

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ СЕМЕЙНОМ СЛУЧАЕ АКНЕ

О. М. Демина¹✉, А. Г. Румянцев^{1,2}, Н. Н. Потекаев¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

В настоящее время акне относится к наиболее распространенным дерматозам. Сообщается о роли генетической предрасположенности к развитию заболевания. Показано, что фактором риска развития дерматоза может быть наличие болезни у родственников первой линии родства. Представлен случай идентификации и определения значимости полиморфизма генов *NCF1*, *CD3E*, *ORAI1*, *IGHM*, *TAZ* у больных тяжелыми формами заболевания с отягощенным семейным анамнезом. Проведенные исследования позволили выявить идентичные аллельные варианты в пяти генах: *NCF1*, *CD3E*, *ORAI1*, *IGHM*, *TAZ* у двух близкородственных пациентов (отец и сын) с акне тяжелой степени. Полиморфизмы изученных генов, вероятно, влияют на развитие дисбаланса системы оксидаз, работу митохондрий, сниженной пролиферации Т-клеток, а также формирования дисбаланса секреции иммуноглобулинов. Полученные данные могут быть факторами торпидного течения тяжелой формы дерматоза, что определяет необходимость дальнейших исследований.

Ключевые слова: акне, полиморфизм генов, молекулярно-генетические исследования

Вклад авторов: О. М. Демина, А. Г. Румянцев, Н. Н. Потекаев — концепция и дизайн исследования, написание рукописи; О. М. Демина — анализ результатов, статистическая обработка данных; А. Г. Румянцев, Н. Н. Потекаев — редактирование рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова (протокола № 138 от 13 октября 2014 г.); все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, обработку персональных данных и использование данных в научных целях.

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Михайловна Демина
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; demina.om@mail.ru

Статья получена: 03.04.2022 **Статья принята к печати:** 04.05.2022 **Опубликована онлайн:** 20.05.2022

DOI: 10.24075/vrgmu.2022.026

THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN FAMILIAL CASE OF ACNE

Demina OM¹✉, Rumyantsev AG^{1,2}, Potekaev NN¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Acne is one of the most common dermatoses. A prominent genetic component for this disease has been reported and the manifestation in first-line relatives is considered an important risk factor. Here we present a clinical case illustrating the relevance of particular genetic polymorphisms mapped to *NCF1*, *CD3E*, *ORAI1*, *IGHM* and *TAZ* in patients with severe forms and burdened family history of the disease. Genetic examination identified the same allelic variants in five candidate target genes (*NCF1*, *CD3E*, *ORAI1*, *IGHM* and *TAZ*) in two closely related patients (father and son) with severe acne. The identified genetic configuration may interfere with the oxidase activity and promote defects in mitochondrial function along with reduced T cell proliferation and imbalanced immunoglobulin production. The findings may provide an important reference point for further clinical investigation and treatment of severe torpid dermatoses.

Keywords: acne, genetic variant, oxidase system

Author contribution: Demina OM, Rumyantsev AG, Potekaev NN — study concept and design, manuscript writing; Demina OM — sequencing data management, computational research; Rumyantsev AG, Potekaev NN — manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by Ethical Review Board at the Pirogov Russian National Research Medical University (protocol number 138 of 13 October 2014). The participants provided written informed consent for the study including data processing and use for scientific purposes.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga M. Demina
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia; demina.om@mail.ru

Received: 03.04.2022 **Accepted:** 04.05.2022 **Published online:** 20.05.2022

DOI: 10.24075/brsmu.2022.026

Акне является наиболее распространенным заболеванием кожи и встречается в 35–90% случаев у подростков. Пики заболеваемости дерматоза регистрируют в возрасте от 14 лет до начала третьего десятилетия, но клинические симптомы болезни могут сохраняться и развиваться *de novo* в зрелом возрасте. По современным представлениям, согласно критериям ВОЗ по определению хронического течения болезней, акне рассматривают как хронический дерматоз. Многофакторный патогенез включает избыточное влияние андрогенов на сально-волосяные фолликулы (СВФ), гиперсекрецию себума, патологическую фолликулярную кератинизацию, колонизацию *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) и развитие воспаления [1–3].

Сведения о гендерных особенностях заболевания показывают, что дерматоз чаще встречается у женщин, тогда

как более тяжелое течение заболевания отмечено у мужчин [1].

Имеются данные о генетической предрасположенности к развитию акне. Одним из основных факторов риска угрей может быть наличие болезни у родственников первой линии родства. В таких случаях повышается риск не только возникновения болезни, но и более тяжелого его течения. Показано возможное аддитивное влияние наличия анамнеза дерматоза по материнской и отцовской семьям на возникновение заболевания, так как при наличии дерматоза у обоих родителей риск появления акне у ребенка значительно возрастает [4, 5].

В связи с более тяжелым течением акне у мужчин и увеличением риска его возникновения у детей в случае болезни родителей, необходимы изучение и поиск молекулярно-генетических изменений у больных с этой патологией.

Описание клинического случая

В период 2019–2020 гг. на кафедре кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования под наблюдением находились двое больных с тяжелым течением акне: П., 45 лет и К., 17 лет (отец и сын). Оба обратились одновременно с жалобами на высыпания на коже лица, груди и спины. Из анамнеза известно, что пациент П. (отец) болен около 10 лет, т. е. заболевание началось во взрослом возрасте без предшествующего анамнеза акне в период пубертатного развития. Первые высыпания в виде множественных комедонов, папул и пустул появились на лице и в течение 6–7 месяцев распространились на кожу груди и спины. Заболевание характеризовалось появлением глубоких пустул, узлов, формированием сливающихся конгломератов, разрешавшихся с образованием атрофических рубцов, т. е. отмечались ухудшение течения кожного процесса и трансформация из среднетяжелого в тяжелое течение. Пациент проходил лечение у врача-дерматовенеролога по месту жительства антибактериальными препаратами (доксциклин 100 мг 2 раза в день) курсами по 14–21 день (три курса с интервалом 1,5–3 месяца), наружной терапией (клиндамицина фосфат, гель 1%-й, тонким слоем, на пораженную область кожи, предварительно очищенную и сухую, 2 раза в день в течение месяца в сочетании с адапаленом гелем 0,1%-м, раз в сутки (на ночь) на сухую чистую кожу пораженной области, терапия которым была продолжена в течение пяти месяцев) с временным положительным эффектом.

Из анамнеза второго пациента К. (сына) установлено, что первые признаки заболевания появились в возрасте 14 лет, когда отмечалось появление множественных комедонов, папул, глубоких пустул и узлов на коже лица, груди и спины. В дальнейшем течение заболевания имело непрерывно рецидивирующий характер, появлялись глубокие узлы, разрешающиеся атрофическими рубцами. Проходил лечение у врача-дерматовенеролога по месту жительства антибактериальными препаратами (доксциклин 100 мг 2 раза в день) курсами по 14–21 день (4 курса с интервалом 2–4 месяца), наружной терапией (клиндамицина фосфат, гель 1%-й, тонким слоем, на пораженную область кожи, предварительно очищенную и сухую, 2 раза в день в течение месяца в сочетании с адапаленом гелем 0,1%-м раз в сутки (на ночь) на сухую чистую кожу пораженной области, терапия которым была продолжена до пяти месяцев; с последующим применением азелаиновой кислоты, гель 15%-й, 2 раза в сутки (утром и вечером) до 6 месяцев). Положительный эффект был временный. Кроме того, семейный анамнез обоих пациентов отягощен по онкопатологии: отец (по отношению к первому пациенту) и дед (по отношению ко второму пациенту) по отцовской линии болен раком прямой кишки.

С целью определения роли генетических факторов в развитии акне пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования ДНК — секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS). Геномную ДНК выделяли из образцов цельной крови обследованных больных с использованием набора CellSep Advanced Kit. (DiaSorin Ireland Ltd.; Ирландия) согласно инструкции производителя. Индивидуальные лигированные библиотеки собирали с помощью набора NebNext Ultra II DNA Library Prep Kit for Illumina (New England Biolabs; США). Для пробоподготовки использовали

методику гибридационного селективного обогащения фрагментами ДНК, относящимися к кодирующим областям перечисленных генов, с применением кастомной панели зондов (Roche; Швейцария), согласно протоколу производителя по проведению реакции обогащения с библиотекой зондов SeqCap EZ для секвенаторов «Illumina». Анализ ДНК пациентов проводили на платформе MiSeq (Illumina; США) методом парно-концевого чтения (115 × 2) со средней глубиной прочтения 143× и покрытием целевого региона 99% при глубине прочтения не менее 10×. Данные секвенирования обрабатывали с использованием автоматизированного алгоритма биоинформатического анализа.

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использовали данные международного проекта gnomAD Exomes (ExAC) для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для интронных вариантов. Для компьютерной оценки патогенности найденных миссенс-вариантов применяли программы предсказания патогенности замен аминокислот (*SIFT*, *PolyPhen-2*, *PROVEAN*, *UMD Predictor*). Для компьютерного предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга или прилежащих к сайту сплайсинга участкам использовали программы *MutationTaster*, *Human Splicing Finder* и *NNSplice*.

Обсуждение клинического случая

Молекулярно-генетические исследования позволили выявить идентичные аллельные варианты в пяти генах у наблюдаемых нами пациентов: *NCF1*, *CD3E*, *Orai1*, *IGHM*, *TAZ* (таблица). В четырех генах (*NCF1*, *CD3E*, *Orai1*, *TAZ*) полиморфизмы были выявлены в экзонах. В гене *IGHM* идентифицировано два аллельных варианта *rs1059216* и *rs1136534*, которые локализовались в межгенном регионе и имели однонуклетидные полиморфизмы (SNP): C>T (несинонимичная замена) и A>G (синонимичная).

Анализ гомо- и гетерозиготности выявленных аллельных вариантов показал, что полиморфизм *rs707410* гена *NCF1* был идентифицирован в гомозиготном состоянии, один аллельный вариант *rs1059216* гена *IGHM* — в гомозиготе, второй *rs1136534* — в гетерозиготе, вариант *rs62617809* гена *TAZ* — в гомозиготе. Аллельные варианты гена *CD3E* (с.353-16A>C) — в гетерозиготе и гена *Orai1* (GGCCCC>G) — в гомозиготе ранее не были описаны ни при одном заболевании.

При анализе популяционных частот встречаемости идентифицированных аллельных вариантов генов *NCF1*, *CD3E*, *Orai1*, *IGHM*, *TAZ* у больных тяжелой степени акне по базе gnomAD Exomes (ExAC) было установлено, что такие варианты также ранее не были описаны ни при одном заболевании.

Полученные нами данные об аллельных вариантах пяти генов у двух близкородственных пациентов были идентичны, часть из идентифицированных аллельных вариантов гена *CD3E* (с.353-16A>C) — в гетерозиготе и гена *Orai1* (GGCCCC>G) — в гомозиготе выявлены впервые не только у больных акне, но и в целом среди всех заболеваний.

Ген *NCF1* (neutrophil cytosolic factor-1, NCF1) кодирует белок, являющийся цитозольной субъединицей НАДФН-оксидазы нейтрофилов (47 кДа). Важной биологической характеристикой функциональной значимости этих ферментов являются их локализация на плазматической мембране макрофагов и обеспечение антимикробной защиты клеток. Имеются данные о том, что мутации в

Таблица. Характеристика аллельных вариантов генов *NCF1*, *CD3E*, *ORAI1*, *IGHM*, *TAZ* у больных с тяжелой формой акне

Признак	<i>NCF1</i>	<i>CD3E</i>	<i>ORAI1</i>	<i>IGHM</i>	<i>TAZ</i>
Хромосома	7	11	12	14	X
Позиция изменений на хромосоме	74777361	118313691	121626865- 121626870	105855558, 105855808	154412069
Аллельные варианты	<i>rs707410</i>	Не описан ранее	Не описан ранее	<i>rs1059216</i> , <i>rs1136534</i>	<i>rs62617809</i>
Локализация в гене	2-й экзон в области сплайсинга	7-й экзон в области сплайсинга	1-й экзон в области сплайсинга	межгенный регион	2-й экзон
Вид и позиция замены	c.153+14T>C	c.353-16A>C	GGCCCC> G	C>T (несинонимичная); A>G (синонимичная)	c.110-17T>C
Гомозигота/ гетерозигота	Гомозигота	Гетерозигота	Гомозигота	Гомозигота, гетерозигота	Гомозигота

NCF1 выявляются при хроническом гранулематозе, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу [6]. Сообщается о возможной ассоциации полиморфизма *rs201802880* гена *NCF1-339* с системной волчанкой [7].

Выявлен аллельный вариант *rs707410* гена *NCF1* у обоих пациентов в гомозиготе, который, возможно, оказывает влияние на развитие дисбаланса системы оксидаз, и уменьшение активности фагоцитарного звена, что удлиняет воспаление и клинически реализуется в тяжелом течении акне.

Ген *CD3E* кодирует полипептидный белок CD3-эпсилон (CD3E). Объединяясь с CD3-гамма, -дельта и -зета, этот белок образует комплекс с Т-клеточным рецептором (T-cell receptor—CD3, TCR—CD3). CD3E является трансмембранным белком, регулирующим развитие Т-клеток и адаптивный иммунитет [8]. Мутация в *CD3E* вызывает формирование тяжелого комбинированного иммунодефицита [9].

В нашем исследовании у обоих пациентов с акне был идентифицирован аллельный вариант гена *CD3E* (c.353-16A>C) в гетерозиготном состоянии, что, вероятно, определяет недостаточную пролиферацию Т-лимфоцитов и в последующем недостаточность адаптивного иммунитета.

Ген *ORAI1* (ORAI calcium release-activated calcium modulator 1) кодирует белок — кальций релиз-активированный протеин кальциевых каналов 1. Такие кальциевые каналы обеспечивают основное поступление кальция в Т-лимфоциты и их активацию [10]. По данным исследований, развитие мутации в гене *ORAI1* приводит к тяжелому комбинированному иммунодефициту [11]. При аллергических дерматозах кальциевые каналы *ORAI1* могут иметь большое значение, хотя механизм этого участия до конца не изучен [12]. Формирование мутаций *de novo* в гене *ORAI1* вызывает снижение NK-клеток и T_{reg}, обеспечивая развитие иммунодефицита и аутоиммунного воспаления. Такие мутации были выявлены при ангидротической эктодермальной дисплазии [13].

Выявленный нами аллельный вариант гена *ORAI1* (GGCCCC> G) в гомозиготе у обоих пациентов может внести вклад в формирование вторичной иммунологической недостаточности.

Ген *IGHM* (immunoglobulin heavy constant mu) кодирует константную область тяжелых цепей иммуноглобулина. Активированные антигенами В-клетки в эффекторной фазе гуморального иммунитета синтезируют иммуноглобулины и обеспечивают удаление антигенов. Установлено, что при развитии мутаций в гене *IGHM* формируется аутосомно-рецессивная форма агаммаглобулинемии [14].

В нашем исследовании у обоих пациентов с акне были выявлены два идентичных полиморфизма гена *IGHM*: один аллельный вариант *rs1059216* — в гомозиготе, второй *rs1136534* — в гетерозиготе, и, по-видимому, именно первый гомозиготный вариант с несинонимичной заменой может определять дисбаланс синтеза иммуноглобулинов, приводя к торпидной тяжелой степени акне.

Особый интерес представляет изучение генов, расположенных в половых хромосомах. Ген *TAZ* (tafazzin) локализован на X-хромосоме (Xq18), имеет 11 экзонов и кодирует белок тафазин, участвующий в метаболизме кардиолипина в составе внутренней мембраны митохондрий. Снижение энергетического обмена в лейкоцитах ведет к нарушению их дифференцировки, что вызывает снижение активности иммунитета и рецидивирование инфекций. При наличии мутации в этом гене может развиваться синдром Барта [15].

Выявленный нами аллельный вариант *rs62617809* гена *TAZ* в гомозиготном состоянии идентичен у обоих пациентов, что может быть фактором дисбаланса функционирования митохондрий, включая клеточное звено иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные молекулярно-генетические исследования у двух родственников первой линии родства позволили нам идентифицировать полиморфизмы в четырех генах (*NCF1*, *CD3E*, *ORAI1*, *TAZ*), локализованные в экзонах, т. е. кодируемых областях генов. В гене *IGHM* выявлено два аллельных варианта *rs1059216* и *rs1136534*, локализованные в межгенном регионе и имеющие следующие SNP: C>T (несинонимичная) и A>G (синонимичная). Полученные нами данные об аллельных вариантах в пяти генах у двух близкородственных пациентов были идентичны, часть из идентифицированных аллельных вариантов: ген *CD3E* (c.353-16A>C) — в гетерозиготе и ген *ORAI1* (GGCCCC> G) — в гомозиготе выявлены впервые.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить идентичные аллельные варианты в пяти генах: *NCF1*, *CD3E*, *ORAI1*, *IGHM*, *TAZ* у двух близкородственных пациентов (отец и сын) с тяжелой степенью акне, что, вероятно, оказывает влияние на формирование дисбаланса системы оксидаз, функционирования митохондрий, недостаточной пролиферации Т-клеток и активации их кальциевых каналов, дисбаланса синтеза иммуноглобулинов. Это может служить одним из этиологических факторов торпидного течения тяжелой степени акне и требует дальнейшего изучения.

Литература

- Heng AS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 5754. PubMed PMID: 32238884 DOI: 10.1038/s41598-020-62715-3.
- Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res.* 2019; 311 (5): 337–49. PubMed PMID: 30859308 DOI: 10.1007/s00403-019-01908-x.
- Lichtenberger R, Simpson MA, Smith C, Barker J, Navani AA. Genetic architecture of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31: 1978–90. PubMed PMID: 28593717 DOI: 10.1111/jdv.14385.
- Xu SX, Wang HL, Fan X, Sun LD, Yahg S, Wang PG, et al. The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans — a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 602–5. PubMed PMID:17447973 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.02022.x.
- Abo El-Fetoh NM, Alenezi NG, Alshamari NG, Alenezi OG. Epidemiology of acne vulgaris in adolescent male students in Arar, Kingdom of Saudi Arabia. *J Egypt Public Health Assoc.* 2016; 91 (3): 144–9. PubMed PMID: 27749646 DOI: 10.1097/01.EPX.0000492401.39250.62.
- Kuhns DB, Hsu AP, Sun D, Lau K, Fink D, Griffith P, et al. NCF1 (p47phox)-deficient chronic granulomatous disease: comprehensive genetic and flow cytometric analysis. *Blood Adv.* 2019; 3 (2): 136–47. PubMed PMID: 30651282 DOI: 10.1182/bloodadvances.2018023184.
- Linge P, Arve S, Olsson LM, Leonard D, Sjöwall C, Frodlund M, et al. NCF1-339 polymorphism is associated with altered formation of neutrophil extracellular traps, high serum interferon activity and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (2): 254–61. PubMed PMID: 31704719 DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215820.
- Li L, Guo X, Shi X, Li C, Wu W, Yan C, et al. Ionic CD3-Lck interaction regulates the initiation of T-cell receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114 (29): E5891–9. PubMed PMID: 28659468 DOI: 10.1073/pnas.1701990114.
- Firtina S, Ng YY, Ng OH, Nepesov S, Yesilbas O, Kilercik M, et al. A novel pathogenic frameshift variant of CD3E gene in two T-B+ NK+ SCID patients from Turkey. *Immunogenetics.* 2017; 69 (10): 653–9. PubMed PMID: 28597365 DOI: 10.1007/s00251-017-1005-7.
- Bhardway R, Hediger M, Demarex N. Redox modulation of Stim-Orai signaling. *Cell Calcium.* 2016; 60: 142–52. PubMed PMID:27041216 DOI: 10.1016/j.ceca.2016.03.006.
- Thompson JL, Mignen O, Shuttleworth TJ. The Orai1 severe combined immune deficiency mutation and calcium release-activated Ca²⁺ channel function in the heterozygous condition. *J Biol Chem.* 2009; 284 (11): 6620–6. PubMed PMID: 19075015 DOI: 10.1074/jbc.M808346200.
- Yan S, Chen W, Zhang Y, Li J, Chen X. Calcium release-activated calcium modulator 1 as a therapeutic target in allergic skin diseases. *Life Sci.* 2019; 228: 152–7. PubMed PMID: 31055088 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.001.
- Lian J, Cuk M, Kahlfuss S, Kozhaya L, Vaeth M, Rieux-Laucat F, et al. ORAI1 mutations abolishing store-operated Ca²⁺ entry cause anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142 (4): 1297–310. PubMed PMID: 29155098 DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.031.
- Silva P, Justicia A, Regueiro A, Fariña S, Couselo JM, Loidi L. Autosomal recessive agammaglobulinemia due to defect in μ heavy chain caused by a novel mutation in the IGHM gene. *Genes Immun.* 2017; 18 (3): 197–9. DOI: 28769069 10.1038/gene.2017.14.
- Zapała B, Płatek T, Wybrańska I. A novel TAZ gene mutation and mosaicism in a Polish family with Barth syndrome. *Ann Hum Genet.* 2015; 79 (3): 218–24. PubMed PMID: 25776009 DOI: 10.1111/ahg.12108.

References

- Heng AS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 5754. PubMed PMID: 32238884 DOI: 10.1038/s41598-020-62715-3.
- Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res.* 2019; 311 (5): 337–49. PubMed PMID: 30859308 DOI: 10.1007/s00403-019-01908-x.
- Lichtenberger R, Simpson MA, Smith C, Barker J, Navani AA. Genetic architecture of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31: 1978–90. PubMed PMID: 28593717 DOI: 10.1111/jdv.14385.
- Xu SX, Wang HL, Fan X, Sun LD, Yahg S, Wang PG, et al. The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans — a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 602–5. PubMed PMID:17447973 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.02022.x.
- Abo El-Fetoh NM, Alenezi NG, Alshamari NG, Alenezi OG. Epidemiology of acne vulgaris in adolescent male students in Arar, Kingdom of Saudi Arabia. *J Egypt Public Health Assoc.* 2016; 91 (3): 144–9. PubMed PMID: 27749646 DOI: 10.1097/01.EPX.0000492401.39250.62.
- Kuhns DB, Hsu AP, Sun D, Lau K, Fink D, Griffith P, et al. NCF1 (p47phox)-deficient chronic granulomatous disease: comprehensive genetic and flow cytometric analysis. *Blood Adv.* 2019; 3 (2): 136–47. PubMed PMID: 30651282 DOI: 10.1182/bloodadvances.2018023184.
- Linge P, Arve S, Olsson LM, Leonard D, Sjöwall C, Frodlund M, et al. NCF1-339 polymorphism is associated with altered formation of neutrophil extracellular traps, high serum interferon activity and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (2): 254–61. PubMed PMID: 31704719 DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215820.
- Li L, Guo X, Shi X, Li C, Wu W, Yan C, et al. Ionic CD3-Lck interaction regulates the initiation of T-cell receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114 (29): E5891–9. PubMed PMID: 28659468 DOI: 10.1073/pnas.1701990114.
- Firtina S, Ng YY, Ng OH, Nepesov S, Yesilbas O, Kilercik M, et al. A novel pathogenic frameshift variant of CD3E gene in two T-B+ NK+ SCID patients from Turkey. *Immunogenetics.* 2017; 69 (10): 653–9. PubMed PMID: 28597365 DOI: 10.1007/s00251-017-1005-7.
- Bhardway R, Hediger M, Demarex N. Redox modulation of Stim-Orai signaling. *Cell Calcium.* 2016; 60: 142–52. PubMed PMID:27041216 DOI: 10.1016/j.ceca.2016.03.006.
- Thompson JL, Mignen O, Shuttleworth TJ. The Orai1 severe combined immune deficiency mutation and calcium release-activated Ca²⁺ channel function in the heterozygous condition. *J Biol Chem.* 2009; 284 (11): 6620–6. PubMed PMID: 19075015 DOI: 10.1074/jbc.M808346200.
- Yan S, Chen W, Zhang Y, Li J, Chen X. Calcium release-activated calcium modulator 1 as a therapeutic target in allergic skin diseases. *Life Sci.* 2019; 228: 152–7. PubMed PMID: 31055088 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.001.
- Lian J, Cuk M, Kahlfuss S, Kozhaya L, Vaeth M, Rieux-Laucat F, et al. ORAI1 mutations abolishing store-operated Ca²⁺ entry cause anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142 (4): 1297–310. PubMed PMID: 29155098 DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.031.
- Silva P, Justicia A, Regueiro A, Fariña S, Couselo JM, Loidi L. Autosomal recessive agammaglobulinemia due to defect in μ heavy chain caused by a novel mutation in the IGHM gene. *Genes Immun.* 2017; 18 (3): 197–9. DOI: 28769069 10.1038/gene.2017.14.
- Zapała B, Płatek T, Wybrańska I. A novel TAZ gene mutation and mosaicism in a Polish family with Barth syndrome. *Ann Hum Genet.* 2015; 79 (3): 218–24. PubMed PMID: 25776009 DOI: 10.1111/ahg.12108.