



Pachyonychia Congenita Project

15 March 2005

FOREIGN LANGUAGE ARTICLES.

The following article has been translated from German to English by PC Project through the Leube Translation Services (January 2005). To view the English version click the link for ENGLISH on the bibliography.

Use of Articles in the Pachyonychia Congenita Bibliography

The articles in the PC Bibliography may be restricted by copyright laws. These have been made available to you by PC Project for the exclusive use in teaching, scholarship or research regarding Pachyonychia Congenita.

To the best of our understanding, in supplying this material to you we have followed the guidelines of Sec 107 regarding fair use of copyright materials. That section reads as follows:

Sec. 107. - Limitations on exclusive rights: Fair use

Notwithstanding the provisions of sections 106 and 106A, the fair use of a copyrighted work, including such use by reproduction in copies or phonorecords or by any other means specified by that section, for purposes such as criticism, comment, news reporting, **teaching (including multiple copies for classroom use), scholarship, or research**, is not an infringement of copyright. In determining whether the use made of a work in any particular case is a fair use the factors to be considered shall include - (1) the purpose and character of the use, including whether such use is of a commercial nature or is for nonprofit educational purposes; (2) the nature of the copyrighted work; (3) the amount and substantiality of the portion used in relation to the copyrighted work as a whole; and (4) the effect of the use upon the potential market for or value of the copyrighted work. The fact that a work is unpublished shall not itself bar a finding of fair use if such finding is made upon consideration of all the above factors.

We hope that making available the relevant information on Pachyonychia Congenita will be a means of furthering research to find effective therapies and a cure for PC.

Redaktion
J. Krutmann, Düsseldorf

Redaktionelle Mitarbeit
J. O. Funk, Erlangen
B. Korge, Köln

Pachyonychia congenita

Molekulargenetische Analysen erleichtern klinische Klassifizierung in Subtypen

Die Pachyonychia congenita (PC) gehört zu einer Gruppe autosomal-dominant vererbter ektodermaler Dysplasien mit einer großen Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes. Hierzu gehören Nageldystrophien, palmo-plantare Hyperkeratosen, Pili torti und Zysten. Im Laufe der vergangenen Jahre konnten mehrere Forschungsgruppen zeigen, dass Mutationen in den Keratinpaaren K6a und K16 sowie K6b und K17 ursächlich für die Entstehung dieser Erkrankungen sind [1–3]. Die Nageldystrophie ist das führende Symptom der PC, daneben werden klinisch zwei Subtypen unterschieden. Der PC-1-Typ (Jadassohn-Lewandowsky) ist mit oralen Leukokeratosen, meist ausgeprägten palmo-plantaren Hyperkeratosen und gelegentlich mit follikulären Hyperkeratosen assoziiert. Der PC-2-Typ (Jackson-Lawler) ist im Gegensatz dazu durch multiple Talgdrüsenzysten, neonatale Zähne und Pili torti gekennzeichnet, gele-

gentlich treten aber auch orale Leukokeratosen auf.

Trotz der Kenntnis der ursächlichen Mutationen war es in der Vergangenheit oft schwierig, klinisch die richtige Einteilung vorzunehmen. Terrinoni et al. [4] haben nun 13 Fälle mit PC sowohl klinisch als auch molekulargenetisch systematisch untersucht und anschließend eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation erstellt. Sie beschreiben 3 neue Punktmutationen im K6a-Gen, 2 neue im K16-Gen und 3 neue im K17-Gen. Die übrigen Mutationen, die bei den 13 untersuchten Fällen

„Mutationen in den kodierenden Genen für K6a und K16 verursachen den Phänotyp der PC-1, Mutationen in denen für K6b und K17 führen zum klinischen Bild der PC-2“.

nachweisbar waren, betrafen bereits zuvor beschriebene Punktmutationen in den für K6a bzw. K17 kodierenden Genen. Die Korrelation von nachgewiesenem Genotyp und klinischem Phänotyp ergab in der großen Kohorte dieser seltenen Erkrankung folgende Ergebnisse: Mutationen in den kodierenden Genen für K6a und K16 verursachen den klinischen Phänotyp der PC-1, während Mutationen in den

kodierenden Genen für K6b und häufiger K17 zum klinischen Bild der PC-2 führen. Das Auftreten von Talgdrüsenzysten in der Pubertät ist der beste Indikator für eine PC-2. Präpubertäre Patienten mit PC-2 sind wegen des Fehlens der Zysten schwieriger einzuordnen. Neonatale Zähne sind ein Indikator für PC-2, das Fehlen neonataler Zähne schließt die Diagnose der PC-2 aber nicht aus. Die Studie von Terrinoni et al. [4] etabliert somit nützliche diagnostische Kriterien für die PC-1 und PC-2 und trägt dazu bei, bei der Mutationensuche unnötige DNA-Analysen in mehreren Keratingenen zu vermeiden.

Literatur

1. Bowden PE, Haley JL, Kansky A, Rothnagel JA, Jones DO, Turner RJ (1995) Mutation of a type II keratin gene (K6a) in pachyonychia congenita. *Nat Genet.* 10:363–365
2. McLean WH, Rugg EL, Lunny DP, Morley SM, Lane EB, Swensson O, Dopping-Hepenstal PJ, Griffiths WA, Eady RA, Higgins C, et al. (1995) Keratin 16 and keratin 17 mutations cause pachyonychia congenita. *Nat Genet.* 9:273–278
3. Smith FJ, Jonkman MF, van Goor H, Coleman CM, Covello SP, Uitto J, McLean WH (1998) A mutation in human keratin K6b produces a phenocopy of the K17 disorder pachyonychia congenita type 2. *Hum Mol Genet.* 7:1143–1148
4. Terrinoni A, Smith FJD, Didona B, Canzona F, Paradisi M, Huber M, Hohl D, David A, Verloes A, Leigh IM, Munro CS, Melino G, McLean WHI (2001) Novel and recurrent mutations in the genes encoding keratins K6a, K16 and K17 in 13 cases of pachyonychia congenita. *J. Invest. Dermatol.* 117:1391–1396