

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka (w skrócie EB lub EBH) jest rzadką (w Polsce dotyka około 500 osób) chorobą genetyczną (dziedziczną w sposób autosomalny recesywny - AR lub autosomalny dominujący - AD) charakteryzującą się powstawaniem pęcherzy i nadżerek, często o charakterze przewlekłym, które obejmować mogą nawet 90% powierzchni skóry Pacjenta. Patologiczne zmiany dotyczą także innych narządów i układów prowadząc m.in. do zwężenia przełyku czy anemizacji. Konsekwencją EB może być także rak skóry (gł. kolczystokomórkowy).

W zależności od lokalizacji pęcherzy na granicy skórno-naskórkowej, wyróżnia się cztery główne typy – prosty, łączący, dystroficzny i zespół Kindlera, a w każdym z nich szereg podtypów (na podstawie objawów klinicznych oraz sposobu dziedziczenia).

Różne podtypy choroby mogą mieć skrajnie odmienny przebieg kliniczny o różnym rokowaniu, w niektórych przypadkach nawet wtedy, jeśli są warunkowane mutacjami w tym samym genie. Co więcej, w niektórych przypadkach mutacje tego samego genu mogą powodować chorobę o dziedziczeniu recesywnym lub dominującym – jest to uzależnione m.in. od rodzaju i lokalizacji mutacji. Charakterystycznym przykładem jest *COL7A1*, kodujący prokolagen typu VII (jednen z genów człowieka o największej liczbie eksonów – zawiera ich aż 118).

Do chwili obecnej zidentyfikowano kilkaset mutacji w obrębie genu *COL7A1*. Zależnie od ich lokalizacji i w konsekwencji zmian w strukturze białka, choroba może być dziedziczona w sposób autosomalny recesywny lub dominujący. W pierwszym przypadku identyfikowane są najczęściej zmiany wprowadzające przedwczesny kodon STOP (*ang.* PTC premature termination codon), oraz mutacje typu zmiany sensu (*ang.* missens). Efektem występowania w obu allelach mutacji powodujących przedwczesne zakończenie translacji jest całkowity brak włókien kotwiczących. Taka sytuacja ma miejsce u większości pacjentów z uogólnionym DEB o ciężkim przebiegu. Występowanie w co najmniej jednym allelu mutacji typu missens powoduje natomiast złagodzenie objawów choroby - kolagen typu VII, choć o nieco zmienionej strukturze, jest obecny na granicy skórno-naskórkowej. Obecność białka stwierdza się również u chorych z dominującym podtypem EBD – w tej grupie najczęściej identyfikowane są bowiem mutacje typu zmiany sensu.

Szczególną grupą patogennych zmian identyfikowanych w *COL7A1* są substytucje glicyny motywu Gly-X-Y w obrębie tzw. domeny THC (*ang.* triple helical domain, centralnie zlokalizowana część kolagenu typu VII odpowiedzialna za utworzenie i utrzymanie struktury potrójnej helisy, zawierająca charakterystyczny dla białek z rodziny kolagenów szereg powtórzeń motywu Gly-X-Y, gdzie Gly oznacza glicynę, X to najczęściej prolina, natomiast Y to przeważnie hydroksyprolina). Około 50% z nich odpowiedzialnych jest za recesywną postać choroby, a pozostała część – za postać dziedziczną dominującą. Przyczyna zróżnicowanej patogenności poszczególnych substytucji glicyny nie jest dotąd znana. Substytucje glicyny odpowiedzialne za typ dystroficzny dziedziczony w sposób recesywny

prawdopodobnie wpływają na zwiększenie wrażliwości kolagenu VII na działanie proteaz i zmniejszenie zdolności do tworzenia trimerów przez cząsteczki kolagenu VII, obniżają procesy syntezy, wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego transportu białka, jego sekrecji oraz tworzenie włókien kotwiczących. Natomiast główną przyczyną patogenności substytucji glicyny o charakterze dominującym wydają się być zaburzenia struktury potrójnej helisy prowadzące do jej destabilizacji. Występowanie mutacji genu *COL7A1* odpowiedzialnej za wystąpienie EB o dziedziczeniu autosomalnym dominującym oraz mutacji odpowiedzialnej za wystąpienie EB o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym u tego samego pacjenta jest może być przyczyną o cięższego przebiegu klinicznego choroby.

Aktualnie znanych jest 18 genów, których mutacje powodują EB, aczkolwiek lista ta z pewnością nie jest zamknięta. Geny te kodują białka strukturalne mikrofilamentów pośrednich, desmosomów, hemidesmosomów, włókienek i włókien kotwiczących. Każdy z typów powodowany jest mutacjami w innych genach. Dlatego w pierwszym etapie diagnostyki należy określić typ EB poprzez wykonanie wycinka skóry i określenie lokalizacji pęcherza na granicy skórno-naskórkowej. Od badania tego można odstąpić u starszych pacjentów wtedy, gdy u rozwinęły się u charakterystyczne objawy umożliwiające kliniczne rozpoznanie danego typu. W zależności od typu choroby i objawów klinicznych wytypowane zostają inne geny do analizy. W pierwszej kolejności badane są regiony genów zawierające tzw. „hot spot” (czyli regiony, w których często pojawiają się mutacje) oraz mutacje charakterystyczne dla populacji polskiej. Następnie badanie rozszerza się o badanie pozostałych regionów genu/ów. Po zidentyfikowaniu mutacji u probanda, analizę pod kątem występowania tej/tych mutacji powinno się także wykonać u obojga jego rodziców. Umożliwi to określenie pochodzenia mutacji, jej kosegregacji z objawami klinicznymi a także określenie ryzyka ponownego wystąpienia choroby w rodzinie (Dla rodziców probanda zakres takiego ryzyka może być znacznie zróżnicowany -od <1-2% do 50% – w zależności od typu i sposobu dziedziczenia choroby i dlatego wyliczany jest indywidualnie dla każdej pary. Większość mutacji w EB ma charakter punktowy. Dotychczas stosowaną metodą diagnostyczną było więc sekwencjonowanie Sangera. Jednak z uwagi na liczbę i rozmiar genów związanych z EB, zastosowanie technik opartych o sekwencjonowanie następnej generacji (jednoczasowe analizowanie 18 genów) stanowi ważną alternatywę. W przypadku, gdy mutacje nie zostaną zidentyfikowane, należy rozszerzyć badanie o analizę rozległych rearanżacji np., metodą MLPA, a w kolejnym etapie o sekwencjonowanie całokosmowe/całogenomowe.

Terapia EBH jest objawowa i polega przede wszystkim na leczeniu zmian skórnych i innych objawów towarzyszących. Ze względu na wieloukładowość i rozległość zmian chorobowych pacjenci wymagają wielospecjalistycznej opieki, w tym fizjoterapeutycznej i psychologicznej.

Wciąż trwają jednak próby opracowania skutecznej terapii przyczynowej. Badania kliniczne i przedkliniczne koncentrują się m.in. na:

- terapii genowej zakładającej wyizolowanie ze skóry chorego komórek macierzystych keratynocytów, wprowadzenie ex vivo prawidłowej kopii genu, namnożenie transformowanych komórek i wszczepienie ich z powrotem pacjentowi.
- wykorzystaniu zjawiska mozaikowości odwracającej (ang. revertant mosaicism) polegającej na naturalnym występowaniu heterogennych populacji komórek somatycznych, powstałych w wyniku spontanicznej zmiany w sekwencji DNA, powodującej korektę wadliwego genu. Strategia wykorzystania tych komórek zakłada ich pobranie, wyselekcjonowanie i namnożenie in vitro, a następnie ich podanie na nieogojące się rany. Stąd też mozaikowość odwracającą przyjęto nazywać „naturalną” terapią genową. Obecność takich subpopulacji komórek stwierdzano we fragmentach skóry pacjentów z EBH, w której zmiany chorobowe nie rozwijały się. Fenomen mozaikowości odwracającej opisano w przypadkach wszystkich typów EBH, zarówno o dziedziczeniu autosomalnym dominującym, jak i recesywnym.
- przeszczepieniu szpiku kostnego lub różnych populacji komórek macierzystych od zdrowego dawcy. Założeniem takich strategii terapeutycznych jest ogólnoustrojowe dostarczenie komórek prekursorowych i złagodzenie wewnątrzustrojowych objawów EB

