

<https://doi.org/10.25208/vdv13281>



# Дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз: клинико-генетические корреляции

© Кубанов А.А., Чикин В.В.\*, Карамова А.Э.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Дистрофический буллезный эпидермолиз вызывается различными мутациями гена *COL7A1* и характеризуется значительной вариабельностью клинических проявлений. К настоящему времени накоплены данные, позволяющие оценить корреляции между тяжестью заболевания и характером генетических нарушений, лежащих в основе его развития. Проведен анализ публикаций, обнаруженных в базах данных научной литературы PubMed и РИНЦ при поиске по ключевым словам «дистрофический буллезный эпидермолиз» (dystrophic epidermolysis bullosa), «коллаген VII типа» (collagen VII), *COL7A1*. Описаны клинические проявления дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза. Охарактеризованы типы и локализация патогенных мутаций гена *COL7A1*, их влияние на синтез, структуру и функционирование белка. Показано, что при дистрофическом врожденном буллезном эпидермолизе существует корреляция между носительством мутаций, приводящих к образованию преждевременных стоп-кодонов и отсутствию коллагена VII типа в зоне дермо-эпидермального соединения, и тяжелым течением болезни. Проведение клинико-генетических корреляций требует внимания, так как существуют механизмы, восстанавливающие синтез отсутствующего белка, и возможности образования преждевременных стоп-кодонов, ассоциированных с более тяжелым течением болезни, при заменах нуклеотидов в случае их влияния на сплайсинг.

**Ключевые слова:** дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз; *COL7A1*; коллаген VII типа; шарнирный регион; замены глицина

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения Государственного задания № 056-00002-23-00 на 2023 г. и на плановый период 2024 и 2025 гг.

**Для цитирования:** Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э. Дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз: клинико-генетические корреляции. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):60–83. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13281>



# Dystrophic epidermolysis bullosa: genotype-phenotype correlations

© Alexey A. Kubanov, Vadim V. Chikin\*, Arfenya E. Karamova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Dystrophic epidermolysis bullosa is caused by mutations in the *COL7A1* gene. The disease is characterized by clinical heterogeneity. To date, scientific findings allow to evaluate correlations between the severity of clinical manifestations and genetic defects underlying in the development of the disease. A systematic literature search was performed using PubMed and RSCI, and keywords including “dystrophic epidermolysis bullosa”, “collagen VII”, “*COL7A1*”. The review includes description of clinical findings of dystrophic epidermolysis bullosa. The types and localization of pathogenic mutations of the *COL7A1* gene, their influence on the protein synthesis, structure and functioning are characterized. The correlation between severe course of dystrophic epidermolysis bullosa and mutations resulting in premature termination codons generation which associate with the absence of type VII collagen at the dermo-epidermal junction has been described. Nevertheless, genotype-phenotype correlations should be analyzed carefully due to mechanisms which enable to restore protein expression as well as the possibility of the formation of premature termination codons associated with a more severe course of the disease, when replacing nucleotides in case of their influence on splicing.

**Keywords:** dystrophic epidermolysis bullosa; *COL7A1*; collagen VII; hinge region; glycine substitutions

**Conflict of interest:** authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Source of funding:** this work was done and published through financing of the implementation of State assignment No. 056-00002-23-00 for 2023 and for the planning period of 2024 and 2025.

**For citation:** Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE. Dystrophic epidermolysis bullosa: genotype-phenotype correlations. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(4):60–83. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13281>



■ Дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — редкое наследственное заболевание кожи и слизистых оболочек, вызываемое мутациями гена *COL71A*, который кодирует белок коллаген VII типа. В зависимости от типа наследования выделяют аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный дистрофический ВБЭ.

Коллаген VII типа представляет собой основной белок якорных фибрилл — структуры, участвующей в прикреплении эпидермиса к подлежащей дерме [1, 2]. Влияние патогенных мутаций гена *COL71A* на кодируемый им белок заключается в первую очередь в уменьшении его синтеза, вплоть до полного отсутствия коллагена VII типа в зоне дермо-эпидермального соединения. Синтезирующийся мутантный белок имеет нарушенную структуру и может быть функционально неполноценен.

Это приводит к ослаблению адгезии эпителия к подлежащей соединительной ткани, что отражается в уменьшении резистентности кожи и во многих случаях — слизистых оболочек к механическим воздействиям.

В зависимости от типа наследования, тяжести заболевания и локализации поражений выделяют различные формы болезни (табл. 1). Наиболее часто встречающимися клиническими формами заболевания считаются тяжелый рецессивный дистрофический ВБЭ, рецессивный дистрофический ВБЭ средней тяжести, доминантный дистрофический ВБЭ средней тяжести и локализованный доминантный дистрофический ВБЭ [3].

Поражение кожи обычно наблюдается при всех формах болезни, за исключением дистрофического ВБЭ с поражением только ногтей. Первичным морфо-

Таблица 1. Клинические формы дистрофического ВБЭ  
Table 1. Clinical forms of dystrophic epidermolysis bullosa

Классификация 2020 г. [3]	Классификация 2014 г. [4]	Ранее использовавшиеся эпонимы
Аутосомно-доминантный дистрофический ВБЭ		
Аутосомно-доминантный дистрофический ВБЭ средней тяжести	Генерализованный доминантный дистрофический ВБЭ	Доминантный дистрофический ВБЭ Пазини. Доминантный дистрофический ВБЭ Коккейна–Турена
Локализованный доминантный дистрофический ВБЭ	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Доминантный дистрофический ВБЭ только ногтей.</li> <li>■ Претибиальный доминантный дистрофический ВБЭ.</li> <li>■ Акральный доминантный дистрофический ВБЭ</li> </ul>	—
Пруригинозный доминантный дистрофический ВБЭ	Пруригинозный доминантный дистрофический ВБЭ	—
Спонтанно регрессирующий (self-improving) доминантный дистрофический ВБЭ	Буллезный дермолиз новорожденных	—
Аутосомно-рецессивный дистрофический ВБЭ		
Тяжелый рецессивный дистрофический ВБЭ	Генерализованный тяжелый рецессивный дистрофический ВБЭ	Рецессивный дистрофический ВБЭ Аллопо–Сименса
Рецессивный дистрофический ВБЭ средней тяжести	Генерализованный рецессивный дистрофический ВБЭ средней тяжести	Рецессивный дистрофический ВБЭ не-Аллопо–Сименса
Инверсный рецессивный дистрофический ВБЭ	Инверсный рецессивный дистрофический ВБЭ	—
Локализованный рецессивный дистрофический ВБЭ	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Локализованный рецессивный дистрофический ВБЭ.</li> <li>■ Претибиальный рецессивный дистрофический ВБЭ.</li> <li>■ Центрипетальный рецессивный дистрофический ВБЭ</li> </ul>	—
Пруригинозный рецессивный дистрофический ВБЭ	Пруригинозный рецессивный дистрофический ВБЭ	—
Спонтанно регрессирующий (self-improving) рецессивный дистрофический ВБЭ	Буллезный дермолиз новорожденных	—
Доминантный и рецессивный (компаунд-гетерозиготность)*		
Тяжелый дистрофический ВБЭ	—	—

\* Комбинация доминантно наследуемой мутации на одной аллели и рецессивно наследуемой мутации на другой аллели.

логическим элементом является пузырь. Возникновение пузырных высыпаний провоцируется механическим воздействием на кожу. На их месте формируются глубокие эрозии. Вследствие ослабления дермо-эпидермальной адгезии механические воздействия, например трение, могут приводить к образованию эрозий даже на видимо неизменной коже. Заживление дефектов кожи у больных дистрофическим ВБЭ происходит с формированием рубцов и милиумов. Гистологическое исследование биоптатов кожи обнаруживает субэпидермальный пузырь, образовавшийся в результате расщепления тканей в верхней части сосочковой дермы под плотной пластинкой базальной мембраны [5]. Результаты иммунофлюоресцентного исследования биоптатов кожи больных зависят от тяжести клинических проявлений. Определяется различной степени выраженности уменьшение свечения антител к коллагену VII типа — от полного отсутствия до близкого к наблюдаемому в здоровой коже свечению вдоль дермо-эпидермального соединения. Отмечена общая тенденция, которая заключается в существовании корреляции между уровнем экспрессии коллагена VII типа и тяжестью дистрофического ВБЭ. Чем менее выражена продукция белка, тем тяжелее протекает заболевание [6]. При электронной микроскопии выявляется уменьшение числа якорных фибрилл, вплоть до их полного отсутствия, или их аномальное строение [7, 8].

Наиболее тяжелым течением характеризуются **тяжелый рецессивный дистрофический ВБЭ**, а также **тяжелый дистрофический ВБЭ**, что обусловлено полным отсутствием или значительным уменьшением экспрессии коллагена VII типа в коже и слизистых оболочках [4, 9, 10]. Заболевание проявляется уже с рождения или с первых дней жизни генерализованным буллезно-эрозивным поражением кожи и слизистых оболочек. Появление высыпаний провоцируется даже незначительным механическим воздействием. Образующиеся эрозии склонны к инфицированию и трансформации в язвы. Заживление происходит медленно, с образованием обширных рубцов, в пределах которых формируются милиумы. Типичным является поражение кистей и стоп, рубцевание которых приводит к сращению пальцев с образованием псевдосиндактилии [9]. На волосистой части головы развивается рубцовая алопеция, волосы у больных, как правило, редкие и тонкие.

Тяжелое течение дистрофического ВБЭ сопровождается поражением внутренних органов, включая желудочно-кишечный тракт, мочеполовые пути, почки и сердце [11, 12]. Из-за недостаточности питания, хронического воспаления и инфекции развивается анемия, отставание в росте и развитии, задержка полового созревания, остеопороз. У больных повышен риск развития гломерулонефрита, амилоидоза почек, IgA-нефропатии, агрессивного плоскоклеточного рака кожи [13, 14]. Вследствие поражения почек или развития агрессивного плоскоклеточного рака кожи у многих больных с тяжелым рецессивным дистрофическим ВБЭ продолжительность жизни сокращается до 30–40 лет [10].

**Рецессивный дистрофический ВБЭ средней тяжести** по характеру клинических и гистологических проявлений аналогичен тяжелому рецессивному дистрофическому ВБЭ, но отличается от него наличием экспрессии коллагена VII типа, хотя и пониженной по сравнению со здоровыми людьми, и следовательно,

меньшей выраженностью пузырно-эрозивного поражения кожи и слизистых оболочек [4, 5]. Для появления пузырей при заболевании средней тяжести требуется более значительное механическое воздействие [9]. Течение болезни обычно более благоприятное, чем у тяжелого рецессивного дистрофического ВБЭ, хотя риск развития плоскоклеточного рака также повышен.

**Доминантный дистрофический ВБЭ средней тяжести** характеризуется уменьшением экспрессии коллагена VII типа и, как правило, имеет хороший прогноз [4, 9, 15]. Пузыри и эрозии обычно заметны уже при рождении или появляются вскоре после него, но с возрастом тяжесть заболевания иногда уменьшается. Часто поражение кожи бывает легким и ограничивается участками, наиболее подверженными механическому воздействию. Поэтому обычной локализацией высыпаний являются костные выступы — колени и локти, а также кисти и стопы. В этих же местах образуются рубцы и милиумы. Поражение кожи туловища также возможно. Возможна ониходистрофия и утрата всех или некоторых ногтей. Поражение слизистых оболочек встречается редко, зубы обычно не поражаются.

**Локализованный дистрофический ВБЭ** включает 3 варианта заболевания в зависимости от локализации поражения — претибиальный и акральный, которые могут наследоваться как доминантно, так и рецессивно, а также дистрофический ВБЭ только ногтей, который обычно наследуется доминантно, хотя описаны случаи с рецессивным наследованием [3].

**Претибиальный дистрофический ВБЭ** может проявиться в любом возрасте — не только в младенческом, но и в пожилом. Так, описаны пациенты с манифестацией заболевания в возрасте 86 и 53 лет [16, 17]. Типичной локализацией высыпаний претибиальной формы болезни является передняя поверхность голени. Возможно появление высыпаний на коже коленей, боковой и задней поверхности голени, лодыжек, тыла стоп [18]. Возможно также поражение кожи локтей, но незначительно выраженное [19]. Характер высыпаний может быть различным. Описаны лихеноидные папулы, гиперкератотические поражения, формирование эритематозных бляшек на местах, где повторно возникали пузыри и эрозии [20, 21]. Характерным является наличие рубцов и милиумов в очагах поражения. Тяжесть поражения кожи при претибиальной форме болезни может различаться у разных больных, варьируя от легкого до тяжелого [23–25]. Поражение кожи при претибиальном дистрофическом ВБЭ может сопровождаться ониходистрофией. Обычно отмечается поражение ногтей на ногах, однако ногти на руках также могут быть поражены [16]. Возможна полная потеря ногтей [24]. Часто поражение кожи у пациентов с претибиальным дистрофическим ВБЭ сопровождается зудом [23, 25].

**Акральный дистрофический ВБЭ** характеризуется поражением кожи преимущественно кистей и стоп, которое может сопровождаться ониходистрофией [26]. При этом первоначальные проявления могут соответствовать иным формам болезни. Так, описана пациентка, у которой при рождении наблюдалось буллезное поражение кожи голени и развилась ониходистрофия, в связи с чем был установлен диагноз спонтанно регрессирующего дистрофического ВБЭ. Однако в последующем в клинической картине стало преобладать поражение кожи кистей и стоп, что ста-

ло основанием для установления диагноза акрального доминантного дистрофического ВБЭ [26].

**Доминантный дистрофический ВБЭ только ногтей** описывают редко. Ногти чаще поражаются на ногах [27–30]. Поражение может быть минимальным с изменениями ногтей только I пальцев ног, но возможно также поражение всех 20 ногтей, наблюдающееся с рождения [28, 31]. Поражение только ногтей может обнаруживаться у больных дистрофическим ВБЭ, у которых ранее возникали пузырьные высыпания на коже. Так, диагноз доминантного дистрофического ВБЭ только ногтей был установлен пациенту, у которого при рождении отмечались пузырьные высыпания на кистях и стопах, но обследование в возрасте 1 года показало наличие на кистях, стопах, коленях и бедрах лишь группирующихся милиумов на эритематозных бляшках при отсутствии пузырей [27].

Описаны также пациенты с дистрофическим ВБЭ только ногтей с компаунд-гетерозиготными мутациями *COL7A1*, что указывало на рецессивное наследование [29, 32]. При этом в семьях, где был выявлен рецессивный дистрофический ВБЭ только ногтей, имелись больные с другими формами заболевания [29]. Для подтверждения диагноза ВБЭ только ногтей исключается наличие микотической инфекции [29].

**Пруригинозный дистрофический ВБЭ** может наследоваться как доминантно, так и рецессивно. Развивается обычно в детском или взрослом возрасте у пациентов, страдающих с рождения или с младенческого возраста другими формами дистрофического ВБЭ, которые зудом не сопровождаются. У пациентов, которых наблюдали В. Drega и соавт. (2006), пруригинозный характер дистрофический ВБЭ приобрел в возрасте от 8 до 39 лет, что и позволило установить им диагноз пруригинозного дистрофического ВБЭ [33]. Высыпания обычно располагаются на верхних и нижних конечностях, причем характерной локализацией, как и при претибиальной форме болезни, являются голени. Пруригинозный дистрофический ВБЭ проявляется пруригоподобными папулезными высыпаниями, сопровождающимися интенсивным зудом [33, 34].

**Инверсный дистрофический ВБЭ** наследуется рецессивно. Заболевание проявляется с рождения или в младенческом возрасте генерализованными пузырьными и эрозивными высыпаниями, которые заживают с образованием рубцов [35]. Однако еще в младенческом или детском возрасте локализация мест, в которых обычно появляются пузыри, меняется [35]. Со временем высыпания начинают появляться преимущественно в складках и сгибах тела — на шее, в подмышечных и паховой областях, в промежности, под молочными железами [35, 36]. Характерным является поражение слизистой оболочки полости рта, пищевода, анальной области и гениталий [5]. Считается, что мутантный коллаген VII типа при инверсном дистрофическом ВБЭ чувствителен к диссоциации при более низкой температуре тела, поэтому высыпания склонны появляться в участках с более высокой температурой, которая характерна для складок кожи и слизистых оболочек [37].

**Спонтанно регрессирующий дистрофический ВБЭ** считается крайне редкой формой заболевания, которая может наследоваться как доминантно, так и рецессивно [38]. Пузырно-эрозивное поражение кожи обычно наблюдается уже при рождении или по-

является в первые дни жизни ребенка. Характерным для этой формы дистрофического ВБЭ считается поражение дистальных отделов конечностей — кистей, стоп или только пальцев, а также развитие ониходистрофии. Могут поражаться голени [39]. Описан также случай спонтанно регрессирующего дистрофического ВБЭ, который дебютировал с рождения тяжелым генерализованным пузырьным поражением кожи [40]. Заболевание может сопровождаться врожденной аплазией кожи и поражением слизистой оболочки полости рта [41]. Эрозии заживают с образованием слабо выраженных атрофических рубцов и милиумов. Несмотря на обычно малую выраженность рубцовых изменений, описан случай формирования псевдосиндактилии при рецессивном спонтанно регрессирующем дистрофическом ВБЭ [42]. К возрасту 2 лет пузырьные высыпания перестают появляться, могут сохраняться рубцовые изменения, милиумы, ониходистрофия [39, 43].

Таким образом, тяжесть и течение дистрофического ВБЭ значительно различаются. Часто заболевание начинается в младенческом возрасте, однако манифестация дистрофического ВБЭ в более старшем возрасте и даже у пожилых также возможна [16, 17]. Высыпания, проявившиеся в младенческом возрасте, могут существовать на протяжении всей жизни, однако даже генерализованное поражение, наблюдавшееся у младенца, может подвергнуться полному регрессу в более старшем возрасте. Клинические проявления могут быть крайне незначительными, ограничиваясь поражением только ногтей [44]. При этом выявление пациентов с дистрофическим ВБЭ только ногтей может быть трудной задачей, так как они не обращаются за медицинской помощью и заболевание у них часто выявляется лишь случайно при обследовании членов семьи, больных дистрофическим ВБЭ, протекающим с поражением кожи [31, 44, 45]. Отсутствие поражения кожи затрудняет диагностику и не позволяет установить диагноз дистрофического ВБЭ пациентам с поражением только ногтей. В таких случаях генетические исследования могут помочь определить мутации и установить точный диагноз [31].

С учетом возможности манифестации поражения кожи при дистрофическом ВБЭ во взрослом возрасте проявившаяся в детском возрасте ониходистрофия на протяжении длительного времени может быть первым и единственным его проявлением [46]. В связи с этим наличие ониходистрофии, возникшей в детском возрасте, рассматривается как признак, указывающий на диагноз претибиального дистрофического ВБЭ у взрослого пациента с манифестацией пузырьных высыпаний на голени [16].

Легкое и среднетяжелое поражение кожи при дистрофическом ВБЭ также может вызывать значительные затруднения в диагностике. Описаны случаи, когда пациенты получали неэффективную терапию в связи с ошибочно диагностированными красным плоским лишаем, экземой или другими заболеваниями [19, 47]. Также сложно определить клиническую форму болезни. Так, диагноз претибиального дистрофического ВБЭ был установлен пациентке, у которой на коже передней поверхности голени располагались множественные интенсивно зудящие пруригоподобные высыпания, хотя такие проявления характерны для пруригинозной формы болезни [24]. Диагноз претибиального дистрофического ВБЭ был также установлен ребенку с поражением

кожи претибиальной области, а также стоп, при рождении, но к возрасту 1 года пузырьные высыпания перестали появляться, остались лишь слабо выраженные рубцы, милиумы и ониходистрофия [46]. Вместе с тем регресс высыпаний в младенческом возрасте более соответствует диагнозу «спонтанно регрессирующий дистрофический ВБЭ». Отмечено отсутствие четких клинических критериев, позволяющих различать легкие проявления рецессивного дистрофического ВБЭ и доминантный дистрофический ВБЭ [48]. Минимальные проявления болезни, возможность длительной ремиссии после регресса высыпаний, возникших в младенческом периоде, и дебют заболевания во взрослом возрасте представляются факторами, затрудняющими клиническую диагностику дистрофического ВБЭ легкого и среднетяжелого течения, и в таких случаях важным является выявление уменьшенной экспрессии коллагена VII типа в зоне дермо-эпидермального соединения или определение патогенной мутации в гене *COL7A1*.

Наибольшее внимание привлекают тяжелые формы дистрофического ВБЭ, которые характеризуются медленным заживлением эрозий и язв и ассоциированы со значительным сокращением продолжительности жизни. Пациентам на протяжении всей жизни требуется лечение и уход за кожей с учетом значительного уменьшения дермо-эпидермальной адгезии и склонности эрозий и язв к длительному существованию. Вместе с тем возможная вариабельность течения заболевания не всегда позволяет с достаточной долей уверенности прогнозировать степень тяжести во взрослом возрасте, основываясь на клинической картине у младенца. Требуется проведение клинико-генетических корреляций на основании анализа ассоциаций генетических изменений с клиническими проявлениями болезни.

#### Ген *COL7A1* и кодируемый им белок коллаген VII типа

Ген человеческого коллагена VII типа *COL7A1* расположен на коротком плече хромосомы 3, регион 3p21.1 [1]. Это крупный ген, состоящий из 118 экзонов [49]. Размер полного человеческого гена *COL7A1* составляет примерно 32 kb, размер кодируемой этим геном матричной РНК — около 8,9 kb. Полная длина кДНК *COL7A1* составляет 8833 нуклеотида, кодирующих 2944 аминокислоты [1, 2]. Экзоны 1–28 кодируют NC-1 домен коллагена VII типа (аминокислоты 1–1253), экзоны 112–118 кодируют NC2-домен белка (аминокислоты 2784–2944) [16]. Так как большинство из встроенных интронов относительно невелики, ген *COL7A1* относительно компактен.

Продукт гена *COL7A1* — коллаген VII типа синтезируется как кератиноцитами эпидермиса, так и дермальными фибробластами, и обнаруживается в зоне базальной мембраны ряда эпителиев, в том числе в коже человека [50–53]. Непосредственным белковым продуктом гена *COL7A1* является про- $\alpha 1(\text{VII})$   $\alpha$ -цепь коллагена VII типа. Три идентичные  $\alpha 1$ -цепи объединяются в отдельные молекулы коллагена VII типа, являющиеся, таким образом,  $\alpha 1\alpha 1\alpha 1(\text{VII})$ -тримерами [2, 49].

Молекула коллагена VII типа состоит из крупного (145 kDa) аминокислотного глобулярного неколлаженового NC1-домена, центрального тройного спирального коллагенового домена и карбокси-терминального мелкого (34-kDa) глобулярного неколлаженового NC2-домена [54–56]. Центральный тройной спиральный

коллагеновый домен состоит из повторов аминокислотных последовательностей (Gly-X-Y)<sub>n</sub>, в которых каждый третий остаток является глицином, а X-Y могут быть любой аминокислотой [54, 57, 58]. Остатки глицина располагаются в центре тройной спирали и необходимы для поддержания ее стабильности, тогда как аминокислоты в положениях X и Y находятся на поверхности спирали и для ее стабильности менее важны [59, 60]. Замены остатков глицина вызывают выраженное нарушение укладки и/или стабильности тройной спирали, в то время как замены остатков X и Y необязательно оказывают патогенное воздействие [35].

Последовательность из 20 повторов (Gly-X-Y)<sub>n</sub>, являющихся субдоменами коллагенового домена, разделена 19 неколлаженовыми прерываниями, которые обеспечивают гибкость белка [56]. Самое длинное прерывание, состоящее из 39 аминокислот, было названо шарнирным регионом, который делит тройной спиральный домен на его аминокислотный (COL1–10) и карбоксильный (COL11–20) субдомены [61].

Роль NC1-домена коллагена VII типа заключается в поддержании структуры тройной спирали коллагена VII типа [62]. Кроме того, NC1-домен коллагена VII типа связывается с основными компонентами базальной мембраны кожи — ламининами-332 и -311, коллагенами I и IV типа, а также с фибронектином, что обеспечивает стабильность дермо-эпидермальной адгезии на участке между светлой пластинкой и сосочковой дермой [50, 62–65]. Поэтому считается, что структурные изменения NC1-домена могут привести к нарушению взаимодействий коллагена VII типа с компонентами внеклеточного матрикса и будут способствовать разделению дермо-эпидермального соединения [66].

NC2-домен и прилегающий к нему участок тройного спирального коллагенового домена инициируют сборку тройной спирали коллагена VII типа [67]. После своего формирования внутри клеток тройные спиральные молекулы проколлагена VII типа выделяются во внеклеточный матрикс сосочковой дермы, где в результате протеолиза часть глобулярного NC2-домена отщепляется, что обеспечивает дальнейшее формирование антипараллельного димера молекул коллагена VII типа [68–70]. Поэтому предполагается, что мутации, приводящие к отсутствию NC2-домена и прилегающей к нему части коллагенового домена, приводят к утрате способности образовывать димеры коллагена VII типа, в связи с чем нарушается формирование якорных фибрилл [52].

Сформированные димеры коллагена VII типа собираются в якорные фибриллы, представляющие собой специализированные комплексы адгезии на границе между эпителием и соединительной тканью [50]. Якорные фибриллы обоими своими краями, в которых находятся NC1-домены коллагена VII типа, располагаются в плотной пластинке базальной мембраны, откуда нисходят к подлежащей верхней части сосочковой дермы, где образуют петлю [67, 68, 71]. Взаимодействия коллагена VII типа с волокнами интерстициального коллагена в дерме, состоящего главным образом из коллагенов I, III и V типов, могут представлять собой механический захват этих волокнистых структур петлей, образованной якорными фибриллами [64, 72].

Функции коллагена VII типа в коже не ограничиваются адгезией эпидермиса на дерме. Коллаген VII типа также играет непосредственную роль в заживлении

ран, способствуя миграции кератиноцитов, что обеспечивает их реэпителизацию [66].

### Генетическая характеристика клинических форм дистрофического ВБЭ

У больных дистрофическим ВБЭ были идентифицированы сотни различных мутаций внутри NC1-, NC2- и тройного спирального доменов коллагена VII типа [9, 36, 73]. С мутациями в гене *COL7A1* ассоциированы разнообразные клинические проявления дистрофического ВБЭ, в соответствии с которыми выделены различные формы болезни [3].

### Тяжелый рецессивный дистрофический ВБЭ

в большинстве случаев развивается в результате гомозиготных или компаунд-гетерозиготных нулевых мутаций, которые приводят к образованию преждевременных стоп-кодонов на обоих аллелях гена *COL7A1*, что влечет за собой полное или почти полное отсутствие (остаточная экспрессия) коллагена VII типа и якорных фибрилл в зоне дермо-эпидермального соединения [9, 36, 74, 75]. Часто обнаруживаются нонсенс-мутации, формирующие преждевременный стоп-кодон на месте кодона, в котором произошла замена нуклеотида. Возможно выявление небольших делеций и вставок, которые приводят к сдвигу рамки считывания, синтезу аномальной для данного белка последовательности аминокислот и образованию преждевременного стоп-кодона на определенном расстоянии в последовательности ДНК от места мутации. Кроме того, у больных с тяжелым течением болезни могут быть выявлены мутации сайта сплайсинга, вызывающие сдвиг рамки трансляции и приводящие к образованию преждевременного стоп-кодона в последовательности мРНК.

R. Varki и соавт. (2007), обследовав членов 74 семей с тяжелым рецессивным дистрофическим ВБЭ, показали, что 72,6% выявленных мутаций вызывали образование преждевременного стоп-кодона и были нонсенс-мутациями, вставками или делециями со сдвигом рамки считывания. В 17,9% случаев были выявлены мутации сайта сплайсинга. Реже встречались миссенс-мутации. У 5,1% пациентов они были заменами глицина, а у 4,3% пациентов представляли собой замены другой аминокислоты [73]. Мутации, приводящие к образованию преждевременного стоп-кодона на обоих аллелях, обнаружены у 64,3% пациентов с тяжелым рецессивным дистрофическим ВБЭ [73]. В 9,5% случаев отмечена комбинация мутации, образующей преждевременный стоп-кодон, и миссенс-мутации [73].

Можно ожидать, что в результате мутации, формирующей преждевременный стоп-кодон, будет синтезирован укороченный соответственно локализации стоп-кодона белок. Тем не менее существует другой механизм, обеспечивающий тяжелый патогенный эффект мутаций с преждевременным стоп-кодоном. Наличие преждевременного стоп-кодона ассоциировано с ускоренным распадом синтезирующихся аномальных транскриптов РНК, что приводит к отсутствию экспрессии соответствующего белка [76]. Это связывают с нестабильностью пре-мРНК вследствие нарушений процессинга аномального транскрипта [77]. В связи с этим мутации с образованием преждевременных стоп-кодонов могут сопровождаться значительным уменьшением уровня соответствующего транскрипта мРНК из-за нонсенс-опосредованного распада мРНК [78, 79]. Если такие мутации присутствуют на обоих аллелях гена

*COL7A1*, синтезирующиеся укороченные полипептиды коллагена VII типа разрушаются внутри клеток, что приводит к полному или почти полному отсутствию экспрессии белка и якорных фибрилл в зоне дермо-эпидермального соединения [9, 36, 56].

Реже развитие тяжелого рецессивного дистрофического ВБЭ отмечалось в случае компаунд-гетерозиготных мутаций, из которых только одна мутация приводила к образованию преждевременного стоп-кодона [80]. Наиболее редко тяжелые проявления дистрофического ВБЭ развивались у носителей мутаций, при которых синтез белка, хотя и укороченного или структурно измененного, был возможен, — миссенс-мутаций или мутаций сайта сплайсинга. Комбинация миссенс-мутаций обнаруживалась лишь в 2,4% случаев тяжелого рецессивного дистрофического ВБЭ [73]. Среди миссенс-мутаций, встречающихся при тяжелом дистрофическом ВБЭ, преобладают расположенные в экзонах 73–75. В случае локализации в экзонах 73–75 даже гомозиготные миссенс-мутации, например p.R2008G (с.6072C>G) в экзоне 73 и p.R2063W (с.6187C>T) в экзоне 74, ассоциированы с тяжелым течением болезни [82]. Тем не менее возможно тяжелое течение болезни у пациентов с гомозиготными миссенс-мутациями с заменой аминокислоты в других участках белка, что было выявлено в случае миссенс-мутаций замены глицина p.G2449R (с.7345G>A) в экзоне 96, p.G2569R и p.G2575R (с.7723G>A), расположенных в экзоне 103 [66, 80, 82, 83].

**Рецессивный дистрофический ВБЭ** средней тяжести в основе своего развития имеет или гомозиготные, или компаунд-гетерозиготные мутации, как минимум одна из которых ассоциирована с образованием преждевременного стоп-кодона, а вторая является миссенс-мутацией или мутацией сайта сплайсинга, приводящей к пропуску экзона при считывании с сохранением его рамки [9]. Такая комбинация мутаций ведет к синтезу незначительного количества белка и формированию структурно аномальных якорных фибрилл или значительному уменьшению их числа [36].

При обследовании членов 92 семей, у которых был диагностирован рецессивный дистрофический ВБЭ средней тяжести, мутации, приводящие к образованию преждевременного стоп-кодона, были обнаружены в 56,1% случаев, мутации сайта сплайсинга несли 18,0% аллелей, миссенс-мутации с заменой глицина — 20,1% аллелей, миссенс-мутации с заменой другой аминокислоты — 5,8% аллелей [73]. Лишь у 34,1% пациентов с рецессивным дистрофическим ВБЭ средней тяжести мутации, приводящие к образованию преждевременных стоп-кодонов, были выявлены на обоих аллелях. У 27,3% пациентов имелись в компаунд-гетерозиготном состоянии комбинации мутаций, приводящие к образованию преждевременного стоп-кодона, и миссенс-мутации, а комбинация двух миссенс-мутаций выявлена в 2,3% случаев [73].

Тем не менее проявления болезни средней тяжести могут быть вызваны комбинацией нулевых мутаций, что указывает на существование механизмов, обеспечивающих синтез белка даже при наличии преждевременных стоп-кодонов на обоих аллелях. Описан пациент с рецессивным дистрофическим ВБЭ средней тяжести и уменьшенной экспрессией коллагена VII типа в зоне дермо-эпидермального соединения, однако на обоих аллелях у него в компаунд-гетерозиготном

состоянии обнаружались нулевые мутации — нонсенс-мутация p.R669\* (с.2005C>T) в экзоне 15 и делеция с.6311\_6312delCT, p.S2104Wfs\*12 в экзоне 76 [84]. Синтез белка у этого пациента с двумя нулевыми мутациями был объяснен обнаружением третьей мутации p.G636V (с.1907G>T), которая располагалась в позиции +1 акцепторного сайта сплайсинга экзона 15. Прогнозируется, что эта мутация сайта сплайсинга допускает синтез небольшого количества белка [84].

**Доминантный дистрофический ВБЭ средней тяжести** развивается вследствие гетерозиготных мутаций гена *COL7A1*, когда мутация располагается на одной из двух аллелей. В большинстве случаев обнаруживаются миссенс-мутации, приводящие к замене глицина в одном из повторов Gly-X-Y внутри тройного спирального коллагенового домена любой другой аминокислотой. Как указывают Т. Varki и соавт. (2007), в 48 семьях, в которых был диагностирован доминантный дистрофический ВБЭ, 89,6% мутаций были миссенс-мутациями, причем все, кроме двух, приводили к замене глицина [73].

Глицин — небольшая аминокислота, которая содержит всего 2 атома углерода. Ее малая величина позволяет формировать плотную укладку тройной спирали коллагена VII типа. В норме плотная упаковка коллагеновых тройных спиралей делает их относительно устойчивыми к деградации протеазами. Поскольку каждый из небольших по размеру остатков глицина расположен в стерически ограниченном пространстве в центре тройной спирали, замена остатка глицина другой, более крупной аминокислотой может исказить нормальную конформацию тройной спирали и привести к ее локальному распутыванию [28]. Нарушение конформации тройной спирали коллагена VII способно вызвать нарушение функции белка и/или уменьшить его стабильность, так как тройная спираль в месте своего распутывания становится более чувствительной к протеолизу [8, 66, 83, 85].

82,9% доминантно наследуемых замен глицина располагается в экзонах 73–75 [49, 73]. Концентрируются они в экзоне 73 [49, 73]. Большая часть (64%) замен глицина при доминантном дистрофическом ВБЭ вносит изменения в последовательность аминокислот 2000–2080, которая расположена рядом с неколлагеновым шарнирным сегментом, состоящим из 39 аминокислот [86, 87]. При этом один нуклеотид в кодоне может заменяться разными нуклеотидами, что приводит к замене глицина на разные аминокислоты. Примером таких мутаций гена *COL7A1* являются p.G2028A и p.G2028R, p.G2040S и p.G2040V [88]. Считается, что замены глицина, связанные с доминантным дистрофическим ВБЭ, препятствуют укладке и секреции коллагена VII [89, 90].

Помимо миссенс-мутаций, приводящих к замене глицина, при доминантном дистрофическом ВБЭ средней тяжести могут обнаруживаться другие мутации. Описана 32-летняя пациентка, у которой в детстве заболевание проявлялось возникавшими после травм пузырными высыпаниями на коленях, локтях, лодыжках и тыле стоп, а также в полости рта, и соответствовало этой форме болезни, хотя во взрослом возрасте ее состояние значительно улучшилось [91]. К возрасту 32 лет поражение кожи проявлялось лишь незначительным числом милиумов и рубцов, сопровождаясь ониходистрофией пальцев рук и ног. Развитие болезни у этой пациентки было связано с гетерозиготной делецией 28

нуклеотидов экзона 73 (с.6081del28). Эта мутация нарушает рамку считывания и должна привести к образованию преждевременного стоп-кодона в экзоне 82. Однако было обнаружено, что она сопровождается активацией скрытого сайта сплайсинга в экзоне 73, и в итоге вместо последних 11 аминокислотных повторов Glu-X-Y, кодируемых экзоном 73, синтезируется неколлагеновая последовательность Glu-Ser-Leu [91].

**Пруригинозный дистрофический ВБЭ** в большинстве случаев наследуется доминантно, хотя описано также рецессивное наследование [92, 93]. Данные о мутационном спектре при пруригинозном доминантном дистрофическом ВБЭ противоречивы. W. Kim и соавт. (2015), проведя анализ литературы, указали, что у больных пруригинозным дистрофическим ВБЭ 52,7% мутаций — это миссенс-мутации замены глицина, в 33,8% случаев это были мутации с пропуском экзона при считывании и сохранением его рамки, в 8,1% случаев — миссенс-мутации с заменой любой аминокислоты, кроме глицина, в 5,4% случаев — мутации, приводящие к образованию преждевременного стоп-кодона [93].

N. Almaani и соавт. (2009), обследовав в Великобритании 27 больных пруригинозным доминантным дистрофическим ВБЭ, у всех обнаружили миссенс-мутации, приводящие к замене глицина [94]. Иные результаты получили E. Toyonaga и соавт. (2015), которые провели анализ 13 сообщений с описанием 37 пациентов с доминантным дистрофическим ВБЭ, вызванным мутациями, приводящими к пропуску экзона при считывании. Было обнаружено, что в 25 из 37 случаев был поставлен диагноз пруригинозного доминантного дистрофического ВБЭ [95]. Все мутации с пропуском экзона в *COL7A1* в этих случаях доминантного дистрофического ВБЭ наблюдались в пределах коллагеновых доменов. Часто мутации с пропуском экзона при считывании, приводящие к развитию пруригинозного доминантного дистрофического ВБЭ, располагаются в экзоне 87 [96]. Так, у больных этой формой болезни в экзоне 87 выявлялись мутации с.6862del16, с.6899A→G, с.6900+1G→T, с.6900+2delTGAT, с.6900+4A→G [33, 96–98]. Механизмом, позволяющим сохранить рамку считывания при делециях, которые должны ее нарушить, является активация скрытых сайтов сплайсинга [95]. Это приводит к пропуску экзона при считывании и синтезу несколько укороченного, но сохраняющего свои функции белка [99].

Указывая, что мутации, приводящие к пропуску экзона гена *COL7A1* при считывании, ассоциированы с пруригинозным дистрофическим ВБЭ, E. Toyonaga и соавт. (2015) объяснили отсутствие зуда у 12 из 37 обследованных больных с такими мутациями особенностями течения болезни. Проявления пруригинозного дистрофического ВБЭ обычно развиваются у больных с проявлениями других форм дистрофического ВБЭ, и часто это происходит уже во взрослом возрасте [95]. Это позволило S. Saito и соавт. (2009), обследовав 2-месячного пациента с доминантным дистрофическим ВБЭ, проявлявшимся пузырями только на пальцах ног, и выявив у него в одной аллели гена *COL7A1* замену нуклеотида с.6900G→A в экзоне 87, предполагать, что в будущем у этого пациента могут развиваться проявления пруригинозного доминантного дистрофического ВБЭ [96].

Описаны также пациенты с пруригинозным дистрофическим ВБЭ, характеризовавшимся рецессивным

наследованием (табл. 2). У этих пациентов обнаруживались компаунд-гетерозиготные мутации, в число которых входили миссенс-мутации, мутации сайта сплайсинга, делеции и нонсенс-мутации [29, 33, 97]. Во всех случаях рецессивного пруригинозного дистрофического ВБЭ хотя бы одна аллель гена *COL7A1* синтезировала белок коллаген VII типа, который сохранял свою функциональность. Комбинаций двух мутаций, приводивших к возникновению преждевременных стоп-кодонов на обеих аллелях гена с отсутствием белка, при рецессивном пруригинозном дистрофическом ВБЭ не наблюдалось.

При рецессивном пруригинозном дистрофическом ВБЭ не выявлено концентрации мутаций в области экзонов 73–75. У трех больных с рецессивным пруригинозным дистрофическим ВБЭ одна из мутаций локализовалась в экзонах 1–3, кодирующих неколлагеновый NC1-домен, еще у двух больных одна из мутаций располагалась в экзонах, кодирующих коллагеновый домен белка. Локализацией второй мутации были экзоны с 92 по 104, кодирующие коллагеновый домен. При этом мутации, приводившие к замене аминокислот в полипептидной цепи, чаще всего ассоциировались с заменой не глицина, а других аминокислот, либо в случае мутации сайта сплайсинга происходила синонимичная замена нуклеотида, но не аминокислоты (с.7344G>A — р.V2448V) [33].

**Претибиальный дистрофический ВБЭ** может быть вызван различными мутациями. По данным L. Jin и соавт. (2020), большинство мутаций у больных претибиальным дистрофическим ВБЭ расположены в экзонной области и включают миссенс-мутации (73,68%), делеции (10,53%) и мутации сайта сплайсинга (15,79%) [25]. Примерно у 2/3 больных претибиальным дистрофическим ВБЭ заболевание наследуется доминантно, а у 1/3 больных — рецессивно [21].

Доминантный претибиальный дистрофический ВБЭ характеризуется наличием мутации на одной из двух аллелей гена *COL7A1* и синтезом мутантного белка. При этой форме болезни отсутствует тенденция к локализации мутаций в экзонах 73–75 (табл. 3). Тем не менее выявление такой мутации возможно [24, 46, 100]. Делеции при доминантном претибиальном дистрофическом ВБЭ сопровождаются синтезом укороченного белка. Так, делеция с.6849del18 в экзоне 87 сохранила рамку считывания и привела

к утрате из полипептидной цепи двух последовательных повторов Gly-X-Y (от G2284 до K2289) [18]. Аналогичным был эффект мутации с.6847del27, которая представляет собой делецию 27 нуклеотидов 6847–6873 в экзоне 87. Было показано, что в синтезированном продукте отсутствовала последовательность аминокислотных остатков Gly2278–Gln2300, которую кодирует экзон 87 [93]. Другим механизмом был объяснен патогенный эффект делеции двух нуклеотидов с.7984-2delA [17]. Делеция с.7984-2delA представляет собой утрату 2 нуклеотидов, расположенных непосредственно перед кодирующим экзоном 108 (с.7984-2delA). Локализация делеции на границе экзона и интрона определила ее эффект. Хотя обычно делеция нуклеотидов в числе, не кратном трем, приводит к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона, делеция с.7984-2delA привела к уничтожению натурального акцепторного сайта сплайсинга и активации альтернативного сайта сплайсинга. Вследствие этого происходил пропуск экзона 108 при считывании и синтезировалась мРНК, в которой экзон 108 отсутствовал [17].

**Рецессивный претибиальный дистрофический ВБЭ** вызывается комбинацией мутаций на двух аллелях гена *COL7A1*, одна из которых ассоциируется с синтезом мутантного белка, а другая может, хотя и не обязательно, привести к образованию преждевременного стоп-кодона (табл. 4) [21, 105, 106]. Так, описана 60-летняя пациентка, у которой высыпания появились в 20-летнем возрасте вследствие компаунд-гетерозиготной мутации р.R1933X/с.6348+1G>A [21]. Если нонсенс-мутация р.R1933X привела к образованию преждевременного стоп-кодона в экзоне 70, то мутация с.6348+1G>A, располагаясь в интроне 76, произошла в консенсусной последовательности донорского сайта сплайсинга и индуцировала aberrантный сплайсинг [21]. В результате мутации с.6348+1G>A синтезировались два aberrантных транскрипта, в одном из которых был пропущен экзон 76 (69 п.н.), а в другом был сохранен интрон 76 (75 п.н.), что привело к делеции с сохранением рамки считывания и вставке с сохранением рамки считывания, соответственно, и синтезу мутантных белков [21]. Заболевание было диагностировано у носителей компаунд-гетерозиготных мутаций, среди которых были комбинации мутации сайта сплайсинга в экзоне 2 с образованием преждевременного стоп-кодона

Таблица 2. Мутации, обнаруживавшиеся при рецессивном пруригинозном дистрофическом ВБЭ  
Table 2. Mutations detected in recessive dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa

Мутация	Локализация	Тип мутации	Ссылка
р.R28G (с.82A>G) р.G2366A (с.7097G>C)	Экзон 1 Экзон 92	Миссенс-мутация	[29]
р.R51G р.R2492X	Экзон 2 Экзон 98		[33]
р.K142R (с.425A>G) р.V2448V (с.7344G>A)	Экзон 3 Экзон 95	Мутация сайта сплайсинга	[33]
р.R1630X с.7344G>A	Экзон 51 Экзон 95	Нонсенс-мутация Мутация сайта сплайсинга	[33]
с.5532+1G>A с.7786delG	Экзон 64 Экзон 104	Мутация сайта сплайсинга Делеция	[97]

Таблица 3. Мутации при доминантном претибиальном дистрофическом ВБЭ  
Table 3. Mutations in dominant pretibial dystrophic epidermolysis bullosa

Мутация	Локализация	Характеристика мутации	Ссылка
p.G1755V (c.5264G>T)	Экзон 59	Миссенс-мутация, замена глицина на валин	[16]
p.G1773V (c.5318G>T)	Экзон 61		
p.G1788E (c.5363G>A)	Экзон не указан	Миссенс-мутация, замена глицина на глутаминовую кислоту	[16]
c.5856G>C	Экзон 71	Мутация сайта сплайсинга последнего основания экзона 71	[101]
p.G2034V (c.6101G>T)	Экзон 73	Миссенс-мутация, замена глицина на валин	[24]
p.G2037R (c.6109G>A)	Экзон 73	Миссенс-мутация, замена глицина на аргинин	[100]
p.G2059E (c.6137G>A)	Экзон 73	Миссенс-мутация, замена глицина на глутаминовую кислоту	[46]
p.G2079R (6235G>A)	Экзон 75	Миссенс-мутация, замена глицина на аргинин	[102]
Нет данных	Экзон 85	Миссенс-мутация, замена глицина	[16]
Нет данных	Экзон 85	Нет данных	[47]
c.6847del27	Экзон 87	Делеция с сохранением рамки считывания	[91]
c.6849del18			[18]
p.G2287E (c.6860G>A)	Экзон 87	Миссенс-мутация, замена глицина на глутаминовую кислоту	[25]
c.6900G>A	Экзон 87	Мутация сайта сплайсинга, пропуск экзона 87 при считывании	[103]
p.G2623C (c.7867G>T)	Экзон 105	Миссенс-мутация, замена глицина на цистеин	[20]
c.7984-2delA	Нет данных	Мутация сайта сплайсинга — делеция 2 нуклеотидов перед кодирующим экзоном 108 с пропуском всего экзона 108 при считывании	[17]
p.8045A>G	Экзон 108	Мутация сайта сплайсинга, пропуск экзона 108	[104]

Таблица 4. Мутации при претибиальном дистрофическом ВБЭ с рецессивным наследованием  
Table 4. Mutations in recessive pretibial dystrophic epidermolysis bullosa

Мутация	Локализация	Характеристика мутаций	Ссылка
c.267-1G>C / p.P1699L (c.5096C>T)	Экзон 2 / Экзон 55	Образование преждевременного стоп-кодона / Миссенс-мутация	[106]
c.3840delC (p.Gly1281Valfs*44) / p.R2927H (c.8780G>A)	Экзон 31 / Экзон 117	Делеция со сдвигом рамки считывания / Миссенс-мутация	[107]
c.3840delC (p.Gly1281ValfsX44) / p.R2791W (c.8371C>T)	Экзон 31 / Экзон 113		[108]
p.G1755V (c.5264G>T) / G1782A (c.5345G>C)	Экзон 59 / Экзон 61	Миссенс-мутация / Миссенс-мутация	[16]
p.R1933X (c.5797C>T) / c.6348+1G>A	Экзон 70 / Интрон 76	Нонсенс-мутация / Вставка интрона 76 + Пропуск экзона 76 с сохранением рамки считывания	[21]
c.33563del14 / Не определена	Граница экзон 115 — интрон 115 / Не определена	Делеция со сдвигом рамки считывания / Не определена	[106, 109]

и миссенс-мутации p.P1699L в экзоне 55, а также комбинации делеции c.3840delC в экзоне 31 с заменами аргинина p.R2791W в экзоне 113 и p.R2927H в экзоне 117 [106].

Синтез белка наблюдался также у пациентов с рецессивным претибиальным дистрофическим ВБЭ, вызванным комбинациями мутации сайта сплайсин-

га c.7930-1G>C в интроне 106, приведшей к пропуску экзона при считывании, и миссенс-мутации замены глицина p.G2221A, а также двух миссенс-мутаций с заменой глицина — p.G2520V в экзоне 101 и p.G2737R в экзоне 110 [105].

**Акральный доминантный дистрофический ВБЭ** также вызывается мутациями, которые сопровождают

ся продукцией белка. Тем не менее показана возможность значительного укорочения коллагена VII типа у больных акральным доминантным дистрофическим ВБЭ, вызванным крупными делециями. Так, легкие проявления акральной формы болезни были следствием крупных делеций с.5794\_7515del и с.4600\_6750+25del [26]. Делеция с.5794\_7515del сопровождалась сохранением рамки считывания и приводила к утрате 574 аминокислот (р.Leu1932\_Gly2505del), что соответствует примерно одной трети коллагенового домена. Делеция с.4600\_6750+25del начиналась на границе экзона и интрона 45 и заканчивалась в интроне 85, вследствие чего произошла утрата приблизительно 717 аминокислот (р.Pro1536\_Glu2252del), которые составляют почти половину коллагенового домена [26]. Это означает, что даже при потере 32–45% области тройной спирали, включая шарнирный регион, сохраняется возможность секреции и остаточного функционирования коллагена VII типа, что клинически выражается в поражении акральных участков кожи и потере ногтей [26]. Такие легкие последствия были объяснены сохранением мутантной молекулой резистентности к гидролизу, аффинности ее сайтов связывания с коллагеном IV типа и ламинином-332 и способности мутантных белков собираться в якорные фибриллы. Патогенность мутаций объяснялась тем, что укороченная молекула коллагена VII типа теряет свою гибкость и не может взаимодействовать со всеми своими белками-партнерами, стабилизирующими эпидермально-дермальное соединение, например, одновременно связываться с коллагеном IV типа и ламинином-332 [26].

**Дистрофический ВБЭ только ногтей** ассоциируется с миссенс-мутациями *COL7A1* [31]. Большинство случаев заболевания характеризуется доминантным наследованием.

**Доминантный дистрофический ВБЭ только ногтей** обычно развивается в результате гетерозиготных миссенс-мутаций, чаще всего приводящих к замене глицина на другую аминокислоту (табл. 5) [27, 28, 44, 45, 110]. Располагаются эти миссенс-мутации в участках гена, кодирующих коллагеновый домен белка, не концентрируясь в каком-либо определенном участке.

Редко наблюдается **рецессивный дистрофический ВБЭ только ногтей**. Мутации у описанных больных представляли собой замены нуклеотидов, причем лишь одна из них привела к замене глицина (табл. 6). В одном случае замена нуклеотида представляла собой мутацию сайта сплайсинга, при которой сохранилась рамка считывания. У каждого из двух описанных пациентов одна из мутаций — р.R28G в экзоне 1 и р.R137Q в экзоне 3 — располагалась в участке, кодирующем неколлагеновый NC1-домен [29, 32].

**Спонтанно регрессирующий (self-improving) дистрофический ВБЭ** представляет собой крайне редкую форму дистрофического ВБЭ. Описаны случаи с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием [38]. У небольшого числа больных спонтанно регрессирующим дистрофическим ВБЭ, у которых проводился поиск генетических нарушений, обнаруживались миссенс-мутации, мутации сайта сплайсинга, мутации, приводящие к образованию преждевременного стоп-кодона, делеции с сохранением рамки считыва-

Таблица 5. Мутации, ассоциированные с доминантным дистрофическим ВБЭ только ногтей  
Table 5. Mutations associated with dominant dystrophic epidermolysis bullosa nails only

Мутация	Локализация	Характеристика мутации	Ссылка
р.G1595R (с.4783G>C)	Нет данных		[110]
р.G1776R (с.5326 G>A)	Экзон 61		[27]
р.G1776V (с.5327G>T)	Экзон 61		[111]
р.G2028R (с.6082G>A)	Экзон 73	Замена глицина	[28]
р.G2248R (с.6742G>A)	Экзон 85		[31]
р.G2251E (с.6752G>A)	Экзон 86		[45]
р.G2287R (с.6859G>A)	Экзон 87		[44]
р.P2394R (с.7181C>G)	Экзон 94	Замена пролина	[31]

Таблица 6. Мутации, ассоциированные с рецессивным дистрофическим ВБЭ только ногтей  
Table 6. Mutations associated with recessive dystrophic epidermolysis bullosa, nails only

Мутация	Локализация	Характеристика мутаций	Ссылка
р.R137Q (с.410G>A) / р.A1225V (с.3674C>T)	Экзон 3 / Экзон 27	Замена аргинина на глутамин / Мутация сайта сплайсинга с делецией, сохраняющей рамку считывания	[32]
р.R28G (с.82A>G) / р.G2366A (с.7097G>C)	Экзон 1 / Экзон 92	Замена аргинина на глицин / Замена глицина на аланин	[29]

ния [38]. Несколько чаще они располагались в экзоне 73, однако в целом были равномерно распределены по участкам гена, кодирующим коллагеновый домен.

При доминантном наследовании преобладали гетерозиготные миссенс-мутации с заменой глицина в тройном спиральном домене (табл. 7) [38, 39]. Кроме того, в семье со спонтанно регрессирующим доминантным дистрофическим ВБЭ, развивавшимся в трех поколениях, обнаружена мутация сайта сплайсинга в виде трансверсии с.4120-1G>C последнего нуклеотида интрона 35 гена *COL7A1* [40]. Эта замена нуклеотида разрушила физиологический консенсусный 3'-акцепторный сайт сплайсинга, что привело к пропуску экзона 36 с сохра-

нением рамки считывания. Так как экзон 36 состоит из 78 пар нуклеотидов, синтезировался укороченный на 26 аминокислот белок [40].

При рецессивном наследовании спонтанно регрессирующего дистрофического ВБЭ обнаруживались в основном компаунд-гетерозиготные мутации, хотя описан также случай гомозиготной мутации (табл. 8) [116]. Одной из мутаций всегда была замена нуклеотида, которая обычно приводила к замене аминокислоты в полипептидной цепи. Чаще всего это были миссенс-мутации, приводившие к замене глицина. Тем не менее часто встречались мутации, приводящие к замене других аминокислот — пролина и аргинина [42,

Таблица 7. Мутации, ассоциированные со спонтанно регрессирующим доминантным дистрофическим ВБЭ  
Table 7. Mutations associated with self-improving dominant dystrophic epidermolysis bullosa

Мутация	Локализация	Характеристика мутации	Ссылка
c.4120-1G>C	Инtron 35	Мутация сайта сплайсинга с пропуском экзона 36 при считывании	[40]
p.G1483D (c.4448G>A)	Экзон 42	Замена глицина	[112]
p.G1522E (c.4565G>A)	Экзон 45		[113]
p.G1673R (c.5017G>A)	Экзон 54		[114]
p.G1776V (c.5327G>T)	Экзон 61		[111]
p.G1830R	Нет данных		[115]
p.G2003R (c.6007G>A)	Экзон 73		[30]
p.G2037E (c.6110G>A)	Экзон 73		[41]
p.G2046S (c.6136G>A)	Экзон 73		[38]
p.G2233E (c.6698G>A)	Экзон 84		[96]
p.G2242E (c.6725G>A)	Экзон 85		[39]
p.G2431V (c.7292G>T)	Нет данных	[115]	

Таблица 8. Мутации, ассоциированные со спонтанно регрессирующим рецессивным дистрофическим ВБЭ  
Table 8. Mutations associated with self-improving recessive dystrophic epidermolysis bullosa

Мутация	Локализация	Характеристика мутации	Ссылка
c.497dupA / p.G2216E (c.6647G>A)	Нет данных	Сдвиг рамки считывания / Замена глицина	[115]
c.682+1G>A / p.G1910S	Инtron 5 / Экзон 68	Мутация сайта сплайсинга с образованием преждевременного стоп-кодона / Замена глицина	[82]
p.G798R (c.2392G>A) / c.6246del27	Экзон 18 / Экзон 75	Мутация сайта сплайсинга / Делеция с сохранением рамки считывания	[81]
p.G1519D / p.G2251E	Экзон 44 / Экзон 86	Замена глицина / Замена глицина	[45]
c.4783-1G>A / p.P1699L	Нет данных	Мутация сайта сплайсинга / Замена пролина	[115]
c.5504delA / p.R2008H	Экзон 64 / Экзон 73	Делеция с образованием преждевременного стоп-кодона / Замена аргинина	[42]
p.P2259L (c.6776C>T) / p.P2259L (c.6776C>T)	Нет данных	Замена пролина / Замена пролина	[116]

115, 116]. В одном случае замена нуклеотида с.2392G>A оказалась мутацией сайта сплайсинга p.G798R [81].

Второй мутацией могла быть другая миссенс-мутация, которая могла привести к замене как глицина, так и другой аминокислоты. В комбинации с заменой с.2392G>A (p.G798R), приведшей к появлению мутации сайта сплайсинга, была обнаружена делеция с.6246del27, которая сохраняла рамку считывания и приводила к синтезу укороченного полипептида [81]. Вторая мутация могла приводить к образованию преждевременного стоп-кодона [42, 82, 115].

Кроме того, описан пациент со спонтанно регрессирующим дистрофическим ВБЭ, проявлявшимся при рождении генерализованными пузырьными высыпаниями, у которого одна миссенс-мутация (p.G2251E) наследовалась доминантно, а другая (p.G1519D) — рецессивно. Обследование родителей пациента, являвшихся гетеро-

зиготными носителями одной из этих мутаций, показало, что носительство мутации p.G2251E привело к дистрофии ногтей, но не к образованию пузырей на коже, а мутация p.G1519D в гетерозиготном состоянии была молчащей [45]. Однако в состоянии компаунд-гетерозиготности эти мутации проявились как генерализованное поражение кожи у новорожденного, которое тем не менее быстро регрессировало [45].

Ассоциация между фенотипами и генотипами при спонтанно регрессирующем дистрофическом ВБЭ остается неясной из-за небольшого числа случаев, в которых были определены патогенные мутации в *COL7A1* [38].

**Инверсный дистрофический ВБЭ** наследуется рецессивно. У больных выявляются компаунд-гетерозиготные или гомозиготные мутации гена *COL7A1* (табл. 9). Одной из мутаций обычно является мис-

Таблица 9. Мутации, ассоциированные с инверсным дистрофическим ВБЭ  
Table 9. Mutations associated with dystrophic epidermolysis bullosa inversa

Мутация	Локализация	Характеристика мутации	Ссылка	
p.K142R / p.G2775S	Экзон 3 / Экзон 112	Мутация сайта сплайсинга с образованием преждевременного стоп-кодона / Миссенс-мутация	[117]	
p.K142R / p.G2775S	Экзон 3 / Экзон 112		[35]	
p.K142R / p.R2069C	Экзон 3 / Экзон 74	Нонсенс-мутация / Миссенс-мутация	[118]	
p.R185X / p.R2622W	Экзон 5 / Экзон 105		[105]	
p.R226X / p.G2088R	Экзон 5 / Экзон 75		[119]	
p.R236X / p.R2063G	Экзон 6 / Экзон 74		[120]	
p.Y444X / p.R2628W	Экзон 10 / Экзон 106		[119]	
p.Gln455X / p.G2272A	Экзон 11 / Экзон 86		[35]	
p.Arg578X / p.G2689R	Экзон 13 / Экзон 109		[35]	
c.1874del2 / p.G2472D	Экзон 14 / Экзон 97		Делеция с образованием преждевременного стоп-кодона / Миссенс-мутация	[119]
c.2051-1G>C / p.G2719A	Инtron 15 / Экзон 110		Мутация сайта сплайсинга с образованием преждевременного стоп-кодона / Миссенс-мутация	[35]
c.2482delCT / p.R2622W	Экзон 19 / Экзон 105		Делеция с образованием преждевременного стоп-кодона / Миссенс-мутация	[106]
c.3551-3T>G / p.R2069C	Инtron 26 / Экзон 74	Мутация сайта сплайсинга / Миссенс-мутация	[6]	
c.3894+1G>A / p.R2069C	Инtron 30 / Экзон 74	Мутация сайта сплайсинга с образованием преждевременного стоп-кодона / Миссенс-мутация	[121]	
p.R1340X / p.G1907D	Экзон 34 / Экзон 68	Нонсенс-мутация / Миссенс-мутация	[119]	
p.R1340X / p.R2069C	Экзон 34 / Экзон 74		[121]	
p.R1343X / p.R2069C	Экзон 34 / Экзон 74		[121]	
p.G1347W / p.E2848X	Экзон 34 / Экзон 118		[35]	
c.4918delG / p.G2213R	Экзон 52 / Экзон 83	Делеция с образованием преждевременного стоп-кодона / Миссенс-мутация	[35]	
p.G1649R / Не найдена	Экзон 53 / Не найдена	Миссенс-мутация / Не найдена		
p.R1687X / p.G1907D	Экзон 54 / Экзон 68	Нонсенс-мутация / Миссенс-мутация	[35]	
p.G1761A / p.G1761A	Экзон 60 / Экзон 60	Миссенс-мутация / Миссенс-мутация		
p.G1899V / p.G1907D	Экзон 67 / Экзон 68	Миссенс-мутация / Миссенс-мутация		
c.5662insG / p.R2069C	Экзон 67 / Экзон 74	Вставка / Миссенс-мутация	[35]	
p.G1907E / p.G2602E	Экзон 68 / Экзон 105	Миссенс-мутация / Миссенс-мутация	[6]	
p.R2069C / p.R2069C	Экзон 74 / Экзон 74			
p.G2695S / p.G2695S	Экзон 109 / Экзон 109			
p.G2775S / p.G2775S	Экзон 112 / Экзон 112			

сенс-мутация, приводящая чаще всего к замене глицина или реже — аргинина. Располагаются они преимущественно в коллагеновом тройном спиральном домене белка [35]. 31% замен глицина при инверсном ВБЭ расположены в субдомене COL19, что больше, чем можно было бы ожидать, даже несмотря на то, что COL19 является крупнейшим субдоменом, содержащим почти 16% повторов Gly-X-Y коллагена VII типа. В связи с этим предполагается, что замены глицина, расположенные на концах аминокислотной и карбоксильной областей тройного спирального домена, могут вызывать относительно легкий инверсный ВБЭ, вызывая менее выраженную дестабилизацию тройной спирали, чем замены глицина в центральной части коллагенового домена, включая шарнирный регион [35].

P. van den Akker и соавт. (2011) предположили, что развитие инверсного ВБЭ ассоциировано с миссенс-мутацией и свойствами заменяющей аминокислоты [35]. Если замены аргинина p.R2008G, p.R2069C и p.R2622W вызвали развитие инверсной формы болезни, то другие замены в этих же позициях приводили к развитию других форм дистрофического ВБЭ. Тем не менее отмечено, что мутация p.R2008G была также обнаружена в гомозиготном состоянии у пациента с тяжелым генерализованным рецессивным дистрофическим ВБЭ, свидетельствуя, что характер замены аминокислоты при миссенс-мутации *COL7A1* не является единственным фактором, определяющим развитие инверсной формы болезни [35]. Как специфичная для инверсного дистрофического ВБЭ рассматривается миссенс-мутация p.R2069C, которая обнаруживалась преимущественно у пациентов с этой формой болезни, хотя она была выявлена также у пациентов с рецессивным дистрофическим ВБЭ средней тяжести. Одна-

ко нельзя исключить, что у этих пациентов в конечном счете разовьется фенотип инверсного ВБЭ, поскольку могут пройти годы, прежде чем проявится инверсный фенотип [35].

Вторая мутация, которая обнаруживается в комбинации с миссенс-мутацией у больных инверсным ВБЭ, может быть нонсенс- или миссенс-мутацией, делецией или вставкой, а также мутацией сайта сплайсинга. Значительное число этих мутаций приводят к образованию преждевременного стоп-кодона и находятся в экзонах 1–28, кодирующих неколлагеновый NC1-домен белка. Кроме того, вторая мутация могла располагаться в коллагеновом тройном спиральном домене [35].

#### Тяжелый дистрофический ВБЭ — комбинация доминантной и рецессивной мутаций

Компаунд-гетерозиготность по доминантной и рецессивной мутациям *COL7A1* ассоциируется с тяжелым дистрофическим ВБЭ, хотя описан пациент с поражением кожи средней тяжести (табл. 10) [123, 124]. Заболевание развивается, когда доминантная мутация наследуется заболевшим от одного родителя, а рецессивная — от другого. При этом у родителя, являющегося носителем доминантной мутации, и часто у членов его семьи имеются проявления болезни, обычно легкие. У родителя, являющегося носителем рецессивной мутации, клинические проявления ВБЭ отсутствуют. Таким образом, признаком тяжелого дистрофического ВБЭ, вызванного комбинацией доминантной и рецессивной мутаций гена *COL7A1*, является развитие неожиданно тяжелых проявлений болезни у ребенка, родившегося в семье, где у одного из родителей и, возможно, у его родственников были только легкие проявления болезни [73].

Таблица 10. Мутации, описанные у больных тяжелым дистрофическим ВБЭ, вызванным комбинацией доминантной и рецессивной мутаций  
Table 10. Mutations associated with severe dystrophic epidermolysis bullosa caused by the combination of dominant and recessive mutation

Доминантная мутация	Характеристика доминантной мутации	Рецессивная мутация	Характеристика рецессивной мутации	Ссылка
p.G2028R	Миссенс-мутация	c.1661del57	Делеция на границе экзона 13 и интрона 13 с нарушением сплайсинга и образованием преждевременного стоп-кодона	[125]
p.G2028W	Миссенс-мутация	c.8697del11	Делеция с образованием преждевременного стоп-кодона	[73]
p.G2028W	Миссенс-мутация	p.G1580L, p.P2438L	2 миссенс-мутации на одной аллели	[73]
p.G2043R	Миссенс-мутация	Не указано	Делеция на границе экзона 115 и интрона 115 с пропуском экзона 115 при считывании	[126]
p.R2791W	Миссенс-мутация	p.G2210V	Миссенс-мутация	[73]
p.R2791W	Миссенс-мутация	c.6900+4A>G c.7929+5 A>G	2 мутации сайта сплайсинга на одной аллели	[73]
p.G2351R	Миссенс-мутация	c.5103delCCinsG	Индел-мутация	[127]
p.Gly2233Asp	Миссенс-мутация	c.2587+40G>A (IVS19+40G>A)	Мутация сайта сплайсинга	[123]
p.R2791W	Миссенс-мутация	c.7875+1G>C	Мутация сайта сплайсинга с пропуском экзона 105	[73]

### Генетические механизмы, определяющие тяжесть и характер клинических проявлений дистрофического ВБЭ

Несмотря на то что клиническая картина дистрофического ВБЭ может быть типичной для его клинических форм в определенные моменты времени, проявления болезни часто меняются со временем, что затрудняет ее диагностику. Отчасти изменения клинической картины болезни, проявляющейся с рождения или в младенческом возрасте, обусловлены ростом ребенка, отчасти они определяются естественной эволюцией проявлений отдельных клинических форм ВБЭ, течение которых со временем может стать более легким или более тяжелым [3]. С течением времени могут проявиться или исчезнуть какие-либо характерные признаки болезни. В младенческом возрасте при любой форме ВБЭ пузыри часто образуются на конечностях и вокруг области подгузника. Однако по мере роста и развития ребенка локализация пузырей обычно становится более характерной для соответствующего подтипа и клинической формы болезни. Например, при локализованном ВБЭ пузыри будут образовываться преимущественно на стопах, тогда как при среднетяжелых или тяжелых формах дистрофического ВБЭ более заметной становится тенденция к образованию пузырей в области костных выступов, например, на коленях и локтях. Инверсный рецессивный дистрофический ВБЭ обычно характеризуется генерализованным пузырьным поражением кожи средней степени тяжести в раннем возрасте, но позже, в детстве и во взрослом возрасте, высыпания появляются преимущественно в местах сгибов. Локализация высыпаний пруригиозного дистрофического ВБЭ также меняется с течением времени. После появления пруригоподобных узелков и линейных очагов поражения на голених высыпания, как правило, распространяются более проксимально, а со временем — также на руки. Появление характерных признаков пруригиозного ВБЭ может быть чрезвычайно отсроченным по времени, с началом в позднем взрослом возрасте [128]. В связи с этим может наблюдаться значительное фенотипическое совпадение между различными клиническими формами болезни [3]. Клинические проявления не всегда позволяют различить даже доминантный и рецессивный дистрофический ВБЭ в случае его легкого течения [48].

В связи с возможностью изменения локализации и распространенности поражения кожи с течением болезни клинические проявления врожденного буллезного эпидермолиза в неонатальном периоде рассматриваются как крайне ненадежное основание для различения даже отдельных субтипов ВБЭ и тем более — их клинических форм, что указывает на необходимость использования лабораторных методов диагностики [129]. Кроме того, это означает также невозможность прогнозировать течение заболевания на основании клинических данных, так как оно при сходных клинических проявлениях в младенческом или детском возрасте у взрослых может или стать более легким с ограниченным поражением кожи, или трансформироваться в тяжелое поражение кожи. Предполагается возможность прогнозировать течение дистрофического ВБЭ на основании анализа клинико-генетических корреляций [9, 73, 106]. Тяжесть клинических проявлений и течения болезни сопоставляется с типом наследования и типом мутаций гена *COL7A1* и их локализацией в гене.

На тип наследования может указать анализ родословной пациента. При рецессивном типе наследования родители пациента обычно здоровы. При доминантном дистрофическом ВБЭ поражение кожи и/или ногтей обычно наблюдается у родственников пациента. Иногда доминантное наследование прослеживается на протяжении нескольких поколений. Тем не менее миссенс-мутации с заменой глицина часто возникают *de novo*, и тогда пациент с доминантным дистрофическим ВБЭ рождается от здоровых родителей [130, 131].

Наиболее значимыми являются клинико-генетические корреляции при тяжелом рецессивном дистрофическом ВБЭ. Наличие мутаций на обоих аллелях гена *COL7A1*, характеризующее рецессивный дистрофический ВБЭ, ассоциируется с более тяжелым течением по сравнению с доминантным дистрофическим ВБЭ, при котором мутация располагается только на одной из двух аллелей [3]. Наиболее тяжелое течение болезни, ассоциированное со значительным сокращением жизни больного, более характерно в случае носительства на обоих аллелях гена мутаций, каждая из которых приводит к образованию преждевременного стоп-кодона — нонсенс-мутаций, делеций и вставок со сдвигом рамки считывания [9]. В ряде случаев образование преждевременного стоп-кодона вызывают мутации сайта сплайсинга. Все они приводят к отсутствию белка и якорных фибрилл в зоне дермо-эпидермального соединения и значительному ослаблению адгезии эпидермиса на дерме.

Выявление на обоих аллелях миссенс-мутаций, которые не приводят к образованию преждевременных стоп-кодонов, не исключает тяжелого течения болезни, так как на тяжесть клинических проявлений может влиять локализация мутаций [90]. Способность миссенс-мутаций приводить к тяжелому течению болезни обусловлена их расположением в определенных функционально и структурно значимых участках белка, к которым относятся коллагеновые субдомены, кодируемые экзонами 73–75 и располагающиеся рядом с неколлагеновым шарнирным регионом [73, 85, 132]. Это подтверждается результатами сравнения биологических последствий расположенных в экзоне 73 патогенных миссенс-мутаций p.G2006D, p.G2034R и p.G2015E, которые нарушали укладку и секрецию белка из клетки, а также ассоциировались с повышением чувствительности белка к расщеплению протеазами, и миссенс-мутации p.G1519D в экзоне 44, которая не влияла ни на укладку и секрецию белка из клетки, ни на функционирование якорных фибрилл и оставалась молчащей [90].

Центральный короткий коллагеновый субдомен, который кодируется экзоном 73 и содержит аминокислотные остатки 1994–2060 как часть 35-триплетного участка -Gly-X-Y-, находится между неколлагеновыми последовательностями длиной 6 и 39 аминокислотных остатков (шарнирный регион). Замена остатков глицина в этом коллагеновом субдомене может привести к большей дестабилизации тройной спирали, чем замена глицина в длинном непрерывном коллагеновом субдомене или в субдомене вблизи N- или C-конца полипептида, где располагается большинство молчащих замен, подобно заменам p.G1519G или p.G1347R. Эти длинные коллагеновые участки тройного спирального домена могут быть более стабильными, чем субдомен, кодируемый экзоном 73, рядом с шарнирным

регионом, и замена в них одного остатка глицина может не повлиять на функцию молекулы [90]. В связи с этим выявление в гене *COL7A1* миссенс-мутаций, расположенных в экзонах 73–75, в состоянии компунд-гетерозиготности или даже гомозиготности будет предполагать среднетяжелое или тяжелое течение дистрофического ВБЭ.

Анализ биологических эффектов, вызванных рядом расположенными миссенс-мутациями p.G2049E в экзоне 73 и p.R2063W в экзоне 74, в сравнении с миссенс-мутациями p.G2569R и p.G2575R в экзоне 103 обнаружил различия в биологических последствиях миссенс-мутаций, вызывающих тяжелый рецессивный дистрофический ВБЭ, в зависимости от их локализации [66]. Показано, что две миссенс-мутации, расположенные рядом с неколлагеновым шарнирным регионом, прерывающим тройную спираль, — p.G2049E в экзоне 73 и p.R2063W в экзоне 74 вызывали локальную дестабилизацию тройной спирали и снижали способность коллагена VII типа поддерживать клеточную адгезию и миграцию [66]. Мутации замены глицина p.G2049E и p.R2063W индуцировали образование мутантного коллагена VII типа со значительно сниженной способностью поддерживать миграцию кератиноцитов, что замедляет заживление эрозий у больных рецессивным дистрофическим ВБЭ [73, 82, 83]. Обнаружено также, что у вариантов белка коллагена VII типа, несущих мутации p.G2049E и p.R2063W, снижена способность поддерживать адгезию фибробластов, в связи с чем предполагается, что 678 аминокислот (остатки 1920–2603) внутри центральной части коллагенового домена рядом с шарнирным регионом содержат участок или участки связывания фибробластов [66]. Эти данные демонстрируют, что замены остатков глицина в этом центральном коротком коллагеновом субдоме, прилегающем к шарнирному региону, могут приводить к более выраженной дестабилизации белка, чем замена глициновых остатков внутри длинных непрерывных коллагеновых субдоменов, расположенных ближе к аминокислотерминальным концам полипептида.

Другие биологические эффекты выявлены у миссенс-мутаций p.G2569R и p.G2575R в экзоне 103, которые приводят к замене глицина внутри тройного спирального коллагенового субдомена белка коллагена VII типа, состоящего из 74 непрерывных повторов Gly-X-Y, и в гомозиготном состоянии вызывают тяжелый рецессивный дистрофический ВБЭ [82, 83]. Эти мутации нарушали молекулярную стабильность и сборку тройной спирали белка [66]. Кроме того, замена аминокислоты p.G2575R повышала аффинность между мутантными молекулами [133]. Вследствие формирования дополнительных участков связывания внутри мутантного коллагенового субдомена мутантные молекулы, несущие замену глицина p.G2575R, быстро связываются между собой, тем самым вызывая образование патологических агрегатов. При этом у молекул коллагена VII типа с мутациями p.G2569R или p.G2575R, связанных между собой дисульфидными связями, снижена способность образовывать тримеры. Предполагается, что тяжелые клинические проявления болезни, вызванные этими заменами глицина, обусловлены их расположением рядом с NC2-доменом, который инициирует сборку тройной спирали коллагена и управляет антипараллельным формированием димера белка, поэтому возможно,

что эти аминокислоты локализируются внутри мотивов, необходимых для сборки тройной спирали коллагена VII типа [67].

При расположении миссенс-мутации в экзонах 73–75 только на одной аллели гена *COL7A1* обычно развивается доминантный дистрофический ВБЭ средней тяжести. Однако в случае миссенс-мутаций на клиническую картину болезни могут повлиять физико-химические свойства заменяющей аминокислоты и их отличия от заменяемой аминокислоты. Было показано, что гетерозиготная замена глицина на аланин p.G2028A привела к развитию классических проявлений доминантного дистрофического ВБЭ средней тяжести, но замена глицина на аргинин p.G2028R стала причиной развития пруритинозного дистрофического ВБЭ [135]. Так как аргинин является основной аминокислотой и имеет более крупную боковую цепь, чем аланин, который является нейтральной аминокислотой, предполагается, что свойства аминокислот играют важную роль в определении конформации белка [135].

S. Pruneddu и соавт. (2011) сравнили последствия замены глицина в позиции 2366 на различные аминокислотные остатки, отметив, что в гетерозиготном состоянии миссенс-мутации замены на аланин (p.G2366A), серин (p.G2366S) и цистеин (p.G2366C) клинически не проявляются, хотя в компунд-гетерозиготном состоянии с другими мутациями они ассоциировались с легкими или среднетяжелыми проявлениями рецессивного дистрофического ВБЭ [29, 48, 135]. При этом другая замена в той же позиции — на валин (p.G2366V) — в гетерозиготном состоянии вызвала доминантный пруритинозный дистрофический ВБЭ [136]. В связи с этим сделано предположение, что замена Gly2366 более объемным остатком, таким как валин, делает дестабилизацию тройной спирали наиболее вероятной и, таким образом, вызывает доминантный пруритинозный дистрофический ВБЭ, в то время как меньшие по размеру замещающие аминокислоты, такие как аланин, серин и цистеин, являются в гетерозиготном состоянии молчащими [29, 59].

Показано возможное влияние различий физико-химических свойств заменяемой и заменяющей аминокислот при миссенс-мутации на выраженность клинических проявлений болезни на примере замены глицина в позиции 2623. Миссенс-мутация замены глицина на серин p.G2623S в гетерозиготном состоянии клинически не проявлялась, и поэтому рассматривается как рецессивная [137]. Тем не менее замена глицина на цистеин p.G2623C в гетерозиготном состоянии привела к развитию претибиального доминантного дистрофического ВБЭ [20]. Такие различия в последствиях двух мутаций в одной позиции 2623 были объяснены близким расположением заменившей глицин аминокислоты к аминокислотному остатку цистеина в позиции 2625, который важен для образования димера коллагена VII типа из-за своей способности образовывать дисульфидные связи. Дестабилизирующее действие цистеина и серина на состояние тройной спирали коллагена считается похожим [59]. Однако цистеин, заменяющий глицин в позиции 2623, оказывается способен образовывать дисульфидную связь с цистеином в позиции 2625 внутри тройной спирали коллагена, что нарушает формирование димера белка. В связи с этим было сделано заключение, что замена цистеином нарушает сборку коллагена VII в большей степени, чем замена серином, и потому

наследуется доминантно, так как проявляет себя клинически в гетерозиготном состоянии [137]. N. Almaani и соавт. (2011) также связывают тип наследования со свойствами заменяющей глицин аминокислоты и указывают на возможность доминантного, и рецессивного наследования замен глицина в позициях 1522, 2009, 2061, 2073, 2233, 2366, 2623 и 2719 [112]. A. Christiano и соавт. (1996) считают, что на тип наследования могут повлиять не только свойства замещающей аминокислоты, но и ее позиция в полипептидной цепи белка [83].

Проводился анализ влияния других генетических факторов на тяжесть течения болезни. Роль второй мутации в определении тяжести рецессивного дистрофического ВБЭ обсуждали R. Gardella и соавт. (2002), которые выявили у двух пациентов в состоянии компаунд-гетерозиготности миссенс-мутацию p.R2063W (с.6187C>T) в экзоне 74, но у одного из них второй мутацией была вставка с.344insG в экзоне 3, приведшая к образованию преждевременного стоп-кодона и развитию тяжелого рецессивного дистрофического ВБЭ, а у другой пациентки с рецессивным дистрофическим ВБЭ средней тяжести — замена с.4965C>T, создавшая новый сайт сплайсинга в экзоне 53 [138].

Обнаруженная в комбинации с миссенс-мутацией p.R2063W вставка с.344insG вызывает образование преждевременного стоп-кодона, и в связи с этим ожидается, что аллель, несущая вставку с.344insG, белка не синтезирует [138]. Другая мутация, выявленная в комбинации с миссенс-мутацией p.R2063W и обозначенная как с.4965C>T, заменила нуклеотид в позиции -16 от конца экзона 53, создав новый GT канонический донорский сайт сплайсинга внутри экзона 53. Использование аномального сайта сплайсинга привело к делеции 17 пар нуклеотидов и образованию преждевременного стоп-кодона, что было обнаружено при исследовании мРНК пациентки. Тем не менее часть мРНК у носителя мутации с.4965C>T по-прежнему синтезировалась с использованием канонического сайта сплайсинга, что давало возможность синтезировать некоторое количество нормальных полипептидных цепей, способных собираться в частично функциональные молекулы коллагена VII типа и якорные фибриллы, и обусловило более легкий фенотип заболевания средней тяжести [138].

Эти результаты соответствуют данным A. Christiano и соавт. (1996), обследовавшим 3 пациентов с различной тяжестью рецессивного дистрофического ВБЭ, у которых одна мутация сопровождалась образованием преждевременного стоп-кодона, а тип второй мутации у них различался [139]. Было обнаружено, что самым тяжелым было течение рецессивного дистрофического ВБЭ у пациента, у которого мутация, вызвавшая образование преждевременного стоп-кодона, находилась в состоянии компаунд-гетерозиготности с другой мутацией, приведшей к образованию преждевременного стоп-кодона, а наиболее легким было течение заболевания у пациента с комбинацией мутации, сопровождавшейся образованием преждевременного стоп-кодона, и миссенс-мутации [139].

Не оправдалось предположение о большей тяжести дистрофического ВБЭ в случае более раннего расположения преждевременного стоп-кодона в последовательности ДНК [140]. A. Ishiko и соавт. (2004) описали пациента с легким течением рецессивного дистрофического ВБЭ средней тяжести с акральным поражением,

вызванного комбинацией делеции с.5504delA в экзоне 64 и мутации сайта сплайсинга с.6573+1G>C в донорском сайте сплайсинга интрона 81, образовавших преждевременные стоп-кодона в последовательности ДНК раньше, чем у пациента с тяжелыми проявлениями болезни, вызванной делецией с.5818delC в экзоне 70 и мутацией с.6573+1G>C в интроне 81 [140, 141].

Непредсказуемыми и разнообразными могут оказаться последствия мутаций, влияющих на сплайсинг — соединение последовательностей кодирующих экзонов после вырезания разделяющих их некодирующих интронов. В основе мутаций сайта сплайсинга обычно лежат точечные замены нуклеотидов на границе экзона и интрона, хотя возможно формирование скрытого сайта сплайсинга в результате миссенс-мутаций или делеций, расположенных на определенном расстоянии от непосредственной границы экзона и интрона. Результатом мутаций сайта сплайсинга может быть образование преждевременного стоп-кодона в последовательности синтезированной мРНК с развитием тяжелого заболевания, даже если в результате мутации происходит замена одного нуклеотида без образования преждевременного стоп-кодона в последовательности ДНК [142–144]. Так, диагноз тяжелого рецессивного дистрофического ВБЭ был установлен двум пациентам из одной семьи, у которых была выявлена гомозиготная замена нуклеотида с.7249C>G в экзоне 94, последствия которой должны были быть ограничены заменой глутамина на глутаминовую кислоту (p.Gln2417Glu) [143]. Тем не менее эта замена нуклеотида с.7249C>G вызвала активацию скрытого донорского сайта сплайсинга и соответственно привела к aberrантному сплайсингу, который привел к делеции 26 нуклеотидов (p.Q2417Sfs\*57), сдвигу рамки считывания мРНК *COL7A1* с образованием преждевременного стоп-кодона, что ассоциировалось с тяжелым течением болезни [143].

С другой стороны, в результате формирования скрытого сайта сплайсинга возможен также пропуск при считывании экзона, несущего нулевую мутацию, что приведет к укорочению белка, но сохранит его функциональность и сдвигает проявления болезни более легкими [17, 40, 95, 96, 99]. Кроме того, в результате мутаций сайта сплайсинга возможен синтез нескольких мутантных мРНК с сохранением синтеза нормальной мРНК на каноническом сайте сплайсинга с неопределенным соотношением между количеством аномальной и нормальной мРНК [138]. При достаточном количестве нормальной мРНК клинические проявления болезни будут более легкими. Это требует исследования последовательности нуклеотидов на границах экзон — интрон и исследования последовательностей образующихся мРНК.

Прогнозирование развития легких и среднетяжелых поражений в отличие от тяжелых форм дистрофического ВБЭ считается затруднительным и более неопределенным [9]. Считается, что выявление миссенс-мутаций, ассоциированных с положительным, хотя и ослабленным свечением антител к коллагену VII типа при иммунофлюоресцентном окрашивании предсказывает более легкие клинические проявления [9]. Получены данные об ассоциации характера мутаций гена *COL7A1* с определенными клиническими формами дистрофического ВБЭ. Некоторые миссенс-мутации *COL7A1*, сопровождающиеся заменой глицина или аргинина в белке, связываются с развитием инверсного

рецессивного ВБЭ с предположением, что они могут влиять на термостабильность коллагена VII типа [35]. Выявление у больных инверсным дистрофическим ВБЭ миссенс-мутаций p.G1907D и p.G1907E, приведших к замене глицина на аспарат и глутаминовую кислоту соответственно, позволило предполагать, что развитие инверсной формы болезни может быть ассоциировано с заменой глицина отрицательно заряженными аминокислотами [120].

С миссенс-мутациями чаще всего ассоциировано развитие других легких форм дистрофического ВБЭ — локализованного и пруригинозного. Пруригинозный дистрофический ВБЭ в 52,7% случаев ассоциирован с заменами глицина, за которыми по частоте встречаемости в 33,8% случаев следуют мутации, приводящие к пропуску экзона при считывании с сохранением его рамки [95]. Еще в 8,1% случаев этой формы болезни выявлялись миссенс-мутации, при которых происходила замена не глицина, а другой аминокислоты, и только в 5,4% случаев обнаруживалась мутация с образованием преждевременного стоп-кодона [93]. Предполагается возможность носительства частью пациентов, у которых была диагностирована идиопатическая ониходистрофия на ногах, определенных мутаций *COL7A1* с заменой глицина, таких как p.G2251E или p.G2287R [44]. При этом не отмечается концентрации этих мутаций в структурно важном участке, кодируемом экзонами 73–75 и располагающемся рядом с шарнирным регионом. Патогенные мутации в данных случаях распределены по всей последовательности гена.

Выявление клинико-генетических корреляций затрудняется тем, что одинаковые мутации могут приводить к развитию различных форм дистрофического ВБЭ у разных больных, даже у членов одной семьи [82, 145–147]. Это было подтверждено H. Nakamura и соавт. (2004), которые обнаружили гетерозиготную миссенс-мутацию p.G2028R у больных пруригинозным ВБЭ, у пациентов с ВБЭ только ногтей и при классических проявлениях доминантного дистрофического ВБЭ средней тяжести [28]. Миссенс-мутации p.G2034R и p.G2043R также обнаруживались как при пруригинозном доминантном ВБЭ, так и при доминантном ВБЭ средней тяжести [148, 149]. Различия клинических проявлений в случае носительства одинаковой патогенной мутации могут быть объяснены действием других факторов на формирование патологических изменений, в частности влиянием микроокружения в зоне дермо-эпидермального соединения [80]. К факторам, способным стимулировать патологические процессы и ухудшить тяжесть течения дистрофического ВБЭ, относят высокую активность протеолитических ферментов и трансформирующего фактора роста- $\beta$ , активацию ангиогенеза [75]. W. Deng и соавт. (2008) предположили возможность существования гендерных различий тяжести течения дистрофического ВБЭ [150]. Обследовав членов большой семьи, страдающих дистрофическим ВБЭ, вызванным гетерозиготной мутацией p.G1700D (с.5099G>A) в экзоне 56 гена *COL7A1*, они обнаружили в этой семье более тяжелые клинические проявления у женщин по сравнению с мужчинами [150]. Тем не менее имеющиеся в настоящее время данные о факторах, способных влиять на формирование клинической картины дистрофического ВБЭ, получены при обследо-

вании небольшого числа больных и не считаются достаточно надежными из-за невозможности их оценки статистическими методами [75, 80].

### Заключение

На тяжесть клинических проявлений дистрофического ВБЭ влияют: тип наследования — доминантный или рецессивный, что определяется наличием мутаций на одной или двух аллелях гена *COL7A1* соответственно, тип мутации, ее локализация в нуклеотидной последовательности гена и соответственно аминокислотной последовательности белка, ее влияние на сплайсинг, а также различия свойств заменяемой и заменяющей аминокислот в случае миссенс-мутаций.

Наиболее тяжелое течение дистрофического ВБЭ, ассоциированное со значительным сокращением продолжительности жизни, можно прогнозировать путем выявления гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций, приводящих к формированию преждевременных стоп-кодонов на обеих аллелях гена, а также замен аминокислот в структурно и функционально значимых участках белка, в первую очередь — в случае их расположения рядом с его шарнирным регионом. Непредсказуемость последствий нарушения сплайсинга в результате мутаций сайта сплайсинга затрудняет проведение клинико-генетических корреляций и требует анализа последовательности нуклеотидов на границах экзон — интрон и определения уровня продукции и последовательностей синтезируемой мРНК, которая может в случае аномального сплайсинга образовываться в нескольких вариантах с различным соотношением нормальной и аномальной мРНК. Затруднит проведение клинико-генетических корреляций может также влияние негенетических факторов, таких как микроокружение в зоне дермо-эпидермального соединения или пол пациентов, однако можно предположить, что их роль более значима при легких и среднетяжелых формах заболевания.

Выявление мутаций, сопровождающихся образованием преждевременных стоп-кодонов, имеет значение не только для прогнозирования тяжелого течения дистрофического ВБЭ. Перспективными считаются методы генной терапии [151]. В настоящее время разрабатываются методы, позволяющие пропускать при считывании генетической информации экзон, несущий преждевременный стоп-кодон, что позволяет синтезировать укороченный, но сохраняющий свою функциональность белок и облегчать тем самым течение болезни. Кроме того, показана способность некоторых лекарственных препаратов индуцировать пропуск экзона, содержащего преждевременный стоп-кодон. К таким препаратам относится гентамицин, его эффективность в восстановлении экспрессии коллагена VII типа и стимуляции заживления длительно существующих эрозий и язв при тяжелом рецессивном дистрофическом ВБЭ была показана по результатам терапии нескольких пациентов [152]. В связи с этим выявление в результате генетических исследований мутаций, сопровождающихся образованием преждевременных стоп-кодонов, может стать основанием для назначения гентамицина больным тяжелым дистрофическим ВБЭ с длительно существующими эрозиями и язвами. ■

## Литература/References

1. Parente MG, Chung LC, Ryyänen J, Woodley DT, Wynn KC, Bauer EA, et al. Human type VII collagen: cDNA cloning and chromosomal mapping of the gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(16):6931–6935. doi: 10.1073/pnas.88.16.6931
2. Christiano AM, Greenspan DS, Lee S, Uitto J. Cloning of human type VII collagen. Complete primary sequence of the alpha 1(VII) chain and identification of intragenic polymorphisms. *J Biol Chem*. 1994;269(32):20256–20262.
3. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):614–627. doi: 10.1111/bjd.18921
4. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
5. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):931–950. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.004
6. van den Akker PC, van Essen AJ, Kraak MM, Meijer R, Nijenhuis M, Meijer G, et al. Long-term follow-up of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa in the Netherlands: expansion of the mutation database and unusual phenotype-genotype correlations. *J Dermatol Sci*. 2009;56(1):9–18. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.06.015
7. Tidman MJ, Eady RA. Evaluation of anchoring fibrils and other components of the dermal-epidermal junction in dystrophic epidermolysis bullosa by a quantitative ultrastructural technique. *J Invest Dermatol*. 1985;84(5):374–377. doi: 10.1111/1523-1747.ep12265460
8. 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
9. Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin*. 2010;28(1):107–114. doi: 10.1016/j.det.2009.10.020
10. Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*. 2012;30(1):70–77. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.012
11. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367–384; quiz 385–386. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.052
12. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):387–402; quiz 403–404. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.053
13. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, DeLeoz J, et al. Inherited epidermolysis bullosa and the risk of death from renal disease: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(4):651–660.
14. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986–2006. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(2):203–211. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.035
15. Sawamura D, Nizeki H, Miyagawa S, Shinkuma S, Shimizu H. A novel indel COL7A1 mutation 8068del17insGA causes dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2006;154(5):995–997. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07148.x
16. Shimizu Y, Kotobuki Y, Arase N, Arase H, Katayama I, Fujimoto M. A case of pretibial epidermolysis bullosa with novel mutations of the COL7A1 gene. *Ann Dermatol*. 2022;34(1):81–83. doi: 10.5021/ad.2022.34.1.81
17. Richey P, Holt M, Crotts S, Jabbari A. Pretibial dystrophic epidermolysis bullosa associated with aberrant exon splicing of type VII collagen. *JAAD Case Rep*. 2019;5(9):779–781. doi: 10.1016/j.jidcr.2019.06.032
18. Vaccaro M, Guarneri C, Guarneri F, Lentini M, Cannavò SP. Dominant pretibial dystrophic epidermolysis bullosa in an Italian family. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(6):1207–1209. doi: 10.1111/pde.14331
19. Tang WY, Lee KC, Chow TC, Lo KK. Three Hong Kong Chinese cases of pretibial epidermolysis bullosa: a genodermatosis that can masquerade as an acquired inflammatory disease. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24(3):149–153. doi: 10.1046/j.1365-2230.1999.00440.x
20. Christiano AM, Lee JY, Chen WJ, LaForgia S, Uitto J. Pretibial epidermolysis bullosa: genetic linkage to COL7A1 and identification of a glycine-to-cysteine substitution in the triple-helical domain of type VII collagen. *Hum Mol Genet*. 1995;4(9):1579–1583. doi: 10.1093/hmg/4.9.1579
21. Masunaga T, Kubo A, Ishiko A. Splice site mutation in COL7A1 resulting in aberrant in-frame transcripts identified in a case of recessive dystrophic epidermolysis bullosa, pretibial. *J Dermatol*. 2018;45(6):742–745. doi: 10.1111/1346-8138.14271
22. Nyström A, Velati D, Mittapalli VR, Fritsch A, Kern JS, Bruckner-Tuderman L. Collagen VII plays a dual role in wound healing. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3498–3509. doi: 10.1172/JCI68127
23. Lee HS, Park K, Son SJ, Song KY, Kim SE. Pretibial epidermolysis bullosa: is this case a new subtype with loss of types IV and VII collagen? *Int J Dermatol*. 2009;48(8):879–881. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03983.x
24. Liu YH, Shang X, Li ZT, Wu YM, Li LF, Xu XM. A novel COL7A1 gene mutation causing pretibial epidermolysis bullosa: report of a Chinese family with intra-familial phenotypical diversity. *Gene*. 2013;524(2):377–380. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.143
25. Jin L, Li Z, Xin C, Tang L, Zhang X, Zhang B, et al. A novel mutation of COL7A1 in a Chinese DEB-Pt family and review of the literature. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(6):1508–1512. doi: 10.1111/jocd.13172
26. Chmel N, Bornert O, Hausser I, Grüniger G, Borozkin W, Kohlhase J, et al. Large deletions targeting the triple-helical domain of collagen VII lead to mild acral dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):987–991. doi: 10.1016/j.jid.2017.11.014
27. Dharma B, Moss C, McGrath JA, Mellerio JE, Ilchysyn A. Dominant dystrophic epidermolysis bullosa presenting as familial nail dystrophy. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(1):93–96. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.0801.x
28. Nakamura H, Sawamura D, Goto M, Sato-Matsumura KC, LaDuca J, Lee JY, et al. The G2028R glycine substitution mutation in COL7A1 leads to marked inter-familial clinical heterogeneity in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol Sci*. 2004;34(3):195–200. doi: 10.1016/j.jdermsci.2004.02.005
29. Pruneddu S, Castiglia D, Floriddia G, Cottoni F, Zambruno G. COL7A1 Recessive mutations in two siblings with distinct subtypes of dystrophic epidermolysis bullosa: pruriginosa versus nails only. *Dermatology*. 2011;222(1):10–14. doi: 10.1159/000322619
30. Takashima S, Fujita Y, Shinkuma S, Shimizu S, Hasegawa T, Amizuka N, et al. Calcinosis cutis in self-healing dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol*. 2020;47(12):e457–e458. doi: 10.1111/1346-8138.15597
31. Yang R, Duan Y, Kong Q, Li W, Xu J, Xia X, et al. What do we learn from dystrophic epidermolysis bullosa, nails only? Idiopathic

- nail dystrophy may harbor a COL7A1 mutation as the underlying cause. *J Dermatol.* 2020;47(7):782–786. doi: 10.1111/1346-8138.15372
32. Guerra L, Condorelli AG, Fortugno P, Calabresi V, Pedicelli C, Di Zenzo G, et al. Epidermolysis bullosa (EB) acquisita in an adult patient with previously unrecognized mild dystrophic EB and biallelic *COL7A1* mutations. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(4):411–415. doi: 10.2340/00015555-2851
33. Drera B, Castiglia D, Zoppi N, Gardella R, Tadini G, Floriddia G, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa in Italy: clinical and molecular characterization. *Clin Genet.* 2006;70(4):339–347. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00679.x
34. McGrath JA, Schofield OM, Eady RA. Epidermolysis bullosa pruriginosa: dystrophic epidermolysis bullosa with distinctive clinicopathological features. *Br J Dermatol.* 1994;130(5):617–625. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb13109.x
35. van den Akker PC, Mellerio JE, Martinez AE, Liu L, Meijer R, Dopping-Hepenstal PJ, et al. The inversa type of recessive dystrophic epidermolysis bullosa is caused by specific arginine and glycine substitutions in type VII collagen. *J Med Genet.* 2011;48(3):160–167. doi: 10.1136/jmg.2010.082230
36. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:275–284. doi: 10.2147/CCID.S54681
37. Woodley DT, Cogan J, Mosallaei D, Yim K, Chen M. Characterization of mutant type VII collagens underlying the inversa subtype of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol Sci.* 2021;104(2):104–111. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.09.006
38. Shi BJ, Zhu XJ, Liu Y, Hao J, Yan GF, Wang SP, et al. Transient bullous dermolysis of the newborn: a novel de novo mutation in the *COL7A1* gene. *Int J Dermatol.* 2015;54(4):438–442. doi: 10.1111/ijd.12704
39. Murase K, Kanoh H, Ishii N, Hashimoto T, Nakano H, Sawamura D, et al. Bullous dermolysis of the newborn and dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa within the same family: two phenotypes associated with a *COL7A1* mutation. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(6):730–731. doi: 10.2340/00015555-1154
40. Christiano AM, Fine JD, Uitto J. Genetic basis of dominantly inherited transient bullous dermolysis of the newborn: a splice site mutation in the type VII collagen gene. *J Invest Dermatol.* 1997;109(6):811–814. doi: 10.1111/1523-1747.ep12341013
41. Diociaiuti A, Guerriero C, Cesario C, Rossi S, Rotunno R, Zambruno G, et al. Self-improving dominant dystrophic epidermolysis bullosa: phenotypic variability associated with *COL7A1* mutation p.Gly2037Glu. *Eur J Dermatol.* 2020;30(6):753–754. doi: 10.1684/ejd.2020.3922
42. Nakano H, Toyomaki Y, Ohashi S, Nakano A, Jin H, Munakata T, et al. Novel *COL7A1* mutations in a Japanese family with transient bullous dermolysis of the newborn associated with pseudosyndactyly. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):179–182. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07955.x
43. Sawamura D, Sato-Matsumura K, Shibata S, Tashiro A, Furue M, Goto M, et al. *COL7A1* mutation G2037E causes epidermal retention of type VII collagen. *J Hum Genet.* 2006;51(5):418–423. doi: 10.1007/s10038-006-0378-5
44. Shimizu H, Hammami-Hauasli N, Hatta N, Nishikawa T, Bruckner-Tuderman L. Compound heterozygosity for silent and dominant glycine substitution mutations in *COL7A1* leads to a marked transient intracytoplasmic retention of procollagen VII and a moderately severe dystrophic epidermolysis bullosa phenotype. *J Invest Dermatol.* 1999;113(3):419–421. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00713.x
45. Hammami-Hauasli N, Raghunath M, Küster W, Bruckner-Tuderman L. Transient bullous dermolysis of the newborn associated with compound heterozygosity for recessive and dominant *COL7A1* mutations. *J Invest Dermatol.* 1998;111(6):1214–1219. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00394.x
46. Hamada T, Fukuda S, Ishii N, Abe T, Nagata K, Koro O, et al. A Japanese family with dominant pretibial dystrophic epidermolysis bullosa: Identification of a new glycine substitution in the triple-helical collagenous domain of type VII collagen. *J Dermatol Sci.* 2009;54(3):212–214. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.02.003
47. Apalla Z, Lallas A, Karakyriou E, Karatolias A, Sotiriou E, Chaidemenos G. Pretibial epidermolysis bullosa mimicking hypertrophic lichen planus. *Int J Dermatol.* 2014;53(3):e197–199. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05778.x
48. Hashimoto I, Kon A, Tamai K, Uitto J. Diagnostic dilemma of "sporadic" cases of dystrophic epidermolysis bullosa: a new dominant or mitis recessive mutation? *Exp Dermatol.* 1999;8(2):140–142. doi: 10.1111/j.1600-0625.1999.tb00362.x
49. Christiano AM, Hoffman GG, Chung-Honet LC, Lee S, Cheng W, Uitto J, et al. Structural organization of the human type VII collagen gene (*COL7A1*), composed of more exons than any previously characterized gene. *Genomics.* 1994;21(1):169–179. doi: 10.1006/geno.1994.1239
50. Sakai LY, Keene DR, Morris NP, Burgeson RE. Type VII collagen is a major structural component of anchoring fibrils. *J Cell Biol.* 1986;103(4):1577–1586. doi: 10.1083/jcb.103.4.1577
51. Uitto J, Chung-Honet LC, Christiano AM. Molecular biology and pathology of type VII collagen. *Exp Dermatol.* 1992;1(1):2–11. doi: 10.1111/j.1600-0625.1992.tb00065.x
52. Burgeson RE. Type VII collagen, anchoring fibrils, and epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 1993;101(3):252–255. doi: 10.1111/1523-1747.ep12365129
53. Ryyänen J, Sollberg S, Parente MG, Chung LC, Christiano AM, Uitto J. Type VII collagen gene expression by cultured human cells and in fetal skin. Abundant mRNA and protein levels in epidermal keratinocytes. *J Clin Invest.* 1992;89(1):163–168. doi: 10.1172/JCI115557
54. Lunstrum GP, Sakai LY, Keene DR, Morris NP, Burgeson RE. Large complex globular domains of type VII procollagen contribute to the structure of anchoring fibrils. *J Biol Chem.* 1986;261(19):9042–9048.
55. Greenspan DS. The carboxyl-terminal half of type VII collagen, including the non-collagenous NC-2 domain and intron/exon organization of the corresponding region of the *COL7A1* gene. *Hum Mol Genet.* 1993;2(3):273–278. doi: 10.1093/hmg/2.3.273
56. Nyström A, Bernasconi R, Bornert O. Therapies for genetic extracellular matrix diseases of the skin. *Matrix Biol.* 2018;71–72:330–347. doi: 10.1016/j.matbio.2017.12.010
57. Ishikawa Y, Ito S, Nagata K, Sakai LY, Bächinger HP. Intracellular mechanisms of molecular recognition and sorting for transport of large extracellular matrix molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(41):E6036–E6044. doi: 10.1073/pnas.1609571113
58. Gatsseva A, Sin YY, Brezzo G, Van Agtmael T. Basement membrane collagens and disease mechanisms. *Essays Biochem.* 2019;63(3):297–312. doi: 10.1042/EBC20180071
59. Persikov AV, Pillitteri RJ, Amin P, Schwarze U, Byers PH, Brodsky B. Stability related bias in residues replacing glycines within the collagen triple helix (Gly-Xaa-Yaa) in inherited connective tissue disorders. *Hum Mutat.* 2004;24(4):330–337. doi: 10.1002/humu.20091
60. Fritsch A, Spassov S, Elfert S, Schlosser A, Gache Y, Meneguzzi G, et al. Dominant-negative effects of *COL7A1* mutations can be rescued by controlled overexpression of normal collagen VII. *J Biol Chem.* 2009;284(44):30248–30256. doi: 10.1074/jbc.M109.045294
61. Bächinger HP, Morris NP, Lunstrum GP, Keene DR, Rosenbaum LM, Compton LA, et al. The relationship of the biophysical and biochemical characteristics of type VII collagen to the function of anchoring fibrils. *J Biol Chem.* 1990;265(17):10095–10101.
62. Chen M, Marinkovich MP, Veis A, Cai X, Rao CN, O'Toole EA, et al. Interactions of the amino-terminal noncollagenous (NC1) domain of type VII collagen with extracellular matrix components. A potential role in epidermal-dermal adherence in human skin. *J Biol Chem.* 1997;272(23):14516–14522. doi: 10.1074/jbc.272.23.14516
63. Chen M, Marinkovich MP, Jones JC, O'Toole EA, Li YY, Woodley DT. NC1 domain of type VII collagen binds to the beta3 chain of laminin 5 via a unique subdomain within the fibronectin-like repeats. *J Invest Dermatol.* 1999;112(2):177–183. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00491.x

64. Brittingham R, Uitto J, Fertala A. High-affinity binding of the NC1 domain of collagen VII to laminin 5 and collagen IV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343(3):692–699. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.034
65. Gebauer JM, Flachsenberg F, Windler C, Richer B, Baumann U, Seeger K. Structural and biophysical characterization of the type VII collagen vWFA2 subdomain leads to identification of two binding sites. *FEBS Open Bio*. 2020;10(4):580–592. doi: 10.1002/2211-5463.12807
66. Woodley DT, 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
67. Chen M, Keene DR, Costa FK, Tahk SH, Woodley DT. 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
68. Bruckner-Tuderman L, Nilssen O, Zimmermann DR, Dours-Zimmermann MT, Kalinke DU, Gedde-Dahl T Jr, et al. Immunohistochemical and mutation analyses demonstrate that procollagen VII is processed to collagen VII through removal of the NC-2 domain. *J Cell Biol*. 1995;131(2):551–559. doi: 10.1083/jcb.131.2.551
69. Rattenholl A, Pappano WN, Koch M, Keene DR, Kadler KE, Sasaki T, et al. Proteinases of the bone morphogenetic protein-1 family convert procollagen VII to mature anchoring fibril collagen. *J Biol Chem*. 2002;277(29):26372–26378. doi: 10.1074/jbc.M203247200
70. Colombo M, Brittingham RJ, Klement JF, Majsterek I, Birk DE, Uitto J, et al. Procollagen VII self-assembly depends on site-specific interactions and is promoted by cleavage of the NC2 domain with procollagen C-proteinase. *Biochemistry*. 2003;42(39):11434–11442. doi: 10.1021/bi034925d
71. Shimizu H, Ishiko A, Masunaga T, Kurihara Y, Sato M, Bruckner-Tuderman L, et al. Most anchoring fibrils in human skin originate and terminate in the lamina densa. *Lab Invest*. 1997;76(6):753–763.
72. Villone D, Fritsch A, Koch M, Bruckner-Tuderman L, Hansen U, Bruckner P. Supramolecular interactions in the dermo-epidermal junction zone: anchoring fibril-collagen VII tightly binds to banded collagen fibrils. *J Biol Chem*. 2008;283(36):24506–24513. doi: 10.1074/jbc.M802415200
73. 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
74. Uitto J, Christiano AM. Molecular basis for the dystrophic forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene. *Arch Dermatol Res*. 1994;287(1):16–22. doi: 10.1007/BF00370713
75. Nyström A, Bruckner-Tuderman L, Kiritsi D. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Secondary Disease Mechanisms and Disease Modifiers. *Front Genet*. 2021;12:737272. doi: 10.3389/fgene.2021.737272
76. Culbertson MR. RNA surveillance. Unforeseen consequences for gene expression, inherited genetic disorders and cancer. *Trends Genet*. 1999;15(2):74–80. doi: 10.1016/s0168-9525(98)01658-8
77. Urlaub G, Mitchell PJ, Ciudad CJ, Chasin LA. Nonsense mutations in the dihydrofolate reductase gene affect RNA processing. *Mol Cell Biol*. 1989;9(7):2868–2880. doi: 10.1128/mcb.9.7.2868-2880.1989
78. Cui Y, Hagan KW, Zhang S, Peltz SW. Identification and characterization of genes that are required for the accelerated degradation of mRNAs containing a premature translational termination codon. *Genes Dev*. 1995;9(4):423–436. doi: 10.1101/gad.9.4.423
79. McIntosh I, Hamosh A, Dietz HC. Nonsense mutations and diminished mRNA levels. *Nat Genet*. 1993;4(3):219. doi: 10.1038/ng0793-219
80. Kern JS, Grüninger G, Imsak R, Müller ML, Schumann H, Kiritsi D, et al. Forty-two novel COL7A1 mutations and the role of a frequent single nucleotide polymorphism in the MMP1 promoter in modulation of disease severity in a large European dystrophic epidermolysis bullosa cohort. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):1089–1097. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09333.x
81. Oh SW, Lee JS, Kim MY, Kim SC. COL7A1 mutational analysis in Korean patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1260–1264. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08191.x
82. Hovnanian A, Rochat A, Bodemer C, Petit E, Rivers CA, Prost C, et al. 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
83. Christiano AM, McGrath JA, Tan KC, Uitto J. Glycine substitutions in the triple-helical region of type VII collagen result in a spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa phenotypes and patterns of inheritance. *Am J Hum Genet*. 1996;58(4):671–681
84. Schwieger-Briel A, Weibel L, Chmel N, Leppert J, Kernland-Lang K, Grüninger G, et al. A COL7A1 variant leading to in-frame skipping of exon 15 attenuates disease severity in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1308–1311. doi: 10.1111/bjd.13945
85. Dang N, Murrell DF. Mutation analysis and characterization of COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol*. 2008;17(7):553–568. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00723.x
86. Järvikallio A, Pulkkinen L, Uitto J. Molecular basis of dystrophic epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene (COL7A1). *Hum Mutat*. 1997;10(5):338–347. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:5<338::AID-HUMU2>3.0.CO;2-B
87. Mecklenbeck S, Hammami-Hausli N, Höpfner B, Schumann H, Kramer A, Küster W, et al. Clustering of COL7A1 mutations in exon 73: implications for mutation analysis in dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 1999;112(3):398–400. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00518.x
88. Iwata T, Nakano H, Nakano A, Toyomaki Y, Tamai K, Tomita Y. Dominant dystrophic epidermolysis bullosa caused by a novel G2037R mutation and by a known G2028R mutation in the type VII collagen gene (COL7A1). *J Dermatol*. 2006;33(8):550–556. doi: 10.1111/j.1346-8138.2006.00130.x
89. Christiano AM, Uitto J. Molecular complexity of the cutaneous basement membrane zone. Revelations from the paradigms of epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol*. 1996;5(1):1–11. doi: 10.1111/j.1600-0625.1996.tb00086.x
90. Hammami-Hausli N, Schumann H, Raghunath M, Kilgus O, Lüthi U, Luger T, et al. Some, but not all, glycine substitution mutations in COL7A1 result in intracellular accumulation of collagen VII, loss of anchoring fibrils, and skin blistering. *J Biol Chem*. 1998;273(30):19228–19234. doi: 10.1074/jbc.273.30.19228
91. Sakuntabhai A, Hammami-Hausli N, Bodemer C, Rochat A, Prost C, Barrandon Y, et al. Deletions within COL7A1 exons distant from consensus splice sites alter splicing and produce shortened polypeptides in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet*. 1998;63(3):737–748. doi: 10.1086/302029
92. Tey HL, Lee AD, Almaani N, McGrath JA, Mills KC, Yosipovitch G. Epidermolysis bullosa pruriginosa masquerading as psychogenic pruritus. *Arch Dermatol*. 2011;147(8):956–960. doi: 10.1001/archdermatol.2011.189
93. Kim WB, Alavi A, Walsh S, Kim S, Pope E. Epidermolysis bullosa pruriginosa: a systematic review exploring genotype-phenotype correlation. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(2):81–87. doi: 10.1007/s40257-015-0119-7
94. Almaani N, Liu L, Harrison N, Tanaka A, Lai-Cheong J, Mellerio JE, et al. New glycine substitution mutations in type VII collagen underlying epidermolysis bullosa pruriginosa but the phenotype is not explained by a common polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 gene promoter. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(1):6–11. doi: 10.2340/00015555-0605
95. Toyonaga E, Nishie W, Komine M, Murata S, Shinkuma S, Natsuga K, et al. Skipped exon in COL7A1 determines the clinical phenotypes of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1141–1144. doi: 10.1111/bjd.13386
96. Saito M, Masunaga T, Ishiko A. A novel de novo splice-site mutation in the COL7A1 gene in dominant dystrophic epidermolysis bullosa

- (DDEB): specific exon skipping could be a prognostic factor for DDEB pruriginosa. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(8):e934–936. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03254.x
97. Mellerio JE, Ashton GH, Mohammedi R, Lyon CC, Kirby B, Harman KE, et al. Allelic heterogeneity of dominant and recessive *COL7A1* mutations underlying epidermolysis bullosa pruriginosa. *J Invest Dermatol*. 1999;112(6):984–987. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00614.x
98. Jiang W, Bu D, Yang Y, Zhu X. A novel splice site mutation in collagen type VII gene in a Chinese family with dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(3):187–191. doi: 10.1080/00015550260132479
99. Ren X, Liu JY, Zhai LY, Yao Q, Dai X, Cai Z, et al. A splicing mutation in the *COL7A1* gene causes autosomal dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa. *Br J Dermatol*. 2008;158(3):618–620. doi: 10.1111/j.0007-0963.2007.08340.x
100. Chen J, Liang Y. Novel glycine substitution G2037R of *COL7A1* in a Chinese boy with pretibial epidermolysis bullosa treated with oral olopatadine hydrochloride and topical Vitamin E. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(2):229–231. doi: 10.4103/0378-6323.199426
101. Kitazawa T, Kawakami T, Matsuoka M, Kimura S, Soma Y, Nakano H. Splicing mutation in the *COL7A1* gene mRNA exon 71 in a female patient with pretibial epidermolysis bullosa. *J Dermatol*. 2014;41(11):1018–1019. doi: 10.1111/1346-8138.12648
102. Almeida HL Jr, Monteiro LM, Goetze FM, Silva RM, Rocha NM. Clinical variability in dystrophic epidermolysis bullosa and findings with scanning electron microscopy. *An Bras Dermatol*. 2012;87(1):127–130. doi: 10.1590/s0365-05962012000100017
103. Koga H, Hamada T, Ishii N, Fukuda S, Sakaguchi S, Nakano H, et al. Exon 87 skipping of the *COL7A1* gene in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol*. 2011;38(5):489–492. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01008.x
104. Kon A, Pulkkinen L, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto I, Uitto J. Novel *COL7A1* mutations in dystrophic forms of epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 1998;111(3):534–537. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00326.x
105. Escámez MJ, García M, Cuadrado-Corrales N, Llamas SG, Charlesworth A, De Luca N, et al. The first *COL7A1* mutation survey in a large Spanish dystrophic epidermolysis bullosa cohort: c.6527insC disclosed as an unusually recurrent mutation. *Br J Dermatol*. 2010;163(1):155–161. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09713.x
106. Gardella R, Castiglia D, Posteraro P, Bernardini S, Zoppi N, Paradisi M, et al. Genotype-phenotype correlation in Italian patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2002;119(6):1456–1462. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.19606.x
107. Cunningham L, Liu L, Menzies S, McGrath JA, Lally A. Novel missense mutation in a patient with recessive pretibial epidermolysis bullosa and a mild phenotype. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(11):e115–e116. doi: 10.1111/jdv.13385
108. Mahto A, McGrath JA, Deroide F, Rustin MH. Late-onset pretibial recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(6):630–632. doi: 10.1111/ced.12072
109. Betts CM, Posteraro P, Costa AM, Varotti C, Schubert M, Bruckner-Tuderman L, et al. Pretibial dystrophic epidermolysis bullosa: a recessively inherited *COL7A1* splice site mutation affecting procollagen VII processing. *Br J Dermatol*. 1999;141(5):833–839. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.03155.x
110. Sato-Matsumura KC, Yasukawa K, Tomita Y, Shimizu H. Toenail dystrophy with *COL7A1* glycine substitution mutations segregates as an autosomal dominant trait in 2 families with dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 2002;138(2):269–271. doi: 10.1001/archderm.138.2.269
111. Takashima S, Shinkuma S, Fujita Y, Natsuga K, Nomura T, Hida T, et al. Novel *COL7A1* mutation in a family with bullous dermolysis of the newborn: Phenotypic variability associated with a *COL7A1* mutation within the same family. *J Dermatol*. 2018;45(9):e260–e261. doi: 10.1111/1346-8138.14287
112. Almaani N, Liu L, Dopping-Hepenstal PJ, Lai-Cheong JE, Wong A, Nanda A, et al. Identical glycine substitution mutations in type VII collagen may underlie both dominant and recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(3):262–266. doi: 10.2340/00015555-1053
113. Fassih H, Diba VC, Wessagowit V, Dopping-Hepenstal PJ, Jones CA, Burrows NP, et al. Transient bullous dermolysis of the newborn in three generations. *Br J Dermatol*. 2005;153(5):1058–1063. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06873.x
114. Frew J, Lim SW, Klausseger A, Chow CW, Tran K, Su J, et al. Autosomal dominant bullous dermolysis of the newborn associated with a heterozygous missense mutation p.G1673R in type VII collagen. *Australas J Dermatol*. 2011;52(4):e1–4. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00684.x
115. Diociaiuti A, Castiglia D, Giancristoforo S, Guerra L, Proto V, Dotta A, et al. Frequent occurrence of aplasia cutis congenita in bullous dermolysis of the newborn. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(6):784–787. doi: 10.2340/00015555-2364
116. Boccaletti V, Zambruno G, Castiglia D, Magnani C, Tognetti E, Fabrizi G, et al. Recessive bullous dermolysis of the newborn in preterm siblings with a missense mutation in type VII collagen. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(2):e42–47. doi: 10.1111/pde.12513
117. Zimmer KP, Schumann H, Mecklenbeck S, Bruckner-Tuderman L. Esophageal stenosis in childhood: dystrophic epidermolysis bullosa without skin blistering due to collagen VII mutations. *Gastroenterology*. 2002;122(1):220–225. doi: 10.1053/gast.2002.30428
118. Kahofer P, Bruckner-Tuderman L, Metze D, Lemmink H, Scheffer H, Smolle J. Dystrophic epidermolysis bullosa inversa with *COL7A1* mutations and absence of GDA-J/F3 protein. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(3):243–248. doi: 10.1046/j.1525-1470.2003.20312.x
119. Chiaverini C, Charlesworth AV, Youssef M, Cuny JF, Rabia SH, Lacour JP, et al. Inversa dystrophic epidermolysis bullosa is caused by missense mutations at specific positions of the collagenic domain of collagen type VII. *J Invest Dermatol*. 2010;130(10):2508–2511. doi: 10.1038/jid.2010.159
120. Hovnanian A, Hilal L, Blanchet-Bardon C, de Prost Y, Christiano AM, Uitto J, et al. Recurrent nonsense mutations within the type VII collagen gene in patients with severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet*. 1994;55(2):289–296.
121. Jerábková B, Kopecková L, Bucková H, Veselý K, Valícková J, Fajkusová L. Analysis of the *COL7A1* gene in Czech patients with dystrophic epidermolysis bullosa reveals novel and recurrent mutations. *J Dermatol Sci*. 2010;59(2):136–140. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.05.007
122. Leverkus M, Ambach A, Hoefeld-Fegeler M, Kohlthase J, Schmidt E, Schumann H, et al. Late-onset inversa recessive dystrophic epidermolysis bullosa caused by glycine substitutions in collagen type VII. *Br J Dermatol*. 2011;164(5):1104–1106. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10230.x
123. Turczynski S, Titeux M, Pironon N, Cohn HI, Murrell DF, Hovnanian A. Marked intrafamilial phenotypic heterogeneity in dystrophic epidermolysis bullosa caused by inheritance of a mild dominant glycine substitution and a novel deep intronic recessive *COL7A1* mutation. *Br J Dermatol*. 2016;174(5):1122–1125. doi: 10.1111/bjd.14312
124. Weinel S, Lucky AW, Uitto J, Pfendner EG, Choo D. Dystrophic epidermolysis bullosa with one dominant and one recessive mutation of the *COL7A1* gene in a child with deafness. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):210–214. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00636.x
125. Watson KD, Schoch JJ, Beek GJ, Hand JL. Compound heterozygosity of dominant and recessive *COL7A* alleles in a severely affected patient with a family history of dystrophic epidermolysis bullosa: Clinical findings, genetic testing, and treatment implications. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(2):166–171. doi: 10.1111/pde.13083
126. Winberg JO, Hammami-Hausli N, Nilssen O, Anton-Lamprecht I, Naylor SL, Kerbacher K, et al. Modulation of disease severity of dystrophic epidermolysis bullosa by a splice site mutation in combination with a missense mutation in the *COL7A1* gene. *Hum Mol Genet*. 1997;6(7):1125–1135. doi: 10.1093/hmg/6.7.1125

127. Christiano AM, Anton-Lamprecht I, Amano S, Ebschner U, Burgeson RE, Uitto J. Compound heterozygosity for COL7A1 mutations in twins with dystrophic epidermolysis bullosa: a recessive paternal deletion/insertion mutation and a dominant negative maternal glycine substitution result in a severe phenotype. *Am J Hum Genet.* 1996;58(4):682–693.
128. Hayashi M, Kawaguchi M, Hozumi Y, Nakano H, Sawamura D, Suzuki T. Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa of elderly onset. *J Dermatol.* 2011;38(2):173–178. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00953.x
129. Has C, Liu L, Bolling MC, Charlesworth AV, El Hachem M, Escámez MJ, et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):574–592. doi: 10.1111/bjd.18128
130. Kon A, McGrath JA, Pulkkinen L, Nomura K, Nakamura T, Maekawa Y, et al. Glycine substitution mutations in the type VII collagen gene (*COL7A1*) in dystrophic epidermolysis bullosa: implications for genetic counseling. *J Invest Dermatol.* 1997;108(2):224–228. doi: 10.1111/1523-1747.ep12335324
131. Rouan F, Pulkkinen L, Jonkman MF, Bauer JW, Cserhalmi-Friedman PB, Christiano AM, et al. Novel and de novo glycine substitution mutations in the type VII collagen gene (*COL7A1*) in dystrophic epidermolysis bullosa: implications for genetic counseling. *J Invest Dermatol.* 1998;111(6):1210–1213. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00422.x
132. Uitto J, Pulkkinen L, Christiano AM. Molecular basis of the dystrophic and junctional forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen and kalinin (laminin 5) genes. *J Invest Dermatol.* 1994;103(5 Suppl):39S–46S. doi: 10.1111/1523-1747.ep12398967
133. Brittingham R, Colombo M, Ito H, Steplewski A, Birk DE, Uitto J, et al. Single amino acid substitutions in procollagen VII affect early stages of assembly of anchoring fibrils. *J Biol Chem.* 2005;280(1):191–198. doi: 10.1074/jbc.M406210200
134. Murata T, Masunaga T, Shimizu H, Takizawa Y, Ishiko A, Hatta N, et al. Glycine substitution mutations by different amino acids in the same codon of COL7A1 lead to heterogeneous clinical phenotypes of dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol Res.* 2000;292(10):477–481. doi: 10.1007/s004030000162
135. Sawamura D, Goto M, Yasukawa K, Sato-Matsumura K, Nakamura H, Ito K, et al. 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
136. Chuang GS, Martinez-Mir A, Yu HS, Sung FY, Chuang RY, Cserhalmi-Friedman PB, et al. A novel missense mutation in the *COL7A1* gene underlies epidermolysis bullosa pruriginosa. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(3):304–307. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01495.x
137. Sawamura D, Mochitomi Y, Kanzaki T, Nakamura H, Shimizu H. Glycine substitution mutations by different amino acids at the same codon in *COL7A1* cause different modes of dystrophic epidermolysis bullosa inheritance. *Br J Dermatol.* 2006;155(4):834–837. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07388.x
138. Gardella R, Zoppi N, Zambruno G, Barlati S, Colombi M. Different phenotypes in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients sharing the same mutation in compound heterozygosity with two novel mutations in the type VII collagen gene. *Br J Dermatol.* 2002;147(3):450–457. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04914.x
139. Christiano AM, McGrath JA, Uitto J. Influence of the second *COL7A1* mutation in determining the phenotypic severity of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 1996;106(4):766–770. doi: 10.1111/1523-1747.ep12345814
140. Tamai K, Murai T, Mayama M, Kon A, Nomura K, Sawamura D, et al. Recurrent COL7A1 mutations in Japanese patients with dystrophic epidermolysis bullosa: positional effects of premature termination codon mutations on clinical severity. Japanese Collaborative Study Group on Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol.* 1999;112(6):991–993. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00601.x
141. Ishiko A, Masunaga T, Ota T, Nishikawa T. Does the position of the premature termination codon in *COL7A1* correlate with the clinical severity in recessive dystrophic epidermolysis bullosa? *Exp Dermatol.* 2004;13(4):229–233. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00167.x
142. Wessagowit V, Kim SC, Woong Oh S, McGrath JA. Genotype-phenotype correlation in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: when missense doesn't make sense. *J Invest Dermatol.* 2005;124(4):863–866. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23650.x
143. Uddin SA, Cesarato N, Humbatova A, Schmidt A, urRehman F, Naem M, et al. Apparent missense variant in *COL7A1* causes a severe form of recessive dystrophic epidermolysis bullosa via effects on splicing. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(16):adv00275. doi: 10.2340/00015555-3634
144. Titeux M, Mejía JE, Mejlumian L, Bourthoumieu S, Mirval S, Tonasso L, et al. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa caused by *COL7A1* hemizygosity and a missense mutation with complex effects on splicing. *Hum Mutat.* 2006;27(3):291–292. doi: 10.1002/humu.9406
145. Bodemer C, Tchen SI, Ghomrasseni S, Séguier S, Gaultier F, Fraitag S, et al. Skin expression of metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in sibling patients with recessive dystrophic epidermolysis and intrafamilial phenotypic variation. *J Invest Dermatol.* 2003;121(2):273–279. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12325.x
146. Titeux M, Pendaries V, Tonasso L, Décha A, Bodemer C, Hovnanian A. A frequent functional SNP in the MMP1 promoter is associated with higher disease severity in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Hum Mutat.* 2008;29(2):267–276. doi: 10.1002/humu.20647
147. Odorasio T, Di Salvio M, Orecchia A, Di Zenzo G, Piccinni E, Cianfarani F, et al. Monozygotic twins discordant for recessive dystrophic epidermolysis bullosa phenotype highlight the role of TGF- $\beta$  signalling in modifying disease severity. *Hum Mol Genet.* 2014;23(15):3907–3922. doi: 10.1093/hmg/ddu102
148. Mellerio JE, Salas-Alanis JC, Talamantes ML, Horn H, Tidman MJ, Ashton GH, et al. A recurrent glycine substitution mutation, G2043R, in the type VII collagen gene (*COL7A1*) in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 1998;139(4):730–737. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02496.x
149. Wessagowit V, Ashton GH, Mohammedi R, Salas-Alanis JC, Denyer JE, Mellerio JE, et al. Three cases of de novo dominant dystrophic epidermolysis bullosa associated with the mutation G2043R in *COL7A1*. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(1):97–99. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00769.x
150. Deng W, Chen S, Lu C, Zhou X, Hu B, Chen M, et al. A novel p.Gly1700Asp mutation in *COL7A1* responsible for dominant dystrophic epidermolysis bullosa: more severe phenotype in female members of a Chinese family. *J Dermatol Sci.* 2008;49(2):166–169. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.08.007
151. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С. Врожденный буллезный эпидермолиз: современные методы диагностики и терапии. Перспективы регенеративной медицины. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(1):10–17 [Kubanov AA, Karamova AJe, Monchakovskaja ES. Congenital epidermolysis bullosa: modern methods of diagnosis and therapy. Prospects for regenerative medicine. Vestnik dermatologii i venerologii. 2020;96(1):10–17. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv551-2020-96-1-10-17
152. Woodley DT, Cogan J, Hou Y, Lyu C, Marinkovich MP, Keene D, et al. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Clin Invest.* 2017;127(8):3028–3038. doi: 10.1172/JCI92707

---

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — А.А. Кубанов; сбор и обработка материала, написание текста — В.В. Чикин; редактирование — А.Э. Карамова.

---

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Alexey A. Kubanov; collection and processing of material, text writing — Vadim V. Chikin; editing — Arfenya E. Karamova.

---

---

### Информация об авторах

---

**\*Чикин Вадим Викторович** — д.м.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: [chikin@cnikvi.ru](mailto:chikin@cnikvi.ru)

**Кубанов Алексей Алексеевич** — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: [alex@cnikvi.ru](mailto:alex@cnikvi.ru)

**Карамова Арфеня Эдуардовна** — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: [karamova@cnikvi.ru](mailto:karamova@cnikvi.ru)

---

### Information about the authors

---

**\*Vadim V. Chikin** — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: [chikin@cnikvi.ru](mailto:chikin@cnikvi.ru)

**Alexey A. Kubanov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: [alex@cnikvi.ru](mailto:alex@cnikvi.ru)

**Arfenya E. Karamova** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: [karamova@cnikvi.ru](mailto:karamova@cnikvi.ru)

---

Статья поступила в редакцию: 30.06.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Опубликована онлайн: 12.09.2023

Submitted: 30.06.2023

Accepted: 01.09.2023

Published online: 12.09.2023