. Cell Sci.* 1998;111(Pt. 6):793-802. DOI 10.1242/JCS.111.6.793.
- Fine J.-D. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010; 5:12. DOI 10.1186/1750-1172-5-12.
- Ganani D., Malovitski K., Sarig O., Gat A., Sprecher E., Samuelov L. Epidermolysis bullosa simplex due to bi-allelic *DST* mutations: Case series and review of the literature. *Pediatr. Dermatol.* 2021;38(2): 436-441. DOI 10.1111/pde.14477.
- Gostyńska K.B., Nijenhuis M., Lemmink H., Pas H.H., Pasmooij A.M.G., Lang K.K., Castañón M.J., Wiche G., Jonkman M.F. Mutation in exon 1a of *PLEC*, leading to disruption of plectin isoform 1a, causes autosomal-recessive skin-only epidermolysis bullosa simplex. *Hum. Mol. Genet.* 2015;24(11):3155-3162. DOI 10.1093/hmg/ddv066.
- Grilletta E.A. Cardiac transplant for epidermolysis bullosa simplex with KLHL24 mutation-associated cardiomyopathy. *JAAD Case Rep.* 2019;5(10):912-914. DOI 10.1016/j.jcdr.2019.08.009.
- Has C., Bauer J.W., Bodemer C., Bolling M.C., Bruckner-Tuderman L., Diem A., Fine J.-D., Heagerty A., Hovnanian A., Marinkovich M.P., Martinez A.E., McGrath J.A., Moss C., Murrell D.F., Palissou F., Schwieger-Briel A., Sprecher E., Tamai K., Uitto J., Woodley D.T., Zambruno G., Mellerio J.E. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br. J. Dermatol.* 2020a;183(4):614-627. DOI 10.1111/bjd.18921.
- Has C., Bruckner-Tuderman L. The genetics of skin fragility. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2014;15(1):245-268. DOI 10.1146/annurev-genom-090413-025540.
- Has C., Castiglia D., del Rio M., Garcia Diez M., Piccinni E., Kiritsi D., Kohlhase J., Itin P., Martin L., Fischer J., Zambruno G., Bruckner-Tuderman L. Kindler syndrome: Extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum. Mutat.* 2011;32(11):1204-1212. DOI 10.1002/HUMU.21576.
- Has C., Chang Y.-R., Volz A., Hoeping D., Kohlhase J., Bruckner-Tuderman L. Novel keratin 14 mutations in patients with severe recessive epidermolysis bullosa simplex. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126(8):1912-1914. DOI 10.1038/sj.jid.5700312.
- Has C., Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp. Dermatol.* 2019;28(10):1146-1152. DOI 10.1111/exd.13668.
- Has C., Nyström A. Epidermal basement membrane in health and disease. *Curr. Top. Membr.* 2015;76:117-170. DOI 10.1016/bs.ctm.2015.05.003.
- Has C., South A., Uitto J. Molecular therapeutics in development for epidermolysis bullosa: Update 2020. *Mol. Diagn. Ther.* 2020b; 24(3):299-309. DOI 10.1007/s40291-020-00466-7.
- Has C., Sparta G., Kiritsi D., Weibel L., Moeller A., Vega-Warner V., Waters A., He Y., Ankster Y., Esser P., Straub B.K., Hausser I., Bockenhauer D., Dekel B., Hildebrandt F., Bruckner-Tuderman L., Laube G.F. Integrin  $\alpha 3$  mutations with, lung, and skin disease. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(16):1508-1514. DOI 10.1056/NEJM0A1110813.
- Hovnanian A., Rochat A., Bodemer C., Petit E., Rivers C.A., Prost C., Fraitag S., Christiano A.M., Uitto J., Lathrop M., Barrandon Y., de Prost Y. Characterization of 18 new mutations in COL7A1 in recessive dystrophic epidermolysis bullosa provides evidence for distinct molecular mechanisms underlying defective anchoring fibril formation. *Am. J. Hum. Genet.* 1997;61(3):599-610. DOI 10.1086/515495.
- Karamatic Crew V., Burton N., Kagan A., Green C.A., Levene C., Flinter F., Brady R.L., Daniels G., Anstee D.J. CD151, the first member of the tetraspanin (TM4) superfamily detected on erythrocytes, is essential for the correct assembly of human basement membranes in kidney and skin. *Blood.* 2004;104(8):2217-2223. DOI 10.1182/blood-2004-04-1512.
- Kiritsi D., Has C., Bruckner-Tuderman L. Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Cell Adh. Migr.* 2013;7(1):135-141. DOI 10.4161/CAM.22418.
- Kiritsi D., Kern J.S., Schumann H., Kohlhase J., Has C., Bruckner-Tuderman L. Molecular mechanisms of phenotypic variability in junctional epidermolysis bullosa. *J. Med. Genet.* 2011;48(7):450-457. DOI 10.1136/JMG.2010.086751.
- Kiritsi D., Tsakiris L., Schauer F. Plectin in skin fragility disorders. *Cells.* 2021;10(10):2738. DOI 10.3390/cells10102738.
- Koss-Harnes D., Høyheim B., Anton-Lamprecht I., Gjesti A., Jørgensen R.S., Jahnsen F.L., Olaisen B., Wiche G., Gedde-Dahl T. A site-specific plectin mutation causes dominant epidermolysis bullosa simplex Ogná: two identical *de novo* mutations. *J. Invest. Dermatol.* 2002;118(1):87-93. DOI 10.1046/j.0022-202x.2001.01591.x.
- Kumar V., Bouameur J.E., Bär J., Rice R.H., Hornig-Do H.T., Roop D.R., Schwarz N., Brodessaer S., Thiering S., Leube R.E., Wiesner R.J., Brazel C.B., Heller S., Binder H., Löffler-Wirth H., Seibel P., Margin T.M. A keratin scaffold regulates epidermal barrier formation, mitochondrial lipid composition, and activity. *J. Cell Biol.* 2015; 211(5):1057-1075. DOI 10.1083/JCB.201404147.
- Lai-Cheong J.E., McGrath J.A. Kindler syndrome. In: Murrell D. (Ed.). *Blistering Diseases: Clinical Features, Pathogenesis, Treatment.* Berlin; Heidelberg: Springer, 2022;433-439. DOI 10.1007/978-3-662-45698-9\_43.
- Liu Y., Yue Z., Wang H., Li M., Wu X., Lin H., Han W., Lan S., Sun L. A novel *ITGA3* homozygous splice mutation in an ILNEB syndrome child with slow progression. *Clin. Chim. Acta.* 2021;523:430-436. DOI 10.1016/J.CCA.2021.10.027.
- Margadant C., Charafeddine R.A., Sonnenberg A. Unique and redundant functions of integrins in the epidermis. *FASEB J.* 2010;24(11): 4133-4152. DOI 10.1096/fj.09-151449.
- Mariath L.M., Santin J.T., Frantz J.A., Doriqi M.J.R., Schuler-Faccini L., Kiszewski A.E. Genotype-phenotype correlations on epidermolysis bullosa with congenital absence of skin: A comprehensive review. *Clin. Genet.* 2021;99(1):29-41. DOI 10.1111/cge.13792.
- Mariath L.M., Santin J.T., Schuler-Faccini L., Kiszewski A.E. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An. Bras. Dermatol.* 2020;95(5):551-569. DOI 10.1016/j.abd.2020.05.001.
- Masunaga T., Ogawa J., Akiyama M., Nishikawa T., Shimizu H., Ishiko A. Compound heterozygosity for novel splice site mutations of *ITGA6* in lethal junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J. Dermatol.* 2017;44(2):160-166. DOI 10.1111/1346-8138.13575.
- Matsumura H., Mohri Y., Thanh Binh N., Morinaga H., Fukuda M., Ito M., Kurata S., Hoeijmakers J., Nishimura E.K. Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis. *Science.* 2016;351(6273):aad4395. DOI 10.1126/science.aad4395.
- Murrell D.F., Pasmooij A.M.G., Pas H.H., Marr P., Klingberg S., Pfindner E., Uitto J., Sadowski S., Collins F., Widmer R., Jonkman M.F. Retrospective diagnosis of fatal BP180-deficient non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa suggested by immunofluorescence (IF) antigen-mapping of parental carriers bearing enamel defects. *J. Invest. Dermatol.* 2007;127(7):1772-1775. DOI 10.1038/SJ.JID.5700766.
- Natsuga K. Plectin-related skin diseases. *J. Dermatol. Sci.* 2015;77(3): 139-145. DOI 10.1016/j.jdermsci.2014.11.005.
- Natsuga K., Nishie W., Shinkuma S., Arita K., Nakamura H., Ohyama M., Osaka H., Kambara T., Hirako Y., Shimizu H. Plectin deficiency leads to both muscular dystrophy and pyloric atresia in epidermolysis bullosa simplex. *Hum. Mutat.* 2010;31(10):E1687-E1698. DOI 10.1002/humu.21330.
- Pânzaru M.C., Caba L., Florea L., Braha E.E., Gorduza E.V. Epidermolysis bullosa – a different genetic approach in correlation with genetic heterogeneity. *Diagnostics.* 2022;12(6):1325. DOI 10.3390/diagnostics12061325.
- Pasmooij A.M.G., van der Steege G., Pas H.H., Sillevs Smitt J.H., Nijenhuis A.M., Zuiderveen J., Jonkman M.F. Features of epidermolysis bullosa simplex due to mutations in the ectodomain of type XVII collagen. *Br. J. Dermatol.* 2004;151(3):669-674. DOI 10.1111/J.1365-2133.2004.06041.X.
- Prodinger C., Chottianchaiwat S., Mellerio J.E., McGrath J.A., Ozoe-mená L., Liu L., Moore W., Laimer M., Petrof G., Martínez A.E.

- The natural history of laryngo-onycho-cutaneous syndrome: A case series of six pediatric patients and literature review. *Pediatr. Dermatol.* 2021;38(5):1094-1101. DOI 10.1111/PDE.14790.
- Rognoni E., Ruppert R., Fässler R. The kindlin family: functions, signaling properties and implications for human disease. *J. Cell Sci.* 2016;129(1):17-27. DOI 10.1242/JCS.161190.
- Sathishkumar D., Orrin E., Terron-Kwiatkowski A., Browne F., Martinez A.E., Mellerio J.E., Ogboli M., Hoey S., Ozoemena L., Liu L., Baty D., McGrath J.A., Moss C. The p.Glu477Lys mutation in keratin 5 is strongly associated with mortality in generalized severe epidermolysis bullosa simplex. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136(3):719-721. DOI 10.1016/j.jid.2015.11.024.
- Sawamura D., Goto M., Yasukawa K., Sato-Matsumura K., Nakamura H., Ito K., Nakamura H., Tomita Y., Shimizu H. Genetic studies of 20 Japanese families of dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Hum. Genet.* 2005;50(10):543-546. DOI 10.1007/S10038-005-0290-4.
- Schumann H., Kiritsi D., Pigors M., Hausser I., Kohlhase J., Peters J., Ott H., Hyla-Klekot L., Gacka E., Sieron A.L., Valari M., Bruckner-Tuderman L., Has C. Phenotypic spectrum of epidermolysis bullosa associated with  $\alpha\beta 4$  integrin mutations. *Br. J. Dermatol.* 2013;169(1):115-124. DOI 10.1111/bjd.12317.
- Tong G., Xu R. The role of collagen XVII in regulating keratinocyte migration. *Lab. Invest.* 2004;84(10):1225-1226. DOI 10.1038/labinvest.3700168.
- Uitto J., Bruckner-Tuderman L., Christiano A.M., McGrath J.A., Has C., South A.P., Kopelan B., Robinson E.C. Progress toward treatment and cure of epidermolysis bullosa: Summary of the DEBRA international research symposium EB2015. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136(2):352-358. DOI 10.1016/j.jid.2015.10.050.
- Uitto J., Christiano A.M. Molecular genetics of the cutaneous basement membrane zone. Perspectives on epidermolysis bullosa and other blistering skin diseases. *J. Clin. Invest.* 1992;90(3):687-692. DOI 10.1172/JCI115938.
- Uitto J., Chung-Honet L.C., Christiano A.M. Molecular biology and pathology of type VII collagen. *Exp. Dermatol.* 1992;1(1):2-11. DOI 10.1111/J.1600-0625.1992.TB00065.X.
- Uitto J., Has C., Vahidnezhad H., Youssefian L., Bruckner-Tuderman L. Molecular pathology of the basement membrane zone in heritable blistering diseases: The paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol.* 2017;57-58:76-85. DOI 10.1016/j.matbio.2016.07.009.
- Vahidnezhad H., Youssefian L., Saeidian A.H., Mozafari N., Barzegar M., Sotoudeh S., Daneshpazhooh M., Isaian A., Zeinali S., Uitto J. *KRT5* and *KRT14* mutations in epidermolysis bullosa simplex with phenotypic heterogeneity, and evidence of semidominant inheritance in a multiplex family. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136(9):1897-1901. DOI 10.1016/j.jid.2016.05.106.
- Vahidnezhad H., Youssefian L., Saeidian A.H., Uitto J. Phenotypic spectrum of epidermolysis bullosa: The paradigm of syndromic versus non-syndromic skin fragility disorders. *J. Invest. Dermatol.* 2019;139(3):522-527. DOI 10.1016/j.jid.2018.10.017.
- van den Akker P.C., Jonkman M.F., Rengaw T., Bruckner-Tuderman L., Has C., Bauer J.W., Klaussegger A., Zambruno G., Castiglia D., Mellerio J.E., McGrath J.A., van Essen A.J., Hofstra R.M.W., Swertz M.A. The international dystrophic epidermolysis bullosa patient registry: an online database of dystrophic epidermolysis bullosa patients and their *COL7A1* mutations. *Hum. Mutat.* 2011;32(10):1100-1107. DOI 10.1002/humu.21551.
- van den Bergh F., Giudice G.J. BP180 (type XVII collagen) and its role in cutaneous biology and disease. *Adv. Dermatol.* 2003;19:37-71.
- Varki R., Sadowski S., Pfendner E., Uitto J. Epidermolysis bullosa. I. Molecular genetics of the junctional and hemidesmosomal variants. *J. Med. Genet.* 2006;43(8):641-652. DOI 10.1136/JMG.2005.039685.
- Varki R., Sadowski S., Uitto J., Pfendner E. Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes. *J. Med. Genet.* 2007;44(3):181-192. DOI 10.1136/JMG.2006.045302.
- Wang R., Sun L., Habulieti X., Liu J., Guo K., Yang X., Ma D., Zhang X. Novel variants in *LAMA3* and *COL7A1* and recurrent variant in *KRT5* underlying epidermolysis bullosa in five Chinese families. *Front. Med.* 2022;16(5):808-814. DOI 10.1007/S11684-021-0878-X.
- Wertheim-Tysarowska K., Oldak M., Giza A., Kutkowska-Kazmierczak A., Sota J., Przybylska D., Woźniak K., Śniegórska D., Niepokój K., Sobczyńska-Tomaszewska A., Rygiel A.M., Płoski R., Bal J., Kowalewski C. Novel sporadic and recurrent mutations in *KRT5* and *KRT14* genes in Polish epidermolysis bullosa simplex patients: further insights into epidemiology and genotype-phenotype correlation. *J. Appl. Genet.* 2016;57(2):175-181. DOI 10.1007/s13353-015-0310-9.
- Woodley D.T., Hou Y., Martin S., Li W., Chen M. Characterization of molecular mechanisms underlying mutations in dystrophic epidermolysis bullosa using site-directed mutagenesis. *J. Biol. Chem.* 2008;283(26):17838-17845. DOI 10.1074/JBC.M709452200.
- Wright J.T., Carrion I.A., Morris C. The molecular basis of hereditary enamel defects in humans. *J. Dent. Res.* 2015;94(1):52-61. DOI 10.1177/0022034514556708.
- Zhang X., Luo S., Wu J., Zhang L., Wang W.-hui, Degan S., Erdmann D., Hall R., Zhang J.Y. *KIND1* loss sensitizes keratinocytes to UV-induced inflammatory response and DNA damage. *J. Invest. Dermatol.* 2017;137(2):475-483. DOI 10.1016/J.JID.2016.09.023.

#### ORCID ID

Yu.Yu. Kotalevskaya orcid.org/0000-0001-8405-8223  
V.A. Stepanov orcid.org/0000-0002-5166-331X

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2027 гг., соглашение № 075-15-2021-1061, РФ 193021X0029).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 17.10.2022. После доработки 10.12.2022. Принята к публикации 20.12.2022.