

Мутация гена *AQP5* — причина ладонно-подошвенного гиперкератоза в российской семье

Щагина О.А.¹, Федотов В.П.², Федотова Т.В.², Поляков А.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Медико-генетический научный центр

² Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области Воронежская областная клиническая больница №1

Ладонно-подошвенный гиперкератоз — заболевание, характеризующееся патологическим ороговением кожи ладоней и подошв, приводящему к образованию трещин с последующим их инфицированием. Причиной ладонно-подошвенного гиперкератоза могут являться мутации различных генов или факторы внешней среды. Установление этиологии болезни имеет ключевое значение при выборе тактики лечения и агрессивности терапии. Нами была обследована большая семья с ауто-сомно-доминантным типом наследования болезни. При анализе сцепления было установлено, что ладонно-подошвенный гиперкератоз сцеплен с локусом 12q13. В результате исследования генов данного локуса была обнаружена причина болезни — патогенный вариант с.369C>G p.(Asn123Lys) гена *AQP5*.

Ключевые слова: ладонно-подошвенный гиперкератоз, анализ сцепления, кератины, *AQP5*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AQP5 mutation AS a cause of palmoplantar keratoderma in A Russian family

Shchagina O.A.¹, Fedotov V.P.², Fedotova T.V.², Polyakov A.V.¹

¹ Research Centre for Medical Genetics

² VOKB # 1, Voronezh, Russian Federation

Hereditary palmoplantar keratoderma (PPK) is characterized by hyperkeratosis of the skin of palms and soles. PPK type Bothnia was described as having a high prevalence in the 2 northernmost provinces of Sweden, situated to the west and the northwest of the Gulf of Bothnia. In Swedish families with dominant PPK researchers established that the phenotype had been linked to the most frequent locus 12q13, but no mutations were found in *KRT1*. Various missense *AQP5*-mutations were found in all cases. A three-generation family of Chinese Han ethnicity with *AQP5*-PPK was described later. In a five-generations Russian PPK family the cause of the disease was searched using the linkage analysis, Sanger sequencing, MPS (IlluminaTruSeq® ExomeKit). We found a linkage to locus 12q13. The maximum Lod score of 3.69 was observed on D12S368 (52 631 kb). The area was limited within D12S1661 (48 607kb): Lod — 2.61 Θ = 0 and D12S1586 (54 146 kb): Lod — 3.66 Θ = 0. However, no mutation in *KRT1* and over *KRT*'s genes of this region was revealed. We performed an exome analysis in one of the patients and identified three heterozygous variants in the target region. Two variants in *CELA1* and *OR8S1* genes did not segregate with the disease in the family and only one *AQP5* c.369C>G(p.Asn123Lys) substitution could be a root of the PPC in this family (Lod max — 3.71 Θ = 0.00). We confirmed that the cause of PPK could be mutations in the water-channel aquaporin-5 gene. Our findings have shown that *AQP5*-PPK can be found in different ethnic groups, not only in Bothnia region.

Keywords: palmoplantar keratoderma, linkage analysis, *AQP5*, keratins.

Введение

Ладонно-подошвенный гиперкератоз (ЛПГ) — болезнь, основным клиническим проявлением которой является патологическое ороговение кожи подошв и ладоней. По происхождению выделяют приобретенные и наследственные формы ЛПГ. Определение причины гиперкератоза имеет ключевое значение при выборе тактики лечения и агрессивности терапии. При терапии приобретенных форм, как правило, оказывается достаточным устранить основную патологию или фактор внешней среды: химический агент (мышьяк, растворы хлора) [1], прекратить терапию лекарственным препаратом (бета-глюканы, литий, химиотерапевтические агенты) [2], устранить нарушения обмена веществ, вызван-

ные беременностью, эндокринными болезнями, менопаузой.

Наследственные варианты ЛПГ обладают высокой генетической гетерогенностью. Часть форм имеет специфические проявления: при мутациях в генах *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT16*, *KRT17* у всех или части пораженных членов семьи наблюдаются пахионихии и гипергидроз, при мутациях в гене *KRT14* — дефекты зубов, гиперпигментация пораженных областей и ангидроз, в гене *CTSC* — парадонит, арахнодактилия, в гене *WNT10A* — кисты на веках, в гене *PKP1* — кудрявые волосы, в генах *DSP* и *JUP* — кардиомиопатия и волосы похожие на шерсть, изменение ногтей, мацерующий гиперкератоз при болезни острова Мелледа, вызванной рецессивными мута-

циями в гене *SLURPI* [3]. Однако изменения многих генов могут вызывать только гиперкератоз ладоней и подошв. Существует гистологическое деление гиперкератозов на эпидермолитические и неэпидермолитические, однако оно достаточно условно, так как мутации одного и того же гена, например, *KRT1*, *KRT9*, *KRT10* могут приводить к обоим гистологическим типам болезни [3]. С другой стороны, эпидермолитический ЛППГ может являться проявлением легкой формы врожденной буллезной ихтиозоформной эритродермии [4, 5].

Интересно отметить, что в двух локусах кератиновых кластеров 12q13 и 17q21 локализовано множество генов, мутации которых могут быть причиной ЛППГ. Так, в локусе 12q13 находятся гены *KRT1*, *KRT2*, *KRT5*, *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C*, *AQP5*; в локусе 17q21 — *KRT9*, *KRT10*, *KRT16*, *KRT17*, *KRT14*.

При диагностике и выборе тактики терапии необходимо различать приобретенные и наследственные формы болезни. При приобретенных гиперкератозах лечение основного заболевания или устранение фактора внешней среды приводит к существенному уменьшению симптомов или полному исчезновению кожных проявлений. Для большинства наследственных форм доступна только симптоматическая терапия, однако её агрессивность и направленность (применение кортикостероидных и антибактериальных препаратов) зависит от того, мутации какого гена являются причиной ЛППГ. Для врожденной пахионихии и гиперкератоза, вызванных мутацией в гене *KRT6A*, разработаны протоколы терапии с использованием малых интерферирующих РНК, однако их эффективность на сегодняшний день еще остается спорной [6, 7].

Гиперкератоз может являться одним из первых проявлений опухолевых заболеваний. Важность дифференциальной диагностики различных форм ЛППГ обусловлена возможностью своевременного начала терапии основного заболевания. При синдроме Базекса гиперкератоз, проявляющийся у большинства больных до появления первых симптомов злокачественной опухоли, исчезает у 90% пациентов после лечения рака (ЖКТ, мочевого пузыря, предстательной железы, молочной железы) [8]. Ладонно-подошвенный гиперкератоз может быть ранним проявлением аутосомно-доминантного синдрома ладонно-подошвенного гиперкератоза с раком пищевода (palmoplantar keratoderma with esophageal cancer, OMIM # 148500), причиной которого являются мутации гена *RHBDF2* [9]. В таких случаях осторожность и осведомленность лечащего врача может привести к более раннему диагностированию злокачественного процесса и лучшему прогнозу излечения [10].

Целью настоящей работы явилось установление генетической причины ладонно-подошвенного неэпидермолитического гиперкератоза в российской семье с аутосомно-доминантным наследованием болезни.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови 8 больных и 11 здоровых членов семьи из трех поколений, проживающих на территориях Липецкой и Воронежской областей. Материал был собран в рамках экспедиционной работы лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ» в 2010 году.

Анализ сцепления с кандидатными локусами 12q13 и 17q21 проведен с использованием полиморфных микросателлитных маркеров D17S1778, D12S368, D12S1661, D12S1586 методом ПЦР-ПДАФ в полиакриламидном геле.

Определение нуклеотидной последовательности генов, проводили методом прямого секвенирования продукта ПЦР как с прямого, так и с обратного праймера, на основе ферментативного сиквенса по Сенгеру. В качестве матрицы для проведения сиквенса использовали фрагменты, полученные после проведения ПЦР. Автоматическое секвенирование проводилось согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABI Prism 3100 (Applied Biosystems). Дизайн олигонуклеотидных праймеров и проб осуществлен в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, синтез — в ЗАО «Евроген», Москва. Последовательности праймеров выбирали согласно базе данных GeneBank.

Анализ экзона проведен на секвенаторе нового поколения IlluminaNextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2x75 п.н.). Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям более 20000 генов (набор IlluminaTruSeq® ExomeKit).

Для описания выявленных вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA> версия 2.15.11.

Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Illumina, для анализа данных, представленного на сайте <https://basespace.illumina.com>. Оценка патогенности ранее не описанных миссенс-мутаций выполнялась с использованием ресурсов SIFT (<http://sift.jcvi.org/>), PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2>), Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org>) и UMD-predictor (<http://umd-predictor.eu/>). Для оценки влияния изменений нуклеотидной последовательности на структуру белка, замены аминокислот были отображены на трехмерной (3D) модели с использованием программы CMBI (<http://www.cmbi.ru.nl/hope/>) [11]. Оценка клинической значимости (патогенности) выявленных вариантов проводилась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) [12].

Результаты

В семье ЛПГ1, проживающей на территории Воронежской и Липецкой областей наблюдалась сегрегация ладонно-подошвенного гиперкератоза в четырех поколениях (рис. 1).

Нами были осмотрены 8 больных в возрасте от 6 до 60 лет и пять здоровых кровных родственников.

Заболевание у всех пораженных членов семьи манифестировало на первом году жизни. У всех пораженных членов семьи избыточное разрастание эпидермиса сопровождалось гипергидрозом и рецидивирующими дерматофитными инфекциями на пораженных участках кожи. При осмотре выявлена мягкая, тонированная (желтая) диффузная кератодерма ладоней и подошв, кератоллиз и эритематозные бляшки с четкой демаркационной линией на границах пораженных областей (рис. 2). Участков гиперкератоза на других частях тела обнаружено не было.

Биопсия кожи и патогистологическое исследование никому из пораженных членов семьи не проводилось.

В семье был проведен анализ сцепления полиморфных маркеров D12S368 с локусом 12q13 и D17S1778 с локусом 17q21. Данные микросателлитные маркеры были выбраны, так как имели высокую информативность (гетерозиготность >0,8) и были локализованы в непосредственной близости от основных генов-кандидатов в исследуемом локусе: маркер D12S368 находится на расстоянии менее 500 т.п.н. от гена *KRT1*, а маркер D17S1778 локализован в интроне гена *KRT9* (табл. 1).

В семье было доказано сцепление заболевания с локусом 12q13: Lod балл составил 3,69 при фракции рекомбинации $\theta = 0,00$ и исключено сцепление с локусом 17q21. Для ограничения области сцепления на хромосоме 12 были выбраны высокоинформативные полиморфные маркеры, лежащие на расстоянии 2–3 сантиморганы от маркера D12S368. Данные маркеры фланкируют кератиновый кластер на хромосоме 12. Так как при фракции рекомбинации $\theta = 0,00$ были получены значения Lod-баллов менее -2 — область сцепления была ограничена регионом 12:48607 т.п.н — 12:54146 т.п.н.

Таблица 1

Анализ сцепления с локусами 12q13 и 17q21 в семье ЛПГ1

Регион	Маркер	Координата kb	Координата cM	θ (рекомбинационная фракция)						
				0.00	0.01	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40
17q12q21	D17S1778	39 725 внутри KRT9		$-\infty$	-3,19	-1.73	-1,11	-0,56	-0,27	-0,09
12q13	D12S1661	48 607	63,89	-2,61	0,06	0,64	0,77	0,70	0,46	0,19
	D12S368	52 631	66,03	3,69	3,62	3,35	2,99	2,25	1,47	0,67
	D12S1586	54 146	69,23	-3,66	-0,96	-0,27	0,006	0,20	0,23	0,15

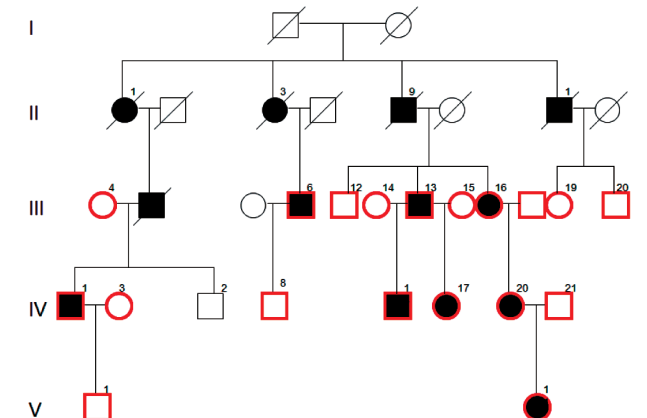


Рис. 1. Родословная семьи ЛПГ1. Черным цветом обозначены больные, белым здоровые члены семьи. Цифрами отмечены больные и здоровые члены семьи, которым был проведен осмотр и взята кровь для ДНК-анализа.

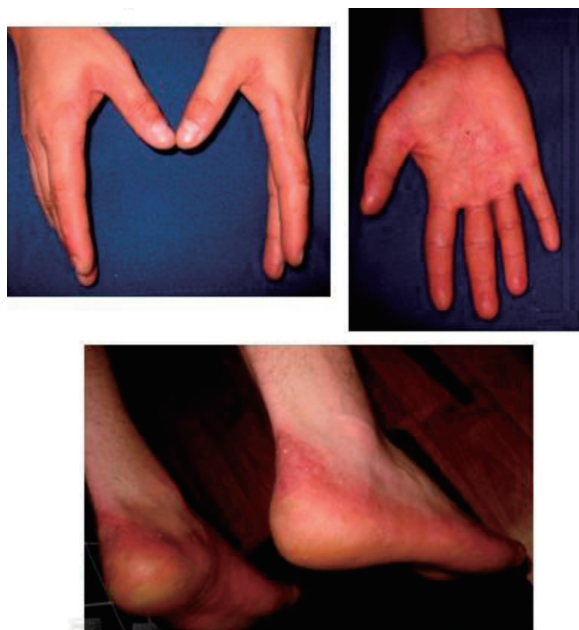


Рис. 2. Внешний вид пораженных участков кожи у пробанда из семьи ЛПГ1

Выявленные у пробанда IV.1 варианты в регионе 12:48607 т.п.н-12:54146

Ген	Вариант	Расположение	Патогенность	Сегрегация с болезнью в семье
<i>CELA1</i>	c.7_16+19del29ins13	Донорный сайт сплайсинга, экзон 1	Вероятно-патогенный	Нет
<i>OR8S1</i>	c.245_246invTG p.(Leu82Pro)	Экзон 1	Вариант неопределенного значения	Нет
<i>AQP5</i>	c.369C>G p.(Asn123Lys)	Экзон 2	Вариант неопределенного значения	Да

Однако, при секвенировании наиболее вероятных генов-кандидатов из кератинового кластера этого локуса: *KRT1*, *KRT2*, *KRT5*, *KRT6A*, *KRT6C* — патогенных и вероятно-патогенных вариантов не выявлено.

Пробанду IV.1 из данной семьи было проведено исследование экзона. В регионе 12:48607 т.п.н — 12:54146 т.п.н. было выявлено три варианта нуклеотидной последовательности популяционные частоты которых не противоречили аутосомно-доминантному типу наследования болезни (табл. 2).

Был проведен анализ сегрегации всех выявленных вариантов нуклеотидной последовательности у больных и здоровых членов семьи. Установлено, что лишь вариант c.369C>G (p.Asn123Lys) в гене *AQP5* сегрегирует совместно с болезнью (Lod 3,7 при $\theta = 0,00$). Вариант нуклеотидной последовательности c.369C>G (p.Asn123Lys) не описан в базах gnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org/>) и SNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=AQP5>). Программы определения патогенности дают противоречивую оценку: SIFT, PolyPhen-2 и Mutation Taster определили данный вариант как не патогенный, а UMD-predictor как однозначно патогенный. Аспарагин в позиции 123 не является высококонсервативной аминокислотой у позвоночных животных. У домового мыши в данной позиции находится серин, однако эта аминокислота является такой же полярной незаряженной аминокислотой, как аспарагин, в отличие от нашего варианта, где нейтральный аспарагин заменен на полярный положительно заряженный лизин.

Аминокислотный остаток аспарагин в положении 123 находится на поверхности белковой молекулы аквапорина 5 в месте его взаимодействия с другими субъединицами аквапорина (рис. 3).

Замена нейтрального аспарагина в данной позиции на больший по размеру положительно заряженный лизин может приводить к нарушению взаимодействия аквапорина с другими белками, но не влияет на основную функцию водного канала.

Обсуждение

Мутации гена *AQP5* описаны как причина ЛПГ Ботнического типа (OMIM # 600231). В 2013 году описаны 5 разных миссенс-вариантов этого гена в 12 семьях

с ЛПГ из Великобритании, Шотландии и Швеции [13], в том числе и в шведских семьях с берегов Ботнического залива Балтийского моря, в которых впервые был клинически описан этот тип ЛПГ [14]. Позднее миссенс-мутация c.367A>T, p.Asn123Tyr в этом гене была описана как причина ЛПГ в китайской семье [15]. Выявленная в нашей семье миссенс-замена затрагивает тот же кодон, что и в китайской семье с гиперкератозом, однако приводит к замене аспарагина на лизин. У пробанда из китайской семьи наблюдалась типичная клиника ЛПГ с гипергидрозом, как и в обследованной нами семье. При описании фенотипа пробанда Сао Х. с соавторами обратили внимание на ухудшение состояния кожи после контакта с водой. На подобный эффект жаловались и члены российской семьи, особенно проживающие в сельской местности и ведущие сельское хозяйство. Данное ухудшение, скорее всего, не является специфичным для данной формы болезни и обусловлено расширением верхнего слоя кожи после впитывания влаги, приводящим к растрескиванию роговых чешуек и возникновению новых трещин с последующим их инфицированием.

AQP5 — водный канал расположенный на апикальной поверхности эпителиальных клеток, играющий фундаментальную роль в трансмембранном перемещении воды в растительных и животных тканях. Однако

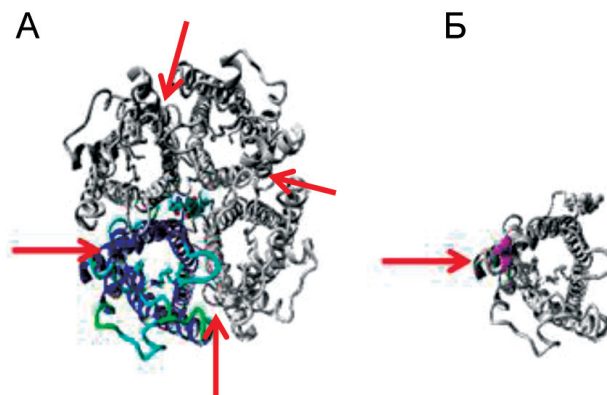


Рис. 3. Трехмерные модели структуры белка *AQP5*: А — структура функционирующего канала Аквапорина 5, состоящая из четырех молекул аквапорина; Б — одна субъединица канала — белок аквапорин 5. Расположение аминокислоты в позиции 123 указано стрелками.

функциональный анализ вариантов, выявленных у больных ЛППГ, показал отсутствие влияния замен на транспорт воды через аквапориновый канал. Все выявленные мутации, как и вариант, обнаруженный в семье ЛППГ1, располагаются далеко от активного центра поры, образованной четырьмя молекулами AQP5, и не могут влиять на мембранный транспорт воды. Однако есть работы, описывающие еще одну функцию белка аквапорина 5 — он способен стабилизировать микротрубочки эпителиальных клеток, влияя на процесс их полимеризации и деполимеризации [16]. Микротрубочки являются важнейшим компонентом цитоскелета и быстрой транспортной системой клетки. В качестве компонента цитоскелета микротрубочки локализуются вблизи мембраны и определяют форму клетки. Эксперименты с культурами клеток с мутацией гена *AQP5* показали незначительное усиление стабильности скелета микротрубочек в клетках кожи с ЛППГ, однако и само число микротрубочек было увеличено в ЛППГ-образцах по сравнению с контролем [13].

Был проведен функциональный анализ мутации Asn123Tyr, выявленной в китайской семье и затрагивающей тот же кодон, что и вариант Asn123Lys, выявленный в российской семье, который показал более сильное набухание модельных мутантных клеток по сравнению с диким типом, что может вызвать гипотоническую активацию TRPV4-кальциевых каналов и увеличить концентрацию цитозольного кальция, и может привести к усилению апоптоза кератиноцитов и, как следствие этого, — гиперкератоз [15].

Таким образом, механизм возникновения ЛППГ, причиной которого являются мутации гена аквапорин 5 до сих пор неясен, тем не менее, миссенс-мутации гена *AQP5* считаются доказанной причиной болезни.

Согласно критериям патогенности, приведенным в Руководстве по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) [12] вариант с.369C>G (p.Asn123Lys) гена *AQP5* выявленный в российской семье является вероятно-патогенным: вариант отсутствует в контрольной выборке (PM2), описан вариант в том же аминокислотном остатке с заменой на другую аминокислоту, приводящий к ЛППГ (PM5), вариант в гене, для которого точно установлена связь с болезнью и сегрегирующий с болезнью у нескольких пораженных членов семьи (PM1), миссенс варианты в гене *AQP5* являются обычным механизмом возникновения гиперкератоза (PP2), фенотип больных и семейная история высокоспецифичны для заболевания с данной генетической этиологией (PP4).

Однако проведенный предварительно анализ сцепления, выявивший сцепление заболевания в семье с регионом 12q13 и сегрегационный анализ передачи варианта с.369C>G (p.Asn123Lys) в исследуемой родословной (вероятность случайности совместной передачи данного варианта и заболевания составляет $3,8 \cdot 10^{-6}$) по-

зволяет рассматривать критерий PM1 не как вспомогательный, а как сильный PS, согласно Рекомендациям [12] и, соответственно, вариант с.369C>G (p.Asn123Lys) гена *AQP5* как патогенный и казуативный.

Заключение

Впервые в России описан наследственный вариант ЛППГ Ботнического типа, причиной которого является патогенный вариант с.369C>G (p.Asn123Lys) гена *AQP5*. Мутации гена аквапорин 5 как причина ЛППГ были впервые описаны в 2013 году, и на сегодняшний день существует лишь три работы описывающие его мутации как причину ЛППГ. Интересно отметить, что данный ген располагается в регионе 12q13 и граничит с кератиновым кластером. Мутации сразу нескольких генов кератинов этого кластера могут являться причиной данной болезни, однако очевидно, что механизмы развития гиперкератоза при мутациях в кератиновых генах отличны от патогенеза гиперкератоза вызванного мутациями гена *AQP5*. Белок аквапорин 5 на сегодняшний день изучен недостаточно хорошо, но гиперкератоз Ботнического типа является хорошей моделью для исследования альтернативных функций данной молекулы.

Список литературы

1. Passarini B, Infusino SD, Kasapi E. Chloracne: still cause for concern. *Dermatology* 2010; 221: 63-70.
2. Emmert B, Hallier E, Schon MP et al. Disease management guidelines in dermatology: implementation, potentials and limitations exemplified by the guidelines for the management of hand eczema. *Hautarzt* 2011; 62: 308-14.
3. Schiller S, Seebode C, Hennies HC, Giehl K, Emmert S. Palmoplantar keratoderma (PPK): acquired and genetic causes of a not so rare disease. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014 Sep;12(9):781-8. doi: 10.1111/ddg.12418. Review. PubMed PMID: 25176457
4. Joh GY, Traupe H, Metzke D, Nashan D, Huber M, Hohl D, Longley MA, Rothnagel JA, Roop DR. A novel dinucleotide mutation in keratin 10 in the annular epidermolytic ichthyosis variant of bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *J Invest Dermatol*. 1997 Mar;108(3):357-61.
5. Sybert VP, Francis JS, Corden LD, Smith LT, Weaver M, Stephens K, McLean WH. Cyclic ichthyosis with epidermolytic hyperkeratosis: A phenotype conferred by mutations in the 2B domain of keratin K1. *Am J Hum Genet*. 1999 Mar;64(3):732-8.
6. Leachman SA, Hickerson RP, Schwartz ME, Bullough EE, Hutcherson SL, Boucher KM, Hansen CD, Eliason MJ, Srivatsa GS, Kornbrust DJ, Smith FJ, McLean WI, Milstone LM, Kaspar RL. First-in-human mutation-targeted siRNA phase Ib trial of an inherited skin disorder. *Mol Ther*. 2010 Feb;18(2):442-6. doi:10.1038/mt.2009.273.
7. Trochet D, Prudhon B, Vassilopoulos S, Bitoun M. Therapy for dominant inherited diseases by allele-specific RNA interference: successes and pitfalls. *Curr Gene Ther*. 2015;15(5):503-10. Review. PubMed PMID: 26264709
8. Delavari D, Zywica M, Hartmann M. Sudden onset of acral erythema with hyperkeratosis and pityriasisiform scales on soles, fingertips, nose and ear helices. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 360-2.
9. Blaydon DC, Etheridge SL, Risk JM et al. RHBDF2 mutations are associated with tylosis, a familial esophageal cancer syndrome. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 340-6.

10. Hsu LI, Chen GS, Lee CH et al. Use of arsenic-induced palmoplantar hyperkeratosis and skin cancers to predict risk of subsequent internal malignancy. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 202-12
11. Venselaar H, Te Beek TA, Kuipers RK, Hekkelman ML, Vriend G. Protein structure analysis of mutations causing inheritable diseases. An e-Science approach with life scientist friendly interfaces. *BMC Bioinformatics*. 2010 Nov 8;11:548. doi:10.1186/1471-2105-11-548.
12. Рыжкова ОП, Кардымон ОЛ, Прохорчук ЕБ, Коновалов ФА, Масленников АБ, Степанов ВА, Афанасьев АА, Зажлязьминская ЕВ, Костарева АА, Павлов АЕ, Голубенко МВ, Поляков АВ, Куцев СИ Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). *Медицинская генетика*. 2017 (7): 4-17.
13. Blaydon DC, Lind LK, Plagnol V, Linton KJ, Smith FJ, Wilson NJ, McLean WH, Munro CS, South AP, Leigh IM, O'Toole EA, Lundstrom A, Kelsell DP Mutations in AQP5, encoding a water-channel protein, cause autosomal-dominant diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma. *Am J Hum Genet*. 2013 Aug 8;93(2):330-5. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.06.008.
14. Lind L, Lundstrom A, Hofer PA, Holmgren G. The gene for diffuse palmoplantar keratoderma of the type found in northern Sweden is localized to chromosome 12q11-q13. *Hum Mol Genet*. 1994 Oct;3(10):1789-93. PubMed PMID: 7531539
15. Cao X, Yin J, Wang H, Zhao J, Zhang J, Dai L, Zhang J, Jiang H, Lin Z, Yang Y. Mutation in AQP5, encoding aquaporin 5, causes palmoplantar keratoderma Bothnia type. *J Invest Dermatol*. 2014 Jan;134(1):284-287. doi: 10.1038/jid.2013.302. Epub 2013 Jul 18.
16. Sidhaye VK, Chau E, Srivastava V, Sirimalle S, Balabhadrapatruni C, Aggarwal NR, D'Alessio FR, Robinson DN, King LS. A novel role for aquaporin-5 in enhancing microtubule organization and stability. *PLoS One*. 2012;7(6):e38717. doi:10.1371/journal.pone.0038717. Epub 2012 Jun 8.