

STRESZCZENIE

Genetycznie uwarunkowane choroby skóry, genodermatozy, stanowią grupę rzadko występujących chorób o wysoce zróżnicowanym przebiegu klinicznym, rokowaniu i złożonej patologii molekularnej. Pęcherzowe oddzielanie się naskórka (EB) i zaburzenia rogowacenia o dziedziczeniu Mendlowskim (MeDOC) to genodermatozy, w których dochodzi do zaburzeń funkcjonowania naskórka. Zidentyfikowano już kilkadziesiąt genów przyczynowo związanych z występowaniem objawów klinicznych, a więc, w ogólnym ujęciu, tendencji do tworzenia pęcherzy i nadmiernej podatności skóry na urazy w przypadku EB oraz nieprawidłowego rogowacenia w MeDOC. Objawy kliniczne tych chorób mogą być jednak bardzo zróżnicowane, a zależności genotypowo-fenotypowe określone zostały tylko częściowo. Diagnostyka molekularna, której celem jest identyfikacja mutacji u poszczególnych pacjentów umożliwia weryfikację rozpoznania klinicznego, określenie ryzyka powtórzenia się choroby w rodzinie, a stopniowo także podstawę do opracowania nowych terapii. Jednakże, nawet nowoczesne technologie analizy molekularnej pozwalają na wykrycie mutacji tylko u 80% chorych. Określenie patologii molekularnej w przypadku pozostałych pacjentów oraz opracowanie skutecznych terapii wymaga dalszych, interdyscyplinarnych badań naukowych.

WPROWADZENIE

Genodermatozy, genetycznie uwarunkowane zaburzenia struktury i funkcji skóry, stanowią dużą i wysoce heterogenną, zarówno pod względem klinicznym jak i molekularnym, grupę chorób. Wspólnym ich mianownikiem jest występowanie nieprawidłowości w obrębie skóry i jej przydatków (paznokcie, włosy, gruczoły potowe i łojowe), najczęściej jednak towarzyszą im objawy ze strony innych narządów i układów. Co więcej, manifestacje skórne nie zawsze stanowią podstawowy problem kliniczny - do genodermatoz zalicza się bowiem szereg zespołów metabolicznych, chorób związanych z ryzykiem nowotworzenia, czy niedoborów odporności (Tab. 1) [1].

Aktualnie wyróżnia się około 400 genodermatoz, które są wynikiem mutacji w ponad 1000 różnych genach [2,3]. Najczęściej są to choroby monogenowe, dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, recesywny lub sprzężony z chromosomem X [4]. Zdecydowana większość z nich to choroby rzadkie, niektóre opisane zostały zaledwie u kilku chorych na świecie. Osoby cierpiące na genodermatozy napotykają zatem szereg problemów, m.in. trudności w uzyskaniu diagnozy i dostępie do prawidłowej (najczęściej wielospecjalistycznej) opieki medycznej oraz ograniczone możliwości terapeutyczne. W przypadku genodermatoz ogromny problem stanowi także wykluczenie społeczne, ze względu na manifestację skórą, choroby często nie można ukryć.

W niniejszej pracy przedstawione zostaną wybrane aspekty dotyczące patofizjologii molekularnej i diagnostyki genodermatoz na przykładzie pęcherzowego oddzielania się naskórka (EB, ang. *Epidermolysis Bullosa*) i zaburzeń rogowacenia o dziedziczeniu Mendlowskim (MeDOC, ang. *Mendelian Disorders of Cornification*), które od ponad 10 lat są badane i diagnozowane molekularnie w Instytucie Matki i Dziecka.

NASKÓREK - BUDOWA I FUNKCJE

Naskórek stanowi najbardziej zewnętrzną część skóry i, choć jego grubość nie przekracza z reguły 1,5 mm, to właśnie on jest kluczowym elementem zapewniającym ochronę organizmu przed czynnikami środowiskowymi oraz nadmierną utratą wody - TEWL (ang. *Transepidermal Water Loss*). Naskórek składa się z kilku warstw komórek: podstawnej, kolczystokomórkowej, ziarnistej i - najbardziej zewnętrznej - rogowej (Ryc. 1A). W części podstawnej keratynocyty ulegają podziałom komórkowym, a następnie są wypychane do wyższych warstw, gdzie następuje intensywna synteza białek i lipidów oraz kolejne etapy różnicowania.

Katarzyna Wertheim-Tysarowska ✉

Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

✉ Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa; tel.: (22) 327 71 77, e-mail: katarzyna.wertheim@imid.med.pl

Artykuł otrzymano 8 czerwca 2018 r.
Artykuł zaakceptowano 31 sierpnia 2018 r.

Słowa kluczowe: pęcherzowe oddzielanie się naskórka, EB, zaburzenia rogowacenia o dziedziczeniu Mendlowskim, MeDOC, rybia łuska, genodermatozy

Wykaz skrótów: APSS (ang. *Acral Peeling Skin Syndrome*) - zespół złuszczenia skóry kończyn; ARCI (ang. *Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis*) - rybia łuska wrodzona o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym; DDEB (ang. *dominant DEB*) - typ dystroficzny EB o dziedziczeniu autosomalnym dominującym; DEB - typ dystroficzny EB; EB (ang. *Epidermolysis Bullosa*) - pęcherzowe oddzielanie się naskórka; EBS (ang. *EB simplex*) - typ prosty EB; MeDOC (ang. *Mendelian Disorders of Cornification*) - zaburzenia rogowacenia o dziedziczeniu Mendlowskim; NGS (ang. *Next Generation Sequencing*) - sekwencjonowanie następnej generacji; PTC (ang. *Premature Termination Codon*) - przedwczesne zakończenie translacji; RDEB (ang. *recessive DEB*) - typ dystroficzny EB o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym; TEWL (ang. *Transepidermal Water Loss*) - przeznaskórkowa utrata wody; THC (ang. *Triple Helical Domain*) - domena potrójnej helisy; VUS (ang. *Variant Of Unknown Significance*) - wariant o nieustalonym statusie patogenności; WES (ang. *Whole Exome Sequencing*) - sekwencjonowanie całoeksomowe

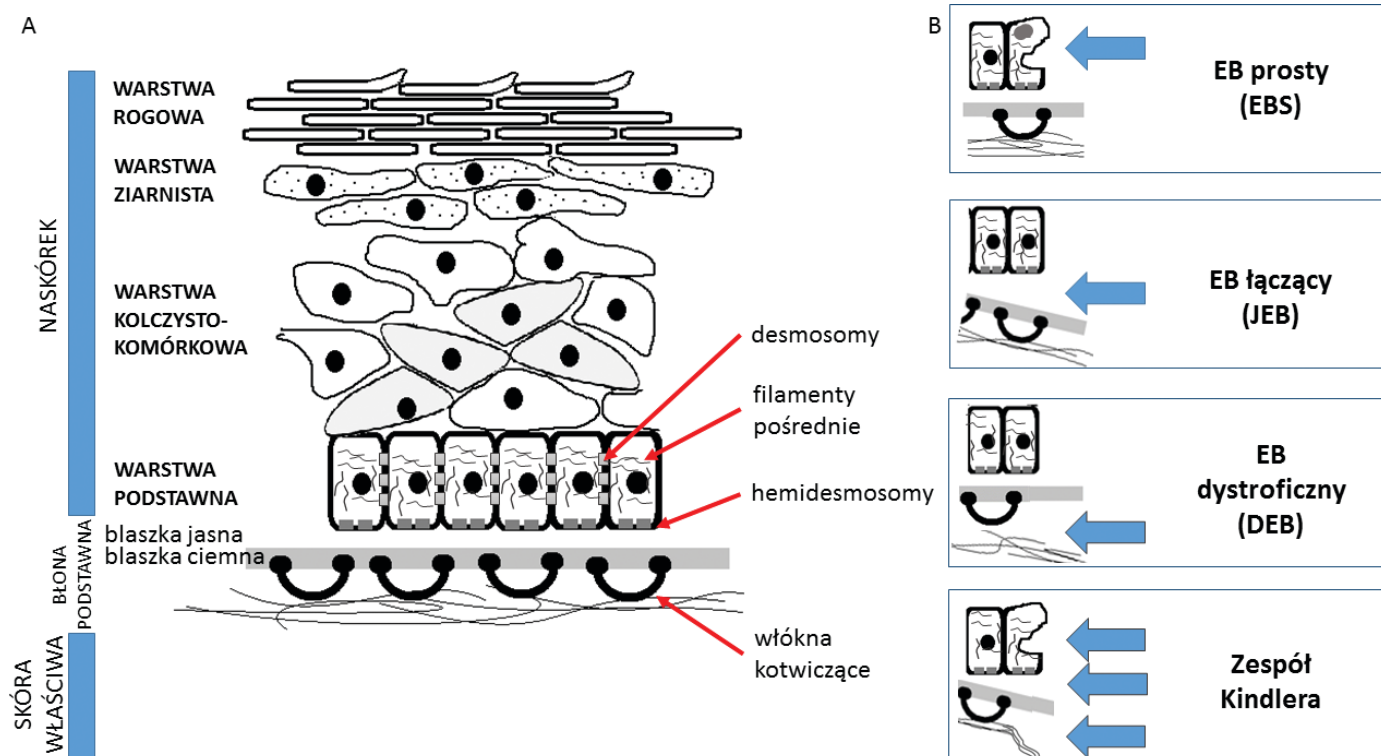
Podziękowania: Autorka składa serdeczne podziękowania prof. Jerzemu Balowi za pomoc w zredagowaniu niniejszej pracy i cenne uwagi merytoryczne. Badania prowadzone przez autorkę niniejszej pracy przeglądowej są finansowane ze środków na naukę przyznanych przez Narodowe Centrum Nauki na realizację projektu badawczego nr 2014/13/D/NZ5/03304.

Tabela 1. Zestawienie głównych typów genodermatoz i przykładowych genów związanych z patologią choroby (wg [1,51]).

Główne grupy genodermatoz	Przykładowe choroby	Przykłady genów, których mutacje są przyczyną choroby
Pęcherzowe oddzielanie się naskórka	- typ prosty EB	<i>KRT5, KRT14, TGM5, PLEC, LHL24, DST, EXPH5, CD151, PKP1, DSP, JUP</i>
	- typ łączący EB	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2, LAMA3A, COL17A1, ITGA6, ITGB4, ITGA3</i>
	- typ dystroficzny EB	<i>COL7A1</i>
	- zespół Kindlera	<i>FERMT1</i>
Zaburzenia rogowacenia	- rybie łuski	<i>FLG, STS, ABCA12, TGM1, NIPAL4, ALOX12B, ALOXE3, KRT1, KRT10, KRT2, EBP, MBTPS2, SPINK5, ST14, ERCC2, ERCC3, GTF2H5, ALDH3A2, PHYH, GBA, GJB2</i>
	- rogowce dłoni i stóp	<i>KRT9, DSC2, SERPINB7, AAGAB, KRT1, DSP, DSG1, GJA1, KANK2, JUP, KRT16, ENPP1, SLURP1, GJB2</i>
	- rogowacenie mieszkowe (ch. Dariera)	<i>ATP2A2</i>
	- erytrokeratodermie	<i>GJB2, GJB3, GJB4</i>
Zaburzenia barwy skóry	- albinizm	<i>LRMDA, MC1R, OCA2, SLC24A5, SLC45A2, TYR, TYRP1</i>
	- piebaldyzm	<i>KIT, SNAI2</i>
	- Zespół Waardenburga	<i>EDN3, EDNRB, MITF, PAX3, SNAI2, SOX10</i>
Choroby związane z nowotworzeniem	- choroby z zaburzeniami naprawy DNA	<i>ERCC6, ERCC8, DDB2, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, POLH, XPA, XPC, BLM</i>
	- rodzinne zespoły nowotworowe	<i>NF1, NF2, MSH2, MLH1, APC, MUTYH</i>
	- nabłonkowa dysplazja brodawkowata	<i>TMC6, TMC8</i>
Choroby pochodzenia ektodermalnego	- zespoły dysplazji ektodermalnej	<i>EDA, EDAR, EDARADD, GJB6, TP63, KCTD1, PKP1, NFKBIA, IKBKG, NECTIN4, NECTIN1, CDH3</i>
	- zespoły z hipotrichozą (włosami welniastymi)	<i>DSG4, LIPH, LPAR6, SPINK5</i>
	- zespół paznokcień-rzepka-łokieć	<i>LMX1B</i>
Choroby związane z tkanką łączną	- wiotka skóra	<i>ALDH18A1, ATP6V0A2, ATP7A, EFEMP2, ELN, FBLN5, LTBP4, PYCR1</i>
	- zespół Ehlersa-Danlosa	<i>ADAMTS2, B3GALT6, B4GALT7, C1R, C1S, CHST14, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL12A1, DSE, FKBP14, PLOD1, PRDM5, SLC39A13, TNXB, ZNF469</i>
	- <i>pseudoxanthoma elasticum</i>	<i>ABCC6</i>
Choroby z zaburzeniami naczyniowymi i limfatycznymi	- zespół Oslera-Rendu-Webera	<i>ACVRL1, ENG, GDF2, SMAD4</i>
Choroby metaboliczne	- porfirie	<i>ALAD, ALAS2, CPOX, FECH, HFE, HMBS, PPOX, UROD, UROS</i>
	- <i>acrodermatitis enteropathica</i>	<i>SLC39A4</i>
Pierwotne niedobory odporności	- zespół Wiskotta i Aldricha	<i>WAS</i>
	- zespół Omenna	<i>CARD11, DCLRE1C, IL7R, LIG4, RAG1, RAG2</i>
	- zespół hiper-IgE	<i>DOCK8, STAT3</i>

W ostatnim etapie keratynocyty zostają przekształcone w korneocyty (martwe komórki pozbawione jądra komórkowego i mitochondriów, upakowane kompleksami keratyn i filagryny), które wraz z otaczającymi je lipidami tworzą

nieprzepuszczalną barierę ochronną. Naskórek ulega ciągłej odnowie, a okres od podziału komórkowego do złuszczenia martwych korneocytów w warstwie rogowej wynosi około 40-56 dni [5,6].



Rycina 1. Budowa naskórka i granicy skórno-naskórkowej. (A) Skóra zdrowa. (B) Lokalizacja pęcherza na granicy skórno-naskórkowej w różnych typach EB.

Aby pełnić funkcje ochronne, komórki naskórka muszą być silnie umocowane w leżącej poniżej skórze właściwej, a jednocześnie odporne na stres mechaniczny. Podstawową rolę w tym kontekście odgrywają:

- cytoszkielet komórkowy (keratynowe filamenty pośrednie tworzą dynamiczną cytoplazmatyczną sieć wzmacniających, usztywniających i elastycznych włókien),
- połączenia międzykomórkowe: hemidesmosomy (zakotwiczone keratynocyty w błonie podstawnej granicy skórno-naskórkowej) i desmosomy (wytrzymałe i stabilne połączenia między sąsiadującymi keratynocytami) [7-9].

Funkcjonowanie naskórka jako wytrzymałej bariery jest regulowane współdziałaniem szeregu białek. Brak lub nieprawidłowe działanie niektórych z nich prowadzi do zakłócenia homeostazy naskórkowej i w konsekwencji do rozwoju objawów klinicznych pęcherzowego oddzielania się naskórka lub rybiej łuski. W takim ujęciu można stwierdzić, że choroby te, jako schorzenia jednogenowe, stanowią doskonały model umożliwiający poznanie i zrozumienie fizjologii molekularnej naskórka. W przypadku pęcherzowego oddzielania się naskórka naskórek staje się bardziej delikatny i traci swoją odporność na stres mechaniczny, natomiast w chorobach z zakresu rybiej łuski dochodzi do zaburzenia bariery naskórkowej.

PEŁCZERZOWE ODDZIELANIE SIĘ NASKÓRKA

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka (EB) to grupa genetycznie warunkowanych chorób skóry, charakteryzujących się powstawaniem pęcherzy na skórze i/lub w obrębie

błón śluzowych. U chorych obserwuje się także inne zmiany skórne (tj. prosaki, nadżerki, ubytki naskórka, włączając w to wrodzony brak naskórka, dystrofię i zanik płytek paznokciowych, łysienie, bliznowacenie, świąd) oraz objawy ze strony innych narządów i układów (m.in. zwężenie przełyku, osteopenia i osteoporoza, wodonercze, kłębuszkowe zapalenie nerek, uszkodzenie przewodów słuchowych, rogówki, próchnica). Mogą one prowadzić do dalszych powikłań, m.in. niedożywienia, anemii, opóźnienia wzrostu, kardiomiopatii, przykurczy palców rąk i nóg oraz zrastania skóry pomiędzy palcami, pseudosyndaktylii. W niektórych podtypach EB znacząco wzrasta także ryzyko rozwoju nowotworów [10-12].

Zakres objawów EB jest bardzo zróżnicowany: u niektórych osób zmiany skórne mogą mieć charakter łagodny, przejściowy i zlokalizowany, u innych przebieg choroby może być bardzo ciężki, prowadzący do śmierci nawet w pierwszych miesiącach życia. Zgodnie z najnowszą klasyfikacją [14] na podstawie mikroskopowej lokalizacji pęcherza na granicy skórno-naskórkowej wyróżnia się 4 typy EB: prosty, łączący, dystroficzny i Zespół Kindlera (Ryc. 1B). Dodatkowo, trzy pierwsze typy zostały podzielone na łącznie około 40 podtypów o zróżnicowanym przebiegu klinicznym.

EB jest spowodowane mutacjami 20 różnych genów, kodujących białka strukturalne i enzymatyczne zaangażowane w budowę i utrzymanie wytrzymałych połączeń komórek z błoną podstawną, połączeń międzykomórkowych oraz filamentów pośrednich cytoszkieletu. Nie jest to jednak lista zamknięta, gdyż u około 15% pacjentów nie identyfikuje się

mutacji w żadnym z tych genów [14]. Chociaż aż połowa z tych genów jest przyczynowo związana z typem prostym EB [13,14] to największy odsetek pacjentów, wynoszący w populacji polskiej 87%, ma mutacje jednego z trzech genów: *KRT5*, *KRT14* lub *TGM5* [15].

KRT5 i *KRT14* kodują keratyny 5 i 14, które tworzą heterodimery, podstawowy element budulcowy filamentów pośrednich w keratynocytach podstawnych. Poza rolę strukturalną, białka wchodzące w skład filamentów pośrednich są także zaangażowane m.in. w procesy przekazywania sygnałów, transportu wewnątrzkomórkowego, proliferacji i apoptozy [9,16-18]. Mutacje w *KRT5* i *KRT14* powodują substytucje reszt aminokwasowych w keratynach, co prowadzi do syntezy nieprawidłowych filamentów pośrednich o zmienionych właściwościach (zredukowanej elastyczności i wytrzymałości na naprężenia). Ponadto, u niektórych pacjentów mutacje powodują powstawanie białkowych agregatów wewnątrzkomórkowych immunopozytywnych dla keratyny 5 i 14 [9]. Większość przypadków typu prostego EB (EBS, ang. *EB simplex*) spowodowanych przez mutacje w genach *KRT5* i *KRT14* jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, natomiast ciężkość przebiegu choroby w znacznym stopniu uzależniona jest od lokalizacji i rodzaju zmiany. Jednak pomimo faktu, że pierwsze mutacje w tych genach opisane zostały u pacjentów z podtypem prostym niemal 40 lat temu [19-21], wiele pytań dotyczących zależności genotypowo-fenotypowych pozostało dotąd bez odpowiedzi. Na przykład niektóre mutacje zidentyfikowano zarówno u chorych na EBS o przebiegu uogólnionym, jak i zlokalizowanym [22,23]. Ukazało się także kilka prac, które wskazują, iż u części chorych różnice fenotypowe są związane z istnieniem dodatkowych mutacji w *KRT5* lub *KRT14*, które modulują przebieg choroby [24-26]. Takie obserwacje są istotne z punktu widzenia poradnictwa genetycznego, prognozowania ciężkości przebiegu choroby, jak również opracowywania nowych strategii terapeutycznych.

Gen *TGM5* kodujący transglutaminazę 5 (enzym zaangażowany w tworzenie wiązań kowalencyjnych między cząsteczkami białek) początkowo opisywany był w kontekście zidentyfikowanego u kilkunastu osób na świecie zespołu złuszczenia skóry kończyn (APSS, ang. *Acral Peeling Skin Syndrome*) dziedziczonego w sposób autosomalny recesywny. W 2010 roku ukazała się praca, w której wykazano, że objawy tej choroby mogą przypominać łagodną zlokalizowaną postać EB typu prostego [27], co zapoczątkowało badanie genu *TGM5* u osób z takim właśnie rozpoznaniem klinicznym. Od 2014 roku APSS uznawany jest za jeden z podtypów EBS [13]. Co więcej, badania przeprowadzone w populacji osób zdrowych pochodzących z Polski, Niemiec i Wielkiej Brytanii wskazują, że około 2-3% populacji stanowią nosiciele najczęściej występującej mutacji tego genu, p.Gly113Cys, której skutkiem jest zniesienie aktywności enzymatycznej transglutaminazy 5. Prognozowana częstość choroby wynosi więc na tej podstawie 1/5000-1/10000, co oznacza, że spodziewana liczba chorych w Polsce powinna wynosić pomiędzy 4-8 tysięcy. Liczba ta znacząco przekracza liczbę osób diagnozowanych, co wskazuje na niską rozpoznawalność lub też występowanie dodatkowych czynników, które u niektórych osób hamują rozwój choroby [28].

W przeciwieństwie do EBS, typ dystroficzny EB (DEB) powodowany jest mutacjami tylko jednego genu: *COL7A1*, kodującego kolagen typu VII, białko budujące włókna kotwiczące, struktury odpowiedzialne za utrzymywanie hemidesmosomów w obrębie błony podstawnej na granicy skórno-naskórkowej. Do chwili obecnej zidentyfikowano kilkanaście mutacji genu *COL7A1* (zgodnie z bazami danych www.col7a1-database.info oraz www.deb-central.org z dn. 1.06 2018) [29,30]. Pomimo faktu, że defekt molekularny dotyczy tego samego genu we wszystkich podtypach DEB, przebieg kliniczny może być dramatycznie różny: od bardzo łagodnych postaci przemijających z wiekiem, do ciężkich, w których choroba postępuje i pojawiają się powikłania zagrażające życiu. Zależnie od lokalizacji w genie i konsekwencji zmian w strukturze białka oraz innych, nie poznanych jeszcze czynników, choroba może być dziedziczona w sposób autosomalny recesywny (RDEB, ang. *recessive DEB*) lub dominujący (DDEB, ang. *dominant DEB*). W przypadku RDEB zidentyfikowane są najczęściej zmiany wprowadzające przedwczesny kodon STOP oraz mutacje typu zmiany sensu (ang. *missens*), u chorych na DDEB w większości przypadków występują mutacje typu zmiany sensu, przeważnie substytucje reszt glicyny, omówione w dalszej części tekstu.

Efektem występowania w obu allelach genu *COL7A1* mutacji powodujących przedwczesne zakończenie translacji (PTC ang. *Premature Termination Codon*), jest całkowity brak włókien kotwiczących. Występowanie w co najmniej jednym allelu mutacji typu zmiany sensu może natomiast powodować złagodzenie objawów choroby, kolagen typu VII jest obecny na granicy skórno-naskórkowej, choć o nieco zmienionej strukturze [31]. Stąd też znaczne zróżnicowanie fenotypowe obserwowane u chorych na różne podtypy RDEB.

Szczególną grupą patogennych zmian zidentyfikowanych w genie *COL7A1* są substytucje reszt glicyny wielokrotnie powtórzonych motywów Gly-X-Y (gdzie najczęściej X to reszta prolina, a Y – reszta hydroksyproliny) centralnej domeny kolagenowej (THC, ang. *Triple Helical Domain*). W obrębie tej domeny dochodzi do łączenia się trzech cząsteczek kolagenu typu VII, co stanowi pierwszy etap tworzenia włókien kotwiczących. Około 50% substytucji glicyny odpowiedzialnych jest za recesywny podtyp choroby, a pozostałe za dominujący. Przyczyna zróżnicowanej patogenności poszczególnych substytucji reszt glicyny nie jest dotąd znana. Mutacje odpowiedzialne za RDEB mogą wpływać na zmniejszenie zdolności do tworzenia trimerów przez cząsteczki kolagenu VII, zwiększenie ich wrażliwości na działanie proteaz [32], a także, prawdopodobnie, na procesy syntezy, wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego transportu oraz sekrecji białka i dalsze etapy tworzenia włókien kotwiczących [33]. Natomiast główną przyczyną patogenności substytucji reszt glicyny o charakterze dominującym wydają się być zaburzenia struktury potrójnej helisy prowadzące do jej destabilizacji [34]. Warto jednak nadmienić, że przynajmniej kilka substytucji reszt glicyny opisywanych było zarówno jako mutacje przyczynowe dla DEB o dziedziczeniu dominującym, jak i recesywnym [35].

ZABURZENIA ROGOWACENIA O DZIEDZICZENIU MENDŁOWSKIM

Zaburzenia rogowacenia o dziedziczeniu Mendlowskim (MeDOC) to również określenie całej grupy schorzeń charakteryzujących się występowaniem rogowca lub hiperkeratocycznych nawarstwień z ułożonymi dachówkowato łuskami, które zwyczajowo nazywa się rybimi łuskami lub ichthiozami (ang. *ichthyosis*). Ponadto u chorych występować mogą: erytrodermia (zapalenie skóry), zaburzenia potliwości, tendencja do nawracających zakażeń, a także zaburzenia funkcjonowania szeregu innych narządów i układów (np. szkieletowego, nerwowego, krwionośnego) [36].

Zakres objawów klinicznych stanowi podstawowe kryterium klasyfikacyjne, które zakłada podział MeDOC na postać niesyndromiczną (izolowaną, objawy choroby dotyczą tylko skóry) oraz postać syndromiczną (z współwystępowaniem objawów pozaskórnych). W obrębie każdej z postaci wyróżnia się mniejsze grupy obejmujące łącznie kilkadziesiąt jednostek chorobowych, które różnią się przebiegiem klinicznym, częstością występowania, a także sposobem dziedziczenia [38,39]. Rybia łuska może dziedziczyć się w sposób autosomalny recesywny, autosomalny dominujący, bądź sprzężony z chromosomem X. Rybia łuska zwykle występuje u 1/250 osób, a sprzężona z chromosomem X u 1:2 000 do 1:6 000 chłopców [37].

Aktualnie znanych jest ponad 40 genów, których mutacje są przyczynowo związane z występowaniem MeDOC. Geny te kodują białka zaangażowane w procesy różnicowania się keratynocytów (w tym keratyny wchodzące w skład filamentów pośrednich w wyższych warstwach naskórka), syntezę i metabolizm lipidów, naprawę DNA, połączenia międzykomórkowe i regulację procesu zluszczenia. Objawy kliniczne w przypadku rybiej łuski są zatem wynikiem różnego typu nieprawidłowości prowadzących ostatecznie do zaburzonego funkcjonowania bariery naskórkowej. Jednakże pomimo złożonej etiologii molekularnej, objawy skórne nie są aż tak zróżnicowane, czego wyrazem, szczególnie w niesyndromicznych postaciach MeDOC, są zresztą trudności w postawieniu ostatecznej diagnozy na podstawie fenotypu pacjenta. Przyczyną tego jest fakt, że objaw rybiej łuski powstaje głównie na skutek działania mechanizmów obronnych organizmu mających na celu „naprawę” uszkodzonej bariery naskórkowej. Do mechanizmów naprawczych zalicza się przede wszystkim hiperproliferaację komórek naskórka, zwiększenie kohezji korneocytów oraz ograniczenie fizjologicznego procesu zluszczenia naskórka [40]. Molekularne mechanizmy prowadzące do rozwoju objawów klinicznych rybiej łuski na przykładach wybranych chorób zostały dokładniej omówione w pracy Śniegórskiej i wsp., która ukazała się w 2016 roku na łamach *Postępow Biochemii* [41].

Różnicowanie kliniczne MeDOC przeprowadza się m.in. na podstawie układu i wielkości łusek, lokalizacji objawów skórnych, występowania skórnych objawów towarzyszących, objawów w obrębie struktury włosów, paznokci, błon śluzowych, infekcji, atopii oraz objawów ze strony innych układów (nerwowy, oddechowy, moczowy, pokarmowy), wieku wystąpienia objawów i zakresu objawów w momen-

cie ujawnienia się choroby oraz wywiadu rodzinnego [39]. Ocena taka przeważnie pozwala jednak jedynie na wytypowanie określonej grupy chorób, a nie postawienie ostatecznej diagnozy. Różnicowanie kliniczne może okazać się bowiem trudne i, jak pokazuje praktyka [Katarzyna Wertheim-Tysarowska, dane niepublikowane oraz 40], może być obarczone błędem.

DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA

Identyfikacja mutacji odpowiedzialnej za wystąpienie genodermatozy stanowić powinna standardowy element procedury diagnostycznej. Ustalenie patologii molekularnej umożliwi szybką weryfikację rozpoznania klinicznego. Jest to szczególnie istotne w okresie noworodkowym/wczesnodziecięcym, kiedy objawy poszczególnych chorób nie są specyficzne i uniemożliwiają ich różnicowanie. Przykładowo, noworodki z podejrzeniem pęcherzowego oddzielania się naskórka o ciężkim przebiegu mogą zarówno chorować na podtyp EB o złym rokowaniu (podtyp Herlitz JEB), jak i na ciężki uogólniony podtyp prostego typu EB, w którym po pierwszym zaostrzeniu choroby, dochodzi do znacznego i trwałego poprawienia stanu skóry. W niektórych przypadkach, badanie umożliwia także przewidywanie przebiegu klinicznego choroby i, co szczególnie istotne w przypadku MeDOC syndromicznych, wczesne objęcie chorego specjalistyczną opieką medyczną np. neurologiczną, onkologiczną, kardiologiczną czy immunologiczną, w zależności od rodzaju zaburzeń występujących w poszczególnych zespołach.

Ustalenie genotypu pacjenta stanowi także podstawową informację dla celów poradnictwa genetycznego. Umożliwia określenie statusu nosicielstwa u krewnych i wyliczenie ryzyka powtórzenia się choroby w rodzinie, a także może stanowić podstawę do wykonania diagnostyki prenatalnej i preimplantacyjnej.

Ryzyko powtórzenia się choroby w rodzinie uzależnione jest od sposobu dziedziczenia choroby, a zatem, w zależności od typu/podtypu EB, bądź rybiej łuski, może być ono bardzo różne. W przypadku chorób o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, wynosi ono 25% dla pary nosicieli (czyli osób, które mają mutację w pojedynczym allelu genu i nie wykazują objawów klinicznych). Z kolei osoba cierpiąca na chorobę o dziedziczeniu autosomalnym dominującym ma 50% ryzyko przekazania choroby potomstwu. Natomiast w rybiej łusce sprzężonej z chromosomem X ryzyko pojawienia się choroby u potomstwa uzależnione jest jego płci. Przykładowo, jeśli chory jest mężczyzna, to żaden z jego synów nie odziedziczy mutacji, natomiast wszystkie córki będą nosicielkami. Z kolei, gdy kobieta jest nosicielką mutacji w chromosomie X, wówczas ryzyko posiadania chorego syna wynosi 50% dla każdego z jej synów, natomiast córki nie zachorują, choć ryzyko, że będą nosicielkami również wynosi 50%. Konieczne jest jednak zwrócenie uwagi na fakt, iż istnieje szereg odstępstw od powyższych wyliczeń, które mogą być spowodowane powstawaniem mutacji *de novo* lub mozaikowością germinálną rodziców [42]. W niektórych typach genodermatoz występowanie mutacji *de novo* jest zjawiskiem dość częstym [43]. Dlatego też każdorazowo badanie genetyczne powinno obejmować

nie tylko chorego, ale również jego rodziców. Dodatkowym elementem, który w erze terapii spersonalizowanych zaczyna mieć coraz większe znaczenie, jest również możliwość zaproponowania pacjentowi specjalistycznego programu leczniczego zindywidualizowanego w zależności od rodzaju uszkodzonego genu lub występowania określonych mutacji [40,45,46].

Diagnostyka genetyczna EB i MeDOC do niedawna prowadzona była przede wszystkim z wykorzystaniem sekwencjonowania metodą Sangera. Analiza taka w pojedynczej reakcji umożliwia odczytanie sekwencji nukleotydowej o długości maksymalnej około 800 par zasad. W praktyce oznaczało to konieczność wykonania nawet kilkudziesięciu reakcji dla pojedynczego pacjenta, z których każdą trzeba było oddzielnie zaprojektować i zoptymalizować.

Zarówno w diagnostyce EB, jak i rybich łusek, poza oceną kliniczną można wykonać szereg analiz, które umożliwiają wytypowanie mniejszej grupy genów do przebadania u poszczególnych pacjentów. Badania te polegać mogą, w zależności od podejrzewanej jednostki chorobowej na: analizie mikroskopowej wycinka skóry, lokalizacji i poziomu ekspresji poszczególnych białek, struktury włosów i aktywności wybranych enzymów w biopsji skóry lub próbce krwi [13,39]. Wytypowanie pojedynczego genu do analizy może jednak oznaczać konieczność wykonania rozległych analiz molekularnych. Przykładowo aby zanalizować gen *COL7A1* należało u niektórych osób przebadać 118 eksonów. Stąd też niezwykle pomocne w diagnostyce EB i rybich łusek okazało się zastosowanie metod opartych na sekwencjonowaniu następnej generacji (NGS, ang. *Next Generation Sequencing*). Analiza taka umożliwia jednoczesne badanie całego genomu, eksomu lub panelu genów związanych z występowaniem genodermatoz. W Polsce w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie od kilku lat wykonywana jest diagnostyka genodermatoz z zastosowaniem panelowego sekwencjonowania NGS genów związanych przyczynowo z m.in. z EB i rybią łuską. Koszt analizy zestawu genów jest znacznie niższy niż w przypadku sekwencjonowania tradycyjną metodą Sanger; koszt badania opartego na NGS wynosi aktualnie około 50% ceny badania pojedynczego genu *COL7A1* metodą Sanger.

Na podstawie doświadczeń własnych oraz danych literaturowych, wydaje się jednak, że sekwencjonowanie metodą Sangera można rozważać w sytuacji, gdy u danego pacjenta na podstawie objawów klinicznych i dodatkowych badań (np. analiz mikroskopowych) wytypowano pojedynczy gen, szczególnie niewielki, lub taki, w którym stwierdzono mutacje częste w danej populacji. Alternatywnie, u chorych z podejrzeniem rybiej łuski sprzężonej z chromosomem X wykonać można analizę ilościową MLPA (multipleksowa amplifikacja sond zależna od ligacji), która umożliwia wykrycie delecji genu *STS* (kodującego sulfatazę steroidową) W pozostałych sytuacjach analiza NGS powinna być proponowana jako molekularne badanie pierwszego rzutu.

W przypadku diagnostyki MeDOC i EB, wykrywalność mutacji z wykorzystaniem NGS jest wysoka i wynosi ponad 80% [40,44]. W większości ośrodków na świecie rutynowo wykonuje się analizę panelową, obejmującą wyłącz-

nie fragmenty kodujące wybranych genów lub eksomową (WES, ang. *Whole Exome Sequencing*). WES polega na badaniu kodujących fragmentów wszystkich genów, dlatego może umożliwić znalezienie mutacji w innych genach, nie kojarzonych dotąd przyczynowo z daną chorobą. Wyniki takie wymagają jednak dokładnych badań populacyjno-funkcjonalnych. Należy jednocześnie podkreślić, że obie strategie koncentrują się na badaniu regionów kodujących, a zatem nie umożliwiają wykrycia mutacji zlokalizowanych w regionach promotorowych, regulatorowych i wewnątrz intronowych. Znacznie częściej identyfikuje się natomiast nowe mutacje w znanych genach. Ustalenie ich ewentualnego znaczenia klinicznego nie jest przeważnie sprawą prostą i wymaga wieloaspektowej oceny, w tym dodatkowych analiz genetycznych z wykorzystaniem innych metod i, optymalnie, badań funkcjonalnych [47]. Stąd też u niektórych chorych na sprawozdaniach z analizy molekularnej używa się, z konieczności, określenia wariant o nieustalonym statusie patogenności (VUS, ang. *Variant of Unknown Significance*).

Należy zatem szczególnie podkreślić, że powodzenie całego procesu diagnostycznego wymaga współdziałania pomiędzy dermatologiem, specjalistą z zakresu badań mikroskopowych oraz diagnostą, specjalistą w zakresie laboratoryjnej genetyki medycznej.

PODSUMOWANIE I PERSPEKTYWY

Genodermatozy, choć w większości są chorobami rzadkimi, stanowią olbrzymi problem kliniczny. Również proces diagnostyki tych chorób nie jest łatwy. Wynika to z szeregu czynników, przede wszystkim szerokiego spektrum objawów (w tym przypadków nietypowych np. wynikających z mozaikowości genetycznej), zmiennego obrazu fenotypowego w czasie życia pacjenta (najważniejsze cechy diagnostyczne przeważnie rozwijają się z czasem), podobnych objawów klinicznych na różnym tle genetycznym, a także zróżnicowanego przebiegu chorób u osób posiadających mutacje w tym samym genie. Jednocześnie ze względu na skomplikowane i heterogenne podłoże molekularne, zakres badań laboratoryjnych i mikroskopowych wykonywanych u pacjenta jest, z konieczności, często bardzo rozległy. Tym niemniej, ustalenie diagnozy i określenie przyczyn występowania objawów klinicznych na poziomie molekularnym jest nie do przecenienia: umożliwia nie tylko weryfikację rozpoznania choroby i objęcie pacjenta poradnictwem genetycznym, ale także lepsze poznanie biologii i fizjologii skóry oraz stanowi podstawę do wdrożenia postępowania leczniczego i bazę do opracowywania nowych strategii terapeutycznych.

EB i MeDOC, jak większość genodermatoz, leczone są objawowo. Od wielu lat jednak, szczególnie w przypadku EB, trwają próby opracowania terapii przyczynowych, które umożliwiłyby osiągnięcie trwałych efektów leczniczych. Badania dotyczą m.in. edycji i wyciszania nieprawidłowego mRNA oraz terapii genowej [48,49], większość z nich jest jednak wciąż na etapie prób przedklinicznych. Tym niemniej pierwsze próby klinicznego zastosowania terapii genowej u chorych na EB wydają się obiecujące: w roku ubiegłym opublikowano przypadek chłopca, u którego zrege-

nerowano aż 80% powierzchni całego naskórka korzystając z genetycznie zmodyfikowanych komórek naskórka [50]. Temat ten znacznie wykracza poza ramy niniejszej pracy, dlatego został jedynie zaznaczony. Stanowi jednak kwintesencję współczesnej genetyki, której znaczenie w kontekście terapeutycznym, będzie z pewnością coraz większe, nie tylko w genodermatozach.

PIŚMIENNICTWO


1. Tantcheva-Poór I, Oji V, Has C (2016) A multistep approach to the diagnosis of rare genodermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 14: 969-986
2. www.genodermatoses-network.org
3. Schaffer JV (2016) Practice and Educational Gaps in Genodermatoses. *Dermatol Clin* 34: 303-310
4. Smith FJD, McLean WHI (2011) Genodermatoses: Inherited Disease of the Skin, W: Murphy MJ (red) Molecular Diagnostics in Dermatology and Dermatopathology, Estados Unidos : Humana Press, str 379-410
5. Jabłońska S, Majewski S (2006) Budowa i czynności skóry W: Jabłońska S, Majewski S (red) Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową PZWL, str 15-28
6. Koster MI (2009) Making an epidermis. *Ann N Y Acad Sci* 1170: 7-10
7. Tsuruta D, Hashimoto T, Hamill KJ, Jones JC (2011) Hemidesmosomes and focal contact proteins: functions and cross-talk in keratinocytes, bullous diseases and wound healing. *J Dermatol Sci* 62: 1-7
8. Green KJ, Simpson CL (2007) Desmosomes: new perspectives on a classic. *J Invest Dermatol* 127: 2499-2515
9. Coulombe PA, Kerns ML, Fuchs E (2009) Epidermolysis bullosa simplex: a paradigm for disorders of tissue fragility. *J Clin Invest* 119: 1784-1793
10. Fine JD, General cutaneous manifestations (2009), W: Fine JD, Hintner H (red) Life with Epidermolysis Bullosa, SpringerWienNewYork, str 99-106
11. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C (2009) Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006 *J Am Acad Dermatol* 60: 203-211
12. Fine JD, Other internal complications (2009), W: Fine JD, Hintner H (red) Life with Epidermolysis Bullosa, SpringerWienNewYork; str 185-196
13. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Mellerio JE, Moss C, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Woodley D, Zambruno G (2014) Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 70: 1103-1126
14. Has C (2018) Advances in understanding the molecular basis of skin fragility. *F1000Res* 7: 279
15. Wertheim-Tysarowska K, Oldak M, Giza A, Kutkowska-Każmierczak A, Sota J, Przybylska D, Woźniak K, Śniegórska D, Niepokój K, Sobczyńska-Tomaszewska A, Rygiel AM, Płoski R, Bal J, Kowalewski C (2016) 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* 57: 175-81
16. Windoffer R, Beil M, Magin TM, Leube RE (2011) Cytoskeleton in motion: the dynamics of keratin intermediate filaments in epithelia. *J Cell Biol* 194: 669-678
17. Pekny M, Lane EB (2007) Intermediate filaments and stress. *Exp Cell Res* 313: 2244-2254
18. Herrmann H, Strelkov SV, Burkhard P, Aebi U (2009) Intermediate filaments: primary determinants of cell architecture and plasticity. *J Clin Invest* 119: 1772-1783
19. Bonifas JM, Rothman AL, Epstein EH Jr (1991) Epidermolysis bullosa simplex: evidence in two families for keratin gene abnormalities. *Science* 254: 1202-1205
20. Coulombe PA, Hutton ME, Letai A, Hebert A, Paller AS, Fuchs E (1991) Point mutations in human keratin 14 genes of epidermolysis bullosa simplex patients: genetic and functional analyses. *Cell* 66: 1301-1311
21. Lane EB, Rugg EL, Navsaria H, Leigh IM, Heagerty AH, Ishida-Yamamoto A, Eady RA (1992) A mutation in the conserved helix termination peptide of keratin 5 in hereditary skin blistering. *Nature* 356: 244-246
22. Jankowski M, Wertheim-Tysarowska K, Jakubowski R, Sota J, Nowak W, Czajkowski R Novel (2014) KRT14 mutation causing epidermolysis bullosa simplex with variable phenotype. *Exp Dermatol* 23: 684-687
23. Oldak M, Szczecińska W, Przybylska D, Maksym RB, Podgórska M, Woźniak K, Płoski R, Kowalewski C (2011) Gene dosage effect of p Glu170Lys mutation in the KRT5 gene in a Polish family with epidermolysis bullosa simplex. *J Dermatol Sci* 61: 64-67
24. Yasukawa K, Sawamura D, McMillan JR, Nakamura H, Shimizu H (2002) Dominant and recessive compound heterozygous mutations in epidermolysis bullosa simplex demonstrate the role of the stutter region in keratin intermediate filament assembly. *J Biol Chem* 277: 23670-23674
25. Wertheim-Tysarowska K, Sota J, Kutkowska-Każmierczak A, Woźniak K, Bal J, Kowalewski C (2014) Coexistence of KRT14 and KRT5 mutations in a Polish patient with epidermolysis bullosa simplex. *Br J Dermatol* 170: 468-469
26. Padalón-Brauch G, Ben Amitai D, Vodo D, Harel A, Sarig O, Sprecher E, Mashiah J (2012) Digenic inheritance in epidermolysis bullosa simplex. *Invest Dermatol* 132: 2852-2854
27. Kiritsi D, Cosgarea I, Franzke CW, Schumann H, Oji V, Kohlhaas J, Bruckner-Tuderman L, Has C (2010) Acral peeling skin syndrome with TGM5 gene mutations may resemble epidermolysis bullosa simplex in young individuals. *J Invest Dermatol* 130: 1741-1746
28. Szczecińska W, Nesteruk D, Wertheim-Tysarowska K, Greenblatt DT, Baty D, Browne F, Liu L, Ozoemena L, Terron-Kwiatkowski A, McGrath JA, Mellerio JE, Morton J, Woźniak K, Kowalewski C, Has C, Moss C (2014) Under-recognition of acral peeling skin syndrome: 59 new cases with 15 novel mutations. *Br J Dermatol* 171: 1206-1210
29. Van den Akker PC, Jonkman MF, Rengaw T, Bruckner-Tuderman L, Has C, Bauer JW, Klausegger A, Zambruno G, Castiglia D, Mellerio JE, McGrath JA, Van Essen AJ, Hofstra RM, Swertz MA (2011) The international dystrophic epidermolysis bullosa patient registry: an online database of dystrophic epidermolysis bullosa patients and their COL7A1 mutations. *Hum Mutat* 32: 1100-1107
30. Wertheim-Tysarowska K, Sobczyńska-Tomaszewska A, Kowalewski C, Skronski M, Swieckowski G, Kutkowska-Każmierczak A, Woźniak K, Bal J (2012) The COL7A1 mutation database. *Hum Mutat* 33: 327-331
31. Dang N, Murrell DF (2008) Mutation analysis and characterization of COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol* 17: 553-568
32. Chen M, Costa FK, Lindvay CR, Han YP, Woodley DT (2002) The recombinant expression of full-length type VII collagen and characterization of molecular mechanisms underlying dystrophic epidermolysis bullosa. *J Biol Chem* 277: 2118-2124
33. Uitto J (2011) In this issue: glycine substitution mutations in the COL7A1 gene: implications for inheritance of dystrophic epidermolysis bullosa - dominant vs recessive. *Acta Derm Venereol* 91: 259-261
34. Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfendner E (2007) Epidermolysis bullosa II Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes. *J Med Genet* 44: 181-192
35. Almaani N, Liu L, Dopping-Hepenstal PJ, Lai-Cheong JE, Wong A, Nanda A, Moss C, Martínez AE, Mellerio JE, McGrath JA (2011) Identical glycine substitution mutations in type VII collagen may underlie both dominant and recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol* 91: 262-266
36. Marukian NV, Choate KA (2016) Recent advances in understanding ichthyosis pathogenesis. *F1000Res* 24: 5
37. Cuevas-Covarrubias SA, Valdes-Flores M, Rivera-Vega MR, Diaz-Zagoya JC, Kofman-Alfaro SH (1999) Ichthyosis vulgaris and X-linked

- ichthyosis: simultaneous segregation in the same family. *Acta Derm Venereol* 79: 494-495
38. Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, Coudiere P, DiGiovanna JJ, Elias P, Fischer J, Fleckman P, Gina M, Harper J, Hashimoto T, Hausser I, Hennies HC, Hohl D, Hovnanian A, Ishida-Yamamoto A, Jacyk WK, Leachman S, Leigh I, Mazer-euw-Hautier J, Milstone L, Morice-Picard F, Paller AS, Richard G, Schmutz M, Shimizu H, Sprecher E, Van Steensel M, Taieb A, Toro JR, Vabres P, Vahlquist A, Williams M, Traupe H (2010) Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 63: 607-641
 39. Oji V, Preil ML, Kleinow B, Wehr G, Fischer J, Hennies HC, Hausser I, Bretkreutz D, Aufenvenne K, Stieler K, Tantcheva-Poór I, Weidinger S, Emmert S, Hamm H, Perusquia-Ortiz AM, Zараeva I, Diem A, Giehl K, Fölster-Holst R, Kiekbusch K, Höger P, Ott H, Traupe H (2017) S1 guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses – update. *J Dtsch Dermatol Ges* 15: 1053-1065
 40. Vahlquist A, Fischer J, Törmä H (2018) Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 19: 51-66
 41. Śniegórska D, Kowalewski C, Wertheim-Tysarowska K (2016) Epidermal barrier – molecular structure and disorders in selected ichthyoses. *Postepy Biochem* 62: 36-45
 42. Bal J, Mazurczak T (2017) Uwarunkowania genetyczne chorób dziedzicznych W: Bal J (red) *Genetyka medyczna i molekularna*, PWN, str. 41-49
 43. Pfendner EG, Sadowski SG, Uitto J (2005) Epidermolysis bullosa simplex: recurrent and de novo mutations in the KRT5 and KRT14 genes, phenotype/genotype correlations, and implications for genetic counseling and prenatal diagnosis. *J Invest Dermatol* 125: 239-243
 44. Wertheim-Tysarowska K, Sniegorska D, Grabarczyk A, Ruskowska L, Kutkowska-Kazmierczak A, Sawicka J, Radomska S, Wozniak K, Kowalewski C, Bal J (2017) Molecular diagnostics of ichthyoses using genodermatoses-dedicated next generation sequencing panel in polish patients. *J Invest Dermatol* S2: S230
 45. Vanden Oever M, Twaroski K, Osborn MJ, Wagner JE, Tolar J (2018) Inside out: regenerative medicine for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Res* 83: 318-324
 46. Trochet D, Prudhon B, Vassilopoulos S, Bitoun M (2015) Therapy for dominant inherited diseases by allele-specific RNA interference: successes and pitfalls. *Curr Gene Ther* 15: 503-510
 47. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL (2015) ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Genet Med Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17: 405-424
 48. Bornert O, Peking P, Bremer J, Koller U, van den Akker PC, Aartsma-Rus A, Pasmooij AM, Murauer EM, Nyström A (2017) RNA-based therapies for genodermatoses. *Exp Dermatol* 26: 3-10
 49. Uitto J, Bruckner-Tuderman L, McGrath JA, Riedl R, Robinson C (2018) EB2017-Progress in Epidermolysis Bullosa Research toward Treatment and Cure. *J Invest Dermatol* 138: 1010-1016
 50. Hirsch T, Rothoefl T, Teig N, Bauer JW, Pellegrini G, De Rosa L, Scaglione D, Reichelt J, Klausegger A, Kneisz D, Romano O, Secone Seconetti A, Contin R, Enzo E, Jurman I, Carulli S, Jacobsen F, Luecke T, Lehnhardt M, Fischer M, Kueckelhaus M, Quaglino D, Morgante M, Biciato S, Bondanza S, De Luca M (2017) Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature* 551: 327-332
 51. Genetics Home Reference: ghr.nlm.nih.gov

Genodermatoses – pathogenesis and molecular diagnostics

Katarzyna Wertheim-Tysarowska 

Department of Medical Genetics, Institute of Mother and Child, 17a Kasprzaka St., 01-211 Warsaw, Poland

 e-mail: katarzyna.wertheim@imid.med.pl

Key words: epidermolysis bullosa, EB, Mendelian disorders of cornification, MeDOC, ichthyosis, genodermatosis

ABSTRACT

Genetically determined skin diseases, genodermatoses, are a group of rare disorders characterized by heterogeneous clinical course, prognosis and complex molecular pathology. In Epidermolysis Bullosa (EB) and Mendelian disorders of cornification (MeDOC) epidermal dysfunction occurs. Mutations in several dozen genes have been identified to be responsible for clinical symptoms of EB and MeDOC, which, in general, include: tendency to blister formation with skin fragility and abnormal keratinization, respectively. However, clinical symptoms of these diseases can be variable and genotype-phenotype correlations are only partially determined. Molecular diagnostics aimed at identification of mutations in affected individuals enables verification of clinical diagnosis, calculation of disease recurrence risk in other family members and, gradually, is also the basis for new therapies development. Nevertheless, even modern molecular technologies allow mutation detection in 80% of patients only. Hence, further, interdisciplinary scientific research are needed in order to increase detection rate and develop effective therapies.