

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc410354>

Аутосомно-рецессивный врождённый ихтиоз: диагностика, моделирование и подходы к терапии

А.С. Пономарев, Д.С. Чулпанова, А.А. Шаймарданова, А.А. Ризванов, В.В. Соловьева

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Аутосомно-рецессивный врождённый ихтиоз (АРВИ) — гетерогенная группа заболеваний, вызванных мутациями по крайней мере в десяти генах. АРВИ характеризуется разной степенью гиперкератоза и наличием десквамирующихся с рождения пластинок эпидермиса на поверхности кожи. Несмотря на разнообразие мутаций и фенотипических проявлений АРВИ, от 32 до 68% случаев заболевания обусловлены мутацией в гене транслгутаминазы-1.

В настоящее время терапия АРВИ направлена на снижение симптомов заболевания. Для облегчения клинических симптомов применяют увлажняющие средства, кератолитики, ретиноиды и другие косметические средства, улучшающие состояние кожи пациентов. Для исправления эктропиона век при АРВИ обычно используют трансплантацию кожного лоскута.

Существует высокая необходимость развития терапии, направленной на первопричину АРВИ. Генная и клеточная терапия развиваются как перспективные методы лечения АРВИ, с помощью которых можно корректировать функциональную активность мутантных генов, в частности транслгутаминазы-1. В обзоре обсуждаются современные исследования подходов генной и клеточной терапии и их дальнейшие перспективы в лечении пациентов при различных формах ихтиоза.

Ключевые слова: аутосомно-рецессивный врождённый ихтиоз; ламеллярный ихтиоз; транслгутаминаза-1; генная терапия; клеточная терапия.

Для цитирования:

Пономарев А.С., Чулпанова Д.С., Шаймарданова А.А., Ризванов А.А., Соловьева В.В. Аутосомно-рецессивный врождённый ихтиоз: диагностика, моделирование и подходы к терапии // Гены и клетки. 2022. Т. 17, № 4. С. 75–90. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc410354>

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc410354>

Autosomal recessive congenital ichthyosis: diagnosis, modeling and approaches to therapy

Alexey S. Ponomarev, Daria S. Chulpanova, Alisa A. Shaimardanova, Albert A. Rizvanov, Valeria V. Solovyeva

Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI) is a heterogeneous group of diseases caused by mutations in at least ten genes. ARCI is characterized by varying degrees of hyperkeratosis and the presence of scales on the surface of the patients' skin since birth. Despite the variety of mutations and phenotypic manifestations of ARCI, from 32 to 68% of cases are due to a mutation in the transglutaminase-1 gene.

Currently, ARCI therapy is aimed at reducing the symptoms of the disease. To alleviate clinical symptoms, symptomatic therapy with moisturizers, keratolytics, retinoids and other cosmetic substances that improve the condition of the patients' skin is used.

There is a great need for the development of therapy aimed at the root cause of the development of the ARCI. Graft transplantation is usually used to correct eyelid defects in ARCI. Gene and cell therapy are developing as promising methods for the treatment of ARCI, with the help of which it is possible to correct the functional activity of mutant genes, in particular, transglutaminase-1. The review discusses current research on gene and cell therapy approaches and their future prospects in the treatment of patients with various forms of ichthyosis.

Keywords: autosomal recessive congenital ichthyosis; lamellar ichthyosis; transglutaminase-1; gene therapy; cell therapy.

To cite this article:

Ponomarev AS, Chulpanova DS, Shaimardanova AA, Rizvanov AA, Solovyeva VV. Autosomal recessive congenital ichthyosis: diagnosis, modeling and approaches to therapy. *Genes & cells*. 2022;17(4):75–90. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc410354>

Received: 08.11.2022

Accepted: 23.12.2022

Published: 30.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Ихтиозы представляют собой гетерогенную группу болезней, как наследственных, так и приобретённых, и характеризуются наличием сухой, огрубевшей кожи с заметным шелушением; при этом изменённая кожа покрывает большие по площади участки тела. Развитие гиперкератоза связывают со злокачественными новообразованиями, аутоиммунными, метаболическими, эндокринными и инфекционными заболеваниями [1]. Разнообразие фенотипических проявлений ихтиозов приводит к трудностям диагностики и путанице в терминологии в разных странах. В настоящем обзоре используется классификация, принятая на 1-й консенсусной конференции, посвящённой ихтиозам (Сорез, Франция), с добавлением информации о мутациях, связанных с развитием ихтиоза, которые описаны с 2010 года [2].

Термин «аутосомно-рецессивный врождённый ихтиоз» (АРВИ) описывает гетерогенную группу состояний — ихтиозов, которые вызваны мутациями, вновь возникшими в клетках зародышевой линии по крайней мере в десяти генах. Патологические варианты генов *ALOX12B*, *ALOXE3*, ихтина (*NIPAL4*), *PNPLA1* и *CYP4F22* ассоциированы с развитием небуллёзной врождённой ихтиозиформной эритродермии (НВИЭ; OMIM 242100, OMIM 606545, OMIM 612281, OMIM 615024, OMIM 604777) [3, 4].

Мутации, приводящие к синтезу укороченного продукта гена *ABCA12*, как правило, вызывают ихтиоз Арлекина (ИА, OMIM 242500), тогда как миссенс-мутации *ABCA12* связаны с ламеллярным ихтиозом (ЛИ; OMIM 601277) [5, 6]. Мутации в гене *NIPAL4* приводят к развитию АРВИ III типа [7]. Мутации в гене транслгутаминазы-1 (*transglutaminase 1*, *TGM1*) приводят к развитию ЛИ и более редкой формы АРВИ — «купального костюма» (OMIM 242300) [8]. Идентифицировано также несколько редких подтипов, таких как самоизлечивающийся коллодиевый ихтиоз (обусловлен мутациями в генах *ALOX12B*, *ALOXE3* и *TGM1*) [9].

Несмотря на разнообразие мутаций и фенотипических проявлений АРВИ, от 32 до 68% случаев (~70–90% из них — ЛИ) обусловлены мутацией в гене *TGM1* [10]. Описано более 115 мутаций в данном гене у пациентов разного расового и этнического происхождения. Самый высокий уровень заболеваемости ЛИ отмечается в Норвегии (1:91 000) и Галиции (север Испании) (1:122 000), что обусловлено эффектом основателя. Предположительно мутация в Галиции могла возникнуть около 1000 лет назад, а затем распространиться на эквадорскую провинцию Манаби, где широко распространён ЛИ [11].

Ген *TGM1* расположен в хромосоме 14q11.2 (GenBank NM_000359.3) и кодирует фермент транслгутаминазу-1 (TGase-1) с молекулярной массой ~90 кДа. TGase-1 является Ca^{2+} -зависимым ферментом, который синтезируется кератиноцитами эпидермиса кожи и клетками многослойного плоского эпителия верхних отделов

пищеварительного тракта и нижних отделов женских половых органов (эпителии эктодермального гистогенеза) [12]. TGase-1 катализирует сшивание белков-предшественников Nε-(γ-глутамил)-лизина, таких как лорикрин и инволюкрин. Эти связанные пептиды образуют ороговевшую клеточную оболочку (ОКО) — непроницаемую для воды структуру, важную для барьерной функции кожи. ОКО выполняет функцию каркаса для последующего прикрепления молекул липидов с образованием естественного рогового слоя кожи [13]. Изменение функции TGase-1 приводит к появлению дефектных межклеточных липидных слоев и нарушению барьерной функции рогового слоя [14] (рис. 1). Тяжёлая дисфункция TGase-1 может привести к классическому фенотипу ЛИ [15], частичная потеря активности TGase-1 — к развитию лёгкого ЛИ [16] или фенотипа НВИЭ [17].

После мутаций в гене *TGM1* наиболее частыми причинами АРВИ являются мутации в генах *ALOXE3* и *ALOX12B* (17–30%), *NIPAL4* (10–16%), *CYP4F22* (8–10%), *ABCA12* (5%). Количество случаев, в которых мутация неизвестна, варьирует от 15 до 22% [18]. Гены, мутации в которых связаны с развитием различных форм АРВИ, обобщены в табл. 1 ([19–26]).

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОГО ВРОЖДЁННОГО ИХТИОЗА

Ихтиоз Арлекина характеризуется наиболее тяжёлыми фенотипическими проявлениями в группе АРВИ. Новорождённые с ИА всегда имеют коллодиевую мембрану и выраженный эктропион и эклабиум. По всему телу у пациентов присутствуют крупные серые или желтоватые чешуйки, также наблюдается сильная эритема. Тяжёлые поражения кожи вызывают нарушение терморегуляции и повышают риск развития кожных суперинфекций. Другим осложнением, возникающим у пациентов как с ИА, так и с другими формами АРВИ, является ангидроз (неспособность к потоотделению) [18]. Развитие ангидроза, вероятно, связано с невидимой гиперкератотической обтурацией протоков потовых желёз [27]. Смертность новорождённых с ИА составляет около 50%, что является наиболее высоким показателем по сравнению с другими типами АРВИ [28].

Постановка генетического диагноза ИА обычно не представляет затруднений из-за его выраженных клинических симптомов. Пренатальное обнаружение мутаций гена *ABCA12* — важный диагностический критерий. До идентификации *ABCA12* как гена, вызывающего заболевание, пренатальную диагностику ИА проводили с помощью электронной микроскопии образцов биопсии кожи плода. Ультроструктура зернистого слоя эпидермиса пациента с ИА нарушена из-за накопления

Поперечное сечение эпидермиса

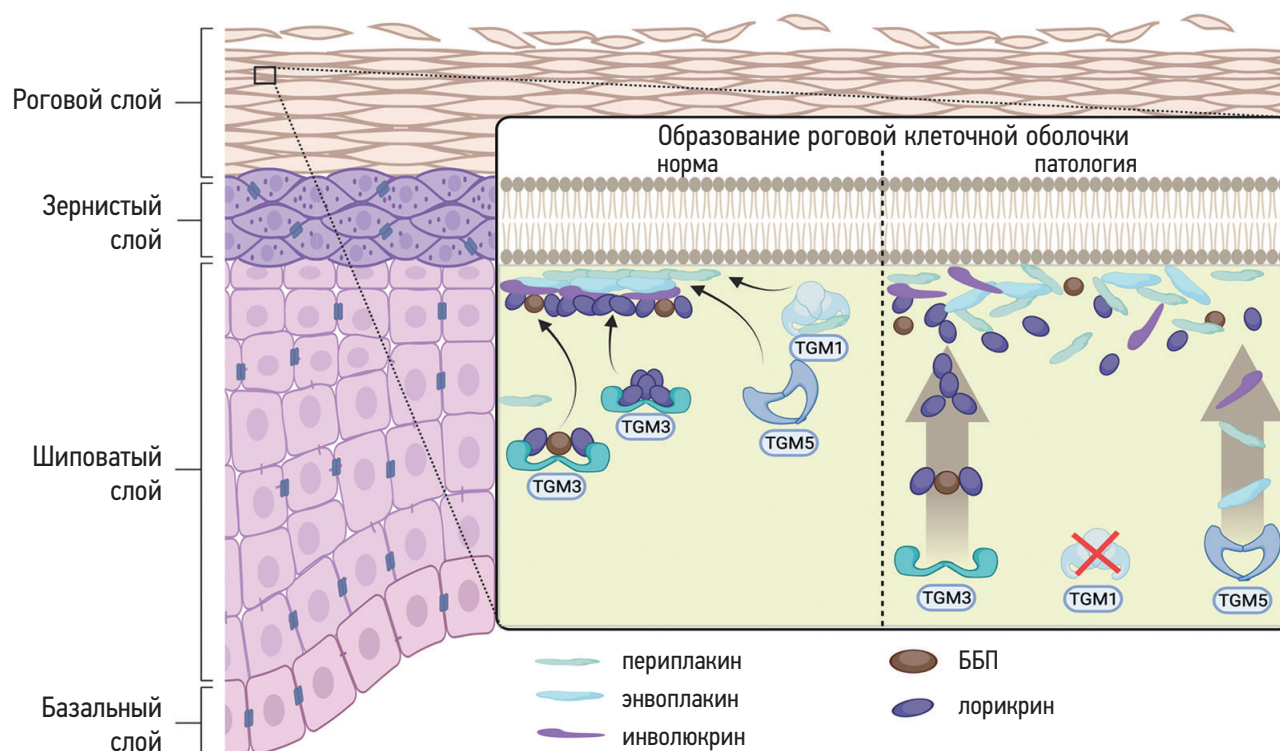


Рис. 1. Формирование ороговевшей клеточной оболочки в норме и при аутосомно-рецессивном врождённом ихтиозе: TGM1 — транслугтаминаза-1, TGM3 — транслугтаминаза-3; TGM5 — транслугтаминаза-5, ББП — белки, богатые пролином.

аномальных ламеллярных гранул [29]. Проведение трёхмерной эхографии у беременной может быть использовано для выявления тяжёлых АРВИ, в том числе ИА, диагностическим признаком при этом будет наличие в амниотической жидкости плотных плавающих частиц («признак снежинки»), что укажет на аномальное отторжение ороговевших кератиноцитов (дисадгезию) [30].

Новорождённые с мутацией в гене *TGM1* часто имеют эктропион и коллодиевую мембрану [30]. Впоследствии мембрана высыхает и отслаивается, а затем заменяется коричневыми пластинчатыми чешуйками. Локализация грубых чешуек может быть ограничена туловищем, ногами, предплечьями и лбом при лёгкой форме ЛИ или обнаруживаться по всему телу при тяжёлых его формах [31]. У детей с тяжёлым поражением могут возникать эктропион, эклабиум, рубцовая алопеция волосистой части головы и бровей, ладонный и подошвенный гиперкератоз. Ногти могут быть изогнуты, а уши часто сморщены и плотно прилегают к коже головы. Возможна лёгкая эритродермия [32].

Диагностика ЛИ также основывается на биопсии кожи плода и исследовании с помощью электронной микроскопии на более поздних сроках беременности. Ультроструктурный анализ клеток больных АРВИ показал, что ОКО отсутствует у пациентов с ЛИ, а в кератиноцитах снижен уровень активности TGase-1 [33].

Отсутствие или значительные дефекты ОКО наблюдаются также в эпидермальных чешуйках и ногтях пациентов с мутацией в гене *TGM1* [34]. Кроме того, в эпидермисе больных ЛИ были обнаружены холестериновые щели, липидные вакуоли в ороговевших клетках и аномальные ламеллярные гранулы [35]. В зависимости от типа мутации в кератиноцитах пациентов с АРВИ наблюдалось снижение ферментативной активности TGase-1 на 0,5–4% по сравнению с условно здоровыми людьми [13]. Гистологическое исследование кожи пациентов с ЛИ показало гиперкератоз, очаговый паракератоз, акантоз, псориазоподобную гиперплазию и наличие периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов [36].

Пациенты с НВИЭ часто рождаются с коллодием. После отпадения коллодиевой мембраны появляются эритродермия и шелушение. При этом чешуйки обычно мелкие, белые или светло-серые, они могут быть локализованными или распространёнными по всему телу [2]. Диагностика НВИЭ также основывается на анализе структуры клеток, который показывает лёгкий или умеренный гиперкератоз, нормальный или умеренно утолщённый зернистый клеточный слой, лёгкий акантоз и переменный паракератоз [37].

В связи с отсутствием устойчивой корреляции генотип–фенотип и с генетической гетерогенностью АРВИ для точной диагностики требуется идентификация гена,

Таблица 1. Гены и связанные с ними формы аутосомно-рецессивного врождённого ихтиоза

Ген	Форма аутосомно-рецессивного врождённого ихтиоза	OMIM, #	Источник
<i>ALOX12B</i>	НВИЭ, самоизлечивающийся коллодиевый ихтиоз	242100	[3, 4, 9]
<i>ALOXE3</i>	НВИЭ, самоизлечивающийся коллодиевый ихтиоз	606545	[9, 19]
<i>NIPAL4</i>	НВИЭ	612281	[7, 20]
<i>PNPLA1</i>	НВИЭ	615024	[21]
<i>CYP4F22</i>	НВИЭ	604777	[4]
<i>ABCA12</i> (мутация, приводящая к синтезу укороченного белкового продукта)	ИА	242500	[5]
<i>ABCA12</i> (миссенс-мутация)	ЛИ	601277	[6, 22]
<i>TGM1</i>	ЛИ, купальный ихтиоз, самоизлечивающийся коллодиевый ихтиоз	242300	[8, 9]
<i>CERS3</i>	Вариабельный фенотип АРВИ	615023	[23]
<i>SDR9C7</i>	Вариабельный фенотип АРВИ	617574	[24]
<i>SULT2B1</i>	Вариабельный фенотип АРВИ	617571	[25]
<i>LIPN</i>	Вариабельный фенотип АРВИ	613943	[26]

Примечание: НВИЭ — небуллёзная врождённая ихтиозиформная эритродермия, ИА — ихтиоз Арлекина, ЛИ — ламеллярный ихтиоз, АРВИ — аутосомно-рецессивный врождённый ихтиоз.

мутация в котором привела к развитию заболевания [18]. Развитие методов пренатальной диагностики в последнее время позволяет проводить ДНК-анализ большинства распространённых форм АРВИ с использованием биопсии ворсин хориона и амниоцентеза на ранних сроках беременности с меньшим риском как для матери, так и для ребёнка. Сегодня обычным в процессе диагностики является анализ ДНК на основании мультигенной панели, охватывающей известные гены, связанные с развитием ихтиоза [38]. Если нет возможности выявить уже известные мутации, то с помощью современных ДНК-технологий можно провести частичное секвенирование экзона [39]. Благодаря обширному скринингу мутаций, связанных с ихтиозом, вызывающие заболевание варианты генов могут быть обнаружены у 90% пациентов с АРВИ [27].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЁРЫ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОГО ВРОЖДЁННОГО ИХТИОЗА

Помимо явных морфологических признаков изменение барьерной функции кожи приводит к нарушению экспрессии генов цитокинов, количества иммунных клеток и липидного обмена в поражённых структурах. Перечисленные признаки можно использовать в качестве

биомаркёров для диагностики и мониторинга течения АРВИ. Например, у пациентов с АРВИ обнаружены повышенная инфильтрация CD3⁺ Т-клетками и дендритными клетками зон воспаления, а также повышенная экспрессия генов, кодирующих общие воспалительные маркёры, такие как интерлейкины (IL) IL-2 и IL-15, а также цитокины врождённого иммунитета IL-1β и IL-8 [40].

Известно, что активация генов сигнального пути Т-хелперов 17-го типа (Th17), а именно *IL-17F* и *IL-36B/G*, а также генов или маркёров, связанных с IL-17, синергически индуцируется IL-17 и фактором некроза опухоли α — TNF-α (а именно IL-17A/C, IL-19, C-X-C мотив хемокиновый лиганд 1 (C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1), ингибитор пептидазы 3 (peptidase inhibitor 3, PI3), хемокиновый (C-C мотив) лиганд 20 (chemokine (C-C motif) ligand 20, CCL20)) в клетках пациентов с различными типами АРВИ, а также коррелирует с тяжестью заболевания [41]. Кроме того, определены характерные изменения в генах, продукты которых участвуют в метаболизме липидов (элонгаза 3 и галанин), что коррелировало со снижением внеклеточных липидов и уплотнением корнеоцитов в работе [41]. У пациентов с мутацией гена *NIPAL4* обнаружено, что в роговом слое кожи количество керамидов с длиной углеродной цепи C32–52 было увеличено, тогда как количество большинства ацилцерамидов с C66:2–C72:2 — снижено [42].

МОДЕЛИРОВАНИЕ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОГО ВРОЖДЁННОГО ИХТИОЗА *IN VIVO*

Для повышения эффективности симптоматической терапии и создания принципиально новых подходов к лечению врождённого ихтиоза необходима качественная, стабильная доклиническая модель, способная воспроизвести клинические проявления данного заболевания у человека.

Для определения специфических механизмов, ведущих к развитию ЛИ, была создана модель эпидермальных кератиноцитов крысы путём подавления экспрессии гена *TGM1*. У животных воспроизводили участки кожи, похожие на эпидермис человека. Нокдаун гена *TGM1* с помощью малых интерферирующих РНК (миРНК) приводил к изменению секреции компонентов рогового слоя, включая кератин 1 (keratin 1, KRT1), KRT10, инволюкрин (involucrin, IVL), а также к гиперкератозу и увеличению синтеза нейтральных липидов в органотипической культуре. Анализ таких кератиноцитов выявил активацию экспрессии гена *IL-1α* и увеличение секреции *IL-1α* у пациентов с АРВИ, включая ЛИ. Интересно, что обработка кератиноцитов антагонистом рецептора *IL-1α* предотвращала гиперкератоз, не влияя на уровень синтеза неполярных липидов, и это может позволить создать новые методы лечения ЛИ [43].

Получена трансгенная линия мышей *Tgm1*^{−/−}, которые имеют особенности кожи, сходные с тяжёлыми формами ихтиоза у людей. Мыши погибают в первые часы жизни из-за нарушения барьерной функции кожи [44]. Исследования на мышах *Tgm1*^{−/−} показали отсутствие липидной оболочки кератиноцитов, выраженный гиперкератоз и гиперплазию эпидермиса. Кроме того, обнаружено, что *TGase-1* играет важную роль в формировании функционального кожного барьера. Однако исследования на таких животных необходимо проводить в неонатальном периоде [45]. Мышей *Tgm1*^{−/−} следует использовать для поиска важных маркёров заболевания в качестве перспективной модели для создания новых терапевтических стратегий.

Альтернативной моделью может быть трансплантация кожи пациентов с ихтиозом лабораторным животным. С помощью тканевой инженерии и хирургических технологий получены модели со стабильным приживлением кожи человека у иммунодефицитных мышей [46]. К. Aufenvenne с соавт. [47] получили гуманизированных мышей для изучения молекулярных механизмов ЛИ с дефицитом *TGase-1*. Кожные трансплантаты пациентов с ЛИ приживлялись у иммунодефицитных мышей в период от 6 нед до 4 мес с сохранением всех общих морфологических признаков заболевания [48].

Исследовали прямой перенос плазмиды с геном *TGM1* и трансплантацию модифицированных *TGM1*

кератиноцитов в интактный эпидермис пациента с ЛИ. К.А. Choate с соавт. [49] использовали кератиноциты от пациентов с дефицитом *TGase-1* вместе с нормальными кератиноцитами для создания модели эпидермиса человека с ЛИ у иммунодефицитных мышей. Успешное восстановление экспрессии *TGM1* может быть достигнуто обоими методами [49]. Однако трансплантация генетически модифицированных кератиноцитов превосходила прямую инъекцию экспрессионной плазмиды в отношении нормализации цитофизиологических параметров, включающих экспрессию транслугтаминазы-1, β-галактозидазы, инволюкрина и параметра трансэпидермальной потери воды [49].

Механизмы, участвующие в развитии кожных заболеваний человека и родственных заболеваний у мышей, очень схожи [50]. Кроме того, фенотип клеток кожи человека, индуцированный нокдауном гена *TGM1 in vitro*, очень похож на фенотип, описанный у мышей с нокдауном того же гена [51]. Считается, что модели кожных трансплантатов пациентов с ЛИ представляются более подходящими для изучения эффективности разрабатываемых препаратов для лечения ЛИ и АРВИ.

ЛЕЧЕНИЕ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОГО ВРОЖДЁННОГО ИХТИОЗА

Симптоматическая терапия

В настоящее время терапия АРВИ направлена на снижение симптомов, улучшение качества жизни пациента без устранения основной причины заболевания, поэтому она не даёт длительного эффекта. Лечение включает применение увлажняющих средств, кератолитиков, ретиноидов, аналогов витамина D, кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина [52].

Ретиноиды позволяют улучшить состояние кожи пациентов благодаря своей способности снижать адгезию ороговевших клеток, а следовательно, усиливать их отшелушивание, тормозить пролиферацию эпителия, способствовать нормализации терминальной дифференцировки клеток кожи. Кроме того, ретиноиды взаимодействуют с белками различных сигнальных путей, например с белком-активатором-1 [53]. Этот белок регулирует экспрессию генов, индуцирующих дифференцировку кератиноцитов, таких как *TGM1*, лорикрин, *KRT1* и *IVL* [54–56].

Воспаление кожи является важной частью патоморфогенеза АРВИ. Заболевания со схожим патогенезом могут быть показательны в отношении поиска новых мишеней для противовоспалительной терапии. При сравнении биопсийного материала кожи от пациентов с АРВИ и с псориазом выявлено значительное сходство в экспрессии генов, связанных с *IL-17*, и маркёров,

индуцированных IL-17 и TNF- α (IL-17A/C, IL-19, CXCL1, IL-23, IL-17 и TNF- α , а также лимфоциты Th17 [57]. Модуляция воспаления может быть достигнута путём подавления этих цитокинов. Эффективность анти-IL-17-терапии была показана при псориазической эритродермии [58]. Таким образом, поиск новых терапевтических мишеней будет способствовать развитию таргетных, нацеленных на определённые воспалительные цитокины, препаратов для лечения ихтиоза. Например, показано, что у детей с эритродермическим ихтиозом, связанным с дефицитом ABCA12, после 6 мес лечения секукинумабом (моноклональное антитело, селективно связывающееся и нейтрализующее IL-17) произошло снижение индекса степени тяжести ихтиоза на 48%. Анализ цитокинового профиля при этом выявил снижение уровня провоспалительных цитокинов, синтезируемых кератиноцитами, и количества Th17 [59]. Безопасность секукинумаба у пациентов с ихтиозом была показана в ходе клинического исследования (NCT03041038).

Глицерин, мочевины и пропиленгликоль являются наиболее часто используемыми увлажняющими ингредиентами и обычно применяются в косметологии для симптоматического лечения ихтиоза [60, 61]. N-ацетилцистеин вместе с мочевиной показал хорошие результаты при лечении детей с ламеллярным ихтиозом [62]. Местные противовоспалительные препараты (стероиды, ингибиторы кальциневрина) часто неэффективны и вызывают привыкание [63, 64].

Лечение с использованием кожного трансплантата

Наиболее значимой аномалией век при врождённом ихтиозе является рубцовый эктропион. Прогрессирующее рубцевание и аномальное ороговение кожи век приводят к прогрессирующему вывороту обоих век, лагофтальму и обнажению роговицы. Из различных форм ихтиоза только ЛИ или АРВИ связаны с развитием эктропиона и последующей патологией органов зрительной системы. Пример успешного применения аутологичной трансплантации описан D. Uthoff с соавт. [65] при лечении рубцового эктропиона. Хирургическую коррекцию эктропиона проводили трансплантатами, взятыми с кисти, века, заушной области кожи и паха. После трансплантации клинические проявления ихтиоза на глазах были успешно устранены [65]. В работах [66–69] описан целый ряд модифицированных методик кожной пластики при этом заболевании.

Заместительная ферментная терапия

Заместительная ферментная терапия может быть эффективным методом лечения различных видов АРВИ, так как патологическое проявление заболеваний обусловлено частичным или полным отсутствием белка,

необходимого для нормального ороговения эпидермиса по примеру лечения болезней накопления [70–74].

Локальная заместительная ферментная терапия ЛИ способна восстанавливать активность TGase-1 и корректировать структуру дефицитных по TGase-1 кожных трансплантатов на лабораторных животных [75]. K. Aufenvenne с соавт. [75] показали эффективность доставки рекомбинантного белка с использованием липосом для восстановления активности TGase-1 и регенерации кожи у животных с моделью ЛИ. Липосомы, нагруженные TGase-1, эффективно восстанавливали активность TGase-1 в верхних стратифицированных слоях эпидермиса, повышали целостность эпидермиса и улучшали его барьерную функцию. В то же время нормализовался характер распределения ряда маркеров эпидермальной дифференцировки, таких как лорикрин, филагрин, инволюкрин и ингибитор активатора плазминогена 2 [75]. Разработаны частные модификации заместительной ферментной терапии [76, 77].

Генная терапия

Генная терапия — перспективный метод лечения АРВИ, поскольку для кожных дефектов доступны различные типы доставки генного препарата в целевые клетки.

Генная терапия аутосомно-рецессивного врождённого ихтиоза с помощью доставки целевого гена вирусными векторами. Ретровирусы могут эффективно инфицировать базальные кератиноциты и обеспечивать стабильную экспрессию терапевтических генов в коже в течение нескольких циклов клеточного обновления [78, 79]. Показано, что после трансдукции ретровирусами, кодирующими ген TGM1, экспрессия и активность TGase-1 восстанавливались в мутантных кератиноцитах пациента с ЛИ *in vitro* [80].

В качестве безопасного и эффективного метода генной терапии ихтиоза, вызванного мутацией гена TGM1, предложен вектор на основе вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1). Вектор ВПГ-1 обладает тропностью к клеткам эпителия и может проникать в кератиноциты кожи более эффективно, чем другие вирусные векторы [81]. Кроме того, ВПГ-1 отличается низкой мутагенностью, так как его генетическая информация не интегрируется в ДНК клетки-хозяина [82]. Доклинические исследования показали, что вектор эффективно инфицирует TGM1-дефицитные клетки кожи человека и восстанавливает активность фермента TGase-1 *in vitro*, а также значительно повышает экспрессию TGase-1 при местном введении иммунокомпетентным мышам BALB/c [83]. При еженедельном введении в эпидермис животных вектор не распространялся в другие ткани и органы из места инъекции. В августе 2019 года было зарегистрировано клиническое исследование фазы I/II для оценки безопасности местного применения исследованного генетического вектора. На сегодняшний день это единственное зарегистрированное клиническое

исследование эффективности прямой генной терапии для лечения ихтиоза (NCT04047732).

Генная терапия аутосомно-рецессивного врождённого ихтиоза с помощью невирусных методов.

Невирусные методы переноса генов имеют ряд преимуществ, включая низкую токсичность, низкую иммуногенность, безопасность и экономическую эффективность по сравнению с вирусными векторами. К недостаткам этих подходов относятся короткая продолжительность экспрессии генов и низкая эффективность трансфекции [84]. Получена невирусная система доставки гена *TGM1* в кератиноциты пациентов с ЛИ, которая была названа системой трансфекции, опосредованной рецептором аденовируса (adenovirus enhanced transfection, AVET). Эффективность трансфекции кератиноцитов *in vitro* с использованием AVET составила примерно 28%, что намного лучше, чем результаты трансфекции, опосредованной другими поликатионными трансфекционными реагентами (например, SuperFect и PrimeFector). В органотипических культурах (3D-культурах) трансфекция AVET не показала ожидаемой эффективности, что могло быть связано с наличием рогового слоя или отсутствием рецептора для проникновения аденовируса [85].

Невирусный метод также использовали для доставки гена *ABCA12* в кератиноциты пациентов с ИА. Мутации в гене *ABCA12* обуславливают нарушение транспорта липидов, что приводит к потере кожного липидного барьера и развитию ИА или ЛИ. После генетической модификации плазмидным вектором, содержащим ген *ABCA12* дикого типа, кератиноциты пациента с ИА начали экспрессировать нормальный белок ABCA12, что привело к восстановлению секреции липидов из ламеллярных гранул и улучшению фенотипа клеток [5].

Генная терапия других видов ихтиоза. Аденоассоциированные вирусы (AAB) — наиболее часто используемые векторы для генной терапии. Они обеспечивают стабильную экспрессию без встраивания трансгена в геном клетки, обладают низкой иммуногенностью и способны трансдуцировать как делящиеся, так и неделящиеся клетки, в том числе кератиноциты [86, 87]. AAB2 использовали для доставки гена *ALDH3A2* в кератиноциты пациентов с синдромом Шегрена–Ларссона. Этот тип ихтиоза характеризуется мутациями в гене *ALDH3A2*, кодирующем длинноцепочечную альдегиддегидрогеназу [88]. Использование рекомбинантного AAB2, кодирующего ген *ALDH3A2*, приводило к восстановлению функции фермента в мутантных клетках. В генетически модифицированных клетках устойчивость к альдегидам, токсичным для мутантных клеток, повышалась почти до уровня нормальных клеток [88, 89].

Вектор на основе ретровируса использован для разработки лечения X-сцепленного ихтиоза, который характеризуется потерей функции стероидной арилсульфатазы С из-за мутаций в гене *STS*. Показано, что после трансплантации трансдуцированных кератиноцитов

иммунодефицитным мышам полученный эпидермис гистологически эквивалентен эпидермису контрольных животных, которым пересаживали кератиноциты здорового человека. Кроме того, барьерная функция трансплантированных мутантных кератиноцитов была близка к контролю [79].

Проведено клиническое исследование (NCT01545323) [90], посвящённое трансплантации кожного графта, генетически модифицированного лентивирусным вектором, кодирующим функциональную копию гена *SPINK5*. Данный ген необходим для образования белка LEKTI в стволовых клетках эпидермиса при синдроме Нетертона. Показано, что нормальная форма и размер верхнего слоя кожи восстанавливались после генетической модификации дефектных кератиноцитов *in vitro*. Интересно, что небольшого количества клеток, несущих ген *SPINK5* дикого типа, было достаточно для коррекции большой площади трансплантата. Результаты клинического испытания фазы I показали практическую применимость и безопасность генетически модифицированных эпителиальных пластов, которые были трансплантированы пациентам. Описано успешное приживание трансплантата, полностью сросшегося с окружающей кожей пациента [91].

Для лечения X-сцепленного ихтиоза был разработан вектор на основе вируса Эпштейна–Барр (ВПГ-4), кодирующий ген *STS*. Показано, что после генетической модификации этим вектором активность *STS* в базальных клетках кожи пациента с X-сцепленным ихтиозом повышалась примерно в 100 раз по сравнению с нормальными кератиноцитами [92].

Использование запрограммированных нуклеаз и малых миРНК можно рассматривать как невирусный метод генной терапии. Известно, что нокаут гена — наиболее эффективная технология редактирования генов при доминантно-негативных мутациях. Например, эффекторные нуклеазы, подобные активаторам транскрипции (transcription activator-like effector nucleases, TALEN), могут нацеливаться на последовательность ДНК и расщепляют её, что часто приводит к сдвигу рамки считывания и активирует нонсенс-опосредованный путь мРНК [93].

Систему TALEN оценили на *in vitro* модели кератиноцитов пациента с эпидермолитическим ихтиозом, вызванным мутациями в генах *KRT1* или *KRT10*, и на иммунодефицитных мышах с ксенотрансплантатом кожного графта *in vivo*. TALEN специфически воздействует на область *KRT10* и приводит к полной деградации мРНК, кодируемых мутантным геном *KRT10*, восстанавливает стабильность промежуточных филаментов и изменяет клеточный и гистологический фенотипы [93].

Аллель-специфические миРНК также могут быть использованы для коррекции доминантно-негативных мутаций, что изучено, например, при синдроме Сентера. Это тяжёлое неизлечимое заболевание, характеризующееся

поражением глаз и кожи, а также потерей слуха, с серьёзными осложнениями, такими как инфекции и рак кожи. Заболевание часто вызывается доминантно-негативными мутациями в гене *GJB2*, кодирующем белок щелевого контакта коннексин 26. Использование миРНК на кератиноцитах пациента приводило к сильному ингибированию мутантного аллеля гена *GJB2* без изменения экспрессии аллеля дикого типа *in vitro*, что также было подтверждено на иммунодефицитных мышках с ксено-трансплантатом кожного графта *in vivo* [94].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ихтиоза реализуется через симптоматическую терапию, следовательно, для поддержания кожного покрова больного в нормальном состоянии необходимо постоянное использование кератолитических и увлажняющих средств. Как традиционные, так и современные методы терапии ихтиозов мало изучены. По всей вероятности, это связано с тем, что большинство видов ихтиоза не представляют опасности для жизни больного. Несмотря на это, необходим поиск более долгосрочных и эффективных подходов к лечению АРВИ с акцентом

на причину заболевания, а не только его проявления. Генная терапия и клеточная терапия — перспективные направления, но требуется большее внимание научного сообщества к этой проблеме для преодоления барьера *in vitro* исследований, ограничивающего большинство разработок в данной области.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Работа выполнена за счёт средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («ПРИОРИТЕТ-2030»).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Благодарности. Изображение было создано с помощью BioRender.com.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chulpanova D.S., Shaimardanova A.A., Ponomarev A.S., et al. Current strategies for the gene therapy of autosomal recessive congenital ichthyosis and other types of inherited ichthyosis // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, N 5. P. 2506. doi: 10.3390/ijms23052506
- Oji V., Tadini G., Akiyama M., et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009 // *J Am Acad Dermatol*. 2010. Vol. 63, N 4. P. 607–641. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.020
- Jobard F., Lefèvre C., Karaduman A., et al. Lipoxxygenase-3 (ALOXE3) and 12(R)-lipoxxygenase (ALOX12B) are mutated in non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1 // *Hum Mol Genet*. 2002. Vol. 11, N 1. P. 107–113. doi: 10.1093/hmg/11.1.107
- Lefèvre C., Bouadjar B., Ferrand V., et al. Mutations in a new cytochrome P450 gene in lamellar ichthyosis type 3 // *Hum Mol Genet*. 2006. Vol. 15, N 5. P. 767–776. doi: 10.1093/hmg/ddi491
- Akiyama M., Sugiyama-Nakagiri Y., Sakai K., et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer // *J Clin Invest*. 2005. Vol. 115, N 7. P. 1777–1784. doi: 10.1172/JCI24834
- Kelsell P.D., Norgett E.E., Unsworth H., et al. Mutations in ABCA12 underlie the severe congenital skin disease harlequin ichthyosis // *Am J Hum Genet*. 2005. Vol. 76, N 5. P. 794–803. doi: 10.1086/429844
- Dahlqvist J., Klar J., Hausser I., et al. Congenital ichthyosis: mutations in ichthyin are associated with specific structural abnormalities in the granular layer of epidermis // *J Med Genet*. 2007. Vol. 44, N 10. P. 615–620. doi: 10.1136/jmg.2007.050542
- Oji V., Hautier J.M., Ahvazi B., et al. Bathing suit ichthyosis is caused by transglutaminase-1 deficiency: evidence for a temperature-sensitive phenotype // *Hum Mol Genet*. 2006. Vol. 15, N 21. P. 3083–3097. doi: 10.1093/hmg/ddl249
- Vahlquist A., Bygum A., Gånemo A., et al. Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: ALOX12B, ALOXE3, and TGM1 mutations in Scandinavian patients // *J Invest Dermatol*. 2010. Vol. 130, N 2. P. 438–443. doi: 10.1038/jid.2009.346
- Pigg M.H., Bygum A., Gånemo A., et al. Spectrum of autosomal recessive congenital ichthyosis in Scandinavia: clinical characteristics and novel and recurrent mutations in 132 patients // *Acta Derm Venereol*. 2016. Vol. 96, N 7. P. 932–937. doi: 10.2340/00015555-2418
- Esperón-Moldes U.S., Pardo-Seco J., Montalván-Suárez M., et al. Biogeographical origin and timing of the founder ichthyosis TGM1 c.1187G>A mutation in an isolated Ecuadorian population // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 7175. doi: 10.1038/s41598-019-43133-6
- Eckert R.L., Kaartinen M.T., Nurminskaya M., et al. Transglutaminase regulation of cell function // *Physiol Rev*. 2014. Vol. 94, N 2. P. 383–417. doi: 10.1152/physrev.00019.2013
- Herman M.L., Farasat S., Steinbach P.J., et al. Transglutaminase-1 gene mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis: summary of mutations (including 23 novel) and modeling of TGase-1 // *Hum Mutat*. 2009. Vol. 30, N 4. P. 537–547. doi: 10.1002/humu.20952
- Akiyama M. Updated molecular genetics and pathogenesis of ichthyoses // *Nagoya J Med Sci*. 2011. Vol. 73, N 3–4. P. 79–90.
- Akiyama M., Takizawa Y., Suzuki Y., Shimizu H. A novel homozygous mutation 371delA in TGM1 leads to a classic lamellar ichthyosis phenotype // *Br J Dermatol*. 2003. Vol. 148, N 1. P. 149–153. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05041.x
- Akiyama M., Takizawa Y., Suzuki Y., et al. Compound heterozygous TGM1 mutations including a novel missense mutation L204Q

- in a mild form of lamellar ichthyosis // *J Invest Dermatol*. 2001. Vol. 116, N 6. P. 992–995. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01367.x
17. Akiyama M., Takizawa Y., Kokaji T., Shimizu H. Novel mutations of TGM1 in a child with congenital ichthyosiform erythroderma // *Br J Dermatol*. 2001. Vol. 144, N 2. P. 401–407. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04037.x
18. Simpson J.K., Martinez-Queipo M., Onoufriadis A., et al. Genotype-phenotype correlation in a large english cohort of patients with autosomal recessive ichthyosis // *Br J Dermatol*. 2020. Vol. 182, N 3. P. 729–737. doi: 10.1111/bjd.18211
19. Wang T., Xu C., Zhou X., et al. Homozygous ALOXE3 nonsense variant identified in a patient with non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma complicated by superimposed bullous Majocchi's granuloma: the consequences of skin barrier dysfunction // *Int J Mol Sci*. 2015. Vol. 16, N 9. P. 21791–21801. doi: 10.3390/ijms160921791
20. Akbar A., Bint-e-Farrakh M., Crosby A.H., et al. Variants in NIPAL4 and ALOXE3 cause autosomal recessive congenital ichthyosis in Pakistani families // *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020. Vol. 60, N 5. P. 149–150. doi: 10.1111/cga.12366
21. Zimmer A.D., Kim G.J., Hotz A., et al. Sixteen novel mutations in PNPLA1 in patients with autosomal recessive congenital ichthyosis reveal the importance of an extended patatin domain in PNPLA1 that is essential for proper human skin barrier function // *Br J Dermatol*. 2017. Vol. 177, N 2. P. 445–455. doi: 10.1111/bjd.15308
22. Lefèvre C., Audebert S., Jobard F., et al. Mutations in the transporter ABCA12 are associated with lamellar ichthyosis type 2 // *Hum Mol Genet*. 2003. Vol. 12, N 18. P. 2369–2378. doi: 10.1093/hmg/ddg235
23. Radner F.P.W., Marrakchi S., Kirchmeier P., et al. Mutations in CERS3 cause autosomal recessive congenital ichthyosis in humans // *PLoS Genet*. 2013. Vol. 9, N 6. P. e1003536. doi: 10.1371/journal.pgen.1003536
24. Shigehara Y., Okuda S., Nemer G., et al. Mutations in SDR9C7 gene encoding an enzyme for vitamin A metabolism underlie autosomal recessive congenital ichthyosis // *Hum Mol Genet*. 2016. Vol. 25, N 20. P. 4484–4493. doi: 10.1093/hmg/ddw277
25. Heinz L., Kim G.-J., Marrakchi S., et al. Mutations in SULT2B1 cause autosomal-recessive congenital ichthyosis in humans // *Am J Hum Genet*. 2017. Vol. 100, N 6. P. 926–939. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.05.007
26. Israeli S., Khamaysi Z., Fuchs-Telem D., et al. A mutation in LIPN, encoding epidermal lipase N, causes a late-onset form of autosomal-recessive congenital ichthyosis // *Am J Hum Genet*. 2011. Vol. 88, N 4. P. 482–487. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.02.011
27. Vahlquist A., Fischer J., Törmä H. Inherited nonsyndromic ichthyoses: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment // *Am J Clin Dermatol*. 2018. Vol. 19, N 1. P. 51–66. doi: 10.1007/s40257-017-0313-x
28. Cottle D.L., Ursino G.M.A., Ip S.C.I., et al. Fetal inhibition of inflammation improves disease phenotypes in harlequin ichthyosis // *Hum Mol Genet*. 2015. Vol. 24, N 2. P. 436–449. doi: 10.1093/hmg/ddu459
29. Akiyama M., Sakai K., Sato T., et al. Compound heterozygous ABCA12 mutations including a novel nonsense mutation underlie harlequin ichthyosis // *Dermatology*. 2007. Vol. 215, N 2. P. 155–159. doi: 10.1159/000104269
30. Zhou X.-J., Lin Y.-J., Chen X.-W., et al. Prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis by ultrasonography: a case report // *Ann Transl Med*. 2021. Vol. 9, N 2. P. 183. doi: 10.21037/atm-20-8223
31. Laiho E., Niemi K.-M., Ignatius J., et al. Clinical and morphological correlations for transglutaminase 1 gene mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis // *Eur J Hum Genet*. 1999. Vol. 7, N 6. P. 625–632. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200353
32. Richard G. Autosomal recessive congenital ichthyosis. *GeneReviews™* [Internet]. 1993.
33. Hohl D., Aeschlimann D., Huber M. In vitro and rapid in situ transglutaminase assays for congenital ichthyoses — a comparative study // *J Invest Dermatol*. 1998. Vol. 110, N 3. P. 268–271. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00132.x
34. Huber M., Rettler I., Bernasconi K., et al. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis // *Science*. 1995. Vol. 267, N 5197. P. 525–528. doi: 10.1126/science.7824952
35. Akiyama M., Sawamura D., Shimizu H. The clinical spectrum of nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma and lamellar ichthyosis // *Clin Exp Dermatol*. 2003. Vol. 28, N 3. P. 235–240. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01295.x
36. Yang C.S., Pomerantz H., Mannava K.A., et al. Comparing histopathology from patients with X-linked recessive ichthyosis and autosomal recessive congenital ichthyosis with transglutaminase 1 mutation: a report from the National Registry for Ichthyosis and Related Skin Disorders // *J Am Acad Dermatol*. 2016. Vol. 74, N 5. P. 1008–1010.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.027
37. Akiyama M. Severe congenital ichthyosis of the neonate // *Int J Dermatol*. 1998. Vol. 37, N 10. P. 722–728. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00488.x
38. Cheng R., Liang J., Li Y., et al. Next-generation sequencing through multi-gene panel testing for diagnosis of hereditary ichthyosis in Chinese // *Clin Genet*. 2020. Vol. 97, N 5. P. 770–778. doi: 10.1111/cge.13704
39. Fioretti T., Auricchio L., Piccirillo A., et al. Multi-gene next-generation sequencing for molecular diagnosis of autosomal recessive congenital ichthyosis: a genotype-phenotype study of four Italian patients // *Diagnostics (Basel)*. 2020. Vol. 10, N 12. P. 995. doi: 10.3390/diagnostics10120995
40. Paller A.S., Renert-Yuval Y., Suprun M., et al. An IL-17-dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 1. P. 152–165. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.019
41. Malik K., He H., Huynh T.N., et al. Ichthyosis molecular fingerprinting shows profound TH17 skewing and a unique barrier genomic signature // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 2. P. 604–618. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.021
42. Murase Y., Takeichi T., Kawamoto A., et al. Reduced stratum corneum acylceramides in autosomal recessive congenital ichthyosis with a NIPAL4 mutation // *J Dermatol Sci*. 2020. Vol. 97, N 1. P. 50–56. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.12.001
43. O'Shaughnessy R.F.L., Choudhary I., Harper J.I. Interleukin-1 alpha blockade prevents hyperkeratosis in an in vitro model of lamellar ichthyosis // *Hum Mol Genet*. 2010. Vol. 19, N 13. P. 2594–2605. doi: 10.1093/hmg/dds511
44. Matsuki M., Yamashita F., Ishida-Yamamoto A., et al. Defective stratum corneum and early neonatal death in mice lacking the gene for transglutaminase 1 (keratinocyte transglutaminase) //

- Proc Natl Acad Sci U S A. 1998. Vol. 95, N 3. P. 1044–1049. doi: 10.1073/pnas.95.3.1044
45. Candi E., Schmidt R., Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005. Vol. 6, N 4. P. 328–340. doi: 10.1038/nrm1619
46. García M., Larcher F., Hickerson R.P., et al. Development of skin-humanized mouse models of pachyonychia congenita // *J Invest Dermatol.* 2011. Vol. 131, N 5. P. 1053–1060. doi: 10.1038/jid.2010.353
47. AUFENVENNE K., RICE R.H., HAUSSER I., et al. Long-term faithful recapitulation of transglutaminase 1-deficient lamellar ichthyosis in a skin-humanized mouse model, and insights from proteomic studies // *J Invest Dermatol.* 2012. Vol. 132, N 7. P. 1918–1921. doi: 10.1038/jid.2012.65
48. Briggaman R.A., Wheeler C.E. Jr. Lamellar ichthyosis: long-term graft studies on congenitally athymic nude mice // *J Invest Dermatol.* 1976. Vol. 67, N 5. P. 567–576. doi: 10.1111/1523-1747.ep12541646
49. Choate K.A., Khavari P.A. Direct cutaneous gene delivery in a human genetic skin disease // *Hum Gene Ther.* 1997. Vol. 8, N 14. P. 1659–1665. doi: 10.1089/hum.1997.8.14-1659
50. Mildner M., Ballaun C., Stichenwirth M., et al. Gene silencing in a human organotypic skin model // *Biochem Biophys Res Commun.* 2006. Vol. 348, N 1. P. 76–82. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.07.035
51. Menon G.K. New insights into skin structure: scratching the surface // *Adv Drug Deliv Rev.* 2002. Vol. 54, Suppl. 1. P. S3–S17. doi: 10.1016/S0169-409X(02)00121-7
52. Czarnecki T., He H., Leonard A., et al. The major orphan forms of ichthyosis are characterized by systemic T-cell activation and Th-17/Tc-17/Th-22/Tc-22 polarization in blood // *J Invest Dermatol.* 2018. Vol. 138, N 10. P. 2157–2167. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1523
53. Bastien J., Rochette-Egly C. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes // *Gene.* 2004. Vol. 328. P. 1–16. doi: 10.1016/j.gene.2003.12.005
54. Brown L.J., Geesin J.C., Rothnagel J.A., et al. Retinoic acid suppression of loricrin expression in reconstituted human skin cultured at the liquid-air interface // *J Invest Dermatol.* 1994. Vol. 102, N 6. P. 886–890. doi: 10.1111/1523-1747.ep12382905
55. Khalil S., Bardawil T., Stephan C., et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects // *J Dermatolog Treat.* 2017. Vol. 28, N 8. P. 684–696. doi: 10.1080/09546634.2017.1309349
56. DiGiovanna J.J., Mauro T., Milstone L.M., et al. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types // *Dermatol Ther.* 2013. Vol. 26, N 1. P. 26–38. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01527.x
57. Gatzka M., Scharffetter-Kochanek K. T-cell plasticity in inflammatory skin diseases—the good, the bad, and the chameleons // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015. Vol. 13, N 7. P. 647–651. doi: 10.1111/ddg.12677
58. Yamasaki K., Nakagawa H., Kubo Y., et al. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study // *Br J Dermatol.* 2017. Vol. 176, N 3. P. 741–751. doi: 10.1111/bjd.14702
59. Yogarajah J., Gouveia C., Iype J., et al. Efficacy and safety of secukinumab for the treatment of severe ABCA12 deficiency-related ichthyosis in a child // *Skin Health Dis.* 2021. Vol. 1, N 2. P. e25. doi: 10.1002/ski2.25
60. Oji V., Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options // *Am J Clin Dermatol.* 2009. Vol. 10, N 6. P. 351–364. doi: 10.2165/11311070-000000000-00000
61. Tadini G., Giustini S., Milani M. Efficacy of topical 10% urea-based lotion in patients with ichthyosis vulgaris: a two-center, randomized, controlled, single-blind, right-vs.-left study in comparison with standard glycerol-based emollient cream // *Curr Med Res Opin.* 2011. Vol. 27, N 12. P. 2279–2284. doi: 10.1185/03007995.2011.628381
62. Bassotti A., Moreno S., Criado E. Successful treatment with topical N-acetylcysteine in urea in five children with congenital lamellar ichthyosis // *Pediatr Dermatol.* 2011. Vol. 28, N 4. P. 451–455. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01375.x
63. Allen A., Siegfried E., Silverman R., et al. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome // *Arch Dermatol.* 2001. Vol. 137, N 6. P. 747–750.
64. Halverstam C.P., Vachharajani A., Mallory S.B. Cushing syndrome from percutaneous absorption of 1% hydrocortisone ointment in Netherton syndrome // *Pediatr Dermatol.* 2007. Vol. 24, N 1. P. 42–45. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00331.x
65. Uthoff D., Gorney M., Teichmann C. Cicatricial ectropion in ichthyosis: a novel approach to treatment // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1994. Vol. 10, N 2. P. 92–95. doi: 10.1097/00002341-199406000-00004
66. Li S., Yang X., Liu L., Tang X. A case of skin autograft for skin ulcers in ichthyosis // *J Central South University (Medical Sciences).* 2017. Vol. 42, N 10. P. 1239–1240. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.10.020
67. Das S., Honavar S.G., Dhepe N., Naik M.N. Maternal skin allograft for cicatricial ectropion in congenital ichthyosis // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2010. Vol. 26, N 1. P. 42–43. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181b8e0d4
68. Rybárová N., Pinková B., Došková H., Vlková E. Sight-threatening complication of cicatricial ectropion in a patient with lamellar ichthyosis — case report // *Acta Dermatovenerol Croat.* 2020. Vol. 28, N 1. P. 29–33.
69. Subramanian N., Nivean P.D., Alam M.S. Combined medical and surgical management for cicatricial ectropion in lamellar ichthyosis: a report of three cases // *Indian J Ophthalmol.* 2020. Vol. 68, N 11. P. 2615–2617. doi: 10.4103/ijo.IJO_855_20
70. Schaefer R.M., Tyłki-Szymańska A., Hilz M.J. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence // *Drugs.* 2009. Vol. 69, N 16. P. 2179–2205. doi: 10.2165/11318300-000000000-00000
71. Okuyama T., Tanaka A., Suzuki Y., et al. Japan Elaprase® Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II) // *Mol Genet Metab.* 2010. Vol. 99, N 1. P. 18–25. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.08.006
72. Tanaka N., Saito H., Ito T., et al. Initiation of enzyme replacement therapy for an adult patient with asymptomatic type 1 Gaucher's disease // *Intern Med.* 2001. Vol. 40, N 8. P. 716–721. doi: 10.2169/internalmedicine.40.716
73. Solovyeva V.V., Shaimardanova A.A., Chulpanova D.S., et al. New approaches to Tay-Sachs disease therapy // *Front Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 1663. doi: 10.3389/fphys.2018.01663
74. Shaimardanova A.A., Chulpanova D.S., Solovyeva V.V., et al. Metachromatic leukodystrophy: diagnosis, modeling, and treatment

approaches // *Front Med (Lausanne)*. 2020. Vol. 7. P. 576221. doi: 10.3389/fmed.2020.576221

75. Aufenvenne K., Larcher F., Hausser I., et al. Topical enzyme-replacement therapy restores transglutaminase 1 activity and corrects architecture of transglutaminase-1-deficient skin grafts // *Am J Hum Genet*. 2013. Vol. 93, N 4. P. 620–630. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.08.003

76. Plank R., Yealland G., Miceli E., et al. Transglutaminase 1 replacement therapy successfully mitigates the autosomal recessive congenital ichthyosis phenotype in full-thickness skin disease equivalents // *J Invest Dermatol*. 2019. Vol. 139, N 5. P. 1191–1195. doi: 10.1016/j.jid.2018.11.002

77. Cuggino J.C., Alvarez I.C.I., Strumia M.C., et al. Thermosensitive nanogels based on dendritic polyglycerol and N-isopropylacrylamide for biomedical applications // *Soft Matter*. 2011. Vol. 7, N 23. P. 11259–11266. doi: 10.1039/c1sm06357j

78. Siprashvili Z., Nguyen N.T., Bezchinsky M.Y., et al. Long-term type VII collagen restoration to human epidermolysis bullosa skin tissue // *Hum Gene Ther*. 2010. Vol. 21, N 10. P. 1299–1310. doi: 10.1089/hum.2010.023

79. Freiberg R.A., Choate K.A., Deng H., et al. A model of corrective gene transfer in X-linked ichthyosis // *Hum Mol Genet*. 1997. Vol. 6, N 6. P. 927–933. doi: 10.1093/hmg/6.6.927

80. Choate K.A., Kinsella T.M., Williams M.L., et al. Transglutaminase 1 delivery to lamellar ichthyosis keratinocytes // *Hum Gene Ther*. 1996. Vol. 7, N 18. P. 2247–2253. doi: 10.1089/hum.1996.7.18-2247

81. Gurevich I., Agarwal P., Zhang P.P., et al. In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial // *Nat Med*. 2022. Vol. 28, N 4. P. 780–788. doi: 10.1038/s41591-022-01737-y

82. Kramm C.M., Chase M., Herrlinger U., et al. Therapeutic efficiency and safety of a second-generation replication-conditional HSV1 vector for brain tumor gene therapy // *Hum Gene Ther*. 1997. Vol. 8, N 17. P. 2057–2068. doi: 10.1089/hum.1997.8.17-2057

83. Freedman J.C., Parry T.J., Zhang P., et al. Preclinical evaluation of a modified herpes simplex virus type 1 vector encoding human TGM1 for the treatment of autosomal recessive congenital ichthyosis // *J Invest Dermatol*. 2021. Vol. 141, N 4. P. 874–882.e6. doi: 10.1016/j.jid.2020.07.035

84. Gorell E., Nguyen N., Lane A., Siprashvili Z. Gene therapy for skin diseases // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014. Vol. 4, N 4. P. a015149. doi: 10.1101/cshperspect.a015149

85. Huber M., Hohl D., Limat A., Wagner E. Efficient in vitro transfection of human keratinocytes with an adenovirus-enhanced receptor-mediated system // *J Invest Dermatol*. 2000. Vol. 114, N 4. P. 661–666. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00942.x

86. Vahlquist A., Gånemo A., Virtanen M. Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies // *Acta Derm Venereol*. 2008. Vol. 88, N 1. P. 4–14. doi: 10.2340/00015555-0415

87. Naso M.F., Tomkowicz B., Perry III W.L., Strohl W.R. Adeno-associated virus (AAV) as a vector for gene therapy // *BioDrugs*. 2017. Vol. 31, N 4. P. 317–334. doi: 10.1007/s40259-017-0234-5

88. Haug S., Braun-Falco M. Adeno-associated virus vectors are able to restore fatty aldehyde dehydrogenase-deficiency. Implications for gene therapy in Sjögren-Larsson syndrome // *Arch Dermatol Res*. 2005. Vol. 296, N 12. P. 568–572. doi: 10.1007/s00403-005-0556-x

89. Haug S., Braun-Falco M. Restoration of fatty aldehyde dehydrogenase deficiency in Sjögren-Larsson syndrome // *Gene Ther*. 2006. Vol. 13, N 13. P. 1021–1026. doi: 10.1038/sj.gt.3302743

90. Di W.-L., Mellerio J.E., Bernadis C., et al. Phase I study protocol for ex vivo lentiviral gene therapy for the inherited skin disease, Netherton syndrome // *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2013. Vol. 24, N 4. P. 182–190. doi: 10.1089/humc.2013.195

91. Di W.-L., Lwin S.M., Petrova A., et al. Generation and clinical application of gene-modified autologous epidermal sheets in Netherton syndrome: lessons learned from a phase 1 trial // *Hum Gene Ther*. 2019. Vol. 30, N 9. P. 1067–1078. doi: 10.1089/hum.2019.049

92. Jensen T.G., Jensen U.B., Jensen P.K.A., et al. Correction of steroid sulfatase deficiency by gene transfer into basal cells of tissue-cultured epidermis from patients with recessive X-linked ichthyosis // *Exp Cell Res*. 1993. Vol. 209, N 2. P. 392–397. doi: 10.1006/excr.1993.1326

93. March O.P., Lettner T., Klausegger A., et al. Gene editing-mediated disruption of epidermolytic ichthyosis-associated KRT10 alleles restores filament stability in keratinocytes // *J Invest Dermatol*. 2019. Vol. 139, N 8. P. 1699–1710.e6. doi: 10.1016/j.jid.2019.03.1146

94. Lee M.Y., Wang H.-Z., White T.W., et al. Allele-specific small interfering RNA corrects aberrant cellular phenotype in keratitis-ichthyosis-deafness syndrome keratinocytes // *J Invest Dermatol*. 2020. Vol. 140, N 5. P. 1035–1044.e7. doi: 10.1016/j.jid.2019.09.022

REFERENCES

1. Chulpanova DS, Shaimardanova AA, Ponomarev AS, et al. Current strategies for the gene therapy of autosomal recessive congenital ichthyosis and other types of inherited ichthyosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2506. doi: 10.3390/ijms23052506
2. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):607–641. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.020
3. Jobard F, Lefèvre C, Karaduman A, et al. Lipoygenase-3 (ALOXE3) and 12(R)-lipoygenase (ALOX12B) are mutated in non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1. *Hum Mol Genet*. 2002;11(1):107–113. doi: 10.1093/hmg/11.1.107

4. Lefèvre C, Bouadjar B, Ferrand V, et al. Mutations in a new cytochrome P450 gene in lamellar ichthyosis type 3. *Hum Mol Genet*. 2006;15(5):767–776. doi: 10.1093/hmg/ddi491
5. Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest*. 2005;115(7):1777–1784. doi: 10.1172/JCI24834
6. Kelsell PD, Norgett EE, Unsworth H, et al. Mutations in ABCA12 underlie the severe congenital skin disease harlequin ichthyosis. *Am J Hum Genet*. 2005;76(5):794–803. doi: 10.1086/429844
7. Dahlqvist J, Klar J, Hausser I, et al. Congenital ichthyosis: mutations in ichthyin are associated with specific structural

- abnormalities in the granular layer of epidermis. *J Med Genet.* 2007;44(10):615–620. doi: 10.1136/jmg.2007.050542
8. Oji V, Hautier JM, Ahvazi B, et al. Bathing suit ichthyosis is caused by transglutaminase-1 deficiency: evidence for a temperature-sensitive phenotype. *Hum Mol Genet.* 2006;15(21):3083–3097. doi: 10.1093/hmg/ddl249
9. Vahlquist A, Bygum A, Gånemo A, et al. Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: ALOX12B, ALOXE3, and TGM1 mutations in Scandinavian patients. *J Invest Dermatol.* 2010;130(2):438–443. doi: 10.1038/jid.2009.346
10. Pigg MH, Bygum A, Gånemo A, et al. Spectrum of autosomal recessive congenital ichthyosis in Scandinavia: clinical characteristics and novel and recurrent mutations in 132 patients. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(7):932–937. doi: 10.2340/00015555-2418
11. Esperón-Moldes US, Pardo-Seco J, Montalván-Suárez M, et al. Biogeographical origin and timing of the founder ichthyosis TGM1 c.1187G > A mutation in an isolated Ecuadorian population. *Sci Rep.* 2019;9(1):7175. doi: 10.1038/s41598-019-43133-6
12. Eckert RL, Kaartinen MT, Nurminskaya M, et al. Transglutaminase regulation of cell function. *Physiol Rev.* 2014;94(2):383–417. doi: 10.1152/physrev.00019.2013
13. Herman ML, Farasat S, Steinbach PJ, et al. Transglutaminase-1 gene mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis: summary of mutations (including 23 novel) and modeling of TGase-1. *Hum Mutat.* 2009;30(4):537–547. doi: 10.1002/humu.20952
14. Akiyama M. Updated molecular genetics and pathogenesis of ichthyoses. *Nagoya J Med Sci.* 2011;73(3–4):79–90.
15. Akiyama M, Takizawa Y, Suzuki Y, Shimizu H. A novel homozygous mutation 371delA in TGM1 leads to a classic lamellar ichthyosis phenotype. *Br J Dermatol.* 2003;148(1):149–153. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05041.x
16. Akiyama M, Takizawa Y, Suzuki Y, et al. Compound heterozygous TGM1 mutations including a novel missense mutation L204Q in a mild form of lamellar ichthyosis. *J Invest Dermatol.* 2001;116(6):992–995. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01367.x
17. Akiyama M, Takizawa Y, Kokaji T, Shimizu H. Novel mutations of TGM1 in a child with congenital ichthyosiform erythroderma. *Br J Dermatol.* 2001;144(2):401–407. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04037.x
18. Simpson JK, Martinez-Queipo M, Onoufriadis A, et al. Genotype-phenotype correlation in a large english cohort of patients with autosomal recessive ichthyosis. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):729–737. doi: 10.1111/bjd.18211
19. Wang T, Xu C, Zhou X, et al. Homozygous ALOXE3 nonsense variant identified in a patient with non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma complicated by superimposed bullous Majocchi's granuloma: the consequences of skin barrier dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2015;16(9):21791–21801. doi: 10.3390/ijms160921791
20. Akbar A, Bint-e-Farrakh M, Crosby AH, et al. Variants in NIPAL4 and ALOXE3 cause autosomal recessive congenital ichthyosis in Pakistani families. *Congenit Anom. (Kyoto).* 2020;60(5):149–150. doi: 10.1111/cga.12366
21. Zimmer AD, Kim GJ, Hotz A, et al. Sixteen novel mutations in PNPLA1 in patients with autosomal recessive congenital ichthyosis reveal the importance of an extended patatin domain in PNPLA1 that is essential for proper human skin barrier function. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):445–455. doi: 10.1111/bjd.15308
22. Lefèvre C, Audebert S, Jobard F, et al. Mutations in the transporter ABCA12 are associated with lamellar ichthyosis type 2. *Hum Mol Genet.* 2003;12(18):2369–2378. doi: 10.1093/hmg/ddg235
23. Radner FPW, Marrakchi S, Kirchmeier P, et al. Mutations in CERS3 cause autosomal recessive congenital ichthyosis in humans. *PLoS Genet.* 2013;9(6):e1003536. doi: 10.1371/journal.pgen.1003536
24. Shigehara Y, Okuda S, Nemer G, et al. Mutations in SDR9C7 gene encoding an enzyme for vitamin A metabolism underlie autosomal recessive congenital ichthyosis. *Hum Mol Genet.* 2016;25(20):4484–4493. doi: 10.1093/hmg/ddw277
25. Heinz L, Kim G-J, Marrakchi S, et al. Mutations in SULT2B1 cause autosomal-recessive congenital ichthyosis in humans. *Am J Hum Genet.* 2017;100(6):926–939. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.05.007
26. Israeli S, Khamaysi Z, Fuchs-Telem D, et al. A mutation in LIPN, encoding epidermal lipase N, causes a late-onset form of autosomal-recessive congenital ichthyosis. *Am J Hum Genet.* 2011;88(4):482–487. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.02.011
27. Vahlquist A, Fischer J, Törmä H. Inherited nonsyndromic ichthyoses: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):51–66. doi: 10.1007/s40257-017-0313-x
28. Cottle DL, Ursino GMA, Ip SCI, et al. Fetal inhibition of inflammation improves disease phenotypes in harlequin ichthyosis. *Hum Mol Genet.* 2015;24(2):436–449. doi: 10.1093/hmg/ddu459
29. Akiyama M, Sakai K, Sato T, et al. Compound heterozygous ABCA12 mutations including a novel nonsense mutation underlie harlequin ichthyosis. *Dermatology.* 2007;215(2):155–159. doi: 10.1159/000104269
30. Zhou X-J, Lin Y-J, Chen X-W, et al. Prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis by ultrasonography: a case report. *Ann Transl Med.* 2021;9(2):183. doi: 10.21037/atm-20-8223
31. Laiho E, Niemi K-M, Ignatius J, et al. Clinical and morphological correlations for transglutaminase 1 gene mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(6):625–632. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200353
32. Richard G. *Autosomal recessive congenital ichthyosis*. GeneReviews™ [Internet]. 1993.
33. Hohl D, Aeschlimann D, Huber M. In vitro and rapid in situ transglutaminase assays for congenital ichthyoses — a comparative study. *J Invest Dermatol.* 1998;110(3):268–271. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00132.x
34. Huber M, Rettler I, Bernasconi K, et al. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science.* 1995;267(5197):525–528. doi: 10.1126/science.7824952
35. Akiyama M, Sawamura D, Shimizu H. The clinical spectrum of nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma and lamellar ichthyosis. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(3):235–240. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01295.x
36. Yang CS, Pomerantz H, Mannava KA, et al. Comparing histopathology from patients with X-linked recessive ichthyosis and autosomal recessive congenital ichthyosis with transglutaminase 1 mutation: a report from the National Registry for Ichthyosis and Related Skin Disorders. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):1008–1010. e2. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.027
37. Akiyama M. Severe congenital ichthyosis of the neonate. *Int J Dermatol.* 1998;37(10):722–728. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00488.x

38. Cheng R, Liang J, Li Y, et al. Next-generation sequencing through multi-gene panel testing for diagnosis of hereditary ichthyosis in Chinese. *Clin Genet*. 2020;97(5):770–778. doi: 10.1111/cge.13704
39. Fioretti T, Auricchio L, Piccirillo A, et al. Multi-gene next-generation sequencing for molecular diagnosis of autosomal recessive congenital ichthyosis: a genotype-phenotype study of four Italian patients. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12):995. doi: 10.3390/diagnostics10120995
40. Paller AS, Renert-Yuval Y, Suprun M, et al. An IL-17-dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):152–165. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.019
41. Malik K, He H, Huynh TN, et al. Ichthyosis molecular fingerprinting shows profound TH17 skewing and a unique barrier genomic signature. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):604–618. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.021
42. Murase Y, Takeichi T, Kawamoto A, et al. Reduced stratum corneum acylceramides in autosomal recessive congenital ichthyosis with a NIPAL4 mutation. *J Dermatol Sci*. 2020;97(1):50–56. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.12.001
43. O'Shaughnessy RFL, Choudhary I, Harper JL. Interleukin-1 alpha blockade prevents hyperkeratosis in an in vitro model of lamellar ichthyosis. *Hum Mol Genet*. 2010;19(13):2594–2605. doi: 10.1093/hmg/dd511
44. Matsuki M, Yamashita F, Ishida-Yamamoto A, et al. Defective stratum corneum and early neonatal death in mice lacking the gene for transglutaminase 1 (keratinocyte transglutaminase). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(3):1044–1049. doi: 10.1073/pnas.95.3.1044
45. Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(4):328–340. doi: 10.1038/nrm1619
46. García M, Larcher F, Hickerson RP, et al. Development of skin-humanized mouse models of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol*. 2011;131(5):1053–1060. doi: 10.1038/jid.2010.353
47. AUFENVENNE K, RICE RH, HAUSER I, et al. Long-term faithful recapitulation of transglutaminase 1-deficient lamellar ichthyosis in a skin-humanized mouse model, and insights from proteomic studies. *J Invest Dermatol*. 2012;132(7):1918–1921. doi: 10.1038/jid.2012.65
48. Briggaman RA, Wheeler CE Jr. Lamellar ichthyosis: long-term graft studies on congenitally athymic nude mice. *J Invest Dermatol*. 1976;67(5):567–576. doi: 10.1111/1523-1747.ep12541646
49. Choate KA, Khavari PA. Direct cutaneous gene delivery in a human genetic skin disease. *Hum Gene Ther*. 1997;8(14):1659–1665. doi: 10.1089/hum.1997.8.14-1659
50. Mildner M, Ballaun C, Stichenwirth M, et al. Gene silencing in a human organotypic skin model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;348(1):76–82. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.07.035
51. Menon GK. New insights into skin structure: scratching the surface. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54(Suppl. 1):S3–S17. doi: 10.1016/S0169-409X(02)00121-7
52. Czarnecki T, He H, Leonard A, et al. The major orphan forms of ichthyosis are characterized by systemic T-cell activation and Th-17/Tc-17/Th-22/Tc-22 polarization in blood. *J Invest Dermatol*. 2018;138(10):2157–2167. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1523
53. Bastien J, Rochette-Egly C. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene*. 2004;328:1–16. doi: 10.1016/j.gene.2003.12.005
54. Brown LJ, Geesin JC, Rothnagel JA, et al. Retinoic acid suppression of loricrin expression in reconstituted human skin cultured at the liquid-air interface. *J Invest Dermatol*. 1994;102(6):886–890. doi: 10.1111/1523-1747.ep12382905
55. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(8):684–696. doi: 10.1080/09546634.2017.1309349
56. DiGiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, et al. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol Ther*. 2013;26(1):26–38. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01527.x
57. Gatzka M, Scharffetter-Kochanek K. T-cell plasticity in inflammatory skin diseases—the good, the bad, and the chameleons. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(7):647–651. doi: 10.1111/ddg.12677
58. Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, et al. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):741–751. doi: 10.1111/bjd.14702
59. Yogarajah J, Gouveia C, Iype J, et al. Efficacy and safety of secukinumab for the treatment of severe ABCA12 deficiency-related ichthyosis in a child. *Skin Health Dis*. 2021;1(2):e25. doi: 10.1002/ski.2.25
60. Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(6):351–364. doi: 10.2165/11311070-000000000-00000
61. Tadini G, Giustini S, Milani M. Efficacy of topical 10% urea-based lotion in patients with ichthyosis vulgaris: a two-center, randomized, controlled, single-blind, right-vs.-left study in comparison with standard glycerol-based emollient cream. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(12):2279–2284. doi: 10.1185/03007795.2011.628381
62. Bassotti A, Moreno S, Criado E. Successful treatment with topical N-acetylcysteine in urea in five children with congenital lamellar ichthyosis. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(4):451–455. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01375.x
63. Allen A, Siegfried E, Silverman R, et al. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. *Arch Dermatol*. 2001;137(6):747–750.
64. Halverstam CP, Vachharajani A, Mallory SB. Cushing syndrome from percutaneous absorption of 1% hydrocortisone ointment in Netherton syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(1):42–45. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00331.x
65. Uthoff D, Gorney M, Teichmann C. Cicatricial ectropion in ichthyosis: a novel approach to treatment. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1994;10(2):92–95. doi: 10.1097/00002341-199406000-00004
66. Li S, Yang X, Liu L, Tang X. A case of skin autograft for skin ulcers in ichthyosis. *J Central South University (Medical Sciences)*. 2017;42(10):1239–1240. (In Chinese). doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.10.020
67. Das S, Honavar SG, Dhepe N, Naik MN. Maternal skin allograft for cicatricial ectropion in congenital ichthyosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2010;26(1):42–43. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181b8e0d4
68. Rybářová N, Pinková B, Došková H, Vlčková E. Sight-threatening complication of cicatricial ectropion in a patient with lamellar ichthyosis — case report. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2020;28(1):29–33.
69. Subramanian N, Nivean PD, Alam MS. Combined medical and surgical management for cicatricial ectropion in lamellar ichthyosis:

a report of three cases. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(11):2615–2617. doi: 10.4103/ijo.IJO_855_20

70. Schaefer RM, Tytki-Szymańska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs.* 2009;69(16):2179–2205. doi: 10.2165/11318300-000000000-00000

71. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, et al. Japan Elaprase® Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab.* 2010;99(1):18–25. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.08.006

72. Tanaka N, Saito H, Ito T, et al. Initiation of enzyme replacement therapy for an adult patient with asymptomatic type 1 Gaucher's disease. *Intern Med.* 2001;40(8):716–721. doi: 10.2169/internalmedicine.40.716

73. Solovyeva VV, Shaimardanova AA, Chulpanova DS, et al. New approaches to Tay-Sachs disease therapy. *Front Physiol.* 2018;9:1663. doi: 10.3389/fphys.2018.01663

74. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, et al. Metachromatic leukodystrophy: diagnosis, modeling, and treatment approaches. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:576221. doi: 10.3389/fmed.2020.576221

75. Aufenvenne K, Larcher F, Hausser I, et al. Topical enzyme-replacement therapy restores transglutaminase 1 activity and corrects architecture of transglutaminase-1-deficient skin grafts. *Am J Hum Genet.* 2013;93(4):620–630. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.08.003

76. Plank R, Yealland G, Miceli E, et al. Transglutaminase 1 replacement therapy successfully mitigates the autosomal recessive congenital ichthyosis phenotype in full-thickness skin disease equivalents. *J Invest Dermatol.* 2019;139(5):1191–1195. doi: 10.1016/j.jid.2018.11.002

77. Cuggino JC, Alvarez ICI, Strumia MC, et al. Thermosensitive nanogels based on dendritic polyglycerol and N-isopropylacrylamide for biomedical applications. *Soft Matter.* 2011;7(23):11259–11266. doi: 10.1039/c1sm06357j

78. Siprashvili Z, Nguyen NT, Bezchinsky MY, et al. Long-term type VII collagen restoration to human epidermolysis bullosa skin tissue. *Hum Gene Ther.* 2010;21(10):1299–1310. doi: 10.1089/hum.2010.023

79. Freiberg RA, Choate KA, Deng H, et al. A model of corrective gene transfer in X-linked ichthyosis. *Hum Mol Genet.* 1997;6(6):927–933. doi: 10.1093/hmg/6.6.927

80. Choate KA, Kinsella TM, Williams ML, et al. Transglutaminase 1 delivery to lamellar ichthyosis keratinocytes. *Hum Gene Ther.* 1996;7(18):2247–2253. doi: 10.1089/hum.1996.7.18-2247

81. Gurevich I, Agarwal P, Zhang PP, et al. In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat Med.* 2022;28(4):780–788. doi: 10.1038/s41591-022-01737-y

82. Kramm CM, Chase M, Herrlinger U, et al. Therapeutic efficiency and safety of a second-generation replication-conditional HSV1 vector for brain tumor gene therapy. *Hum Gene Ther.* 1997;8(17):2057–2068. doi: 10.1089/hum.1997.8.17-2057

83. Freedman JC, Parry TJ, Zhang P, et al. Preclinical evaluation of a modified herpes simplex virus type 1 vector encoding human TGM1 for the treatment of autosomal recessive congenital ichthyosis. *J Invest Dermatol.* 2021;141(4):874–882.e6. doi: 10.1016/j.jid.2020.07.035

84. Gorell E, Nguyen N, Lane A, Siprashvili Z. Gene therapy for skin diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(4):a015149. doi: 10.1101/cshperspect.a015149

85. Huber M, Hohl D, Limat A, Wagner E. Efficient in vitro transfection of human keratinocytes with an adenovirus-enhanced receptor-mediated system. *J Invest Dermatol.* 2000;114(4):661–666. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00942.x

86. Vahlquist A, Gånemo A, Virtanen M. Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(1):4–14. doi: 10.2340/00015555-0415

87. Naso MF, Tomkowicz B, Perry III WL, Strohl WR. Adeno-associated virus (AAV) as a vector for gene therapy. *BioDrugs.* 2017;31(4):317–334. doi: 10.1007/s40259-017-0234-5

88. Haug S, Braun-Falco M. Adeno-associated virus vectors are able to restore fatty aldehyde dehydrogenase-deficiency. Implications for gene therapy in Sjögren-Larsson syndrome. *Arch Dermatol Res.* 2005;296(12):568–572. doi: 10.1007/s00403-005-0556-x

89. Haug S, Braun-Falco M. Restoration of fatty aldehyde dehydrogenase deficiency in Sjögren-Larsson syndrome. *Gene Ther.* 2006;13(13):1021–1026. doi: 10.1038/sj.gt.3302743

90. Di W-L, Mellerio JE, Bernadis C, et al. Phase I study protocol for ex vivo lentiviral gene therapy for the inherited skin disease, Netherton syndrome. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2013;24(4):182–190. doi: 10.1089/humc.2013.195

91. Di W-L, Lwin SM, Petrova A, et al. Generation and clinical application of gene-modified autologous epidermal sheets in Netherton syndrome: lessons learned from a phase 1 trial. *Hum Gene Ther.* 2019;30(9):1067–1078. doi: 10.1089/hum.2019.049

92. Jensen TG, Jensen UB, Jensen PKA, et al. Correction of steroid sulfatase deficiency by gene transfer into basal cells of tissue-cultured epidermis from patients with recessive X-linked ichthyosis. *Exp Cell Res.* 1993;209(2):392–397. doi: 10.1006/excr.1993.1326

93. March OP, Lettner T, Klausegger A, et al. Gene editing-mediated disruption of epidermolytic ichthyosis-associated KRT10 alleles restores filament stability in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2019;139(8):1699–1710.e6. doi: 10.1016/j.jid.2019.03.1146

94. Lee MY, Wang H-Z, White TW, et al. Allele-specific small interfering RNA corrects aberrant cellular phenotype in keratitis-ichthyosis-deafness syndrome keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2020;140(5):1035–1044.e7. doi: 10.1016/j.jid.2019.09.022

ОБ АВТОРАХ

* **Ризванов Альберт Анатольевич**, д.б.н., профессор;
адрес: 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань,
ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9427-5739>;
eLibrary SPIN: 7031-5996;
e-mail: rizvanov@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Albert A. Rizvanov**, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
address: 18 bldg 1 Kremlyovskaya street,
420008 Kazan, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9427-5739>;
eLibrary SPIN: 7031-5996;
e-mail: rizvanov@gmail.com

Пономарев Алексей Сергеевич;ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-6119>;

eLibrary SPIN: 6781-7502;

e-mail: l.ponomarev2013@gmail.com**Чулпанова Дарья Сергеевна, к.б.н.;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5546-840X>;

eLibrary SPIN: 8917-3672;

e-mail: daryachulpanova@gmail.com**Шаймарданова Алиса Алмазовна;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5151-7163>;

eLibrary SPIN: 4321-2001;

e-mail: aliceshaimardanova@mail.ru**Соловьева Валерия Владимировна, к.б.н., доцент;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-3662>;

eLibrary SPIN: 8796-3760;

e-mail: solovyovavv@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Alexey S. Ponomarev;ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-6119>;

eLibrary SPIN: 6781-7502;

e-mail: l.ponomarev2013@gmail.com**Daria S. Chulpanova, Cand. Sci. (Biol.);**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5546-840X>;

eLibrary SPIN: 8917-3672;

e-mail: examlpe@address.ru**Alisa A. Shaimardanova;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5151-7163>;

eLibrary SPIN: 4321-2001;

e-mail: aliceshaimardanova@mail.ru**Valeria V. Solovyeva, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-3662>;

eLibrary SPIN: 8796-3760;

e-mail: solovyovavv@gmail.com