

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16909>

EDN: fymwlo

# Простой врожденный буллезный эпидермолиз: клинико-генетические корреляции

© Чикин В.В., Карамова А.Э.\*

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Простой врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) включает в себя группу заболеваний, характеризующихся различной тяжестью течения, возможным поражением внутренних органов и различными исходами — от полного регресса высыпаний до смерти больного. Первоначальные клинические проявления простого ВБЭ не позволяют прогнозировать дальнейшее течение болезни, однако для этого могут быть использованы клинико-генетические корреляции. Проведен анализ литературы из баз данных PubMed и РИНЦ с целью характеристики клинико-генетических корреляций при простом ВБЭ. В результате проведенного анализа установлено, что наиболее тяжелое течение поражения кожи у больных простым ВБЭ ассоциируется с мутациями генов *KRT5* и *KRT14*, изменяющими в соответствующих белках мотивы НИР (пептид инициации спирали) и НТР (пептид завершения спирали), а также спиральные участки кератинов 5 и 14. Отмечены также факторы, способные снижать надежность прогнозирования течения простого ВБЭ с использованием клинико-генетических корреляций. К ним относятся степень различий физико-химических свойств мутантной аминокислоты и аминокислоты дикого типа в случае миссенс-мутаций, а также возможное влияние вариантов других генов, способных участвовать в формировании клинической картины болезни. Выявление мутаций гена *PLEC1* указывает на возможность развития с течением жизни у больного простым ВБЭ мышечной дистрофии, *KLHL24* — кардиомиопатии, *CD151* — нефропатии и глухоты. Таким образом, установлены клинико-генетические корреляции, которые могут быть использованы для прогнозирования течения простого ВБЭ, а также определены ограничения для их применения.

**Ключевые слова:** простой врожденный буллезный эпидермолиз; клинико-генетические корреляции; кератины 5 и 14; плектин; экзофилин-5

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00005-25-00 «Разработка лекарственного препарата на основе соматических клеток для лечения больных врожденным буллезным эпидермолизом» на 2025 г. и на плановый период 2026 и 2027 гг.

**Для цитирования:** Чикин В.В., Карамова А.Э. Простой врожденный буллезный эпидермолиз: клинико-генетические корреляции. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(5):22–44.  
DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16909> EDN: fymwlo



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16909>

EDN: fymwlo

# Epidermolysis bullosa simplex: genotype-phenotype correlations

© Vadim V. Chikin, Arfenya E. Karamova\*

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Epidermolysis bullosa simplex (EBS) includes a group of diseases characterized by varying severity, possible damage to visceral organs, and various outcomes ranging from complete regression of the rash to death. The initial clinical manifestations of EBS do not allow for predicting further course of the disease, however clinical and genetic correlations may be used for this purpose. We analyzed the literature from the PubMed and RSCI databases to characterize the clinical and genetic correlations in EBS. The analysis revealed that the most severe course of skin lesions in patients with EBS is associated with mutations in the *KRT5* and *KRT14* genes which alter the HIP (helix initiation peptide) and HTP (helix termination peptide) motifs in the corresponding proteins as well as the helical regions of keratins 5 and 14. The study also identified factors that can reduce reliability of predicting the course of EBS using clinical and genetic correlations. These include the degree of difference in the physical and chemical properties of the mutant and wild-type amino acids in case of missense mutations as well as the possible influence of other gene variants that may contribute to the clinical presentation of the disease. Detection of *PLEC1* gene mutations suggests the possibility of developing muscular dystrophy, *KLHL24* cardiomyopathy, *CD151* nephropathy and deafness over the course of an EBS patient's life. Thus, clinical and genetic correlations have been established that can be used to predict the course of EBS, and limitations for their application have been determined.

**Keywords:** epidermolysis bullosa simplex; genotype-phenotype correlations; keratins 5 and 14; plectin; exophilin-5

**Conflict of interest:** the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Funding source:** the manuscript was prepared and published in fulfilment of State Order of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00005-25-00 "Development of a Somatic Cell-Based Agent for the Treatment of Patients with Congenital Epidermolysis Bullosa" for 2025 and the scheduled period of 2026 and 2027.

**For citation:** Chikin VV, Karamova AE. Epidermolysis bullosa simplex: genotype-phenotype correlations. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(5):22–44. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16909> EDN: fymwlo



## ■ Введение

Простой врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это группа генодерматозов, общим клиническим признаком которых является образование буллезных и эрозивных высыпаний вследствие уменьшения устойчивости кожи к механическим воздействиям, возникающее в результате генетически обусловленного нарушения связей между белками кератиноцитов и белками базальной мембранны на уровне цитоплазмы кератиноцитов или цитоплазматической части полудесмосом.

В настоящее время развитие простого ВБЭ связывается с мутациями в семи генах. Гены *KRT5*, *KRT14* и *EXPH5* экспрессируются в эпителиальных тканях, и мутации в них вызывают несиндромальный простой ВБЭ, не сопровождающийся поражением внутренних органов. Несиндромальный простой ВБЭ может быть также вызван мутациями гена *DST*, хотя помимо кожи он экспрессируется и в нервной системе. С мутациями генов *PLEC*, *CD151*, *KLHL24*, которые кодируют белки, синтезируемые и функционирующие и в коже, и в других органах, связано развитие синдромального простого ВБЭ [1].

Простой ВБЭ является редким заболеванием, но при этом наиболее часто встречающимся субтипов ВБЭ. Оценивается, что на долю простого субтипа приходится примерно 70% всех случаев ВБЭ [2]. В Российской Федерации также отмечено преобладание пациентов с простым ВБЭ (48%), при этом еще у 25% пациентов с ВБЭ субтип заболевания не был определен [3].

Распространенность простого ВБЭ и заболеваемость им в различных регионах могут существенно различаться. Установлено, что в Нидерландах распространенность простого ВБЭ составляет 12 на 1 млн населения, а заболеваемость — 17,5 на 1 млн живорожденных [4]. В США распространенность простого ВБЭ составила 6 на 1 млн населения, а заболеваемость — 7,87 на 1 млн живорожденных [5]. Наиболее часто встречается характеризующаяся легким течением локализованная форма простого ВБЭ [6]. Согласно данным, полученным в США, распространенность локализованного простого ВБЭ составляет 3,94 на 1 млн населения, а заболеваемость — 3,67 на 1 млн живорожденных [5]. При этом считается, что в связи с незначительной выраженностью проявлений локализованного простого ВБЭ заболевание может оставаться недиагностированным, и потому его распространенность выше, чем оценивается [1, 7].

Чаще всего простой ВБЭ вызывается мутациями в генах *KRT5* и *KRT14*, с которыми ассоциируется 70–80% случаев заболевания [8–10]. Около 8% случаев простого ВБЭ связывается с патогенными вариантами в гене *PLEC* [11]. Оценивается, что 5% случаев простого ВБЭ связано с мутациями в гене *KLHL24* [12]. Мутации в других генах становятся причиной развития простого ВБЭ значительно реже. Кроме того, в определенном числе случаев простого ВБЭ связь заболевания с какими-либо мутациями и генами не установлена [1]. Наследование простого ВБЭ в большинстве случаев аутосомно-доминантное [1, 13]. Аутосомно-рецессивное наследование простого ВБЭ в западных странах встречается редко, но может быть распространено в отдельных регионах [1]. Не менее чем у 17% больных простым ВБЭ развитие болезни вызвано мутациями *de novo* [8, 10, 14]. У больных простым ВБЭ описаны

также дигенные мутации одновременно в генах *KRT5* и *KRT14* [15].

Хотя клиническая картина простого ВБЭ характеризуется пузырно-эрозивными высыпаниями, различия в тяжести течения заболевания, возможное наличие иных признаков поражения кожи или внутренних органов позволяют выделить различные клинические формы болезни (табл. 1). В большинстве случаев наблюдается легкое течение заболевания, и со временем высыпания могут прекратить появляться. Однако проявления простого ВБЭ могут быть очень тяжелыми, и тогда возможен летальный исход в младенческом возрасте. Указано, что кумулятивный риск смерти больных тяжелым простым ВБЭ в возрасте до 1 года составляет 2,8%, а причинами смерти становятся сепсис и дыхательная недостаточность (кумулятивный риск смерти — 1,9 и 0,9% соответственно) [16].

Вариабельность исходов болезни делает актуальным прогнозирование ее течения с выделением пациентов, у которых заболевание может протекать наиболее тяжело. Однако клинические проявления могут меняться на протяжении жизни больного простым ВБЭ, становясь с течением времени более тяжелыми или более легкими, что не позволяет прогнозировать течение и исход болезни у пациента, которому впервые диагностирован простой ВБЭ, на основании клинических признаков. В ряде случаев вариабельность клинических проявлений простого ВБЭ не позволяет даже отличить его от других субтипов ВБЭ — пограничного и дистрофического. Предполагается, что для прогнозирования течения ВБЭ могут быть использованы клинико-генетические корреляции, дающие возможность сопоставлять выявленные патогенные мутации и характер клинических проявлений у пациентов — носителей этих мутаций [1, 17].

В связи с этим нами был проведен анализ данных литературы с целью установления корреляций между клиническими проявлениями простого ВБЭ и лежащими в основе их развития генетическими нарушениями. Проанализированы публикации, обнаруженные в базах данных PubMed и РИНЦ при поиске по следующим ключевым словам: «простой врожденный буллезный эпидермолиз» («epidermolysis bullosa simplex»), «кератин 5» («keratin 5»), «кератин 14» («keratin 14»), «плектин» («plectin»), «антиген буллезного пемфигоида 230» («BPAG1e», «BP230»), «дистонин» («dystonin»), «экзофилин-5» («exophilin-5»), «KLHL24», «CD151». Описаны особенности клинических проявлений различных форм простого ВБЭ. Охарактеризованы гены и кодируемые ими белки эпидермиса, изменения которых ассоциируются с развитием простого ВБЭ. Сопоставлены клинические проявления болезни с характером возникшего генетического нарушения и соответствующими изменениями белков с учетом мутантного гена, локализации мутации в гене и ее типа.

### Клинические проявления простого врожденного буллезного эпидермолиза

#### Локализованный простой врожденный буллезный эпидермолиз

Локализованный простой ВБЭ, ранее известный как простой ВБЭ Вебера–Коккейна, может быть вызван мутациями в нескольких генах, и в зависимости от мутантного гена наследуются они по-разному. Локализованный простой ВБЭ, обусловленный мутациями

Таблица 1. Клинические субтипы простого врожденного буллезного эпидермолиза (по Has C., Bauer J.W., Bodemer C., et al., 2020 с дополнениями [1])  
Table 1. Clinical subtypes of epidermolysis bullosa simplex (according to Has C., Bauer J.W., Bodemer C., et al., 2020, as amended [1])

| Клинические субтипы простого ВБЭ                            | Фенотип, #MIM    | Ген                         | Локализация         | Ген/локус, #MIM  | Таргетные белки  |
|---|------------------|-----------------------------|---------------------|------------------|--|
| <i>Аутосомно-доминантный простой ВБЭ</i>                    |                  |                             |                     |                  |  |
| Локализованный  | 619594<br>131800 | <i>KRT5</i><br><i>KRT14</i> | 12q13.13<br>17q21.2 | 148040<br>148066 | Кератин 5,<br>кератин 14   |
| Средней тяжести   | 619588<br>131900 | <i>KRT5</i><br><i>KRT14</i> | 12q13.13<br>17q21.2 | 148040<br>148066 | Кератин 5,<br>кератин 14   |
| Тяжелый   | 619555<br>131760 | <i>KRT5</i><br><i>KRT14</i> | 12q13.13<br>17q21.2 | 148040<br>148066 | Кератин 5,<br>кератин 14   |
| С пятнистой пигментацией*                                   | 131960           | <i>KRT5</i>                 | 12q13.13            | 148040           | Кератин 5  |
| Мигрирующая кольцевидная эритема                            | 609352           | <i>KRT5</i>                 | 12q13.13            | 148040           | Кератин 5  |
| Средней тяжести (Огна)                                      | 131950           | <i>PLEC1</i>                | 8q24.3              | 601282           | Плектин  |
| Средней тяжести с кардиомиопатией                           | 617294           | <i>KLHL24</i>               | 3q27.1              | 611295           | Kelch-like member 24   |
| <i>Аутосомно-рецессивный простой ВБЭ</i>                    |                  |                             |                     |                  |  |
| Средней тяжести или тяжелый                                 | 619599<br>601001 | <i>KRT5</i><br><i>KRT14</i> | 12q13.13<br>17q21.2 | 148040<br>148066 | Кератин 14, кератин 5  |
| Средней тяжести   | 616487           | <i>PLEC</i>                 | 8q24.3              | 601282           | Плектин  |
| Локализованный или средней тяжести с дефицитом BP230        | 615425           | <i>DST</i>                  | 6p12.1              | 113810           | Антиген буллезного пемфигоида 230 (BP230) (синонимы: BPAG1e, дистонин) |
| Локализованный или средней тяжести с дефицитом экзофилина-5 | 615028           | <i>EXPH5</i>                | 11q22.3             | 612878           | Экзофилин-5 (синоним: Slac2-b)   |
| Средней тяжести с мышечной дистрофией                       | 226670           | <i>PLEC</i>                 | 8q24.3              | 601282           | Плектин  |
| Тяжелый с атрезией привратника                              | 612138           | <i>PLEC</i>                 | 8q24.3              | 601282           | Плектин  |
| Локализованный с нефропатией**                              | 609057           | <i>CD151</i>                | 11p15.5             | 602243           | CD151 (синоним: тетраспанин)   |

Примечание. \* — может быть также вызван мутациями генов *KRT14* и *EXPH5*; \*\* — также представлен в базе данных OMIM как нефропатия с претибимальным буллезным эпидермолизом и потерей слуха.

Note. \* — may also be caused by mutations in the *KRT14* and *EXPH5* genes; \*\* — also listed in the OMIM database as nephropathy with pre-tibial epidermolysis bullosa and hearing loss.

в генах кератинов 5 и 14 *KRT5* и *KRT14*, наследуется аутосомно-доминантно. Аутосомно-рецессивным наследованием характеризуется локализованный простой ВБЭ, вызванный мутациями в генах *DST*, кодирующем антиген буллезного пемфигоида 230 (белок BP230), *EXPH5*, кодирующем экзофилин-5, и *CD151*, который кодирует антиген *CD151* (тетраспанин). В таких случаях диагностируются соответственно локализованный простой ВБЭ с дефицитом BP230, локализованный простой ВБЭ с дефицитом экзофилина-5 и локализованный простой ВБЭ с нефропатией.

Локализованный простой ВБЭ обычно проявляется в раннем детстве, в то время, когда ребенок начинает ползать и ходить, а при рождении высыпаний чаще всего нет [18, 19]. По данным H. Horn и M. Tidman (2000), при рождении высыпания наблюдались лишь у 1,9% пациентов с локализованным простым ВБЭ, еще у 9,3% они появились в первый месяц жизни [18]. У большин-

ства (53%) пациентов с локализованным простым ВБЭ заболевание началось в первые 2 года жизни [18].

Локализация высыпаний обычно ограничена ладонями и подошвами. Наиболее характерно поражение подошв, отмеченное у 96,3% пациентов, в то время как поражение ладоней было обнаружено у 57,4% обследованных [18]. Тем не менее возможно появление пузырей и в других местах, особенно если эти места подвергаются повторяющемуся механическому воздействию. При локализованном простом ВБЭ с нефропатией отмечалось пузырное поражение кожи передней поверхности голеней, что позволило говорить о претибимальном ВБЭ, вызванном мутацией гена *CD151* [20, 21]. Кроме того, у пациентов с локализованным простым ВБЭ, вызванным мутациями гена *CD151*, описано поражение разгибательной поверхности верхних конечностей [21]. У пациентов с локализованным простым ВБЭ, вызванным мутацией гена *DST*,

наблюдались нехарактерно крупные пузыри на тыле стоп [19]. Проявления заболевания первоначально могут быть настолько незначительно выражеными, что больные могут длительное время не рассматривать его как повод для обращения за медицинской помощью, пока состояние не ухудшится [22].

Пузыри чаще возникают в местах трения одеждой [23]. Состояние может ухудшаться после занятий спортом [24]. Характерно ухудшение состояния больных локализованным простым ВБЭ и более частое образование пузырей у них в теплое летнее время [6, 7, 23, 25]. По данным H. Horn и M. Tidman (2000), наблюдавших 54 пациентов с локализованным простым ВБЭ Вебера–Коккейна, зимой у 50% больных проявления болезни становились более легкими, у 20% в зимнее время пузыри не появлялись, а информация об остальных 30% пациентов отсутствует [18]. С возрастом течение болезни часто становится более легким. Среди 54 обследованных H. Horn и M. Tidman (2000) больных с локализованным простым ВБЭ, из которых все, кроме одного, были старше 20 лет, с возрастом интенсивность образования пузырей уменьшилась у 35% пациентов [18].

Во взрослом возрасте у больных локализованным простым ВБЭ может развиться ладонно-подошвенная кератодермия [6, 7, 21, 25]. Кератодермия подошв была отмечена у 9% взрослых пациентов с локализованным простым ВБЭ [18]. У 12% пациентов с локализованным простым ВБЭ наблюдалась ониходистрофия I пальцев ног, проявлявшаяся утолщением ногтевых пластин и подтвержденная отрицательным результатом микроскопических исследований соскобов с ногтей [18]. У 7% пациентов было отмечено поражение слизистой оболочки полости рта [18]. У больных с локализованным простым ВБЭ, вызванным мутацией гена *DST*, также отмечались гипергидроз и поствоспалительная гиперпигментация [19]. У пациентов с локализованным простым ВБЭ с нефропатией могут наблюдаться пойкилодермия, ониходистрофия, алопеция [21, 22]. Наиболее частым осложнением локализованного простого ВБЭ является инфицирование эрозивных очагов поражения, особенно при их локализации на стопах [6, 7, 25].

Локализованное поражение кожи может быть единственным проявлением локализованного простого ВБЭ, если он вызван мутациями генов кератинов *KRT5* и *KRT14*, экзофилина-5 *EXPH5*, белка BP230 *DST*. Однако патологический кожный процесс может сопровождаться поражением почек, а также нейросенсорной тугоухостью, двусторонним стенозом слезных протоков, что выступает проявлением локализованного простого ВБЭ с нефропатией, ассоциированного с мутациями гена *CD151* [20].

Поражение почек у пациентов с локализованным простым ВБЭ с нефропатией развивается в подростковом возрасте как наследственный нефрит, который характеризуется протеинурией и приводит к развитию нефротического синдрома и почечной недостаточности [1, 20, 26]. У пациентов с этим заболеванием выявлялись также нейросенсорная тугоухость, двусторонние добавочные шейные ребра, односторонняя почка, дистрофия и утрата зубов, дистальная агенезия влагалища, анемия вследствие незначительной бета-таласемии и двусторонний стеноз слезного протока [1, 21, 22, 26]. В то же время выраженность и полнота проявлений синдромального локализованного простого

ВБЭ с нефропатией могут различаться, вплоть до полного отсутствия поражения каких-либо органов [26].

#### **Тяжелый простой врожденный буллезный эпидермолиз**

Тяжелый простой ВБЭ, ранее известный как тяжелый генерализованный простой ВБЭ или простой ВБЭ Доулинга–Меары, встречается редко. Из 130 шотландских пациентов с простым ВБЭ тяжелый простой ВБЭ был диагностирован у 5,4% пациентов [18].

Тяжелый простой ВБЭ, проявляющийся только поражением кожи и слизистых оболочек, вызывается мутациями в генах кератинов 5 и 14 *KRT5* и *KRT14* и может наследоваться как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно. Но у пациентов с тяжелым простым ВБЭ может также проявиться атрезия привратника, в таких случаях развитие болезни связывается с мутациями гена *PLEC*, которые наследуются аутосомно-рецессивно.

Поражение кожи при тяжелом простом ВБЭ обычно наблюдается уже при рождении ребенка или в первые дни жизни. Из 7 пациентов с тяжелым простым ВБЭ, о которых сообщили H. Horn и M. Tidman (2000), пузырное поражение кожи наблюдалось при рождении у 4, а у 3 других появилось в течение первой недели жизни [18]. В младенческом возрасте возможна охриплость голоса, которая со временем может исчезнуть [18]. В течение первых месяцев жизни становится заметной характерная для тяжелого простого ВБЭ герпетиформная группировка пузырей, которые могут иметь геморрагическое содержимое [7, 18, 27]. В детском возрасте у пациентов наблюдается генерализованное пузырное поражение кожи с расположением высыпаний на верхних и нижних конечностях, вокруг рта, а также на туловище и шее. Хотя основной причиной образования пузырей у больных простым ВБЭ Доулинга–Меары называют трение кожи плотно прилегающей одеждой, часто пузыри возникают спонтанно [18].

Эрозии у больных тяжелым простым ВБЭ обычно заживают без образования рубцов, но в очагах поражения может возникнуть воспалительная реакция, которая разрешается с формированием милиумов, гипо- и гиперпигментации кожи [6]. Часто наблюдаются поражение слизистой оболочки полости рта, прогрессирующий ладонно-подошвенный кератоз и ониходистрофия [28]. Проявления ониходистрофии в младенческом возрасте описывали как периодическую потерю ногтей с последующим их отрастанием заново, а у взрослых — как утолщение ногтевых пластин I пальцев ног [18].

Сезонных изменений в склонности к образованию пузырей у пациентов с тяжелым простым ВБЭ не наблюдалось [18]. С возрастом тяжесть пузырного поражения кожи у больных тяжелым простым ВБЭ, как правило, уменьшается, что отмечалось уже в детском и подростковом возрасте [6, 18]. Однако со временем более выраженными могут стать проявления ладонно-подошвенной кератодермии [6, 7, 25, 28].

Особенно тяжело протекает тяжелый простой ВБЭ с атрезией привратника, который проявляется с рождения. У этих пациентов с тяжелым пузырно-эрозивным поражением кожи после первых же приемов пищи возникает обильная рвота, не содержащая желчи [29, 30]. В большинстве случаев больные умирают вскоре

после рождения, даже если проведена хирургическая коррекция атрезии привратника [31]. В том небольшом числе случаев, когда после хирургического вмешательства по поводу атрезии привратника не наступал летальный исход, поражение кожи отличалось меньшей тяжестью [31–34].

#### **Простой врожденный буллезный эпидермолиз средней тяжести**

Простой ВБЭ средней тяжести ранее называли генерализованным простым ВБЭ средней тяжести или простым ВБЭ Кебнера. Простой ВБЭ средней тяжести может быть несиндромальным, если поражены только кожа и иногда слизистые оболочки, и синдромальным, если поражены другие органы.

Развитие несиндромального простого ВБЭ средней тяжести может быть обусловлено аутосомно-домinantными и аутосомно-рецессивными мутациями генов *KRT5*, *KRT14* и *PLEC*, кодирующих соответственно кератины 5 и 14, а также плектин. Кроме того, поражение кожи средней тяжести у больных простым ВБЭ может быть обусловлено аутосомно-рецессивными мутациями генов *DST* и *EXPH5*, которые кодируют белок BP230 (BPAG1e, дистонин) и экзофилин-5, и тогда диагностируют простой ВБЭ средней тяжести с дефицитом BP230 и простой ВБЭ средней тяжести с дефицитом экзофилина-5 соответственно [1, 35, 36].

Синдромальный простой ВБЭ средней тяжести сопровождается кардиомиопатией, если его развитие обусловлено мутациями гена *KLHL24*, или мышечной дистрофией, если он вызван мутациями гена *PLEC*. Простой ВБЭ средней тяжести с кардиомиопатией наследуется аутосомно-доминантно, простой ВБЭ средней тяжести с мышечной дистрофией — аутосомно-рецессивно.

Простой ВБЭ средней тяжести обычно проявляется при рождении или в раннем детском возрасте [6, 36]. Отмечено, что у 81% пациентов первые пузьри появились в возрасте до 2 лет, хотя возможна манифестация болезни и в возрасте 10 лет [18].

Клинические проявления простого ВБЭ средней тяжести более легкие по сравнению с тяжелым простым ВБЭ. С самого начала заболевание может проявляться генерализованными пузирными высыпаниями, однако склонности к герпетiformной группировке сыпи не отмечается. Хотя поражение кожи распространенное, отмечается преимущественное поражение стоп и кистей. Среди пациентов с простым ВБЭ средней тяжести, данные о которых представили Н. Horn и М. Tidman (2000), поражение стоп было отмечено у 100% пациентов, поражение кистей — у 91% [18]. Пациенты указывали, что трение об одежду и украшения является значимой причиной образования пузирей, а воздействие тепла — дополнительным утяжеляющим фактором, который иногда вызывает образование пузирей даже в отсутствие трения [18, 36]. В подтверждение этого 87% пациентов отметили, что в теплую погоду пузьри у них образуются с большей легкостью [18].

У пациентов с простым ВБЭ средней тяжести может наблюдаться очаговая ладонно-подошвенная кератодермия [6, 7, 18, 25, 28]. Указано, что гиперкератоз в области подошв, на которые приходится нагрузка, наблюдался у 12% пациентов, пузьри в полости рта — у 24%, а ногти на I пальцах ног были утолщены у 14% пациентов [18].

С течением времени возможно уменьшение тяжести проявлений простого ВБЭ средней тяжести. Среди находившихся под наблюдением Н. Horn и М. Tidman (2000) пациентов с простым ВБЭ средней тяжести улучшение состояния с возрастом было отмечено у 29%, еще 20% пациентов не отмечали изменения состояния с течением времени, а у остальных пациентов либо был слишком мал возраст, чтобы оценивать динамику тяжести болезни с течением времени, либо о них не было информации [18].

Отмечены особенности поражения кожи, которые могут наблюдаться при редких формах простого ВБЭ средней тяжести. У больных простым ВБЭ средней тяжести с дефицитом экзофилина-5 наблюдались мелкие и часто сгруппированные пузьри, окруженные венчиком воспалительной эритемы [36]. Образовавшиеся на их месте дефекты кожи заживали, оставляя вдавленные атрофические гипопигментированные рубцы. Вдавленные белые рубцы рассматриваются как диагностически значимый признак этой формы болезни, поскольку они не наблюдались при часто встречающихся формах простого ВБЭ [36]. Дефицит экзофилина-5 может ассоциироваться с развитием атрофии кожи [37].

При простом ВБЭ средней тяжести с кардиомиопатией, обусловленном мутациями гена *KLHL24*, отмечена склонность к образованию пузирей на голенях, хотя возможно также поражение туловища и верхних конечностей [38]. У больных простым ВБЭ средней тяжести с кардиомиопатией изначально повышенная чувствительность кожи к механическим воздействиям быстро снижается до уровня, близкого к нормальному, и часто это происходит уже в младенческом возрасте. Тем не менее пузьри продолжают появляться на протяжении всего детства [38].

Характерным признаком этой формы заболевания считается врожденная аплазия кожи, наблюдающаяся при рождении больного ребенка [39]. Ее возникновение связывают с внутриутробным трением *in utero* [39]. Хотя врожденная аплазия кожи может возникнуть при любом типе ВБЭ, простой ВБЭ средней тяжести с кардиомиопатией является единственной формой болезни, при которой врожденная аплазия кожи наблюдалась у всех описанных пациентов, локализуясь как на нижних, так и верхних конечностях, а иногда и на туловище [38, 40–44]. Заживание дефектов кожных покровов, обусловленных врожденной аплазией кожи, происходит с образованием характерных атрофических звездчатых рубцов на фоне гипо- или гиперпигментированных пятен. В участках атрофических изменений кожи часто возникает фолликулярная атрофодермия с выпадением волос, которая у некоторых пациентов сопровождалась развитием со временем алопеции, поражающей длинные волосы [38–42, 45]. Часто у больных простым ВБЭ средней тяжести с кардиомиопатией наблюдаются изменения ногтей и поражение полости рта [38, 40, 41].

Эта форма болезни характеризуется развитием у пациентов поражения сердца в виде дилатационной кардиомиопатии, которую определяют как дилатацию желудочков с нарушением их систолической функции (фракция выброса левого желудочка < 50%) при отсутствии признаков других форм кардиомиопатии или приобретенных заболеваний сердца (например, ишемической болезни) [44, 46]. Дилатационная кардиомиопатия может привести к летальному исходу,

если ее своевременно не диагностировать и не лечить [43, 44]. Имеются данные о пациентах с простым ВБЭ, умерших от дилатационной кардиомиопатии в возрасте 39 и 54 лет [43]. Раннее, даже досимптомное вмешательство улучшает исход заболевания [43, 47].

Простой ВБЭ средней тяжести с мышечной дистрофией обычно манифестирует пузырным поражением кожи при рождении или вскоре после него. По данным J. Kyrova и соавт. (2016), пузыри на коже появились при рождении или вскоре после него у 47 из 49 пациентов с простым ВБЭ с мышечной дистрофией, и лишь у 2 из них заболевание манифестировало в детском возрасте, при этом у 74% пациентов поражение кожи было распространенным [48]. Отмечено также, что после регресса пузырных высыпаний у 54,5% пациентов на их месте оставалась атрофия кожи, у 27,3% — рубцы, у 9,1% — милиумы, у 9,1% — нарушения пигментации [48]. У 39 (88,6%) из 44 описанных в литературе пациентов отмечалась ониходистрофия, хотя только у 1 из них была описана потеря ногтей. У 20 (52,6%) из 38 пациентов имелось поражение слизистой оболочки полости рта, но только у 3 (7,9%) из них поражение полости рта было тяжелым [48].

Поражение мышечной системы уже при рождении нехарактерно, но возможно. Описан пациент, у которого задержка двигательного развития проявилась в младенческом возрасте [48]. Мышечная слабость обычно проявляется позже [49]. Первым ее признаком может быть птоз век [48]. К двум годам мышечная дистрофия проявилась у 30% пациентов, к 11 годам — у 58%, к 20 годам — у 83%. Медиана возраста больных при появлении первых признаков мышечной дистрофии составила 9,5 года. Наиболее поздний возраст, когда у пациента с простым ВБЭ средней тяжести, вызванным мутацией гена *PLEC*, проявились первые признаки мышечной дистрофии, — 35 лет [48].

У 74% пациентов с простым ВБЭ средней тяжести с мышечной дистрофией наблюдалось поражение органов, помимо кожи и мышц: у 33,3% пациентов наблюдалась охриплость голоса; 33,3% — респираторные осложнения; 25,0% — стоматологические осложнения; 22,2% — подошвенная кератодермия; 19,4% — желудочно-кишечные осложнения; 16,7% — неврологические осложнения; 16,7% — тяжелые уrogenитальные осложнения и у 11,1% — сердечные осложнения [48].

#### *Простой врожденный буллезный эпидермолиз с пятнистой пигментацией*

Простой ВБЭ с пятнистой пигментацией — редкая форма простого ВБЭ, характерными клиническими проявлениями которой являются пузыри с серозным содержимым и медленно прогрессирующая ретикулярная гиперпигментация. Описаны также другие проявления болезни, но они могут наблюдаться не у всех больных.

Пузыри обычно появляются при рождении или в раннем младенческом возрасте. Пузырное поражение кожи, как правило, локализованное и ограничивается дистальными отделами конечностей или только кистями и стопами, однако имеются сообщения о генерализованных пузырных высыпаниях при простом ВБЭ с пятнистой пигментацией [50–52]. Заживление эрозий, образующихся на месте пузырей, обычно происходит без образования рубцов [53]. Тем не менее у больных

простым ВБЭ с пятнистой пигментацией могут появляться милиумы [50, 54], в ряде случаев — атрофические изменения кожи [55].

У некоторых больных отмечалось ухудшение состояния с увеличением числа появляющихся пузырей в летнее время [56, 57]. Отмечена тенденция к уменьшению тяжести пузырного поражения с возрастом [53]. У взрослых пузыри могут появляться значительно реже и только после травм, трения или давления на кожу [53]. Возможно даже полное прекращение появления пузырных высыпаний во взрослом возрасте.

Аномальная пигментация кожи возникает позже, чем пузырные высыпания, и может проявиться в младенческом или детском возрасте. Появление и локализация гиперпигментированных очагов поражения не связаны с пузырными высыпаниями. Аномальная пигментация кожи при простом ВБЭ с пятнистой пигментацией описывается как гиперпигментированные и сливающиеся пятна, образующие сетчатый рисунок, который в некоторых случаях может сопровождаться гипопигментированными пятнами [51, 52, 58]. Наиболее часто пигментированные очаги поражения располагаются на туловище [52, 55–61]. Возможно появление пигментированных очагов поражения на конечностях [50, 56–63]. Могут поражаться живот, подмышечные и паховая области [54, 64–66]. Возможно прогрессирование пигментированных высыпаний с поражением значительной площади поверхности тела [51, 53, 67].

#### *Простой врожденный буллезный эпидермолиз с мигрирующей кольцевидной эритемой*

Простой ВБЭ с мигрирующей кольцевидной эритемой проявляется с рождения, в младенческом или детском возрасте мигрирующими кольцевидными эритематозными пятнами, по краям которых располагаются пузыри [68, 69]. Отмечается периферический рост кольцевидных очагов поражения [69]. Их регресс происходит с формированием коричневатой гиперпигментации.

Возможна манифестация заболевания у пациентов с другими формами простого ВБЭ и, наоборот, развитие проявлений других форм болезни у пациентов с простым ВБЭ с мигрирующей кольцевидной эритемой. Отмечено внезапное появление высыпаний простого ВБЭ с мигрирующей кольцевидной эритемой у 9-летнего ребенка, у которого уже при рождении на конечностях наблюдались аплазия кожи и эрозии, а в последующем до появления кольцевидных очагов поражения клиническая картина болезни характеризовалась генерализованными пузырными высыпаниями, что расценивалось как простой ВБЭ средней тяжести [70].

Наблюдалось изменение клинических проявлений заболевания у пациентов с первоначально диагностированным простым ВБЭ с мигрирующей кольцевидной эритемой. Описаны пациенты с манифестирувшим в младенческом возрасте простым ВБЭ с мигрирующей кольцевидной эритемой, у которых со временем кольцевидные очаги исчезли, однако сформировались пигментированные очаги, характерные для простого ВБЭ с сетчатой пигментацией [68].

Возможен полный регресс поражения кожи при этой форме болезни. Сбор семейного анамнеза у пациента с простым ВБЭ с мигрирующей эритемой показал, что у его матери в детстве возникали анало-

гичные высыпания, но со временем они прекратили появляться [69].

### **Белки кожи, ассоциированные с развитием простого врожденного буллезного эпидермоза**

Развитие простого ВБЭ связывается с нарушением или отсутствием синтеза цитоплазматических или мембранных белков, которые синтезируются кератиноцитами и участвуют в формировании цитоскелета клетки, полудесмосом или влияют на их формирование [1]. Цитоплазма эукариотических клеток организована сложной сетью филаментных структур и ассоциированных с ними белков, известной как цитоскелет [71]. В формировании цитоскелета кератиноцитов принимают участие промежуточные филаменты, основным компонентом которых являются кератины 5 и 14. Промежуточные филаменты располагаются в цитоплазме кератиноцитов на протяжении от перинуклеарного пространства до клеточной мембраны, где они прикрепляются к комплексам межклеточных контактов — десмосомам и полудесмосомам, которые обеспечивают прочную адгезию клеток к матриксу и друг к другу в многослойных эпителиях, такими являются эпидермис и слизистые оболочки [72, 73]. Связывание кератиновых промежуточных филаментов с полудесмосомами осуществляется за счет формирования связей между кератинами 5 и 14 и компонентами полудесмосом — крупными многодоменными белками из семейства плакинов, которые называют также белками-цитолинкерами, — плектином и антигеном буллезного пемфигоида 1 (BP230, BPAG1, дистонин) [73, 74]. Помимо плектина и белка BP230 в состав полудесмосом входят интегрин α<sub>6</sub>β<sub>4</sub>, тетраспанин CD151 и коллаген XVII типа. Вместе эти белки образуют сложную сеть, которая обеспечивает непрерывный структурный мост, связывающий кератиновые промежуточные филаменты в цитоплазме базальных кератиноцитов с коллагеновыми волокнами в сосочковой дерме [75].

#### ***Кератины 5 и 14***

Кератины 5 и 14 кодируются соответственно генами *KRT5* и *KRT14* [76]. Эти белки экспрессируются в базальных кератиноцитах. В центре молекулы кератина располагается α-спиральный стержневой домен, а аминотерминальный головной и карбоксiterминальный хвостовой домены составляют ее края [77, 78].

Центральный α-спиральный стержневой домен включает от 310 до 315 аминокислотных остатков и содержит четыре спиральных сегмента 1A, 1B, 2A и 2B, разделенных тремя короткими неспиральными гибкими связывающими сегментами (L1, L12 и L2) [77, 79]. Спиральные сегменты стержневого домена состоят из повторов семи аминокислотных остатков (*a–b–c–d–e–f–g*)<sub>n</sub>, называемых гептадными повторами [77]. Примерно посередине спирального сегмента 2B имеется прерывание последовательности гептадного повтора (инверсия спирали), что формирует область «прерывания», которая может играть определенную роль в процессе удлинения кератиновых филаментов [80].

На противоположных краях центрального α-спирального стержневого домена находятся содержащие примерно по 20 аминокислотных остатков высококонсервативные амино-терминальный мотив HIP (пептид инициации спирали — helix initiation peptide), расположенный в начале сегмента 1A, и карбокси-тер-

минальный мотив HTP (пептид завершения спирали — helix termination peptide), локализующийся в конце сегмента 2B [7, 77].

Головной и хвостовой домены кератинов по своему строению — неспиральные глобулярные [78, 82, 83]. Головной домен включает вариабельный (V1) и гомологичный (H1) субдомены, а хвостовой — субдомены H2, V2 и концевой (E) субдомен. Субдомены головного и хвостового доменов опосредуют взаимодействия с другими филаментами и клеточными белками и служат субстратами для посттрансляционных модификаций, которые регулируют структуру, организацию и функции белков [77].

Молекулы кератина 5 и кератина 14 соединяются в цитоплазме кератиноцитов с образованием гетеродимеров, из которых затем собираются промежуточные филаменты, участвующие в формировании цитоскелета клетки [7, 85–87]. Определены структурно и функционально важные участки молекул кератинов 5 и 14. Для сборки двойной спирали кератиновых гетеродимеров и их формирования важное значение имеют расположенные на противоположных краях α-спирального стержневого домена мотивы HIP и HTP, что делает эти участки важными для правильной сборки кератиновых филаментов [77].

Большое значение имеют гептадные повторы аминокислотной последовательности (*a–b–c–d–e–f–g*)<sub>n</sub>, расположенные внутри спирального домена кератинов [77]. Биофизические свойства аминокислот, находящихся в этих гептадных структурах белковой спирали, — их заряд и кислотность — влияют на взаимодействие между полипептидными цепями кератинов 5 и 14 при формировании димера этих белков [88]. Позиции *a* и *d* заняты гидрофобными остатками, которые считаются ключевыми для формирования двойной спирали [77]. В результате гидрофобных взаимодействий между аминокислотными остатками в позициях *a/d* гептадных повторов (*a–b–c–d–e–f–g*)<sub>n</sub> образуется типичная двойная спираль кератиновых димеров, а электростатические взаимодействия и водородные связи между аминокислотными остатками в позициях *e/g* стабилизируют образовавшуюся двойную цепь кератинов и играют важную роль в определении ориентации цепей гетеродимера [85–87].

Головной и хвостовой глобулярные домены кератинов 5 и 14 в составе промежуточных филаментов взаимодействуют с белком, входящим в состав полудесмосом и десмосом, — плектином [82]. Формируя сеть, соединяющую перинуклеарный регион кератиноцитов с десмосомами на апиколатеральной клеточной мемbrane и полудесмосомами на базальной стороне эпителиальных клеток, кератиновые промежуточные филаменты придают цитоскелету прочность и гибкость и, соответственно, кератиноцитам — механическую стабильность [89]. Однако функции кератинов 5 и 14 не ограничиваются их ролью как структурных белков. Эти кератины играют важную роль в поглощении, транспорте и позиционировании меланосом в кератиноцитах [90].

Мутации генов *KRT5* и *KRT14* у больных простым ВБЭ могут быть различного типа. В случае аутосомно-доминантного наследования болезни большинство мутаций в генах *KRT5* и *KRT14* приводят к замене аминокислотных остатков в полипептидной цепи соответствующих белков (миссенс-мутации) [91]. Возможно вы-

явление моноаллельных делеций с сохранением рамки считывания, мутаций сайта сплайсинга или мутаций, характеризующихся образованием преждевременных стоп-кодонов, которые обычно приводят к образованию укороченных белков, причем такие мутации генов *KRT5* и *KRT14* могут быть ассоциированы с очень тяжелым течением болезни [15, 88, 92, 93]. Большинство случаев аутосомно-рецессивного простого ВБЭ вызвано нонсенс-мутациями *KRT14* или мутациями с нарушением рамки считывания [1].

Патогенные мутации в генах *KRT14* и *KRT5* ассоциируются с нарушением сборки сети промежуточных филаментов в цитоплазме кератиноцитов [94]. Клинически последствия мутаций генов *KRT5* и *KRT14* могут существенно различаться как по своей тяжести, так и по характеру поражения кожи. С ними ассоциировано развитие нескольких форм заболевания — локализованного, среднетяжелого и тяжелого простого ВБЭ, а также простого ВБЭ с пятнистой пигментацией и простого ВБЭ с мигрирующей эритемой.

Особенности клинических проявлений различных форм простого ВБЭ, вызванного мутациями генов *KRT5* и *KRT14*, связывают с локализацией мутации в молекуле кератина. Легкие проявления болезни часто обусловлены мутациями, локализованными за пределами спиральных участков полипептидной цепи кератина, — в неспиральных связывающих сегментах спирального домена (L1, L12 и L2) и в глобулярных головном и хвостовом доменах [6, 91, 95]. Тяжелый простой ВБЭ чаще ассоциируется с миссенс-мутациями в высококонсервативных мотивах на амино-терминальной и карбоксiterминальной границах стержневого спирального домена (HIP в сегменте 1А и НTP в сегменте 2В), формирующих связи между спиральными сегментами кератинов 5 и 14 и потому важных для правильной сборки кератиновых филаментов. Эти мутации нарушают ранние стадии удлинения промежуточных филаментов [96, 97].

Тем не менее даже в случае локализации миссенс-мутаций в высококонсервативных спиральных мотивах HIP и НTP кератинов не всегда заболевание протекает тяжело, так как на тяжесть течения простого ВБЭ могут влиять различия биофизических свойств аминокислоты дикого типа и мутантной аминокислоты [81, 98–102]. Предполагается, что замена аминокислоты, которая значительно изменяет полярность или кислотность белка, вызывает более тяжелые проявления болезни [15].

Так, остаток глутамата в позиции 477, расположенный в мотиве НTP спирального домена 2В кератина 5, в результате мутаций гена *KRT5* может быть заменен различными аминокислотами. При этом миссенс-мутации p.Glu477Lys, p.Glu477Asp, характеризующиеся заменой глутамата 477 на лизин и аспартат соответственно, и нонсенс-мутация p.Glu477X приводят к развитию тяжелого простого ВБЭ [15, 102]. Сопоставление свойств глутамата и заменившего его лизина в случае мутации p.Glu477Lys показывает, что замена кислого глутамата остатком основного лизина приводит к выраженным нарушениям формирования промежуточных филаментов [103]. Считается, что мутация p.Glu477Lys в гене *KRT5* потенциально летальна [104]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что все больные простым ВБЭ, умершие в первые 6 месяцев жизни, были носителями мутации c.1429G>A (p.Glu477Lys) в экзоне 7 гена *KRT5*, а у живых больных

старшего возраста, имеющих эту мутацию, был диагностирован тяжелый генерализованный простой ВБЭ [15]. Тем не менее следствием располагавшейся в том же месте миссенс-мутации p.Glu477Gly явилось развитие локализованного простого ВБЭ [105].

В том же высококонсервативном мотиве НTP кератина 5 замена изолейцина в позиции 467 была патогенной, но тяжесть заболевания, к которому она приводила, зависела от выраженности различий мутантной аминокислоты от изолейцина [86]. Три разных патогенных варианта p.Ile467Leu, p.Ile467Met и p.Ile467Thr вызывали локализованный простой ВБЭ, простой ВБЭ средней тяжести и тяжелый простой ВБЭ соответственно. Присутствующая в диком типе кератина 5 аминокислота изолейцин Ile является алифатической, гидрофобной и имеет три гидрофобных взаимодействия с аминокислотными остатками Leu408, Ile412 и Tyr415 полипептидной цепи кератина 14. В случае миссенс-мутации p.Ile467Leu гидрофобные взаимодействия становятся несколько слабее, так как лейцин имеет +3,8 балла гидрофобности по сравнению с +4,5 балла изолейцина. Это может быть объяснением, почему с мутацией p.Ile467Leu ассоциирован характеризующийся легким течением локализованный простой ВБЭ. В случае замены p.Ile467Met гидрофобные взаимодействия становятся намного более слабыми, так как метионин имеет +1,9 балла гидрофобности по сравнению с +4,5 балла изолейцина, и этим может быть объяснено развитие простого ВБЭ средней тяжести. В случае миссенс-мутации p.Ile467Thr гидрофобные взаимодействия прекращаются, так как треонин является полярной аминокислотой и его гидрофобность составляет –0,7 балла. Тем самым миссенс-мутация p.Ile467Thr вызывает тяжелый генерализованный простой ВБЭ [86].

Тяжесть поражения кожи при простом ВБЭ может также определяться позицией мутации внутри гептадной повторяющейся последовательности (a–b–c–d–e–f–g)<sub>n</sub> спирального домена [77, 88]. Поскольку аминокислоты в позициях a/d и e/g гептадного повтора прямо участвуют в поддержании и стабилизации гетеродимера K5/K14, их замены приводят к наиболее тяжелым последствиям [88, 106]. Замена аминокислотного остатка внутри спирального домена кератина нарушает взаимодействие цепей кератинов между собой. Выраженность возникающего нарушения может быть различной и зависит от полярности и позиции экспрессируемого аминокислотного остатка [85, 86].

Различные последствия вызывали замены метионина на разные аминокислоты в позиции 119, расположенной в спиральном сегменте 1А кератина 14. Если замена метионина на треонин p.Met119Thr имела следствием развитие тяжелого простого ВБЭ, то в семье, в которой на протяжении нескольких поколений выявлялись случаи простого ВБЭ средней тяжести, у больных была обнаружена миссенс-мутация p.Met119Val, представляющая собой замену метионина на валин. Предполагается, что более тяжелые проявления болезни в случае миссенс-мутации p.Met119Thr обусловлены меньшей гидрофобностью треонина по сравнению с метионином, тогда как сохранение гидрофобности аминокислоты при замене на валин привело к менее тяжелому течению простого ВБЭ [100]. При этом миссенс-мутация p.Met119Thr в гене *KRT14*, выявлявшаяся у больных тяжелым простым ВБЭ, была обнаружена у больного простым ВБЭ с пятнистой пигментацией [58].

Считается, что в случае гетерозиготных миссенс-мутаций, приводящих к замене аминокислот в этих позициях, формирование связей между полипептидными цепями кератинов нарушается, становится дефектной и менее стабильной структура димеров и образующихся филаментов, и они становятся склонными к распаду [77, 87].

Простой ВБЭ средней тяжести вызывается мутациями, равномерно распределенными вдоль последовательностей кератинов 5 и 14. При этом отмечена тенденция к их расположению в стержневом домене, хотя они выявляются и в неспиральных линкерных сегментах L1, L12 и L2 [6, 28, 77].

Тем самым варианты в высококонсервативных концах стержневых доменов α-спирали — мотивах Н1Р и НТР, необходимых для сборки кератиновых филаментов, часто ассоциируются с наиболее тяжелыми случаями заболевания (тяжелый простой ВБЭ) [8, 94]. Однако эта корреляция справедлива не во всех случаях, поскольку некоторые остатки могут быть более или менее важными для белка, а природа замещенных аминокислот, такая как их структура и полярность, также влияет на фенотип [6, 88, 94, 102].

При поиске мутаций генов кератинов 5 и 14 у больных простым ВБЭ следует также учитывать, что наиболее легкие проявления болезни, наблюдающиеся при локализованном простом ВБЭ, часто обусловлены мутациями генов *KRT5* и *KRT14*, локализованными за пределами спиральных участков полипептидной цепи кератина, — в неспиральных связывающих сегментах спирального домена (L1, L12 и L2) и в глобуллярных головном и хвостовом доменах [6, 91, 95]. Отмечается, что большинство мутаций, ассоциированных с легкими проявлениями простого ВБЭ, располагается в субдомене Н1 кератина 5 и сегменте L12 кератинов 5 и 14 [77]. Тем не менее мутации у пациентов с локализованным простым ВБЭ могут быть обнаружены в любом участке полипептидной цепи кератинов 5 и 14, в том числе в консервативных точках спиральных доменов 1А и 2В [107–109]. Кроме того, к легким проявлениям заболевания может также приводить изменение аминокислотной последовательности белка в результате мутаций со сдвигом рамки считывания [77].

Ультраструктурные аномалии цитоскелета кератиноцитов при локализованном простом ВБЭ значительно менее выражены по сравнению с тяжелым и среднетяжелым простым ВБЭ [77]. Поскольку такие мутации не влияют на процесс удлинения кератиновых филаментов при их сборке, ультраструктурное исследование выявляет видимо нормальные филаменты, но они структурно ослаблены и склонны к разъединению при незначительном механическом воздействии.

Мутациями в генах кератинов обусловлено также развитие двух редких форм простого ВБЭ — с миграющей кольцевидной эритемой и с пятнистой пигментацией.

У больных простым ВБЭ с пятнистой пигментацией в подавляющем большинстве случаев выявлялись мутации генов *KRT5* и *KRT14* и лишь в одном случае была обнаружена мутация гена *EXPH5*. Наиболее часто у больных простым ВБЭ с пятнистой пигментацией выявляется миссенс-мутация с.74C>T (р.Pro25Leu) в экзоне 1 гена *KRT5*, которая в ряде источников обозначается как с.71C>T (р.Pro24Leu) [53, 61, 65]. Замена пролина на лейцин р.Про25Leu происходит в неспиральном

головном домене кератина 5 типа. Аминотерминалный головной домен кератинов не считается значимым для начальных стадий сборки промежуточных филаментов, когда происходит формирование гетеродимеров кератинов 5 и 14 [110]. Однако для последующей сборки промежуточных филаментов из сформированных гетеродимеров он имеет важное значение [111]. Кроме того, аминотерминалный домен кератина 5 также участвует в связывании десмоплакина, что обеспечивает связь между промежуточными филаментами и десмосомами [112]. Также имеются данные, что аномальные промежуточные филаменты у носителей мутации р.Про25Leu способствуют активации поглощения и накоплению меланосом в кератиноцитах, что свидетельствует о возможном участии головного домена кератина в процессе распределения меланина в коже, и, соответственно, появлению гиперпигментированных участков [59, 60]. Тем самым мутация р.Про25Leu гена *KRT5* приводит не только к нарушению структуры и целостности промежуточных филаментов, но и к накоплению пигмента в коже [59–61].

Тем не менее у больных простым ВБЭ с пятнистой пигментацией обнаруживались и другие мутации гена *KRT5*, затрагивающие другие участки белка, что свидетельствует о возможном вовлечении в процесс распределения пигмента других доменов кератина 5. В нескольких семьях, в которых диагностировался простой ВБЭ с пятнистой пигментацией, в экзоне 9 гена *KRT5* была выявлена делеция со сдвигом рамки считывания с.1649delG (р.Gly550AlafsX77) [56, 64, 113]. В результате делеции с.1649delG и сдвига рамки считывания стоп-кодон формируется в последовательности нуклеотидов дальше, чем он должен располагаться в норме. Поэтому следствием мутации с.1649delG является изменение последовательности последних 41 аминокислот и удлинение хвостового домена белка на 35 аминокислотных остатков [114]. Было показано, что кератиновые филаменты, собранные *in vitro* из очищенного мутантного кератина 5, синтезированного геном *KRT5* с мутацией с.1649delG, и нормального кератина 14, укорочены, что значительно ослабляет их вязкоупругие свойства при воздействии растяжения [115].

У небольшого числа больных простым ВБЭ с пятнистой пигментацией обнаружены мутации в гене *KRT14*. A. Harel и соавт. (2006) обнаружили гетерозиготную замену T>C в позиции 356 (р.Met119Thr) гена *KRT14* [58]. Миссенс-мутация р.Met119Thr представляет собой замену высококонсервативного остатка метионина в спиральном сегменте 1А стержневого домена кератина 14 наreonин в позиции 119 аминокислотной последовательности белка [58].

M. Arin и соавт. (2010) выявили у пациента с простым ВБЭ с пятнистой пигментацией дупликацию с.1117\_1158dup42 (р.Ile373\_Glu386dup) в спиральном сегменте 2В стержневого домена кератина 14 [94]. Предположительно дупликация р.Ile373Glu386dup приводит к удлинению белка на 14 аминокислот, что может препятствовать нормальному укладке белка из-за аномального удлиненного хвостового домена [94].

Клинические проявления простого ВБЭ с пятнистой пигментацией могут быть обусловлены не только мутациями генов кератинов 5 и 14. Описана пациентка, клинические проявления заболевания которой соответствовали простому ВБЭ с пятнистой пигментацией, однако, несмотря на проведенные исследования, па-

тогенные мутации генов *KRT5* и *KRT14* у нее не были выявлены, хотя электронно-микроскопическое исследование продемонстрировало нарушения цитоскелета кератиновых филаментов [116]. В результате молекулярно-генетического исследования у этой пациентки была обнаружена гомозиготная нонсенс-мутация c.3917C>G (p.Ser1306\*) в экзоне 6 гена *EXPH5*. Поскольку имеются данные об участии кератиновых промежуточных филаментов в транспорте меланосом [90], предполагается, что нарушение распределения пигмента у этой пациентки с мутацией гена *EXPH5* обусловлено выявленным у нее повреждением кератиновых филаментов [116].

Простой ВБЭ с мигрирующей эритемой ассоциируется с гетерозиготными делециями со сдвигом рамки считывания в хвостовом домене кератина 5 [70]. Обычно эти мутации локализуются в экзоне 9 гена *KRT5*, где обнаруживались делеции c.1637del4 (L546SfsX82), c.1638\_1641delCATG, c.1649delG, c.1650delC (p.Gly550Terfs) [68, 114, 117, 118]. У одного пациента выявлена мутация c.1321\_1332del12 в экзоне 7 гена *KRT5*, которая привела к делеции четырех аминокислотных остатков (p.Lys441\_Gln444del) из хвостового домена кератина 5 [70]. Сдвиг рамки считывания при этих делециях происходит таким образом, что месторасположение стоп-кодона сдвигается по нуклеотидной цепи дальше, чем должен находиться нормальный стоп-кодон. В результате происходит аномальное удлинение полипептидной цепи кератина 5 [70].

Характерной и наиболее часто встречающейся при этой форме болезни названа делеция c.1649delG гена *KRT5* [68]. Тем не менее эта же мутация выявлялась при простом ВБЭ с пятнистой пигментацией [56, 64, 113].

#### Плектин

Плектин представляет собой крупный многофункциональный соединительный белок (цитолинкер) массой примерно 500 кДа из семейства плакинов [119]. Ген человеческого плектина (*PLEC*) — это крупный ген, который состоит из 32 экзонов, включающих приблизительно 32 тыс. пар нуклеотидов ДНК.

В центре молекулы плектина располагается центральный стержневой домен, который кодируется экзонами 27–31, а по ее краям находятся аминотерминалный глобулярные домены, которые кодируются экзонами 2–26 и 32 соответственно. Аминотерминалный глобулярный домен плектина содержит участки связывания кератина промежуточных филаментов, а также включает в себя актин-связывающий домен и плакиновый домен с сайтами связывания для αβ4-интегрина и коллагена XVII типа/BP180 [33, 75, 120, 121]. Карбоксiterминалный глобулярный домен содержит шесть плакиновых доменов с сайтами связывания для кератина промежуточных филаментов, винкулина и интегринов [122–124].

Описано 12 изоформ белка плектина, образующихся в результате альтернативного сплайсинга, затрагивающего главным образом аминотерминалный домен [125]. Изоформы гена *PLEC* экспрессируются преимущественно в эпителиальной, мышечной и нервной тканях [6, 31]. Экспрессия различных изоформ плектина выявлена в разных клетках, включая кератиноциты, фибробласты, миобласты и шванновские клетки, где они выполняют различные функции [125]. В эпидермисе экспрессируются только четыре изоформы плектина — P1, P1a, P1c и P1f [125]. В эпителии

плектин является компонентом полуудесмосом, десмосом и фокальных контактов [71].

Основные взаимодействия плектина происходят с кератиновыми промежуточными филаментами. Он связывается с кератинами 5 и 14, соединяя промежуточные филаменты с адгезионными структурами мембранных кератиноцитов — фокальными контактами, десмосомами и полуудесмосомами, что способствует стабилизации цитоскелета [71, 125]. Кроме того, плектин связывается с αβ и β4 субъединицами интегрина и BPAG2 [75, 126, 127]. Связываясь в полуудесмосомах, с одной стороны, с кератиновыми филаментами, а с другой — с трансмембранными белками коллагеном XVII типа и αβ4-интегрином, плектин выполняет функцию связующего звена между цитоскелетом из кератиновых промежуточных филаментов, полуудесмосомами и нижележащей зоной базальной мембранны и обеспечивает устойчивость кожи к механическим воздействиям, главным образом благодаря соединению промежуточных филаментов с полуудесмосомами [128].

Патогенные варианты гена *PLEC* ассоциируются с развитием различных форм простого ВБЭ. У больных с мутациями гена *PLEC* могут возникнуть: простой ВБЭ средней тяжести, который наследуется аутосомно-доминантным типом наследования; простой ВБЭ средней тяжести с аутосомно-рецессивным типом наследования; простой ВБЭ средней тяжести с мышечной дистрофией; тяжелый простой ВБЭ с атрезией привратника; последние два наследуются аутосомно-рецессивно [1]. В настоящее время не установлена строгая корреляция между генотипом и клиническими проявлениями болезни в отношении положения вариантов в гене *PLEC*, тем не менее обнаружен ряд тенденций [129].

Единственным патогенным вариантом в гене *PLEC* с доминантным наследованием, ассоциированным с простым ВБЭ средней тяжести (ранее простой ВБЭ Огна), считается миссенс-мутация c.5998C>T (p.Arg2000Trp) [71, 130]. Мутация p.Arg2000Trp локализована в стержневом домене плектина, и в экспериментах было показано, что она нарушает его спиральную структуру, делая изоформу плектина 1α восприимчивой к протеолитической деградации [131]. Поскольку стержневой домен участвует в димеризации плектина, мутация может также вызывать конформационные изменения димера, тем самым препятствуя взаимодействиям белка [130].

Простой ВБЭ с мышечной дистрофией и простой ВБЭ с атрезией привратника в большинстве случаев связаны с мутациями, приводящими к образованию преждевременных стоп-кодонов, — заменами нуклеотидов (нонсенс-мутации), вставками или делециями, которые изменяют рамку считывания, что приводит к снижению экспрессии или полному отсутствию экспрессии плектина [71]. Предполагается, что различия клинических проявлений этих двух форм болезни, одна из которых сопровождается атрезией привратника, а другая — мышечной дистрофией, могут быть объяснены влиянием мутаций на различные изоформы плектина [33, 71].

Простой ВБЭ с мышечной дистрофией обычно ассоциируется с мутациями на обоих аллелях гена *PLEC*. J. Kurova и соавт. (2016) указывают, что при обследовании 43 пациентов с простым ВБЭ с мышечной дистрофией мутации на обоих аллелях гена *PLEC* выявлены у 41 (95,3%) пациента и только у 2 (4,7%) пациентов мутантным был один аллель [48]. Среди пациентов

с биаллельными мутациями гена *PLEC* у 48,8% мутации были гомозиготными, у 51,2% — компаунд-гетерозиготными [48].

С помощью молекулярного анализа ДНК у пациентов с простым ВБЭ с мышечной дистрофией было обнаружено 54 различных мутации в восьми экзонах (9, 14, 19, 21, 22, 24, 31, 32) и в трех инtronах (i11, i25, i30) [48]. В большинстве случаев одна из мутаций расположена в экзоне 31, который кодирует субдомены 2–6 двойного спирального стержневого домена плектрина [33]. По данным J. Kyrova и соавт. (2016), при простом ВБЭ с мышечной дистрофией в экзоне 31 было выявлено 69% всех мутаций и 14% мутаций обнаружено в экзоне 32 [48]. Чаще всего у больных простым ВБЭ с мышечной дистрофией обнаруживалась нонсенс-мутация c.6955C>T (p.Arg2319\*) в экзоне 31 [48]. Ее выявляли как в гомозиготном состоянии [132], так и в комбинации с другой нонсенс-мутацией, мутацией сайта сплайсинга, дупликацией, например, c.4924C>T (p.Gln1642\*) — в экзоне 31, c.3341+1G>T — в интроне 25, c.12043dup (p.Glu4015Glyfs\*69) — в экзоне 32 соответственно [33, 133].

У пациентов с простым ВБЭ с мышечной дистрофией полноразмерный плектрин не синтезируется. Обычно у них экспрессируется изоформа плектрина, у которой отсутствует стержневой домен [121, 134]. С наличием в эпителиальных клетках бесстержневой формы плектрина, которая может сохранять взаимодействие с интегрином αβ4, связывают отсутствие атрезии привратника и врожденной аплазии кожи у пациентов с простым ВБЭ с мышечной дистрофией [33].

Предполагается, что тип мутации гена *PLEC* (мутации, вызывающие образование преждевременного стоп-кодона, или вставки/делеции с сохранением рамки считываания) влияет на сроки возникновения мышечной дистрофии [33]. Так, позднее развитие мышечной дистрофии в возрасте 20 лет было отмечено у пациента с компаунд-гетерозиготной мутацией гена *PLEC*, в котором одна из мутаций была миссенс-мутацией c.968G>A (p.Arg323Gln) в экзоне 9, а вторая — нонсенс-мутацией c.4840G>T (p.Glu1614\*) в экзоне 31, приведшей к образованию преждевременного стоп-кодона в стержневом домене [135].

Развитие тяжелого простого ВБЭ с атрезией привратника связывают с нонсенс-мутациями, мутациями сайта сплайсинга, вставками или делециями, приводящими к образованию преждевременного стоп-кодона и влияющими на дистальные участки плектрина [33, 136]. Мутации у больных простым ВБЭ с атрезией привратника локализованы в участках гена, находящихся за пределами экзона 31 гена *PLEC*, — в экзонах 1–30 и 32 [32, 33]. Так, например, описаны больные тяжелым простым ВБЭ с атрезией привратника, вызванным комбинациями мутации сайта сплайсинга c.3342-2A>G в экзоне 26 и делеции со сдвигом рамки считываивания и образованием преждевременного стоп-кодона c.3902\_3903del в экзоне 28, делецией со сдвигом рамки считываивания c.4119\_4120del в экзоне 30 и нонсенс-мутации c.12499C>T (p.R4167\*) в экзоне 32 [33].

Тяжесть проявлений простого ВБЭ с атрезией привратника обусловлена значительным снижением или полным отсутствием продукции плектрина, в связи с чем утрачиваются сайты связывания плектрина с кератинами 5 и 14 промежуточных филаментов на карбоксiterминальном краю белка и сайты связывания с β4-

субъединицей интегрина на аминотерминальном краю белка [137]. Их отсутствие делает невозможным связывание промежуточных филаментов и αβ4-интегрина с плектрином.

Описан также пациент с простым ВБЭ, у которого развилась как атрезия привратника, так и мышечная дистрофия. У этого пациента была выявлена компаунд-гетерозиготная мутация, представлявшая собой комбинацию унаследованной от матери нонсенс-мутации c.10984C>T (p.Glu3662\*) и возникшей *de novo* делеции c.11453\_11462del в экзоне 32 гена *PLEC*. Предполагается, что вследствие делеции c.11453\_11462del происходит сдвиг рамки считываивания, что ведет к образованию преждевременного стоп-кодона и синтезу состоящей из 88 аминокислотных остатков аномальной последовательности [137].

#### Белок BP230

Белок BP230 (антиген буллезного пемфигоида 1, BPAG1, дистонин) кодируется геном *DST* [138]. Ген *DST* содержит по меньшей мере 112 экзонов. Альтернативный сплайсинг в гене *DST* приводит к образованию различных изоформ белка, включая нейрональную изоформу BPAG1a (600 кДа), мышечную BPAG1b (800 кДа) и эпидермальную BPAG1e (300 кДа), отличающихся друг от друга своей функцией [138–140]. Эпидермальная изоформа белка BP230 — BPAG1e — экспрессируется в основном в эпидермисе, а также в роговице и мочевом пузыре [139].

Структура BPAG1e/BP230 характеризуется мультидоменной организацией, характерной для белков семейства плакинов [141]. Молекула BPAG1e/BP230 имеет уникальный N-конец, к которому примыкает один спектриновый повтор, а после него располагается плакиновый домен, состоящий из нескольких последовательно расположенных спектриновых повторов со встроенным атипичным доменом src-гомологии 3 (SH3) [142–144]. Центральную часть молекулы составляет двойной спиральный стержневой домен, ответственный за гомодимеризацию белка. С карбоксильной стороны к стержневому домену примыкает участок неопределенной структуры, за которым следуют два соединенных линкерной областью домена плакиновых повторов, представляющих собой домены, связывающие кератиновые филаменты, и очень короткое карбокси-терминальное расширение [139, 145].

Являясь компонентом полудесмосом, белок BP230 (BPAG1e) взаимодействует с другими компонентами этого комплекса адгезии [73]. На аминотерминальном конце белка BP230 (BPAG1e) имеется участок связывания с β4-субъединицей αβ4-интегрина, а плакиновый домен связывается с цитоплазматическим доменом коллагена XVII типа/BP180 [146–149]. Карбоксiterминальные домены белка BP230 (BPAG1e) связываются с кератинами 5 и 14 промежуточных филаментов и, действуя вместе с плектрином, соединяют промежуточные филаменты с полудесмосомами [139, 145].

С мутациями гена *DST* связано развитие локализованного или среднетяжелого простого ВБЭ с дефицитом BP230 [19]. Описанные ранее пациенты с простым ВБЭ с недостаточностью BP230 были разного этнического происхождения, но преимущественно жителями стран Ближнего Востока — Израиля, Кувейта, Ирака, Ирана, Сирии, Турции, хотя заболевание было также выявлено у израильтян индийского происхождения и у пациентки

европейского происхождения [19]. Мутации у пациентов с простым ВБЭ с дефицитом BP230 располагаются на обоих аллелях гена *DST* и выявляются в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии [19].

Чаще всего это были гомозиготные нонсенс-мутации c.3370C>T (p.Gln1124\*), c.3478C>T (p.Gln1124\*), c.3805C>T (p.Gln1269\*), c.3853A>T (p.Arg1249\*), c.6559C>T (p.Gln2187\*) (табл. 2) [19, 23, 24, 35, 140, 150, 151]. В единичных случаях выявлялись гомозиготные делеции с сохранением рамки считывания c.2618\_2620delAAG (p.Glu873del) [24] и вставка с нарушением рамки считывания c.7097dupA [19]. При этом две гомозиготные мутации гена *DST* c.2618\_2620delAAG (p.Glu873del) и c.3805C>T (p.Gln1269\*) были найдены у одного пациента [24]. Компаунд-гетерозиготные мутации обнаруживались редко. Отмечены комбинации нонсенс-мутации и миссенс-мутации c.3886A>G (p.R1296\*) / c.806C>T (p.H269R), вставки и делеции с нарушением рамки считывания c.7097dupA (p.Tyr2366\*) / c.7429delC (p.Leu2477Serfs\*13) [19, 152].

Чаще всего эти мутации располагались в экзоне 23, кодирующем стержневой домен белка, — нонсенс-мутации c.3478C>T (p.Gln1124\*), c.3853A>T (p.Arg1249\*), c.3805C>T (p.Gln1269\*) [23, 140, 152]. Однако выявлялись также мутации, влияющие на другие домены. Делеция c.2618\_2620delAAG (p.Glu873del) изменяет плакиновый домен белка BPAG1e [24]. Нонсенс-мутация c.6559C>T (p.Gln2187\*) затрагивает домен, связывающий кератиновые филаменты, у пациента с гомозиготной мутацией c.6559C>T (p.Gln2187\*) отмечалось генерализованное поражение кожи с преимущественной локализацией высыпаний на стопах, голенях и туловище [35].

### Экзофилин-5

Экзофилин-5 (эффектор Rab27B ГТФ-азы, синаптотагминоподобный белок, лишенный с2-доменов b, synaptotagmin-like protein lacking c2 domains b (Slac2-b)) кодируется геном *EXPH5*. Экзофилин-5 не является структурным белком клеток и компонентом промежуточных филаментов, десмосом или полудесмосом.

Физиологическая роль экзофилина-5 в эпидермисе и механизм, посредством которого нарушение синтеза экзофилина-5 способствует развитию ВБЭ, неясны [36]. Предполагается, что экзофилин-5 участвует в транспортировке везикул по микротрубочкам и секреции экзосом [6, 37, 153, 154]. Предполагают также, что экзофилин-5 может быть необходим кератиноцитам для нормального внутриклеточного транспорта везикул, содержащих ламеллярные тельца, которые выделяют липиды во внеклеточные пространства во время нормальной дифференцировки эпидермиса [155]. Получены данные об участии экзофилина-5 в упаковке и внутриклеточном транспорте меланина, и потому нарушение его функции может быть связано с развитием пятнистой пигментации у некоторых пациентов с простым ВБЭ, вызванным мутациями гена *EXPH5* [116].

Все известные мутации в гене *EXPH5*, ассоциированные с развитием простого ВБЭ, располагаются в экзоне 6 [37, 156–159]. Типы патогенных мутаций гена *EXPH5* могут быть разными (табл. 3). Обычно у пациентов выявлялись гомозиготные или компаунд-гетерозиготные нонсенс-мутации и делеции, хотя у одного из них была обнаружена комбинация дупликации и нонсенс-мутации [36, 37, 116, 156–159]. Все они приводили к образованию преждевременного стоп-кодона на каждом аллеле гена *EXPH5* и синтезу усеченного белка [155].

Однако неизвестно, каким образом мутации, приводящие к потере функции экзофилина-5, оказывают свой патогенный эффект. Предполагается, что эти мутации приводят к нарушению взаимодействия промежуточных филаментов с микротрубочками, необходимого для поддержания целостности цитоскелета [37, 158].

### Белок KLHL24

Белок KLHL24 (kelch-подобный белок 24, cullin3 (CUL3)-RING лигаза E3) массой 68 кДа относится к семейству kelch-подобных белков и кодируется геном *KLHL24* [41]. Он экспрессируется в разных органах, в том числе в коже и сердце [41, 160]. В отличие от большинства белков, ассоциированных с простым ВБЭ, *KLHL24* не является структурным белком. Он представляет со-

Таблица 2. Мутации гена *DST* у больных простым врожденным буллезным эпидермолизом  
Table 2. Mutation of the *DST* gene in patient with epidermolysis bullosa simplex

| Мутация   | Локализация   | Ссылка        |
|---|---|---------------|
| c.2618_2620delAAG (p.Glu873del) / c.2618_2620delAAG (p.Glu873del);<br>c.3805C>T (p.Gln1269*) / c.3805C>T (p.Gln1269*) | Экзон 17 (плакиновый домен) / экзон 23 (стержневой домен)   | [24]          |
| c.3370C>T (p.Gln1124*) / c.3370C>T (p.Gln1124*)   | Экзон 23 / экзон 23   | [19, 50, 151] |
| c.3478C>T (p.Gln1124*) / c.3478C>T (p.Gln1124*)   | Экзон 23 (стержневой домен) / экзон 23 (стержневой домен)   | [140]         |
| c.3853A>T (p.Arg1249*) / c.3853A>T (p.Arg1249*)   | Экзон 23 / Экзон 23   | [23]          |
| c.7097dupA (p.Tyr2366*) / c.7429delC (p.Leu2477Serfs*13)  | Нет данных  | [19]          |
| c.7097dupA (p.Tyr2366*) / c.7097dupA (p.Tyr2366*)   | Нет данных  | [19]          |
| c.6559C>T (p.Gln2187*) / c.6559C>T (p.Gln2187*)   | Экзон 24 (домен, связывающий промежуточные филаменты) / экзон 24 (домен, связывающий промежуточные филаменты) | [35]          |
| c.3886A>G (p.R1296*) / c.806C>T (p.H269R)   | Экзон 29 / экзон 7  | [152]         |

Таблица 3. Мутации гена *EXPH5* у больных простым врожденным буллезным эпидермолизом  
Table 3. Mutations of the *EXPH5* gene in patients with epidermolysis bullosa simplex

| Мутация   | Экзон   | Ссылка |
|---|---------|--------|
| c.5786delC (p.Pro1929Leufs*8) / c.5786delC (p.Pro1929Leufs*8) | Экзон 6 | [37]   |
| c.1395delC (p.Phe466Leufs*44) / c.2897delC (p.Pro966Leufs*11) | Экзон 6 | [157]  |
| c.1947dupC (p.Pro649Profs*11) / c.2249C>A (p.Ser750*)         | Экзон 6 | [156]  |
| c.3650T>A (p.Leu1217*) / c.3650T>A (p.Leu1217*)               | Экзон 6 | [158]  |
| c.3917C>G (p.Ser1306*) / c.3917C>G (p.Ser1306*)               | Экзон 6 | [116]  |
| c.5422C>T (p.Arg1808*) / c.5422C>T (p.Arg1808*)               | Экзон 6 | [159]  |
| c.5786delC (p.Pro1929Leufs*8) / c.5786delC (p.Pro1929Leufs*8) | Экзон 6 | [36]   |

бой часть комплекса, действующего как фермент убиквитинлигаза, основной мишенью которой выступают белки промежуточных филаментов в кератиноцитах эпидермиса и миоцитах сердечной мышцы — кератин 14 и десмин соответственно [40, 41, 161, 162]. Тем самым белок *KLHL24* обеспечивает деградацию промежуточных филаментов в эпидермисе и сердце [40, 41, 160, 162]. С мутациями гена *KLHL24* связано развитие простого ВБЭ средней тяжести с кардиомиопатией.

С гетерозиготными аутосомно-домinantными мутациями гена *KLHL24* связано развитие простого ВБЭ средней тяжести с кардиомиопатией. Практически все известные патогенные мутации *KLHL24* локализуются в стартовом кодоне трансляции гена *KLHL24* и представляют собой мутации с усилением функции (табл. 4) [46]. Они приводят к потере первых 28 аминокислот белка, вследствие чего синтезируется укороченный белок, который более устойчив к самокатализирующему убиквитин-опосредованному метаболизму и потому более стабилен, чем белок дикого типа. В связи с этим мутантный белок более эффективен в разрушении своих субстратов, в том числе кератина 14 и десмина [40, 41, 44]. Соответственно, в кератиноцитах уменьшается содержание промежуточных филаментов, компонентом которых является кератин 14 [38, 40].

Тем не менее обращается внимание и на то, что кератин 14 экспрессируется в базальных кератиноцитах и во время внутриутробного развития, и на протяжении всей жизни [163]. В связи с этим активная деградация

кератина 14 в результате действия белка *KLHL24* не может в полной мере объяснить изменения клинической картины болезни у пациентов с простым ВБЭ средней тяжести с кардиомиопатией с течением времени — выраженное поражение кожных покровов сразу после рождения и быстрое улучшение состояния кожи после рождения [163].

#### Белок *CD151*

*CD151* (PETA-3/SFA-1) — трансмембранный белок, входящий в семейство тетраспанинов [20, 166]. Он кодируется геном *CD151*, расположенным на хромосоме 11p15.5 и состоящим из восьми экзонов, причем экзоны со 2-го по 8-й кодируют полипептид *CD151* [20, 167, 168]. Белок *CD151* состоит из 253 аминокислот [169]. В его состав входят четыре характерные для тетраспанинов трансмембранных домена, короткие цитозольные N- и C-концы, а также одна малая (EC1) и одна большая (EC2) внеклеточные петли [20].

*CD151* экспрессируется клетками различных тканей, включая эпителий, эндотелий, клетки мышц, почечных клубочков, проксимальных и дистальных почечных канальцев, шванновские клетки и дендритные клетки [20]. Высок уровень экспрессии *CD151* в тромбцитах и мегакариоцитах [20].

В коже человека белок *CD151* располагается совместно с интегринами α3β1 и α6β4 на базолатеральной поверхности базальных кератиноцитов, где концентрируется в полуудесмосомах [170]. *CD151* играет важную роль в формировании полуудесмосом. Связы-

Таблица 4. Мутации гена *KLHL24* у больных простым врожденным буллезным эпидермолизом  
Table 4. Mutations of the *KLHL24* gene in patients with epidermolysis bullosa simplex

| Мутация                 | Экзон | Ссылка                |
|-------------------------|-------|-----------------------|
| c.1A>G                  | 1     | [38, 40, 41, 164]     |
| c.1A>T                  | 1     | [38]                  |
| c.2T>C (p.Met1Thr)      | 1     | [38, 40, 42, 44, 165] |
| c.2T>G                  | 1     | [44]                  |
| c.3G>A (p.Met1?)        | 1     | [38, 41, 164]         |
| c.23del (p.Arg8Asnfs*2) | 4     | [164]                 |

Таблица 5. Мутации гена *CD151* у больных простым приступным врожденным буллезным эпидермолизом  
Table 5. Mutation of the *CD151* gene in patient with epidermolysis bullosa simplex

| Мутация                 | Локализация                | Комментарий   | Ссылка    |
|-------------------------|----------------------------|---|-----------|
| c.351+2T>C              | Граница экзон 5 / инtron 5 | Гомозиготная мутация донорского сайта сплайсинга, которая привела к пропуску экзона 5 и делеции кодируемых им 25 аминокислот трансмембранных домена | [21, 173] |
| c.406C>T (p. Gln136*)   | Экзон 5                    | Гомозиготная  | [22]      |
| Вставка нуклеотида G383 | Экзон 5                    | Гомозиготная, вызывает сдвиг рамки считывания   | [20]      |
| c.493C>T (p.Arg165*)    | Экзон 6                    | Гомозиготная  | [26]      |
| c.31A>T (p.Lys211*)     | Экзон 8                    | Гомозиготная  | [172]     |
| Не определялась         | Нет данных                 |   | [175]     |

ваяясь с  $\alpha\beta\delta 4$  интегрином, *CD151* способствует стабилизации его связи с еще одним структурным белком кожи ламинином-332, что делает дермо-эпидермальное соединение более устойчивым к механическим воздействиям [20, 22]. Аналогичный стабилизирующий эффект наблюдается в участках фокальной адгезии кератиноцитов и в почечных каналцах, где *CD151* связывается с  $\alpha\beta 1$ -интегрином [20, 22, 26]. Известно, что участок связывания с  $\alpha\beta 1$  интегрином находится в большой внеклеточной петле (домен EC2) между третьим и четвертым трансмембранными доменами белка *CD151* [171].

С дефицитом *CD151* связывается развитие аутосомно-рецессивного локализованного простого ВБЭ с нефропатией вследствие гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций гена *CD151* (табл. 5). Патогенные мутации гена *CD151*, приводящие к развитию простого ВБЭ, влияют на большую внеклеточную петлю (домен EC2) и прилегающие к ней трансмембранные домены 3 и 4. Так, анализ вторичной структуры белка *CD151*, который может синтезироваться геном *CD151*, несущим нонсенс-мутацию Lys211\* в экзоне 8, выявил, что эта мутация приводит к синтезу укороченного белка, в котором полностью отсутствуют С-концевой цитоплазматический домен, четвертый трансмембранный домен и три аминокислоты большой внеклеточной петли (домен EC2), которая продолжается от Leu149 до Glu213. Было показано, что домен EC2 в мутантном белке сильно изменен, что свидетельствует о его неспособности должным образом связываться с рецепторами интегрина [172].

Предполагается, что к отсутствию значительной части большой внеклеточной петли (EC2) между трансмембранными доменами 3 и 4 и трансмембранным доменом 4 в транслируемом мутантном белке *CD151* привела гомозиготная вставка одного нуклеотида G383 в экзоне 5 гена *CD151*, выявленная у трех израильских больных [20]. Эта мутация вызвала сдвиг рамки считывания после Lys127, что привело к образованию преждевременного стоп-кодона на месте кодона 140 [20]. На состояние большой внеклеточной петли белка *CD151* повлияла гомозиготная нонсенс-мутация c.493C>T (p.Arg165\*), выявленная у пациента из Саудовской Аравии [26].

Мутация c.351+2T>C в позиции +2 донорского сайта сплайсинга в интроне 5 гена *CD151* привела к полной

делеции экзона 5 из мРНК. Утраченный участок белка включает в себя 25 кодируемых этим экзоном аминокислот третьего трансмембранных домена и большой внеклеточной петли (домен EC2) [173].

Предполагается, что мутации, обусловливающие формирование преждевременных стоп-кодонов в гене *CD151*, приводят к нонсенс-опосредованному распаду мРНК и полному отсутствию белка [172, 174]. При мутации сайта сплайсинга c.351+2T>C аберрантные транскрипты не были удалены путем нонсенс-опосредованного распада мРНК, однако укороченный белок все равно отсутствовал на поверхности клетки [21]. Предполагается, что это происходит из-за того, что несовершенный белковый продукт не может встроиться внутрь плазматической мембраны [21, 173].

Отмечается, что дефицит *CD151* может сопровождаться снижением экспрессии  $\alpha\beta 4$ -интегрина в полу-десмосомах, что еще больше нарушает стабильность дермо-эпидермального соединения [20].

#### Факторы, затрудняющие проведение клинико-генетических корреляций

Существуют факторы, которые затрудняют проведение клинико-генетических корреляций. Лежащее в их основе сопоставление клинических проявлений простого ВБЭ соответствующих генетических изменений требует в первую очередь установления клинического диагноза простого ВБЭ и затем — определения гена, который может содержать мутацию. Между тем диагностiku простого ВБЭ нельзя назвать простой. Возможность начала болезни не с рождения, а в более позднем возрасте, вариабельность клинических проявлений, вероятность наступления длительной ремиссии затрудняют диагностику и делают возможными диагностические ошибки. При этом простой ВБЭ следует отличать не только от разных клинических форм пограничного и дистрофического ВБЭ, но и от воспалительных и инфекционных дерматозов.

Описана 24-летняя больная локализованным простым ВБЭ с нефропатией, у которой незначительные пузырные высыпания периодически начали появляться после травмирования на конечностях в 3-летнем возрасте, но только в возрасте 21 года из-за ухудшения течения поражения кожи и постоянного наличия пузырных высыпаний она обратилась к врачу [22]. По результатам гистологического исследования биопсийного

материала кожи ей был установлен диагноз «буллезный пемфигоид» и без эффекта проводилось лечение топическими кортикостероидами, миноциклином, никотинамидом, микофеинолатом мофетилом, метотрексатом и кортикостероидами системного действия длительными курсами. Лишь в возрасте 24 лет, когда у пациентки поражение кожи и ее придатков проявлялось линейно расположеными пузырями на передней поверхности голеней и разгибательной поверхности верхних конечностей на фоне едва заметной эритемы, очагами пойкилодермии, очаговой алопецией и ониходистрофией, а также было выявлено поражение почек, ей был установлен диагноз локализованного простого ВБЭ с нефропатией [22].

Описан также 29-месячный пациент с простым ВБЭ с кольцевидной мигрирующей эритемой, высыпания которой существовали в течение 16 месяцев [69]. Первоначально этому пациенту с кольцевидными очагами поражения был установлен диагноз микоза гладкой кожи и проводилось неэффективное системное и наружное лечение противогрибковыми препаратами. Тем не менее тщательный сбор анамнеза болезни показал, что поражение кожи у него наблюдалось с рождения, хотя и не соответствовало этой форме простого ВБЭ, так как проявлялось небольшими пузырями на руках и ногах [69].

Анализ спектра мутаций у больных с установленным клиническим диагнозом простого ВБЭ, подтвержденным генетическими исследованиями, показывает, что идентичные мутации у разных больных ВБЭ могут приводить к развитию различных клинических проявлений болезни и даже разных ее форм. Так, делеция c.1649delG (p.Gly550Alafs\*77) в гене *KRT5* выявлялась у больных простым ВБЭ с пятнистой пигментацией, и ее же называют характерной для простого ВБЭ с кольцевидной эритемой [56, 64, 68, 113]. Миссенс-мутация Met119Thr в гене *KRT14* приводила к развитию у разных больных тяжелого простого ВБЭ и простого ВБЭ с пятнистой пигментацией [58, 100]. Отсутствие пятнистой пигментации у других гетерозиготных носителей мутации Met119Thr, у которых развился тяжелый простой ВБЭ, указывает на то, что этот генетический дефект сам по себе недостаточен для того, чтобы вызвать пигментные изменения эпидермиса [58, 100, 176].

При обследовании больных простым ВБЭ, являющихся членами одной семьи — носителями гетерозиготной миссенс-мутации c.1253T>A (p.Leu418Gln) в гене *KRT14*, обнаружено, что эта мутация может приводить к формированию клинической картины как локализованного простого ВБЭ, так и генерализованного простого ВБЭ средней тяжести [81]. Выявлено, что патогенный вариант p.Tyr415His кератина 14 вызывал генерализованный простой ВБЭ средней тяжести у больных из Нидерландов и Кореи [177, 178], но тот же самый вариант кератина 14 был обнаружен у больных тяжелым генерализованным простым ВБЭ из США [94]. Мутация p.Glu411Lis гена *KRT14* у японских больных приводит к развитию клинических проявлений простого генерализованного ВБЭ средней тяжести, а у венгерских больных — простого генерализованного тяжелого ВБЭ [86].

Обнаружено также, что у носителей одинаковых мутаций гена *CD151* может наблюдаться различная выраженность клинических проявлений и даже отсут-

ствие какого-либо синдромального проявления болезни, например нефрита или глухоты [26, 173]. В семье, где у больных простым ВБЭ с нефротическим синдромом была выявлена гомозиготная мутация c.493C>T (p.Arg165\*), у гетерозиготных носителей этой мутации не наблюдались клинические проявления либо отмечались потеря слуха или протеинурия [26].

Различия клинической картины ВБЭ у больных — носителей идентичных мутаций указывают на существование дополнительных факторов, влияющих на патогенез заболевания и формирование клинической картины, что затрудняет проведение клинико-генетических корреляций [81, 179–181]. Причины индивидуальных различий клинических проявлений болезни при идентичных мутациях могут быть различны. Так, в случае миссенс-мутаций или мутаций, приводящих к образованию укороченного белка, белок с нарушенной структурой может подвергаться внутриклеточной деградации или разрушению во внеклеточном матриксе — процессах, которые сами по себе могут иметь индивидуальные особенности [181, 182].

### Заключение

Несмотря на разнообразие клинических форм простого ВБЭ, различающихся распространностью и характером поражения кожи, возможным поражением внутренних органов, исходами, среди которых может быть как полный регресс высыпаний, так и наступление смерти пациента, первые проявления болезни — всегда пузыри, на месте которых формируются эрозии. Прогнозировать дальнейшее течение болезни на основании клинических проявлений во время ее дебюта не представляется возможным. Если заболевание проявилось с рождения генерализованным поражением кожи, то со временем течение болезни может стать более легким, если у пациента тяжелый простой ВБЭ, вызванный мутациями генов кератинов 5 и 14, или может наступить летальный исход, если у пациента тяжелый простой ВБЭ с атрезией привратника, вызванный мутациями гена плектина.

В случае манифестации простого ВБЭ в младенческом или чаще детском возрасте локализованным пузырным поражением кожи дальнейшее течение болезни также может быть очень различным. Со временем могут прекратить появляться высыпания либо возникнуть пятнистая пигментация, если заболевание вызвано мутациями генов кератинов 5 и 14. С другой стороны, у пациентов с ограниченным пузырным поражением кожи возможно развитие тяжелого поражения внутренних органов — мышечной дистрофии, почечной недостаточности или кардиомиопатии, которые ассоциируются с мутациями генов *PLEC*, *KLHL24*, *CD151*.

В связи с разнообразием клинических проявлений простого ВБЭ и необходимостью проведения дифференциальной диагностики с другими типами ВБЭ и другими дерматозами следует подтверждать диагноз с помощью определения мутантного гена молекулярно-генетическими методами исследований. При легком течении простого ВБЭ и локализованном поражении кожи возможно выявление мутаций в генах *KRT5*, *KRT14*, *DST*, *EXPH5* и *CD151*. При поражении кожи средней тяжести могут быть обнаружены мутации в генах *KRT5*, *KRT14*, *DST*, *EXPH5*, *PLEC* и *CD151*. У пациентов с тяжелым простым ВБЭ вероятнее все-

го выявление мутаций в генах *KRT5*, *KRT14*, *PLEC*. Вероятность, хотя и низкая, развития поражения внутренних органов, тяжелого течения и летально-го исхода болезни делает важным прогнозирование течения болезни с помощью клинико-генетических корреляций.

Можно предположить, какой ген несет мутацию у пациента с простым ВБЭ, если у него уже выявлено поражение других органов. Наличие симптомокомплекса, включающего локализованный простой ВБЭ, нефротический синдром, нейросенсорную тугоухость и двусторонний стеноз слезного протока у пациентов с локализованным простым ВБЭ, описанного в 1988 г., когда развитие ВБЭ еще не связывалось с мутациями гена *CD151* и соответствующие исследования не проводились, позволило в 2004 г. предположить, что заболевание у этих пациентов все же было вызвано мутациями этого гена [20, 175]. В связи с этим при выявлении поражений внутренних органов, указывающих на возможный синдромальный характер простого ВБЭ, необходимо дополнительное обследование пациентов с проведением консультаций соответствующих специалистов. При выявлении поражения сердца требуется проведение консультаций врача-терапевта или врача-кардиолога, а подтверждение диагноза кардиомиопатии указывает на возможность мутаций в гене *KLHL24*. Наличие у пациента с простым ВБЭ поражения почек, нарушения слуха, стеноза слезного протока требует консультаций врача-терапевта, врача-кардиолога, врача-нефролога, врача-оториноларинголога и указывает на возможное носительство мутации в гене *CD151*. Развитие у пациента мышечной дистрофии может потребовать консультации врача-невролога и делает вероятным выявление мутации в гене *PLEC*. На возможную мутацию в гене *PLEC* указывает также возникновение у новорожденного признаков атрезии привратника, хотя аналогичные проявления возможны в случае мутаций в генах *ITGB4* и *ITGA6*, вызывающих пограничный ВБЭ.

Поиск мутаций при некоторых формах болезни облегчается тем, что известна их преимущественная локализация в гене. Простой ВБЭ с мышечной дистрофией чаще всего, хотя и не во всех случаях, ассоциируется с мутациями в экзоне 31 гена *PLEC*, простой ВБЭ с дефицитом BP230 — с мутациями в экзоне 23 гена *DST*, простой ВБЭ с дефицитом экзофилина-5 — с мутациями в экзоне 6 гена *EXPH5*, простой ВБЭ с кардиомиопатией — в экзоне 1 гена *KLHL24*. Тем не менее в начале заболевания, когда клиническую картину болезни составляет только поражение кожи,

для определения мутантного гена требуется исследование всех генов, ассоциированных с развитием простого ВБЭ.

Локализация мутации также может влиять на тяжесть простого ВБЭ, если она находится в генах *KRT5* и *KRT14*. Аутосомно-доминантно наследуемые мутации, изменяющие консервативные участки кератина 5 или 14 — мотивы НИР и НТР, а также гептадные повторы спиральных участков стержневого домена ассоциируются с большей тяжестью заболевания [77]. J. Chamcheu и соавт. (2011) указывают, что более трети случаев тяжелого простого ВБЭ вызвано миссенс-мутацией в гене *KRT14*, которая приводит к замене высококонсервативного остатка аргинина в позиции 125 (Arg125), являющейся в данном случае известной «горячей точкой» в мотиве НИР кератина 14 [77]. Аргинин, кодируемый кодоном CGC, в позиции 125 часто заменяется цистеином (TGC) или гистидином (CAC) [77]. Еще одним примером рекуррентной мутации, встречающейся в разных популяциях, является миссенс-мутация c.508G>A (p.Glu170Lys) в экзоне 1 гена *KRT5*, которая приводит к замене третьей аминокислоты в мотиве НИР кератина 5 [64]. Однако в случае миссенс-мутаций имеют также значение различия размеров и биофизических свойств заменинной аминокислоты и аминокислоты, заменившей ее. Чем более эти различия велики, тем больше вероятность тяжелого течения простого ВБЭ. Меньшую тяжесть течения простого ВБЭ можно предполагать при выявлении мутаций в генах *KRT5* и *KRT14*, расположенные вне спиральных доменов кератина — в головном или хвостовом доменах или в связывающих сегментах спирального домена. В связи с этим отмечено, что, основываясь на локализации мутации в молекулах кератина 5 или 14, возможно предсказывать итоговую клиническую картину болезни [77]. С другой стороны, одна мутация может быть выявлена у пациентов с различными клиническими проявлениями простого ВБЭ, что указывает на сложность механизмов развития болезни [64]. Предполагается, что на характер клинической картины простого ВБЭ могут влиять ряд других генов, помимо ассоциированных с развитием этого заболевания, и действие факторов окружающей среды [53].

Таким образом, несмотря на выявление при простом ВБЭ определенных клинико-генетических корреляций, они все же в определенной степени ограничены возможным влиянием различных факторов, способных влиять на патогенез простого ВБЭ и его клинические проявления. ■

## Литература/References

- 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
- Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple IL, Fine JD, Harper N, Has C, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):78. doi: 10.1038/s41572-020-0210-0
- Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В., Богданова Е.В., Мончаковская Е.С. Эпидемиология и состояние оказания медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом в Российской Федерации. *Вестник РАМН.* 2018;73(6):420–430. [Kubanov AA, Karamova AE, Chikin VV, Bogdanova EV, Monchakovskaya ES. Epidemiology and Providing of Healthcare for Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa in the Russian Federation.

- Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2018;73(6):420–430. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn980
4. Baardman R, Yenamandra VK, Duipmans JC, Pasmooij AMG, Jonkman MF, van den Akker PC, et al. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB Registry: EB more common than previously assumed? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):995–1006. doi: 10.1111/jdv.17012
  5. Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol.* 2016;152 (11):1231–1238. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473
  6. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol.* 2020;95(5):551–569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001
  7. Coulombe PA, Kerns ML, Fuchs E. Epidermolysis bullosa simplex: a paradigm for disorders of tissue fragility. *J Clin Invest.* 2009;119(7):1784–1793. doi: 10.1172/JCI38177
  8. Bolling MC, Lemmink HH, Jansen GH, Jonkman MF. Mutations in KRT5 and KRT14 cause epidermolysis bullosa simplex in 75% of the patients. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):637–644. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10146.x
  9. Rugg EL, Horn HM, Smith FJ, Wilson NJ, Hill AJ, Magee GJ, et al. Epidermolysis bullosa simplex in Scotland caused by a spectrum of keratin mutations. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):574–580. doi: 10.1038/sj.jid.5700571
  10. Wertheim-Tysarowska K, Oldak M, Giza A, Kutkowska-Kaźmierczak A, Sota J, Przybylska D, et al. Novel sporadic and recurrent mutations in KRT5 and KRT14 genes in Polish epidermolysis bullosa simplex patients: further insights into epidemiology and genotype-phenotype correlation. *J Appl Genet.* 2016;57(2):175–181. doi: 10.1007/s13353-015-0310-9
  11. Bolling MC, Jongbloed JD, Boven LG, Diercks GF, Smith FJ, Irwin McLean WH, et al. Plectin mutations underlie epidermolysis bullosa simplex in 8% of patients. *J Invest Dermatol.* 2014;134(1):273–276. doi: 10.1038/jid.2013.277
  12. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol.* 2019;28(10):1146–1152. doi: 10.1111/exd.13668
  13. So JY, Fulchand S, Wong CY, Li S, Nazaroff J, Gorell ES, et al. A global, cross-sectional survey of patient-reported outcomes, disease burden, and quality of life in epidermolysis bullosa simplex. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):270. doi: 10.1186/s13023-022-02433-3
  14. Jerábková B, Marek J, Bucková H, Kopecková L, Veselý K, Valíčková J, et al. Keratin mutations in patients with epidermolysis bullosa simplex: correlations between phenotype severity and disturbance of intermediate filament molecular structure. *Br J Dermatol.* 2010;162(5):1004–1013. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09626.x
  15. Sathishkumar D, Orrin E, Terron-Kwiatkowski A, Browne F, Martinez AE, Mellerio JE, et al. The p.Glu477Lys mutation in keratin 5 is strongly associated with mortality in generalized severe epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol.* 2016;136(3):719–721. doi: 10.1016/j.jid.2015.11.024
  16. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr.* 2008;152(2):276–280. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.06.039
  17. Uitto J, Atanasova VS, Jiang Q, South AP. Precision medicine for heritable skin diseases — The paradigm of epidermolysis bullosa. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2018;19(2):S74–S76. doi: 10.1016/j.jisp.2018.09.004
  18. Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of epidermolysis bullosa simplex. *Br J Dermatol.* 2000;142(3):468–472. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03358.x
  19. Ganani D, Malovitski K, Sarig O, Gat A, Sprecher E, Samuelov L. Epidermolysis bullosa simplex due to bi-allelic DST mutations: Case series and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(2):436–441. doi: 10.1111/pde.14477
  20. Karamatic Crew V, Burton N, Kagan A, Green CA, Levene C, Flinter F, et al. CD151, the first member of the tetraspanin (TM4) superfamily detected on erythrocytes, is essential for the correct assembly of human basement membranes in kidney and skin. *Blood.* 2004;104(8):2217–2223. doi: 10.1182/blood-2004-04-1512
  21. Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, Mahmoudi H, Touati A, Abiri M, et al. Recessive mutation in tetraspanin CD151 causes Kindler syndrome-like epidermolysis bullosa with multi-systemic manifestations including nephropathy. *Matrix Biol.* 2018;66:22–33. doi: 10.1016/j.matbio.2017.11.003
  22. Dunn C, Ambur A, Foss M, Nathoo R. Expanding the spectrum of epidermolysis bullosa simplex: Syndromic epidermolysis bullosa simplex with nephropathy and epilepsy secondary to CD151 tetraspanin defect—a case report and review of the literature. *JAAD Case Rep.* 2022;23:136–140. doi: 10.1016/j.jdcr.2022.03.012
  23. Liu L, Dopping-Hepenstal PJ, Lovell PA, Michael M, Horn H, Fong K, et al. Autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex due to loss of BPAG1-e expression. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3Pt 1):742–744. doi: 10.1038/jid.2011.379
  24. He Y, Leppert J, Steinke H, Has C. Homozygous nonsense mutation and additional deletion of an amino acid in BPAG1e causing mild localized epidermolysis bullosa simplex. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(5):657–659. doi: 10.2340/00015555-2618
  25. 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
  26. Almokali K, Alshalawi H, Aldriwesh MG, Alotibi RS. Nephrotic syndrome: Pretibial epidermolysis bullosa in a patient with CD151 tetraspanin defect: A case report. *Int J Health Sci (Qassim).* 2024;18(1):35–40.
  27. McGrath JA, Ishida-Yamamoto A, Tidman MJ, Heagerty AH, Schofield OM, Eady RA. Epidermolysis bullosa simplex (Dowling–Meara). A clinicopathological review. *Br J Dermatol.* 1992;126(5):421–430. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb11813.x
  28. Arin MJ. The molecular basis of human keratin disorders. *Hum Genet.* 2009;125(4):355–373. doi: 10.1007/s00439-009-0646-5
  29. Mithwani AA, Hashmi A, Adil S. Epidermolysis bullosa and congenital pyloric atresia. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013201207. doi: 10.1136/bcr-2013-201207
  30. Parelkar SV, Kapadnis SP, Sanghvi BV, Joshi PB, Mundada D, Shetty S, et al. Pyloric atresia — three cases and review of literature. *Afr J Paediatr Surg.* 2014;11(4):362–365. doi: 10.4103/0189-6725.143178
  31. Natsuga K. Plectin-related skin diseases. *J Dermatol Sci.* 2015;77(3):139–145. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.11.005
  32. Sawamura D, Goto M, Sakai K, Nakamura H, McMillan JR, Akiyama M, et al. Possible involvement of exon 31 alternative splicing in phenotype and severity of epidermolysis bullosa caused by mutations in PLEC1. *J Invest Dermatol.* 2007;127(6):1537–1540. doi: 10.1038/sj.jid.5700707
  33. Charlesworth A, Chiaverini C, Chevrent-Breton J, DelRio M, Diociaiuti A, Dupuis RP, et al. Epidermolysis bullosa simplex with PLEC mutations: new phenotypes and new mutations. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):808–814. doi: 10.1111/bjd.12202
  34. Pfendner E, Uitto J. Plectin gene mutations can cause epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Invest Dermatol.* 2005;124(1):111–115. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23564.x
  35. Turcan I, Pasmooij AM, Gostyński A, van den Akker PC, Lemmink HH, Diercks GF, et al. Epidermolysis bullosa simplex caused by distal truncation of BPAG1-e: An intermediate generalized phenotype with prurigo papules. *J Invest Dermatol.* 2017;137(10):2227–2230. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.041
  36. Diociaiuti A, Pisaneschi E, Rossi S, Condorelli AG, Carnevale C, Zambruno G, et al. Autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex due to EXPH5 mutation: neonatal diagnosis of the first Italian case and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):e694–e697. doi: 10.1111/jdv.16372
  37. McGrath JA, Stone KL, Begum R, Simpson MA, Dopping-Hepenstal PJ, Liu L, et al. Germline mutation in EXPH5 implicates the

- Rab27B effector protein Slac2-b in inherited skin fragility. *Am J Hum Genet.* 2012;91(6):1115–1121. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.10.012
38. Lee JY, Liu L, Hsu CK, Aristodemou S, Ozoemena L, Ogboli M, et al. Mutations in KLHL24 add to the molecular heterogeneity of epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol.* 2017;137(6):1378–1380. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.004
39. Mariath LM, Santin JT, Frantz JA, Doriqui MJ, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Genotype-phenotype correlations on epidermolysis bullosa with congenital absence of skin: A comprehensive review. *Clin Genet.* 2021;99(1):29–41. doi: 10.1111/cge.13792
40. He Y, Maier K, Leppert J, Haussler I, Schwieger-Briel A, Weibel L, et al. Monoallelic mutations in the translation initiation codon of KLHL24 cause skin fragility. *Am J Hum Genet.* 2016;99(6):1395–1404. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.11.005
41. Lin Z, Li S, Feng C, Yang S, Wang H, Ma D, et al. Stabilizing mutations of KLHL24 ubiquitin ligase cause loss of keratin 14 and human skin fragility. *Nat Genet.* 2016;48(12):1508–1516. doi: 10.1038/ng.3701
42. El Hachem M, Barresi S, Diociaiuti A, Boldrini R, Condorelli AG, Capoluongo E, et al. Phenotypic features of epidermolysis bullosa simplex due to KLHL24 mutations in 3 Italian cases. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(2):238–239. doi: 10.2340/00015555-3046
43. Yenamandra VK, van den Akker PC, Lemmink HH, Jan SZ, Diercks GFH, Vermeer M, et al. Cardiomyopathy in patients with epidermolysis bullosa simplex with mutations in KLHL24. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1181–1183. doi: 10.1111/bjd.16797
44. Schwieger-Briel A, Fuentes I, Castiglia D, Barbato A, Greutmann M, Leppert J, et al. Epidermolysis bullosa simplex with KLHL24 mutations is associated with dilated cardiomyopathy. *J Invest Dermatol.* 2019;139(1):244–249. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.022
45. Alkhailah A, Chiaverini C, Charlesworth A, Has C, Lacour JP. Burnlike scars: A sign suggestive of KLHL24-related epidermolysis bullosa simplex. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(3):e193–e195. doi: 10.1111/pde.13443
46. Bolling MC, Jonkman MF. KLHL24: Beyond skin fragility. *J Invest Dermatol.* 2019;139(1):22–24. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.010
47. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(25):2871–2886. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.079
48. Kyrova J, Kopeckova L, Buckova H, Mrazova L, Vesely K, Hermanova M, et al. Epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. Review of the literature and a case report. *J Dermatol Case Rep.* 2016;10(3):39–48. doi: 10.3315/jdcr.2016.1231
49. Gache Y, Chavanas S, Lacour JP, Wiche G, Owaribe K, Meneguzzi G, et al. Defective expression of plectin/HD1 in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. *J Clin Invest.* 1996;97(10):2289–2298. doi: 10.1172/JCI118671
50. Fischer T, Gedde-Dahl T Jr. Epidermolysis bullosa simplex and mottled pigmentation: a new dominant syndrome. I. Clinical and histological features. *Clin Genet.* 1979;15(3):228–238. doi: 10.1111/j.1399-0004.1979.tb00972.x
51. Westerhof W, Dingemans KP. Generalized mottled pigmentation with postnatal skin blistering in three generations. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(5Suppl):S65–69. doi: 10.1016/j.jaad.2003.07.015
52. Bruckner-Tuderman L, Vogel A, Rüegger S, Odermatt B, Tönz O, Schnyder UW. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(2Pt 2):425–432. doi: 10.1016/s0190-9622(89)80052-0
53. Echeverría-García B, Vicente A, Hernández Á, Mascaró JM, Colmenero I, Terrón A, et al. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation: a family report and review. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(6):e125–31. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01748.x
54. Combemale P, Kanitakis J. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. Case report and review of the literature. *Dermatology.* 1994;189(2):173–178. doi: 10.1159/0000246826
55. Coleman R, Harper JL, Lake BD. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *Br J Dermatol.* 1993;128(6):679–685. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb00265.x
56. Horiguchi Y, Sawamura D, Mori R, Nakamura H, Takahashi K, Shimizu H. Clinical heterogeneity of 1649delG mutation in the tail domain of keratin 5: a Japanese family with epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *J Invest Dermatol.* 2005;125(1):83–85. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23790.x
57. Andres C, Chen W, Hofmann H, Ring J, Schnopp C. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation: a case report. *Int J Dermatol.* 2009;48(7):753–754. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03846.x
58. Harel A, Bergman R, Indelman M, Sprecher E. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation resulting from a recurrent mutation in KRT14. *J Invest Dermatol.* 2006;126(7):1654–1657. doi: 10.1038/sj.jid.5700296
59. Uttam J, Hutton E, Coulombe PA, Anton-Lamprecht I, Yu QC, Gedde-Dahl T Jr, et al. The genetic basis of epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(17):9079–9084. doi: 10.1073/pnas.93.17.9079
60. Irvine AD, Rugg EL, Lane EB, Hoare S, Peret C, Hughes AE, et al. Molecular confirmation of the unique phenotype of epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *Br J Dermatol.* 2001;144(1):40–45. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.03950.x
61. Hamada T, Ishii N, Kawano Y, Takahashi Y, Inoue M, Yasumoto S, et al. The P25L mutation in the KRT5 gene in a Japanese family with epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *Br J Dermatol.* 2004;150(3):609–611. doi: 10.1046/j.1365-2133.2004.05820.x
62. Pascucci M, Posteraro P, Pedicelli C, Provini A, Auricchio L, Paradisi M, et al. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation due to de novo P25L mutation in keratin 5 in an Italian patient. *Eur J Dermatol.* 2006;16(6):620–622.
63. Irvine AD, McKenna KE, Jenkinson H, Hughes AE. A mutation in the V1 domain of keratin 5 causes epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *J Invest Dermatol.* 1997;108(5):809–810. doi: 10.1111/1523-1747.ep12292263
64. Tang HY, Du WD, Cui Y, Fan X, Quan C, Fang QY, et al. One novel and two recurrent mutations in the keratin 5 gene identified in Chinese patients with epidermolysis bullosa simplex. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(8):e957–961. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03703.x
65. Moog U, de Die-Smulders CE, Scheffer H, van der Vlies P, Henquet CJ, Jonkman MF. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation: clinical aspects and confirmation of the P24L mutation in the KRT5 gene in further patients. *Am J Med Genet.* 1999;86(4):376–379. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19991008)86:4<376::aid-ajmg12>3.0.co;2-w
66. Yasukawa K, Sawamura D, Akiyama M, Motoda N, Shimizu H. Keratotic lesions in epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(1):172–173. doi: 10.1016/j.jaad.2004.07.046
67. Shurman D, Losi-Sasaki J, Grimwood R, Kivirikko S, Tichy E, Utton J, et al. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation: mutation analysis in the first reported Hispanic pedigree with the largest single generation of affected individuals to date. *Eur J Dermatol.* 2006;16(2):132–135.
68. Kumagai Y, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakamura Y, Takahashi H, Ashida A, et al. Distinct phenotype of epidermolysis bullosa simplex with infantile migratory circinate erythema due to frameshift mutations in the V2 domain of KRT5. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(5):e241–e243. doi: 10.1111/jdv.14005
69. Yalıcı-Armagan B, Kabacan S, Taskiran ZE, Gököz Ö, Utton GE, Ersoy-Evans S. A novel mutation of keratin 5 in epidermolysis bullosa simplex with migratory circinate erythema. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(2):358–361. doi: 10.1111/pde.14087
70. Lee SE, Choi JY, Kim SE, Kim SC. A novel deletion mutation in the 2B domain of KRT5 in epidermolysis bullosa simplex with childhood-onset migratory circinate erythema. *Eur J Dermatol.* 2018;28(1):123–125. doi: 10.1684/ejd.2017.3190
71. Winter L, Wiche G. The many faces of plectin and plectinopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2013;125(1):77–93. doi: 10.1007/s00401-012-1026-0

72. Leung CL, Zheng M, Prater SM, Liem RK. The BPAG1 locus: Alternative splicing produces multiple isoforms with distinct cytoskeletal linker domains, including predominant isoforms in neurons and muscles. *J Cell Biol.* 2001;154(4):691–697. doi: 10.1083/jcb.200012098
73. Walko G, Castañón MJ, Wiche G. Molecular architecture and function of the hemidesmosome. *Cell Tissue Res.* 2015;360(3):529–544. doi: 10.1007/s00441-015-2216-6
74. Leung CL, Liem RK, Parry DA, Green KJ. The plakin family. *J Cell Sci.* 2001;114(Pt 19):3409–3410. doi: 10.1242/jcs.114.19.3409
75. Koster J, Geerts D, Favre B, Borradori L, Sonnenberg A. Analysis of the interactions between BP180, BP230, plectin and the integrin alpha6beta4 important for hemidesmosome assembly. *J Cell Sci.* 2003;116(Pt 2):387–399. doi: 10.1242/jcs.00241
76. Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: biology and pathology. *Histochem Cell Biol.* 2008;129(6):705–733. doi: 10.1007/s00418-008-0435-6
77. Chamcheu JC, Siddiqui IA, Syed DN, Adhami VM, Liovic M, Mukhtar H. Keratin gene mutations in disorders of human skin and its appendages. *Arch Biochem Biophys.* 2011;508(2):123–137. doi: 10.1016/j.abb.2010.12.019
78. Herrmann H, Aebi U. Intermediate filaments: Structure and assembly. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(11):a018242. doi: 10.1101/cshperspect.a018242
79. Liovic M, Stojan J, Bowden PE, Gibbs D, Vahlquist A, Lane EB, et al. A novel keratin 5 mutation (K5V186L) in a family with EBS-K: a conservative substitution can lead to development of different disease phenotypes. *J Invest Dermatol.* 2001;116(6):964–969. doi: 10.1046/j.jid.2001.01334.x
80. Yasukawa K, Sawamura D, McMillan JR, Nakamura H, Shimizu H. Dominant and recessive compound heterozygous mutations in epidermolysis bullosa simplex demonstrate the role of the stutter region in keratin intermediate filament assembly. *J Biol Chem.* 2002;277(26):23670–23674. doi: 10.1074/jbc.M200974200
81. Jankowski M, Wertheim-Tysarowska K, Jakubowski R, Sota J, Nowak W, Czajkowski R. Novel KRT14 mutation causing epidermolysis bullosa simplex with variable phenotype. *Exp Dermatol.* 2014;23(9):684–687. doi: 10.1111/exd.12478
82. Leung CL, Green KJ, Liem RK. Plakins: a family of versatile cytokeratin proteins. *Trends Cell Biol.* 2002;12(1):37–45. doi: 10.1016/s0962-8924(01)02180-8
83. Eldirany SA, Lomakin IB, Ho M, Bunick CG. Recent insight into intermediate filament structure. *Curr Opin Cell Biol.* 2021;68:132–143. doi: 10.1016/j.ceb.2020.10.001
84. Omary MB, Ku NO, Tao GZ, Toivola DM, Liao J. “Heads and tails” of intermediate filament phosphorylation: multiple sites and functional insights. *Trends Biochem Sci.* 2006;31(7):383–394. doi: 10.1016/j.tibs.2006.05.008
85. Wu KC, Bryan JT, Morasso MI, Jang SI, Lee JH, Yang JM, et al. Coiled-coil trigger motifs in the 1B and 2B rod domain segments are required for the stability of keratin intermediate filaments. *Mol Biol Cell.* 2000;11(10):3359–3358. doi: 10.1091/mbc.11.10.3359
86. Banerjee S, Wu Q, Yu P, Qi M, Li C. In silico analysis of all point mutations on the 2B domain of K5/K14 causing epidermolysis bullosa simplex: a genotype-phenotype correlation. *Mol Biosyst.* 2014;10(10):2567–2577. doi: 10.1039/c4mb00138a
87. Lee CH, Kim MS, Chung BM, Leahy DJ, Coulombe PA. Structural basis for heteromeric assembly and perinuclear organization of keratin filaments. *Nat Struct Mol Biol.* 2012;19(7):707–715. doi: 10.1038/nsmb.2330
88. Müller FB, Küster W, Wodecki K, Almeida H Jr, Bruckner-Tuderman L, Krieg T, et al. Novel and recurrent mutations in keratin KRT5 and KRT14 genes in epidermolysis bullosa simplex: implications for disease phenotype and keratin filament assembly. *Hum Mutat.* 2006;27(7):719–720. doi: 10.1002/hum.9437
89. Fuchs E, Weber K. Intermediate filaments: structure, dynamics, function, and disease. *Annu Rev Biochem.* 1994;63:345–382. doi: 10.1146/annurev.bi.63.070194.002021
90. Planko L, Böhse K, Höhfeld J, Betz RC, Hanneken S, Eigelshoven S, et al. Identification of a keratin-associated protein with a putative role in vesicle transport. *Eur J Cell Biol.* 2007;86(11–12):827–839. doi: 10.1016/j.ejcb.2007.02.004
91. Coulombe PA, Lee CH. Defining keratin protein function in skin epithelia: epidermolysis bullosa simplex and its aftermath. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):763–775. doi: 10.1038/jid.2011.450
92. Has C, Schumann H, Leppert J, He Y, Hartmann B, Hausser I, et al. Monoallelic Large Intragenic KRT5 Deletions Account for Genetically Unsolved Cases of Epidermolysis Bullosa Simplex. *J Invest Dermatol.* 2017;137(10):2231–2234. doi: 10.1016/j.jid.2017.05.016
93. Titeux M, Mazereeuw-Hautier J, Hadj-Rabia S, Prost C, Tonasso L, Fraïtag S, et al. Three severe cases of EBS Dowling-Meara caused by missense and frameshift mutations in the keratin 14 gene. *J Invest Dermatol.* 2006;126(4):773–776. doi: 10.1038/sj.jid.5700154
94. Arin MJ, Grimberg G, Schumann H, De Almeida H Jr, Chang YR, Tadini G, et al. Identification of novel and known KRT5 and KRT14 mutations in 53 patients with epidermolysis bullosa simplex: correlation between genotype and phenotype. *Br J Dermatol.* 2010;162(6):1365–1369. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09657.x
95. Szeverenyi I, Cassidy AJ, Chung CW, Lee BT, Common JE, Ogg SC, et al. The Human Intermediate Filament Database: comprehensive information on a gene family involved in many human diseases. *Hum Mutat.* 2008;29(3):351–360. doi: 10.1002/humu.20652
96. Steinert PM. Structure, function, and dynamics of keratin intermediate filaments. *J Invest Dermatol.* 1993;100(6):729–734. doi: 10.1111/1523-1747.ep12475665
97. Steinert PM, Marekov LN, Fraser RD, Parry DA. Keratin intermediate filament structure. Crosslinking studies yield quantitative information on molecular dimensions and mechanism of assembly. *J Mol Biol.* 1993;230(2):436–452. doi: 10.1006/jmbo.1993.1161
98. Shinkuma S, Nishie W, Jacyk WK, Natsuga K, Ujiie H, Nakamura H, et al. A novel keratin 5 mutation in an African family with epidermolysis bullosa simplex indicates the importance of the amino acid located at the boundary site between the H1 and coil 1A domains. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):585–587. doi: 10.2340/00015555-1538
99. Ołdak M, Szczecińska W, Przybylska D, Maksym RB, Podgórska M, Woźniak K, et al. Gene dosage effect of p.Glu170Lys mutation in the KRT5 gene in a Polish family with epidermolysis bullosa simplex. *J Dermatol Sci.* 2011;61(1):64–67. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.11.002
100. Cummins RE, Klingberg S, Wesley J, Rogers M, Zhao Y, Murrell DF. Keratin 14 point mutations at codon 119 of helix 1A resulting in different epidermolysis bullosa simplex phenotypes. *J Invest Dermatol.* 2001;117(5):1103–1107. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01508.x
101. Natsuga K, Nishie W, Smith BJ, Shinkuma S, Smith TA, Parry DA, et al. Consequences of two different amino-acid substitutions at the same codon in KRT14 indicate definitive roles of structural distortion in epidermolysis bullosa simplex pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2011;131(9):1869–1876. doi: 10.1038/jid.2011.143
102. Lalor L, Titeux M, Palisson F, Fuentes I, Yubero MJ, Tasanen K, et al. Epidermolysis bullosa simplex-generalized severe type due to keratin 5 p.Glu477Lys mutation: Genotype-phenotype correlation and in silico modeling analysis. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(1):132–138. doi: 10.1111/pde.13722
103. Stephens K, Ehrlich P, Weaver M, Le R, Spencer A, Sybert VP. Primers for exon-specific amplification of the KRT5 gene: identification of novel and recurrent mutations in epidermolysis bullosa simplex patients. *J Invest Dermatol.* 1997;108(3):349–353. doi: 10.1111/1523-1747.ep12286486
104. Letai A, Coulombe PA, Fuchs E. Do the ends justify the mean? Proline mutations at the ends of the keratin coiled-coil rod segment are more disruptive than internal mutations. *J Cell Biol.* 1992;116(5):1181–1195. doi: 10.1083/jcb.116.5.1181
105. Hamada T, Kawano Y, Szczecińska W, Woźniak K, Yasumoto S, Kowalewski C, et al. Novel keratin 5 and 14 gene mutations in patients with epidermolysis bullosa simplex from Poland. *Arch Dermatol Res.* 2005;296(12):577–579. doi: 10.1007/s00403-005-0560-1

106. Smith TA, Steinert PM, Parry DA. Modeling effects of mutations in coiled-coil structures: case study using epidermolysis bullosa simplex mutations in segment 1a of K5/K14 intermediate filaments. *Proteins*. 2004;55(4):1043–1052. doi: 10.1002/prot.20089
107. Bowden PE, Knight AG, Liovic M. A novel mutation (p.Thr198Ser) in the 1A helix of keratin 5 causes the localized variant of epidermolysis bullosa simplex. *Exp Dermatol*. 2009;18(7):650–652. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00820.x
108. Glász-Bóna A, Medvecz M, Sajó R, Lepesi-Benko R, Tulassay Z, Katona M, et al. Easy method for keratin 14 gene amplification to exclude pseudogene sequences: new keratin 5 and 14 mutations in epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol*. 2009;129(1):229–231. doi: 10.1038/jid.2008.223
109. Liovic M, Bowden PE, Marks R, Komel R. A mutation (N177S) in the structurally conserved helix initiation peptide motif of keratin 5 causes a mild EBS phenotype. *Exp Dermatol*. 2004;13(5):332–334. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00171.x
110. Geisler N, Kaufmann E, Weber K. Proteinchemical characterization of three structurally distinct domains along the protofilament unit of desmin 10 nm filaments. *Cell*. 1982;30(1):277–286. doi: 10.1016/0092-8674(82)90033-2
111. Wilson AK, Coulombe PA, Fuchs E. The roles of K5 and K14 head, tail, and R/K L L E G E domains in keratin filament assembly *in vitro*. *J Cell Biol*. 1992;119(2):401–414. doi: 10.1083/jcb.119.2.401
112. Kouklis PD, Hutton E, Fuchs E. Making a connection: direct binding between keratin intermediate filaments and desmosomal proteins. *J Cell Biol*. 1994;127(4):1049–1060. doi: 10.1083/jcb.127.4.1049
113. Geller L, Kristal L, Morel KD. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation due to a rare keratin 5 mutation: cutaneous findings in infancy. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):631–632. doi: 10.1111/pde.12206
114. Gu LH, Kim SC, Ichiki Y, Park J, Nagai M, Kitajima Y. A usual frameshift and delayed termination codon mutation in keratin 5 causes a novel type of epidermolysis bullosa simplex with migratory circinate erythema. *J Invest Dermatol*. 2003;121(3):482–485. doi: 10.1046/j.jid.2003.12424.x
115. Gu LH, Coulombe PA. Defining the properties of the nonhelical tail domain in type II keratin 5: insight from a bullous disease-causing mutation. *Mol Biol Cell*. 2005;16(3):1427–1438. doi: 10.1091/mbc.e04-06-0498
116. Turcan I, Pasmanik AM, Van den Akker PC, Lemmink H, Sinke RJ, Jonkman MF. Association of epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation and EXPH5 mutations. *JAMA Dermatol*. 2016;152(10):1137–1141. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2268
117. Castiglia D, El Hachem M, Diociaiuti A, Carbone T, De Luca N, Pascucci M, et al. T-lymphocytes are directly involved in the clinical expression of migratory circinate erythema in epidermolysis bullosa simplex patients. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(3):307–311. doi: 10.2340/00015555-1691
118. Minakawa S, Nakano H, Nakajima K, Matsuzaki Y, Takiyoshi N, Akasaka E, et al. Mutational analysis on 16 Japanese population cases with epidermolysis bullosa simplex. *J Dermatol Sci*. 2013;72(3):330–332. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.001
119. Wiche G. Role of plectin in cytoskeleton organization and dynamics. *J Cell Sci*. 1998;111 (Pt 17):2477–2486. doi: 10.1242/jcs.111.17.2477
120. Geerts D, Fontao L, Nievers MG, Schaapveld RQ, Purkis PE, Wheeler GN, et al. Binding of integrin alpha $\beta$ 4 to plectin prevents plectin association with F-actin but does not interfere with intermediate filament binding. *J Cell Biol*. 1999;147(2):417–434. doi: 10.1083/jcb.147.2.417
121. Koster J, van Wilpe S, Kuikman I, Litjens SH, Sonnenberg A. Role of binding of plectin to the integrin beta4 subunit in the assembly of hemidesmosomes. *Mol Biol Cell*. 2004;15(3):1211–1223. doi: 10.1091/mbc.e03-09-0697
122. Bouameur JE, Favre B, Fontao L, Lingasamy P, Bégré N, Borradori L. Interaction of plectin with keratins 5 and 14: dependence on several plectin domains and keratin quaternary structure. *J Invest Dermatol*. 2014;134(11):2776–2783. doi: 10.1038/jid.2014.255
123. Tsilafakis K, Mavroidis M. Are the head and tail domains of intermediate filaments really unstructured regions? *Genes (Basel)*. 2024;15(5):G33. doi: 10.3390/genes15050633
124. Te Molder L, Hoekman L, Kreft M, Bleijerveld O, Sonnenberg A. Comparative interactomics analysis reveals potential regulators of α $\beta$ 4 distribution in keratinocytes. *Biol Open*. 2020;9(8):bio054155. doi: 10.1242/bio.054155
125. Castañón MJ, Walko G, Winter L, Wiche G. Plectin-intermediate filament partnership in skin, skeletal muscle, and peripheral nerve. *Histochem Cell Biol*. 2013;140(1):33–53. doi: 10.1007/s00418-013-1102-0
126. Reznicek GA, de Pereda JM, Reipert S, Wiche G. Linking integrin α $\beta$ 4-based cell adhesion to the intermediate filament cytoskeleton: direct interaction between the beta4 subunit and plectin at multiple molecular sites. *J Cell Biol*. 1998;141(1):209–225. doi: 10.1083/jcb.141.1.209
127. de Pereda JM, Lillo MP, Sonnenberg A. Structural basis of the interaction between integrin α $\beta$ 4 and plectin at the hemidesmosomes. *EMBO J*. 2009;28(8):1180–1190. doi: 10.1038/emboj.2009.48
128. Koster J, Borradori L, Sonnenberg A. Hemidesmosomes: molecular organization and their importance for cell adhesion and disease. *Handb Exp Pharmacol*. 2004;165:243–280. doi: 10.1007/978-3-540-68170-0\_9
129. Kiritsi D, Tsakiris L, Schauer F. Plectin in skin fragility disorders. *Cells*. 2021;10(10):2738. doi: 10.3390/cells10102738
130. Kiritsi D, Pigors M, Tantcheva-Poor I, Wessel C, Arin MJ, Kohlhase J, et al. Epidermolysis bullosa simplex ogna revisited. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):270–273. doi: 10.1038/jid.2012.248
131. Walko G, Vukasinovic N, Gross K, Fischer I, Sibitz S, Fuchs P, et al. Targeted proteolysis of plectin isoform 1a accounts for hemidesmosome dysfunction in mice mimicking the dominant skin blistering disease EBS-Ogna. *PLoS Genet*. 2011;7(12):e1002396. doi: 10.1371/journal.pgen.1002396
132. Takahashi Y, Rouan F, Utto J, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H, Owaribe K, et al. Plectin deficient epidermolysis bullosa simplex with 27-year-history of muscular dystrophy. *J Dermatol Sci*. 2005;37(2):87–93. doi: 10.1016/j.jdermsci.2004.11.003
133. Selcen D, Juel VC, Hobson-Webb LD, Smith EC, Stickler DE, Bite AV, et al. Myasthenic syndrome caused by plectinopathy. *Neurology*. 2011;76(4):327–336. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820882bd
134. Natsuga K, Nishie W, Akiyama M, Nakamura H, Shinkuma S, McMillan JR, et al. Plectin expression patterns determine two distinct subtypes of epidermolysis bullosa simplex. *Hum Mutat*. 2010;31(3):308–316. doi: 10.1002/humu.21189
135. Bolling MC, Pas HH, de Visser M, Aronica E, Pfendner EG, van den Berg MP, et al. PLEC1 mutations underlie adult-onset dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. *J Invest Dermatol*. 2010;130(4):1178–1181. doi: 10.1038/jid.2009.390
136. Chiavérini C, Charlesworth A, Meneguzzi G, Lacour JP, Ortonne JP. Epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):245–255. doi: 10.1016/j.det.2010.01.001
137. Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Arita K, Nakamura H, Ohyama M, et al. Plectin deficiency leads to both muscular dystrophy and pyloric atresia in epidermolysis bullosa simplex. *Hum Mutat*. 2010;31(10):E1687–E1698. doi: 10.1002/humu.21330
138. Ali A, Hu L, Zhao F, Qiu W, Wang P, Ma X, et al. BPAG1, a distinctive role in skin and neurological diseases. *Semin Cell Dev Biol*. 2017;69:34–39. doi: 10.1016/j.semcd.2017.06.005
139. Künzli K, Favre B, Chofflon M, Borradori L. One gene but different proteins and diseases: the complexity of dystonin and bullous pemphigoid antigen 1. *Exp Dermatol*. 2016;25(1):10–16. doi: 10.1111/exd.12877
140. Groves RW, Liu L, Dopping-Hepenstal PJ, Markus HS, Lovell PA, Ozoemena L, et al. A homozygous nonsense mutation within the dystonin gene coding for the coiled-coil domain of the epithelial isoform of BPAG1 underlies a new subtype of autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol*. 2010;130(6):1551–1557. doi: 10.1038/jid.2010.1

141. Ruhrberg C, Watt FM. The plakin family: versatile organizers of cytoskeletal architecture. *Curr Opin Genet Dev.* 1997;7(3):392–397. doi: 10.1016/s0959-437x(97)80154-2
142. Choi HJ, Park-Snyder S, Pascoe LT, Green KJ, Weis WI. Structures of two intermediate filament-binding fragments of desmoplakin reveal a unique repeat motif structure. *Nat Struct Biol.* 2002;9(8):612–620. doi: 10.1038/nsb818
143. Ortega E, Buey RM, Sonnenberg A, de Pereda JM. The structure of the plakin domain of plectin reveals a non-canonical SH3 domain interacting with its fourth spectrin repeat. *J Biol Chem.* 2011;286(14):12429–12438. doi: 10.1074/jbc.M110.197467
144. Jefferson JJ, Ciatto C, Shapiro L, Liem RK. Structural analysis of the plakin domain of bullous pemphigoid antigen1 (BPAG1) suggests that plakins are members of the spectrin superfamily. *J Mol Biol.* 2007;366(1):244–257. doi: 10.1016/j.jmb.2006.11.036
145. Fontao L, Favre B, Riou S, Geerts D, Jaunin F, Saurat JH, et al. Interaction of the bullous pemphigoid antigen 1 (BP230) and desmoplakin with intermediate filaments is mediated by distinct sequences within their COOH terminus. *Mol Biol Cell.* 2003;14(5):1978–1992. doi: 10.1091/mbc.e02-08-0548
146. Borradori L, Chavanas S, Schaapveld RQ, Gagnoux-Palacios L, Calafat J, Meneguzzi G, et al. Role of the bullous pemphigoid antigen 180 (BP180) in the assembly of hemidesmosomes and cell adhesion — reexpression of BP180 in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa keratinocytes. *Exp Cell Res.* 1998;239(2):463–476. doi: 10.1006/excr.1997.3923
147. Borradori L, Sonnenberg A. Structure and function of hemidesmosomes: more than simple adhesion complexes. *J Invest Dermatol.* 1999;112(4):411–418. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00546.x
148. Hopkinson SB, Jones JC. The N terminus of the transmembrane protein BP180 interacts with the N-terminal domain of BP230, thereby mediating keratin cytoskeleton anchorage to the cell surface at the site of the hemidesmosome. *Mol Biol Cell.* 2000;11(1):277–286. doi: 10.1091/mbc.11.1.277
149. Favre B, Fontao L, Koster J, Shafaatian R, Jaunin F, Saurat JH, et al. The hemidesmosomal protein bullous pemphigoid antigen 1 and the integrin beta 4 subunit bind to ERBIN. Molecular cloning of multiple alternative splice variants of ERBIN and analysis of their tissue expression. *J Biol Chem.* 2001;276(35):32427–32436. doi: 10.1074/jbc.M011005200
150. Takeichi T, Nanda A, Liu L, Aristodemou S, McMillan JR, Sugiura K, et al. Founder mutation in dystonin-e underlying autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex in Kuwait. *Br J Dermatol.* 2015;172(2):527–531. doi: 10.1111/bjd.13294
151. Al Towijry M, Alanazi AM, ElDesoky F, Alharthi YH, Albalawi IA. Epidermolysis bullosa simplex with dystonin gene mutation: First reported case in Saudi Arabia. *Cureus.* 2023;15(8):e43206. doi: 10.7759/cureus.43206
152. Cappuccio G, Pinelli M, Torella A, Alagia M, Auricchio R, Staiano A, et al. Expanding the phenotype of DST-related disorder: A case report suggesting a genotype/phenotype correlation. *Am J Med Genet A.* 2017;173(10):2743–2746. doi: 10.1002/ajmg.a.38367
153. Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, Fanget I, Raposo G, Savina A, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol.* 2010;12(1):19–30; sup pp 1–13. doi: 10.1038/ncb2000
154. McGrath JA. Recently identified forms of epidermolysis bullosa. *Ann Dermatol.* 2015;27(6):658–666. doi: 10.5021/ad.2015.27.6.658
155. Monteleon CL, Lee IY, Ridky TW. Exophilin-5 supports lysosome-mediated trafficking required for epidermal differentiation. *J Invest Dermatol.* 2019;139(10):2219–2222.e6. doi: 10.1016/j.jid.2019.04.014
156. Liu L, Mellerio JE, Martinez AE, McMillan JR, Aristodemou S, Parsons M, et al. Mutations in EXPH5 result in autosomal recessive inherited skin fragility. *Br J Dermatol.* 2014;170(1):196–199. doi: 10.1111/bjd.12723
157. Pigors M, Schwieger-Briel A, Leppert J, Kiritsi D, Kohlhase J, Bruckner-Tuderman L, et al. Molecular heterogeneity of epidermolysis bullosa simplex: contribution of EXPH5 mutations. *J Invest Dermatol.* 2014;134(3):842–845. doi: 10.1038/jid.2013.373
158. Rashidghamat E, Ozoemena L, Liu L, McGrath JA, Martinez AE, Mellerio JE. Mutations in EXPH5 underlie a rare subtype of autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex. *Br J Dermatol.* 2016;174(2):452–453. doi: 10.1111/bjd.14047
159. Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, Touati A, Sotoudeh S, Jazayeri A, et al. Next generation sequencing identifies double homozygous mutations in two distinct genes (EXPH5 and COL17A1) in a patient with concomitant simplex and junctional epidermolysis bullosa. *Hum Mutat.* 2018;39(10):1349–1354. doi: 10.1002/humu.23592
160. Vermeer MC, Al-Shinnag M, Sillje HH, Gaytan AE, Murrell DF, McGaughran J, et al. A translation re-initiation variant in KLHL24 also causes epidermolysis bullosa simplex and dilated cardiomyopathy via intermediate filament degradation. *Br J Dermatol.* 2022;187(6):1045–1048. doi: 10.1111/bjd.21832
161. Hedberg-Olfors C, Abramsson A, Osborn DPS, Danielsson O, Fazlinezhad A, Nilipour Y, et al. Cardiomyopathy with lethal arrhythmias associated with inactivation of KLHL24. *Hum Mol Genet.* 2019;28(11):1919–1929. doi: 10.1093/hmg/ddz032
162. Vermeer MC, Bolling MC, Bliley JM, Arevalo Gomez KF, Pavez-Giani MG, Kramer D, et al. Gain-of-function mutation in ubiquitin-ligase KLHL24 causes desmin degradation and dilatation in hiPSC-derived engineered heart tissues. *J Clin Invest.* 2021;131(17):e140615. doi: 10.1172/JCI140615
163. Has C. The “Kelch” surprise: KLHL24, a new player in the pathogenesis of skin fragility. *J Invest Dermatol.* 2017;137(6):1211–1212. doi: 10.1016/j.jid.2017.02.011
164. Kotalevskaya YY, Stepanov VA. Syndromic epidermolysis bullosa simplex subtype due to mutations in the *KLHL24* gene: series of case reports in Russian families. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1418239. doi: 10.3389/fmed.2024.1418239
165. Xu X, Zhao J, Wang C, Qu X, Ran M, Ye F, et al. Case Report: *De novo* *KLHL24* gene pathogenic variants in Chinese twin boys with epidermolysis bullosa simplex. *Front Genet.* 2021;12:729628. doi: 10.3389/fgene.2021.729628
166. Fitter S, Tetaz TJ, Berndt MC, Ashman LK. Molecular cloning of cDNA encoding a novel platelet-endothelial cell tetra-span antigen, PETA-3. *Blood.* 1995;86(4):1348–1355.
167. Hasegawa H, Kishimoto K, Yanagisawa K, Terasaki H, Shimadzu M, Fujita S. Assignment of SFA-1 (PETA-3), a member of the transmembrane 4 superfamily, to human chromosome 11p15.5 by fluorescence *in situ* hybridization. *Genomics.* 1997;40(1):193–196. doi: 10.1006/geno.1996.4563
168. Whittok NV, McLean WH. Genomic organization, amplification, fine mapping, and intragenic polymorphisms of the human hemidesmosomal tetraspanin CD151 gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;281(2):425–430. doi: 10.1006/bbrc.2001.4384
169. Ashman LK. CD151. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2002;16(3):223–226.
170. Sterk LM, Geuijen CA, Oomen LC, Calafat J, Janssen H, Sonnenberg A. The tetraspan molecule CD151, a novel constituent of hemidesmosomes, associates with the integrin alpha6beta4 and may regulate the spatial organization of hemidesmosomes. *J Cell Biol.* 2000;149(4):969–982. doi: 10.1083/jcb.149.4.969
171. Berditchevski F, Gilbert E, Griffiths MR, Fitter S, Ashman L, Jenner SJ. Analysis of the CD151-alpha3beta1 integrin and CD151-tetraspanin interactions by mutagenesis. *J Biol Chem.* 2001;276(44):41165–41174. doi: 10.1074/jbc.M104041200
172. Naylor RW, Watson E, Williamson S, Preston R, Davenport JB, Thornton N, et al. Basement membrane defects in CD151-associated glomerular disease. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(12):3105–3115. doi: 10.1007/s00467-022-05447-y
173. Rahmani N, Talebi S, Hoseini R, Asghari Kollahi N, Shojaei A. New report of a different clinical presentation of *CD151* splicing mutation

- (c.351+2T>C): Could *TSPAN11* be considered as a potential modifier gene for *CD151*? *Mol Syndromol.* 2022;13(3):212–220. doi: 10.1159/000519633
174. Brogna S, Wen J. Nonsense-mediated mRNA decay (NMD) mechanisms. *Nat Struct Mol Biol.* 2009;16(2):107–113. doi: 10.1038/nsmb.1550
  175. Kagan A, Feld S, Chemke J, Bar-Khayim Y. Occurrence of hereditary nephritis, pretibial epidermolysis bullosa and beta-thalassemia minor in two siblings with end-stage renal disease. *Nephron.* 1988;49(4):331–332. doi: 10.1159/000185086
  176. Shemanko CS, Mellerio JE, Tidman MJ, Lane EB, Eady RA. Severe palmo-plantar hyperkeratosis in Dowling-Meara epidermolysis bullosa simplex caused by a mutation in the keratin 14 gene (KRT14). *J Invest Dermatol.* 1998;111(5):893–895. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00388.x
  177. Hut PH, v d Vlies P, Jonkman MF, Verlind E, Shimizu H, Buys CH, Scheffer H. Exempting homologous pseudogene sequences from polymerase chain reaction amplification allows genomic keratin 14 hotspot mutation analysis. *J Invest Dermatol.* 2000;114(4):616–619. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00928.x
  178. Kang TW, Lee JS, Kim SE, Oh SW, Kim SC. Novel and recurrent mutations in Keratin 5 and 14 in Korean patients with epidermolysis bullosa simplex. *J Dermatol Sci.* 2010;57(2):90–94. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.12.002
  179. Mazzanti C, Gobello T, Posteraro P, Paradisi M, Meneguzzi G, Chinni L, et al. 180-kDa bullous pemphigoid antigen defective generalized atrophic benign epidermolysis bullosa: report of four cases with an unusually mild phenotype. *Br J Dermatol.* 1998;138(5):859–866. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02226.x
  180. Ruzzi L, Pas H, Posteraro P, Mazzanti C, Didona B, Owaribe K, et al. A homozygous nonsense mutation in type XVII collagen gene (COL17A1) uncovers an alternatively spliced mRNA accounting for an unusually mild form of non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 2001;116(1):182–187. doi: 10.1046/j.1523-1747.2001.00229.x
  181. Titeux M, Pendares 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
  182. Bateman JF, Boot-Handford RP, Lamandé SR. Genetic diseases of connective tissues: cellular and extracellular effects of ECM mutations. *Nat Rev Genet.* 2009;10(3):173–183. doi: 10.1038/nrg2520

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Концепция и дизайн статьи, редактирование — А.Э. Карамова; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — В.В. Чикин. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Authors' participation:** all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Concept and design of the article, editing — Arfenya E. Karamova; literature analysis, collection and processing of material, manuscript writing — Vadim V. Chikin. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Информация об авторах

**\*Карамова Арфения Эдуардовна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru  
**Чикин Вадим Викторович** — д.м.н., старший научный сотрудник; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

## Information about the authors

**\*Arfenia E. Karamova** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru  
**Vadim V. Chikin** — MD, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 21.05.2025  
 Принята к публикации: 28.10.2025  
 Опубликована онлайн: 25.11.2025

Submitted: 21.05.2025  
 Accepted: 28.10.2025  
 Published online: 25.11.2025