Molecular Classification of Keratinizing Disorders

Baikaew Rasmidatta MD,

Montree Udompataikul MD,

Piti Palungwachira MD PhD,

Hideoki Ogawa MD PhD.

ABSTRACT:

RASMIDATTA B, UDOMPATAIKUL M, PALUNGWACHIRA P, OGAWA H. MOLECULAR CLASSIFICATION OF KERATINIZING DISORDERS. THAI J DERMAOL 2006; 22: 63-73.

**SRINAKHARINWIROT UNIVERSITY SKIN CENTER, FACULTY OF MEDICINE, SUKHUMVIT 23 (PRASANMITR) ,BANGKOK, THAILAND.*

***DEPARTMENT OF DERMATOLOGY, JUNTENDO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, 2-1-1 HONGO ,BUNKYO-KU,TOKYO , JAPAN.*

In recent years, the molecular defects causing many types of genodermatoses have been discovered. The affected genes encode a variety of protein. The effect of gene mutation causes defect of protein synthesis, which may underlie skin fragility. We review herein some biological aspects of those proteins, and propose a novel classification scheme based upon the molecular structures underlying the keratinizing disorder discussed.

Keywords: Keratinizing disorder, Molecular classification

บทคัดย่อ:

ใบแก้ว รัศมิทัต*, มนตรี อุดมเพทายกุล*, ปิติ พลังวชิรา*, HIDEOKI OGAWA. การจำแนกความผิดปกติในระดับโมเลกุลของกลุ่มโรคผิวหนังซึ่งเกิดจากความผิดปกติในกระบวนการสร้างคีราติน วารสารโรคผิวหนัง 2549; 22: 63-73.**

**ศูนย์ผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตร*

*** DEPARTMENT OF DERMATOLOGY,JUNTENDO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, 2-1-1 HONGO,BUNKYO-KU,TOKYO ,JAPAN*

ในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมาได้มีการค้นพบความผิดปกติระดับโมเลกุลที่เป็นสาเหตุของโรคผิวหนังซึ่งถ่ายทอดทางพันธุกรรม ยีนส์ที่ผิดปกติเกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีนหลายชนิด การเกิด mutation ของยีนส์ทำให้เกิดความผิดปกติในการสร้างโปรตีนซึ่งเป็นสาเหตุของผิวหนังเปราะและแตกง่าย บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลด้านชีววิทยาของโปรตีนเหล่านี้ และ ขอเสนอการจำแนกโรคในกลุ่ม ความผิดปกติในกระบวนการสร้างkeratin โดยอาศัยโครงสร้างของโมเลกุลที่ผิดปกติซึ่งเป็นพยาธิกำเนิดของโรคดังกล่าว

คำสำคัญ : ความผิดปกติในกระบวนการสร้าง keratin, ระดับโมเลกุล

บทนำ

กระบวนการ keratization[1] เป็นกระบวนการที่มีขั้นตอนซับซ้อน กล่าวพอสังเขปดังนี้

1. ชั้น basal cell

keratinocyte ในชั้นนี้ มีขนาดเล็ก มีคุณสมบัติเป็น polar และประกอบด้วย Intermediate filament ชนิด keratin 5 และ 14 ในชั้นนี้จะยึดกับ basement membrane และ dermis ผ่านทาง hemidesmosome

hemidesmosome แบ่งเป็น 3 ส่วน

1. Intracellular-ประกอบด้วย BPAG1 และ plectin

2. Transmembrane-ประกอบด้วย BPAG2 และ integrin

3. Extracellular-ประกอบด้วย laminin5 ซึ่ง induce phosphorylation และ dephosphorylation ของ $\alpha_6\beta_4$ integrin ทำให้เกิดการควบคุม cell proliferation, differentiation, apoptosis, migration และ tissue morphogenesis

2. ชั้น spinous cell

keratinocyte ในชั้นนี้ มีขนาดใหญ่ขึ้น และประกอบด้วย keratin 1 และ 10 สำหรับ desmosome แบ่งเป็น 2 ส่วน

1. Intracellular-ประกอบด้วย desmoplakin 1 และ 2, envoplakin,periplakin, plakophilin

2. Transmembrane-ประกอบด้วย desmoglein และ desmocollin ซึ่งเป็น Calcium dependent adhesion molecule

ความผิดปกติของโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของ desmosome เช่น desmoglein, desmoplakin, plakophilin ทำให้เกิดโรคหลายชนิด ตัวอย่างเช่น Striate palmoplantar keratoderma และ Ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome

ในชั้น spinous จะสร้างโปรตีนชนิดต้นๆ เช่น loricrin, involucrin, profilaggrin, trichohyaline spinous proline-rich peptide และ S100 A calcium binding protein ซึ่งควบคุมโดยยีน 1q 21

กระบวนการสร้างคีราติน ถูกควบคุมโดยระดับของ calcium ในเซลล์ ถ้าปริมาณ calcium ลดลง keratinocyte จะเกิด high proliferation และ low differentiation

การทำปฏิกิริยาระหว่างประจุและสารเคมีระหว่างเซลล์ถูกควบคุมโดย gap junction ที่เกิดจากการรวมตัวกันของ connexin และระหว่างการ differentiation จะเกิดการเปลี่ยนแปลงใน connexin เช่น connexin 43 ในชั้น basal ถูกแทนที่ด้วย connexin 26 ในชั้น spinous การเปลี่ยนแปลง connexin ทำให้เกิดการส่งสัญญาณของประจุภายในเซลล์ ซึ่งส่งผลต่อ calcium homeostasis **ความผิดปกติของ connexin ทำให้เกิดโรค Erythrokeratoderma variabilis, Clouston syndrome, Vohwinkel's syndrome with deafness และ Keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome**

ส่วนความผิดปกติของ calcium ATPase ทำให้เกิดโรค Darier's disease

3. ชั้น granular cell

พบการสร้าง keratohyaline (KH) granule เกิดขึ้นภายในชั้นนี้ ภายใน KH granule พบ profilaggrin ซึ่ง dephosphorylation เป็น filaggrin โดยอาศัย calcium และพบ loricrin ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลัก มากกว่า 70% ของ cornified envelope **ความผิดปกติของ loricrin ทำให้เกิดโรค Vohwinkel's syndrome with ichthyosis และ Progressive symmetric erythrokeratoderma**

4. ชั้น stratum corneum

cornified cell envelope เป็น protein–lipid polymer, cornified cell envelope ถูกสร้างขึ้นด้านในของ cytoplasm ของ keratinocyte และสุดท้าย cornified cell จะอยู่ด้านนอกของผิวหนังขั้นตอนการสร้าง cornified cell envelope เกิดจากการทำงานของเอ็นไซม์ Transglutaminase 1, 3 ซึ่งทำให้เกิดการ cross link เชื่อม involucrin ด้วยกันเอง และกับ envoplakin, มีการสลายพันธะ isodipeptide ของ α -amino lysine และ α -Carboxyl glutamine, สลาย desmosomal peptide และ calcium dependent proteins ทำให้เกิดโปรตีนซึ่งไม่ละลายน้ำ

Transglutaminase3 จับ loricrin กับ Proline-rich peptide จำนวนเล็กน้อย ส่วน Transglutaminase1 จะนำ loricrin และ proline-rich peptide ไป cross link กับ cornified cell envelope นอกจากนี้ Transglutaminase1 ยังทำหน้าที่เชื่อม ω–hydroxyceramide lipid กับ involucrin glutamine

residue **ความผิดปกติของ Transglutaminase1 ทำให้เกิดโรค lamellar ichthyosis**

เมื่อการสร้างคีราตินเกิดขึ้นสมบูรณ์แบบ (Terminal differentiation) จะเกิดเป็น corneocyte จะเชื่อมติดกันโดย corneodesmosin และจะเกิดการแยกจากกันโดยเอ็นไซม์ tryptase และ chymotryptase เกิด corneocyte shedding ที่ตรงขอบนอกสุดของหนังกำพร้าเป็น squame ซึ่งมีลักษณะแห้ง squame จะหลุดออกเมื่อถูกแทนที่

ความผิดปกติของโปรตีนหลายชนิดที่เป็นส่วนประกอบของผิวหนัง ซึ่งมีหน้าที่แตกต่างกันในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการ keratinization ทำให้เกิดโรคแตกต่างกันดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น บทความนี้เสนอการจำแนกโรคในกลุ่ม keratinizing disorder โดยอาศัยความผิดปกติระดับโมเลกุล ซึ่งเป็นพยาธิกำเนิดของโรคดังกล่าว ทำให้เข้าใจง่ายขึ้นถึงสาเหตุของการเกิดโรค ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การจำแนกความผิดปกติในระดับโมเลกุล

โปรตีนที่ผิดปกติ	โรค
Keratins	
K 1	Palmoplantar keratoderma Unna-Thost[2]
	Ichthyosis hystrix Curth-Macklin[3]
K 1/9	Annular epidermolytic ichthyosis
K 1/10	Bullous congenital ichthyosiform erythroderma[4]
K 2e/10	Bullous ichthyosis of Siemens[5]
K 5/14	Epidermolysis bullosa simplex (EBS)[6]
K 6a/16	Focal palmoplantar keratoderma[7,8,9]
	Pachyonychia congenita Jadassohn-Lewandowsky[7,10]
K 6b/17	Pachyonychia congenital Jackson-Lawler[7,10]
K 9	Palmoplantar keratoderma Vörner[11]
Hb 1,3,5,6/Ha 1,2,3a,3b,4-8	Monilethrix
Desmosomal proteins	
Desmoglein 1	Striate palmoplantar keratoderma
Desmoplakin	Striate palmoplantar keratoderma[12]
Plakoglobin	Naxos disease[13]
Plakophilin	Skin fragility syndrome[14]

โปรตีนที่ผิดปกติ	โรค
Gap junction proteins	
Connexin 31	Erythrokeratoderma variabilis[15]
Connexin 30	Clouston syndrome[16]
Connexin 26	Vohwinkel's syndrome with deafness
	Keratitis-ichthyosis-deafness (KID)syndrome[17]
Cornified envelope protein	
Loricrin	Vohwinkel's syndrome with ichthyosis
	Progressive symmetric erythrokeratoderma[19,20]
Enzymes and their Inhibitors	
Lipoxygenase	Nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma[21]
Transglutaminase 1	Lamellar ichthyosis[22]
SERCA 2	Darier 's disease[23]
3beta-hydroxysteroid dehydrogenase	CHILD syndrome[24]
cathepsin C	Papillon-Lefèvre syndrome[25]
steroid sulfatase	X-linked ichthyosis[26]
fatty aldehyde dehydrogenase	Sjögren-Larsson syndrome[27]
phytanoyl-CoA hydroxylase	Refsum disease[28]
SPINK 5	Netherton 's syndrome[29]
Others	
SLURP-1	Palmoplantar keratoderma Mal de Meleda[30]
Dyskerin	X-linked recessive dyskeratosis congenita[31]
Telomerase RNA	Autosomal dominant dyskeratosis congenita[32]
Unknown	
ยีนส์ผิดปกติ 18q21.3	Harlequin fetus[33]
17q25	Palmoplantar keratoderma Howel-Evans[34]

1. ความผิดปกติของ Cytoskeletal Proteins: Keratins

Keratins แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ type I และ type II ตามขนาด ประจุไฟฟ้า และ โครงสร้างที่แตกต่างกัน "express pairs" เป็น strict combination ของ specific pair ของทั้ง type l และ type IIและสามารถพบได้ในระยะต่างๆในการเจริญเติบโตของเยื่อบุเซลล์ผิวหนังหลายชนิด

Palmoplantar keratoderma Unna-Thost เป็นโรคผิวหนังที่ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant แสดงอาการตั้งแต่เป็นทารก อาการแสดงทางผิวหนังพบ well–demarcated, symmetry waxy keratoderma บริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า ลักษณะรอยโรคไม่เกินข้อมือ มีความผิดปกติที่บริเวณ V1 ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง K1[2]

Ichthyosis hystrix Curth-Macklin เป็นโรคผิวหนังที่ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ลักษณะโรคมีตั้งแต่ palmoplantar keratoderma จนถึง severe generalized form ลักษณะผื่นเป็น widespread, patchy, thick, gray to brown hyperkeratosis บริเวณ extensor surface ของ แขนและ ขา พบความผิดปกติบริเวณ V2 ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง K1 ส่งผลทำให้เกิดความผิดปกติของการ translocation ของ loricrin ไปเป็น desmosomal plaque[3]

Bullous congenital ichthyosiform erythroderma เป็นโรคผิวหนังที่ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant มีลักษณะรอยโรคเป็นผื่นแดงและตุ่มน้ำพองใส ตั้งแต่กำเนิดหลังจากนั้นจะพบผื่นเป็น hyperkeratosis กระจายทั่วทั้งตัวโดยปกติ intermediate filaments (keratin) จะสานต่อกันเป็นร่างแห ทำให้โครงสร้างของเซลล์แข็งแรง แต่โรคนี้เกิดความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง K1/10 ทำให้ไม่สามารถสานต่อกันเป็นร่างแห เกิด keratinocyte fragility และ เกิด blister ได้ง่าย[4]

Bullous ichthyosis of Siemens ลักษณะโรคเป็นผื่นแดงและตุ่มน้ำพองใส ตั้งแต่กำเนิด ต่อมาผื่นแดงจะค่อยๆ ลดลง และกลายเป็น hyperkeratosis บริเวณข้อพับ พบ superficial epidermal fragility เนื่องจากเกิดความผิดปกติของ geneKRT2e ซึ่งควบคุมการสร้าง K2e/10[5] ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของ keratin ชนิดนี้ (K2e) ในชั้น suprabasilar epidermis ซึ่งเป็นเหตุผลว่าทำไมรอยโรคถึงอยู่ตื้น

Epidermolysis bullosa simplex (EBS) เป็นโรคผิวหนังชนิดแรกที่พบว่าเกิดจาก keratin mutation ที่ gene k5/k14 ซึ่งนำไปสู่การค้นพบสาเหตุของโรค genodermatosis อีกหลายชนิดที่เกิดจาก mutation ของ keratin gene ในตำแหน่งอื่นๆ โรคกลุ่มนี้จึงเรียกว่า keratin disorder ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของ keratin network ทำให้ cell เปราะบาง และแตกง่าย[6]

Pachyonychia congenita typeI Jadassohn-Lewandowsky and Focal palmoplantar keratoderma เป็นโรคผิวหนังที่เกิดจากความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง K6a/16[7,8,9] ซึ่งเป็น keratin ที่พบใน palmoplantar epidermis, nail plate, hair follicle, oral mucosa, sweat gland และ larynx ไม่พบในผิวหนังปกติ อาการทางคลินิกพบ calluses ที่ฝ่าเท้า, oral, laryngeal และ follicular hyperkeratosis พบความผิดปกติของเล็บและเส้นผม แต่แตกต่างกันตรงที่ Pachyonychia congenita

Jadassohn-Lewandowsky มีลักษณะเล็บเฉพาะเรียกว่า “door wedge” distal hyperkeratosis เนื่องจาก upward angulation บริเวณ distal end ของเล็บ ซึ่งเป็นผลจาก subungual hyperkeratosis ในขณะที่ Focal palmoplantar keratoderma มีลักษณะเล็บได้หลายแบบ

Pachyonychia congenita typeII Jackson-Lawler เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง K6b/17[7,10] ซึ่งแสดงออกที่ palmoplantar epidermis, outer root sheath ของ hair และ nail อาการทางคลินิกพบลักษณะ focal plamoplantar keratoderma, ความผิดปกติของเล็บ, คิ้วดก และ wooly hair

Palmoplantar keratoderma Vörner เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง K9[11] ซึ่งพบเฉพาะที่ฝ่ามือฝ่าเท้า อาการทางคลินิกเป็น well–demarcated, symmetric thickening บริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า

2. ความผิดปกติของ Desmosomal proteins

Desmosone มีหน้าที่สำคัญเป็นที่ยึดเกาะ (anchoring) ของ intermediate filament กับ plasma membrane เพื่อเชื่อมต่อกับ keratinocyte ข้างเคียง desmosomal plaque เป็นตำแหน่งของการยึดเกาะดังกล่าวประกอบด้วยโปรตีนหลายชนิด ได้แก่ desmoplakins, plakoglobin, และ plakophilin สำหรับ transmembrane core domain ของ desmosomal plaque ประกอบด้วย desmogleins และ desmocollins โมเลกุลทั้ง 2 ตัวนี้อยู่ในกลุ่ม cadherin superfamily (Ca^{2+}-dependent cell adhesion molecule)

Striate palmoplantar keratoderma, Naxos disease และ skin fragility syndrome

มีสาเหตุจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง desmosomal proteins ได้แก่ desmoplakin , desmoglein 1, plakoglobin และ plakophilin[12,13,14] ทำให้เกิดความผิดปกติในการสร้างโปรตีนเหล่านี้ ทำให้เกิดความผิดปกติในแง่ cell-cell adhesion และรูปร่างของ epidermis

3. ความผิดปกติของ Gap junction (GJ) proteins: Connexins

Gap junction proteins มีหน้าที่ยึดเหนี่ยวเซลข้างเคียงและทำให้เซลที่ติดกันมีการสื่อสารซึ่งกันและกัน โดยยอมให้สารที่มีประจุและสารที่มีน้ำหนักโมเลกุล น้อยกว่า 1000 Da ผ่านเข้าออกได้

GJ channel ประกอบด้วย 2 hemichannel ที่สร้างจาก connexin ซึ่งมีโครงสร้างที่เรียงตัวเป็นรัศมี 6 แฉก ปัจจุบันสามารถจำแนก connexin ออกเป็น 16 ชนิดตามน้ำหนักโมเลกุล

การเกิด mutation ของ gene ที่ ควบคุมการสร้าง connexin 31, connexin 30 และ connexin 26 ทำให้การสร้าง gap function, epithelial homeostasis และ differentiation ผิดปกติ เกิดโรคดังต่อไปนี้

Erythrokeratoderma variabilis เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง connexin 31[15] ลักษณะทางคลินิกเป็น erythrokeratoderma ซึ่งมีขอบเขตชัดเจนลักษณะเหมือนแผนที่กระจายบริเวณ 2 ข้างของร่างกาย พบฝ่ามือฝ่าเท้าแดงและลอก บ่อยครั้งที่รอยโรคสามารถกระจายไปสู่ด้านหลังของมือและเท้า พบลักษณะเหงื่อออกมากผิดปกติ

Clouston syndrome เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง connexin 3[16] มีอาการทางคลินิกคือ ผมเปราะ หักง่าย สีจาง หยิก พบผมร่วงเป็นหย่อม บางรายอาจร่วงทั้งศีรษะ เล็บมีสีขาวขุ่นคล้ายนม เล็บหนาตัวขึ้น และผิดรูปร่าง (dystrophic nail) พบ progressive palmoplantar keratoderma, oral leukoplakia ขนตาร่วงซึ่งส่งผลให้เกิด conjunctivitis และ blepharitis

Vohwinkel's syndrome with deafness เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง connexin 26[17] พบลักษณะ honeycombed keratoderma ที่ฝ่ามือฝ่าเท้า linear หรือ starfish keratoses บริเวณหลังมือ หลังเท้า extensor surface ของข้อศอก ข้อเข่า และข้อนิ้ว พบลักษณะ flexion contracture และ constriction band ของเล็บจนเกิด autoamputation นอกจากนี้ยังพบลักษณะ nail dystrophy, alopecia และ onychogryphosis ส่วนอาการทางระบบประสาทพบ sensorineural hearing loss และ spastic paraplegia

keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง connexin 26[18] อาการทางคลินิกประกอบด้วย keratitis, Ichthyosiform erythroderma, well–marginated serpiginous outline และ sensorineural deafness อาจพบลักษณะอื่นเช่น follicular hyperkeratosis, oral leukokeratosis, recurrent infection, hepatitis, mental retardation, skeletal abnormalities และสัมพันธ์กับการเกิด squamous cell carcinoma

ทั้ง Vohwinkel's syndrome with deafness และ keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome มีความผิดปกติที่ connexin 26 โดยมีลักษณะทางคลินิกที่เหมือนกันและแตกต่างกันคือ ลักษณะทางผิวหนังของ keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome ไม่พบ contracture ไม่พบ pseudoainhum แต่พบ Ichthyosis ในขณะที่ Vohwinkel's syndrome with deafness ไม่พบ Ichthyosis สำหรับความผิดปกติ ทางระบบประสาทของ Vohwinkel's syndrome with deafness เป็นแบบ spastic paraplegia หรือ myopathy ในขณะที่ keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome เป็นแบบ mental retardation และพบ skeletal abnormalities ส่วน sensorineural involvement ใน keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome เป็นแบบรุนแรง และเป็นมาแต่กำเนิด ส่วน Vohwinkel's syndrome with deafness เป็นแบบไม่รุนแรง

4. ความผิดปกติของ Cornified Envelope Protein: Loricrin

cornified envelope protein (CE) มีโปรตีนหลายตัวที่สำคัญซึ่งเกี่ยวข้องกับdifferentiation ของ epidermis ในระยะสุดท้ายคือ loricrin ซึ่งอยู่บน surface ที่มีความหนา 15 nm

Ichthyotic variant of Vohwinkel's syndrome and progressive symmetric erythrokeratoderma เกิดจาก mutation ของ geneที่ควบคุมการสร้าง loricrin[19,20] ทำให้มีการแทนที่ terminal neutral basic amino acid ด้วย highly charge carboxy terminal domain มี arginine เป็นส่วนประกอบจำนวนมาก) ทำให้เกิด cornification ที่ผิดปกติ โดยเกิดการเปลี่ยนแปลงปฏิกริยาระหว่าง loricrin กับ Cornified Envelope protein ชนิดอื่นๆ

5. ความผิดปกติของ Enzymes and Their Inhibitors

โรค Genodermatoses หลายชนิดเกิดจากความผิดปกติของ enzymes และ inhibitors เช่น

Nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma เกิดจาก mutation ของ geneที่ควบคุมการสร้าง lipoxygenease 3 และ 12 (R)–lipoxygenase[21] ทำให้เกิดความผิดปกติใน กลไกการเกิด inflammation และ immediated hypersensitivity เนื่องจาก enzyme ดังกล่าวมีหน้าที่สลายสาร leukotriene ซึ่งมี arachidonic acid เป็นส่วนประกอบ

Lamellar ichthyosis เกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง transglutaminase 1[22] ซึ่งเป็น enzyme ที่สร้าง isopeptide bonds เพื่อเชื่อมต่อระหว่าง amino acid กับส่วน glutaminyl ของโปรตีนให้เกิดเป็น cornified envelope ความผิดปกติที่ gene นี้ทำให้เกิดความผิดปกติในการสร้าง epidermal barrier

Darier 's diseaseเกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง sarco-endoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase type 2 isoform (SERCA2) SERCA2[23] ซึ่งเป็น P-type cation pumps ชนิดหนึ่งทำหน้าที่ทำให้กระบวนการ ATP hydrolysis และส่ง cation ผ่าน membrane เกิดขึ้นพร้อมกัน SERCA2 มีหน้าที่ควบคุมปริมาณ ความเข้มข้นของ cytosolic Ca^{2+} ให้อยู่ในระดับต่ำ โดยการ active transport ส่ง Ca^{2+} จาก cytosol สู่ sarco/endoplasma reticular lumen จากการศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของโรค Darier ทำให้ทราบความสำคัญของ SERCA 2 pump ใน Ca^{2+} signal pathway ซึ่งควบคุม cell-cell adhesion และการ differentiation ของ epidermis

CHILD (congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects) syndrome เกิดจาก mutation ของยีนส์ที่ควบคุมการสร้าง 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase enzyme[24] เอ็นไซม์นี้มีหน้าที่ควบคุมการสังเคราะห์ cholesterol ในร่างกาย cholesterolนี้ มีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตของ embryo ซึ่งควบคุมโดย Hedgehog signal pathway เมื่อเกิดความผิดปกติของ 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase enzyme นี้จึงส่งผลทำให้ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น ester forms ของ cholesterol precursor และเกิดการขัดขวางการส่งสัญญาณผ่าน Hedgehog protein ซึ่งนำไปสู่การเกิด dyplasia ใน CHILD syndrome

Papillon-Lefèvre syndrome เกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง cathepsin C[25] ซึ่งเป็น lysosomal papain like cystein proteinase มีหน้าที่ช่วยย่อย dipeptide จากปลาย amino ของ โปรตีน, กระตุ้น granule serine proteinase ใน ไขกระดูก และ เร่งการสร้าง T lymphocyte granzymes A และ B จาก T-cell เพื่อทำลายเชื้อโรค ผู้ป่วยที่ขาด cathepsin C จึงมีภูมิต้านทานโรคลดลง ง่ายต่อการเกิดโรคปริทันต์(Periodontitis)

X-linked ichthyosis เกิดจาก partial deletion ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง steroid sulfatase[26] การขาด enzyme นี้ทำให้เกิดการสะสมของ cholesterol sulfate ส่งผลให้ cornification ผิดปกติ

Sjögren-Larsson syndrome เกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง fatty aldehyde dehydrogenase (FALDH)[27] FALDH เป็น

ส่วนประกอบของ fatty alcohol ซึ่งถูกสลายต่อโดย NAD oxidoreductase เป็น aldehyde และ fatty acid การขาด FALDH ทำให้เกิดการสะสมของ fatty alcohol และ wax esterใน intercellular membrane ไปทำลาย epidermal water barrier

Refsum disease เกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง phytanoyl-CoA2-hydroxylase (PAHX)[28] โดย PAHX เป็น peroxisomal enzyme ทำหน้าที่ ในขั้นตอนแรกของ phytamic acid alpha-oxidation การขาด PAHX ทำให้เกิดการคั่งของ phytanic acid ซึ่งจะไปแทนที่ essential fatty acid ในเนื้อเยื่อต่างๆ

Netherton 's syndrome เกิดจาก mutation ของ SPINK5 (serine proteinase inhibitor Kazal type-5) ซึ่งมีหน้าที่สร้าง LEKT1 โดย LEKT1 เป็น Kazal type serine protease inhibitor[29] พบได้ในต่อม thymus และ mucous membrane การขาด LEKT1 ทำให้เกิดความไม่สมดุลของ TH2 immune reponse และพบปริมาณ IgE เพิ่มสูงขึ้นอย่างมาก ทำให้ง่ายต่อการติดเชื้อและรบกวนการหลุดลอกของ cornified cell

6. กลุ่มอื่นๆ

X-linked recessive dyskeratosis congenita และ autosomal dominant dyskeratosis congenita พบว่าเกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง dyskerin และ telomerase RNA ตามลำดับ[30,31] แต่ยังอยู่ในขั้นตอนของการวิจัยบทบาทของ telomerase enzyme ที่ผิดปกติในโรคเหล่านี้

Palmoplantar keratoderma Mal de Meleda เกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง SLURP-1 (secreted Ly6/uPAR-related protein-1)[32] ซึ่งเป็น enzyme ในกลุ่ม leukocyte/urokinase [leukocyte antigen-6(Ly6)/urokinase-type plasminogen activator (uPAR)] แต่บทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัด

7. กลุ่ม Unknown

โรค **harlequin fetus** และ **palmoplantar keratoderma Howel-Evans** ยีนส์ที่เป็นสาเหตุของโรคพบอยู่บนchromosome 18q และ 17q25 ตามลำดับแต่หน้าที่ของmolecule ที่สร้างจาก gene เหล่านี้ยังไม่ทราบแน่ชัด[33,34]

References

1. Asadi AK, Ming H. Jih, Irwin M. Freedberg. Epidermal cell kinetics, epidermal differentiation, and keratinization. In: Irwin M. Freedgerg, Arthur Z. Eisen, Klaus Wolff et al. Fitzpatrick' s dermatology in general medicine. Philadelphia : McGraw-Hill. 2003: 89-98.
2. Kimonis V. A mutation in V1 end domain of keratin 1 causes non epidermolytic palmar-plantar keratoderma. J Invest Dermatol 1994; 103: 764.
3. Sprecher E. Evidence for novel function of keratin tail emerging from a mutation causing icthyosis hystrix. J Invest Dermatol 2001; 116: 511.
4. DiGiovanna JJ, Bale SJ. Epidermolytic hyperkeratosis: Applied molecular genetics. J Invest Dermatol 1994; 102: 390.
5. Rothnagel JA. Mutation in the rod domain of keratin 2e in patients with ichthyosis bullosa of Siemens. Nat Genet 1994; 7: 485.
6. Rothnagel JA. The role of keratin mutations in disorders of the skin. Curr Opin Dermatol 1996; 3: 127-136.
7. McLean WHI. Keratin16 and keratin17 mutation cause pachyonychia congenita. Nature Genet 1995;9:273.
8. Bowden PE. Mutation of a type ll keratin gene (K6a) in pachyonychia congenita. Nature Genet 1995;10:363.
9. Shamsher M. Novel mutations in keratin16 gene underlie focal non epidermolytic palmoplantar keratoderma (NEPPK) in two families. Hum Mol Genet 1995;4:1875.
10. Smith FJD. A mutation in human keratin K6b produces a phenocopy of the K17 disorder pachyonychia congenita type2. Hum Mol Genet 1998;7:1143.

11. Reis A. Keratin9 gene mutations in epidermolytic palmoplantar keratoderma (EPPK). Nature genet 1994;6:174.
12. Armstrong DK, MaKenna KE, Purkis PE, et al. Haploinsufficiency of desmoplakin causes a striate subtype of palmoplantar keratoderma. Hum Molec Genet 1999; 8:143-148.
13. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). Lancet 2000; 355:2119-2124.
14. McGrath JA, McMillan JR, Shemanko CS, et al. Mutations in the plakophilin 1 gene result in ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome. Nature Genet 1997; 17:240-244.
15. Richard G, Smith LE, Bailey RA, et al. Mutations in the human connexin gene GJB3 cause erythrokeratodermia variabilis. Nature Genet 1998; 20:366-369.
16. Lamartine J, Essenfelder GM,Kibar Z, et al. Mutations in GJB6 cause hidrotic ectodermal dysplasia. Nature Genet 2000; 26:142-144.
17. Maestrini E, Korge BP, Ocana-Sierra J, et al. A missense mutation in connexin26,D66H.causes mutilating keratoderma with sensorineural deafness (Vohwinkel's syndrome) in three unrelated families. Hum.Molec.Genet 1999; 8:1237-1243.
18. Richard G, Rouan F, Willoughby CE, et al. Missense mutations in GJB2 encoding connexin-26 cause the ectodermal dysplasia keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. Am.J Hum Genet 2002; 70:1341-1348.
19. Maestrini E, Monaco AP, McGrath JA, et al. A molecular defect in loricrin, the major component of the cornified cell envelope, underlies Vohwinkel's syndrome. Nature Genet 1996; 13:70-77.
20. Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Lam H et al. The molecular pathology of progressive symmetric erythokeratoderma: a frameshift mutation in the loricrin gene and perturbations in the cornified cell envelope. Am J Hum Genet 1997; 61:581-589.
21. Jobard F, Lefevre C, Karaduman A, et al. Lipoxygenase-3 (ALOXE3) and 12(R)-lipoxygenase (ALOX12B) are mutated in non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma(NCIE) linked to chromosome 17p13.1. Hum Molec Genet 2002; 11:107-113.
22. Huber M, Rettler I, Bernasconi AK, et al. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. Science 1995; 267:525-528.
23. Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca(2+) pump,cause Darier disease. Nature Genet 1999; 21:271-277.
24. Konig A, Happle R, Bornholdt D, et al. Mutations in the NSDHL gene, encoding a 3-betahydroxysteroid dehydrogenase, cause CHILD syndrome. Am J Med Genet 2000; 90:339-346.
25. Toomes C, James J, Wood AJ. Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. Nature Genet 1999; 23:421-424.
26. Bonifas JM, Morley BJ, Oakey RE, et al. Cloning of a cDNA for steroid sulfatase:frequent occurrence of gene deletions in patients with recessive X chromosome-linked ichthyosis. Proc Nat Acad Sci 1987; 84:9248-9251.
27. De Laurenzi V, Rogers GR,Hamrock DJ, et al. SjÖgren-Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene. Nature Genet 1996; 12:52-57.
28. Jansen GA, Ofman R, Ferdinandusse S et al. Refsum disease is caused by mutations in the phytanoyl-CoA hydroxylase gene. Nature Genet 1997; 17:190-193.
29. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in SPINK5,encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton's syndrome. Nature Genet 2000; 25:141-142.
30. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. Nature Genet 1998; 19:32-38.
31. Vulliamy T, Marrone A, Goldman f, et al. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita. Nature 2001; 413:432-435.
32. Fischer J, Bouadjar B, Heilig R, et al. Mutations in the gene encoding SLURP-1 in Mal de Meleda. Hum Molec Genet 2001; 10:875-880.
33. Stewart H, Smith PT, Gaunt L, et al. De novo deletion of chromosome 18q in a baby with harlequin ichthyosis. Nat Genet 2001; 19:176-178.
34. Risk JM, Evans KE, Jones J, et al. Characterization of a 500 kb region on 17q25 and the exclusion of candidate genes as the familial Tylosis Oesophageal Cancer (TOC) locus. Oncogene 2002; 21:6398-6402.