

Identificación de nuevas mutaciones del gen *ATP2C1* en una cohorte española de pacientes con la enfermedad de Hailey-Hailey

Autores: J. Antónanzas¹; R. Salido-Vallejo¹; A. España¹; A. Patiño-García²; L. Aguado²

Filiaciones:

¹Servicio de Dermatología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

²Unidad de Genómica Médica, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

Autor para correspondencia: Leyre Aguado

Correo electrónico: laguado@unav.es.

Resumen

La enfermedad de Hailey-Hailey (EHH) es una genodermatosis autosómica dominante poco frecuente que se caracteriza por la aparición de ampollas y erosiones en los pliegues cutáneos, lo que afecta de manera significativa a la calidad de vida de los pacientes. La EHH está provocada por mutaciones en el gen *ATP2C1*, que codifica la proteína de transporte de calcio SPCA1. Hasta la fecha se han identificado aproximadamente 290 mutaciones distintas; sin embargo, los datos sobre las mutaciones que afectan a pacientes de determinadas zonas de Europa continúan siendo escasos. El objetivo de este estudio fue analizar el gen *ATP2C1* en una cohorte de pacientes españoles con EHH y explorar una posible correlación entre genotipo y fenotipo.

Se detectaron 10 mutaciones, entre ellas 9 variantes únicas, de las cuales 6 se clasificaron como probablemente patógenas y 5 eran nuevas. Además, se identificaron 3 nuevas variantes de importancia incierta con una probable función causal. Estos resultados amplían el conocimiento sobre la heterogeneidad genética en pacientes europeos con EHH e identifican nuevas variantes no descritas anteriormente.

Palabras clave: clasificación de variantes; enfermedad de Hailey-Hailey; fenotipo; gen *ATP2C1*; genotipo.

Introducción

La enfermedad de Hailey-Hailey (EHH) es una genodermatosis poco frecuente de transmisión autosómica dominante y penetrancia completa, cuyo síntoma característico son la aparición de ampollas y erosiones con costras en los pliegues cutáneos que afectan

considerablemente a la calidad de vida. La enfermedad tiene un curso crónico recurrente, en que la fricción, el calor, el sudor, la radiación ultravioleta y la colonización microbiana actúan como factores desencadenantes y provocan reagudizaciones. El diagnóstico resulta complicado y, en la mayoría de los casos, se prolonga varios años¹.

La EHH está provocada por mutaciones en el gen *ATP2C1* (OMIM: 604384), que codifica la proteína SPCA1, encargada del transporte de calcio (Ca^{2+}). El plegamiento anómalo o la regulación a la baja de esta proteína alteran la fijación del Ca^{2+} , lo que provoca una reducción del Ca^{2+} en la luz del aparato de Golgi¹. La disfunción de esta proteína también provoca errores en la síntesis y el plegamiento de las proteínas que constituyen los desmosomas, lo que, en última instancia, da lugar a la acantólisis.

Cabe destacar que el gen *ATP2C1* se expresa en todos los tejidos, aunque las manifestaciones clínicas de la EHH solo se observan en la piel. Esto podría explicarse por el hecho de que la SPCA1 es responsable, aproximadamente, del 70% del transporte de Ca^{2+} en la epidermis, pero desempeña un papel menos destacado en otros tejidos^{2,3}.

Tradicionalmente, la haploinsuficiencia se ha descrito como la causa principal de la enfermedad, ya que la mutación afecta a una copia del gen, mientras que el alelo restante es insuficiente para compensarla^{4,5}. Sin embargo, dado que aproximadamente una tercera parte de las 290 mutaciones descritas hasta la fecha son mutaciones de aminoácido, también podrían intervenir otros mecanismos patógenos.

La identificación de nuevas variantes patógenas puede mejorar el diagnóstico, facilitar el asesoramiento genético y contribuir al desarrollo de tratamientos dirigidos. Informes recientes han sugerido que las diferencias en los fenotipos clínicos podrían estar más estrechamente relacionadas con factores ambientales que con la mutación causante específica⁶. El objetivo de este estudio fue describir con mayor detalle el perfil genético de una cohorte española con EHH y obtener una visión más profunda de las correlaciones entre genotipo y fenotipo.

Métodos

En este estudio se incluyó a diez probandos de ascendencia española con lesiones de EHH confirmadas mediante biopsia. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para participar y el Comité de Ética de este hospital aprobó el estudio (Ref. 2020.240).

Se obtuvo ADN de muestras de sangre periférica anticoaguladas con ácido edético y se analizaron todos los exones codificantes y las zonas laterales del gen *ATP2C1* mediante secuenciación de lecturas largas (SLL) con sondas SeqCap EZ y la plataforma DNBseq-G400 (MGI Genomics). Las bases de datos utilizadas para la clasificación de variantes fueron principalmente ClinVar y ExAC. La clasificación de variantes se realizó según las directrices del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG)⁷, así como las plataformas VarSome y Franklin⁸.

Resultados

El estudio incorporó a 10 pacientes, 6 mujeres y 4 hombres, con edades comprendidas entre los 37 y los 81 años (media de edad: 59 años; desviación estándar [DE]: 14). Todos los pacientes tenían antecedentes familiares de EHH y presentaban lesiones cutáneas al

menos desde hacía 5 años. Entre los participantes, dos eran hermanos (MB23524 y MB23523) y dos eran padre e hija (MB26619 y MB26618), pero los 6 pacientes restantes no tenían parentesco entre sí.

Se detectaron variantes del gen *ATP2C1* en los 10 probandos y se clasificaron según las directrices de la ACMG (tabla 1). Todas las variantes, excepto una (ID 1451141), eran variantes nuevas que no se habían descrito anteriormente en bases de datos de acceso público. Cabe destacar que, aunque las variantes identificadas en los pacientes MB26620 y MB23524/MB23523 se clasificaron inicialmente como variantes de importancia incierta (VII) únicamente en función de las características de las variantes, su clasificación se actualizó a «probablemente patógenas» según los criterios PP1 (cosegregación con la enfermedad en varios miembros afectados de la familia en un gen del que se sabe con certeza que origina la enfermedad) y los criterios PP4 (fenotipo del paciente o antecedentes familiares muy específicos de una enfermedad con una única etiología genética).

Aunque aún no se ha establecido ninguna correlación entre genotipo y fenotipo, se llevaron a cabo observaciones notables en pacientes emparentados de esta serie.

Los pacientes MB23524 y MB23523, que eran hermanos, presentaban la misma VII en el exón 3, pero mostraban un grado de gravedad clínica notablemente diferente. El paciente MB23523 presentaba un área de lesiones activas de 200 cm² que afectaba al tórax, los pliegues submamarios, las axilas y el perineo, mientras que el paciente MB23524 tenía un área de lesiones activas de 70 cm² limitada a la ingle.

De manera similar, en el par padre-hija (MB26619 y MB26618) portadores de una mutación de empalme en el exón 24, se observó una diferencia notoria en la presentación clínica. El padre presentaba 250 cm² de enfermedad activa que afectaba a la zona genital y al perineo, mientras que la hija presentaba solo 60 cm² de piel afectada, limitada a la ingle (figura 1).

Entre el resto de los pacientes no emparentados de la serie, la superficie media afectada fue 75 cm² (DE: 41) y no se identificó ninguna asociación entre la extensión de la enfermedad y las variantes genéticas.

Discusión

Se han descrito numerosas mutaciones en el gen *ATP2C1*, entre las cuales se incluye el 35% de mutaciones de aminoácido, el 2,6% de mutaciones dentro del marco de lectura, el 12,6% de variaciones en los sitios de empalme, el 14,3% de mutaciones interruptoras, el 21,2% de mutaciones con desplazamiento del marco de lectura que dan lugar a un codón de parada prematuro y el 13,7% de variantes sin impacto en la codificación o situadas en zonas no codificantes. La teoría molecular clásica de la enfermedad sugiere que la EHH está causada por una haploinsuficiencia; sin embargo, otros investigadores han propuesto un efecto dominante negativo como mecanismo patógeno principal^{1,7}.

En el presente estudio, se han identificado varias variantes clasificadas como probablemente patógenas o patógenas, entre las cuales se incluyen variantes asociadas a alteraciones en el empalme, deleciones, codones de parada prematuros y mutaciones con desplazamiento del marco de lectura que pueden dar lugar a una proteína SPCA1 truncada

de forma anómala. La degradación mediada por mutaciones finalizadoras (NMD, *nonsense-mediated decay*) o la degradación de proteínas mediada por el retículo endoplásmico pueden reducir considerablemente los niveles de expresión de la proteína, mientras que las mutaciones de empalme parcial y de desplazamiento del marco de lectura pueden dañar los dominios estructurales y funcionales de SPCA1, y afectar a su localización celular o a su actividad^{8,9}. Además, identificamos tres nuevas VII situadas en los exones 3, 8 y 18. No obstante, la identificación de estas VII en un gen asociado a la EHH, junto con su presencia en pacientes con fenotipos clínicos y hallazgos histológicos compatibles con los observados en pacientes portadores de variantes patógenas conocidas (criterio PP4), sugiere una probable patogenia. Además, una de estas variantes se identificó en dos hermanos afectados y otra en un padre y una hija afectados, lo que sugiere una posible función causal en la aparición de la enfermedad (criterio PP1).

Hasta la fecha, no se han descrito VII en el exón 3 del gen *ATP2C1*. Sin embargo, se ha notificado que las mutaciones de aminoácido en el exón 8 provocan alteraciones estructurales en la proteína SPCA1, lo que da lugar a un plegamiento anómalo de la proteína o a la desestabilización de la SPCA1 correctamente plegada¹⁰. Del mismo modo, se ha descrito que las mutaciones de aminoácido en el exón 18, que codifica el dominio de unión al ATP en el dominio transmembranario, son fundamentales para la unión del Ca^{2+} . Aunque los mecanismos exactos por los cuales las VII provocan la EHH continúan sin estar claros y no siempre pueden pronosticarse mediante los algoritmos informáticos actuales, estudios recientes sugieren que estas variantes pueden modificar los niveles de expresión de SPCA1 o desestabilizar el transporte iónico mediante modificaciones de las reacciones del ciclo catalítico¹¹. Concretamente, es posible que estas variantes no afecten a la localización celular de SPCA1, pero sí reduzcan su expresión y actividad enzimática, lo que mermaría las tasas de transporte de Ca^{2+} . Además, algunas mutaciones de aminoácido pueden producir alteraciones estructurales en la SPCA1 a pesar de mantener niveles normales de expresión del ARNm¹¹.

La identificación de nuevas mutaciones de aminoácido indica una considerable diversidad genética en esta población. Sin embargo, a pesar de la heterogeneidad de las alteraciones moleculares, al parecer las consecuencias funcionales de estas mutaciones dan lugar a resultados fenotípicos similares.

También se ha sugerido que, además de las mutaciones genéticas (herencia multifactorial), pueden contribuir al fenotipo de la EHH factores externos. Se ha descrito una gravedad clínica variable en los miembros de una misma familia portadores de la misma mutación, como se ha observado en esta serie¹². Estos datos sugieren que, incluso con alteraciones genéticas diferentes, la disfunción proteica resultante puede ser comparable y, a la inversa, que mutaciones idénticas pueden dar lugar a fenotipos clínicos diferentes.

Conclusiones

Se presentan nuevos datos sobre las mutaciones del gen *ATP2C1* en una cohorte de pacientes españoles con EHH, entre los cuales se incluyen cinco nuevas variantes clasificadas como probablemente patógenas y tres nuevas VII con una probable función causal. Estos datos amplían el conocimiento actual sobre la base genética de la EHH y pueden contribuir a reducir el retraso en el diagnóstico, al tiempo que favorecen el asesoramiento genético.

Conflicto de intereses, financiación y consideraciones éticas

Todos los autores que han participado en este artículo declaran no tener ningún conflicto de intereses, como intereses económicos, actividades, relaciones o filiaciones relevantes. Este proyecto ha sido financiado por la Agencia Estatal de Investigación (referencia PID2020-114340RA-I00).

El Comité de ética del hospital aprobó este estudio y se siguieron las directrices del Comité de Ética en Publicaciones (COPE).

Bibliografía

1. Nellen RGL, Steijlen PM, van Steensel MAM, Vreeburg M, Frank J, van Geel M. Mendelian Disorders of Cornification Caused by Defects in Intracellular Calcium Pumps: Mutation Update and Database for Variants in ATP2A2 and ATP2C1 Associated with Darier Disease and Hailey–Hailey Disease. *Hum Mutat*. 2017;38(4):343–56.
2. Yang L, Zhang Q, Zhang S, Liu Y, Liu Y, Wang T. Generalized Hailey–Hailey disease: Novel splice-site mutations of ATP2C1 gene in Chinese population and a literature review. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(2):1–14.
3. Li X, Zhang D, Ding J, Li L, Wang Z. Identification of ATP2C1 mutations in the patients of Hailey-Hailey disease. *BMC Med Genet*. 2020;21(1):1–11.
4. Deng H, Xiao H. The role of the ATP2C1 gene in Hailey–Hailey disease. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(20):3687–96.
5. Szigeti R, Kellermayer R. Autosomal-dominant calcium ATPase disorders. *J Invest Dermatol*. 2006;126(11):2370–6.
6. Porgpermdee S, Yu X, Takagi A, Mayuzumi N, Ogawa H, Ikeda S. Expression of SPCA1 (Hailey-Hailey disease gene product) in acantholytic dermatoses [2]. *J Dermatol Sci*. 2005;40(2):137–40.
7. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24.
8. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Albarca Aguilera M, Meyer R, et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics*.

2019;35(11):1978–80.

9. Fairclough RJ, Lonie L, Van Baelen K, Haftek M, Munro CS, Burge SM, et al. Hailey-Hailey disease: Identification of novel mutations in ATP2C1 and effect of missense mutation A528P on protein expression levels. *J Invest Dermatol*. 2004;123(1):67–71.
10. Luo S, Ni H, Li Y, Hou S, Li X, Liu Q. Novel clinical and molecular findings in Chinese families with Hailey-Hailey disease. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(7):814–6.
11. Fairclough RJ, Dode L, Vanoevelen J, Andersen JP, Missiaen L, Raeymaekers L, et al. Effect of Hailey-Hailey Disease Mutations on the Function of a New Variant of Human Secretory Pathway $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ -ATPase (hSPCA1). *J Biol Chem [Internet]*. 2003;278(27):24721–30.
12. Omi M, Takeichi T, Ito Y, Yoshikawa T, Mizutani Y, Nagai M, et al. Two patients with Hailey-Hailey disease with novel pathogenic ATP2C1 variants suggesting possible genotype/phenotype correlations. *J Dermatol*. 2023;(October 2023):185–7.

Figura 1. Lesiones activas de la enfermedad de Hailey-Hailey en pacientes emparentados incluidos en la serie. El paciente MB23523 presentaba placas eritematosas con zonas erosivas en el tórax, que cubrían una superficie de 200 cm² (A). El paciente MB26619 presentaba placas eritematosas en la ingle que cubrían una superficie de 250 cm² (B). El paciente MB23524, hermano de MB23523, presentaba lesiones en la ingle que abarcaban una superficie de 70 cm² (C). La paciente MB26618, hija de MB26619, presentaba lesiones en la ingle que abarcaban una superficie de 60 cm² (D).



Tabla 1. Características y clasificación de las mutaciones del gen *ATP2C1* identificadas en pacientes españoles con enfermedad de Hailey-Hailey

Identificación del paciente	Sexo	Edad en el momento de la aparición de la enfermedad	Localizaciones afectadas	Superficie afectada (cm ²)	ADN	Proteína	Clasificación	Tipo de mutación	Criterios del ACMG
MB27420	H	29	Perineo	52	c.2630-5T>A	p.?	VII ³	Empalme	PM2, PP3
MB26620	M	38	Axilas y tórax	44	c.571G>A	p.Glu191Lys	VII ³	De aminoácido	PM2, PP2, PP3
MB23523	M	44	Tórax, pliegues submamarios, axilas y perineo	200	c.133G>C	p.Gly45Arg	VII ³	De aminoácido	PM2, PP2, PP3
MB23524	H	49	Ingle	70	c.133G>C	p.Gly45Arg	VII ³	Empalme	PM2, PP2, PP3
MB26618	M	32	Área genital y perineo	250	c.2494-2A>G	p.?	Probablemente patógeno	Empalme	PVS1, PM2
MB26619	H	38	Ingle	60	c.2494-2A>G	p.?	Probablemente patógeno	Empalme	PVS1, PM2
MB24086	M	51	Cuello, tórax, pliegues submamarios, flexura del codo e ingle	139	c.1369_1370insA	p.Gln458Alafs*7	Probablemente patógeno	Desplazamiento del marco de lectura	PVS1, PM2
MB23566	M	40	Ingle y área genital	88	g.130717126_130735103del	p.?	Probablemente patógeno	Deleción	PVS1, PM2
MB26017	H	42	Ingle y perineo	72	c.2395C>T	p.Arg799Ter	Patógeno	Codón finalizador	PVS1, PP5, PS4 (PM2)
MB24127	M	33	Ingle y área genital	64	c.1843G>A	p.Ala615Thr	Patógeno	De aminoácido y empalme	PVS1, PM2, PP2

¹HGVS: *Human Genome Variation Society*.

²ACMG: *American College of Medical Genetics and Genomics*.

³VII: variante de importancia clínica incierta.