

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Albinismus

Olga Smolíková

Bakalářská práce

2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2016/2017

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Olga Smolíková**
Osobní číslo: **C14338**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Albinismus**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Vypracujte literární rešerši na téma Albinismus.
Zaměřte se na biochemickou i genetickou podstatu.
Seznamte se podrobněji se syndromy Waardenburg, Chediak-Higashi a Hermansky-Pudlak.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Odborné informace čerpejte zejména z databází WOS a Madline.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Marcela Pejchalová, Ph.D.

Katedra biologických a biochemických věd

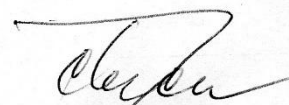
Datum zadání bakalářské práce: **28. listopadu 2016**

Termín odevzdání bakalářské práce: **7. července 2017**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne

Olga Smolíková

Poděkování:

Touto cestou bych chtěla poděkovat paní Ing. Marcele Pejchalové, Ph.D., za ochotu, cenné rady a odborné vedení při zpracování bakalářské práce. Dále patří poděkování celé rodině za trpělivost a podporu, kterou mi poskytovala během studia.

ANOTACE

Bakalářská práce se zabývá dědičně získaným onemocněním – albinismem. Práce poskytuje informace o biochemické a genetické podstatě onemocnění. Zaměřuje se na popis jednotlivých typů albinismu a na syndromy, které s tímto onemocněním souvisejí. Závěr práce je věnován diagnostice.

KLÍČOVÁ SLOVA

Albinismus, melanin, pigmentace, mutace, gen

TITLE

Albinism

ANOTATION

This bachelor paper is focused on a hereditary disease – albinism. The paper provides information about its biochemical and genetic core. It is concerned with the description of individual types of albinism. It also deals with the syndromes which are connected with this disease. The rest of the work is specialized on the diagnostic part.

KEY WORDS

Albinism, melanin, pigmentation, mutation, gene

OBSAH

ÚVOD	11
1 Albinismus	12
2 Historie albinismu	12
3 Melanin	13
3.1 Regulace melanogeneze	13
3.2 Biosyntéza melaninu	14
3.2.1 Role MSH-R v biosyntéze melaninu.....	14
4 Tyrozináza.....	16
4.1 Inhibitory tyrozinázy	17
4.2 Poruchy TYR vedoucí k albinismu	17
5 OCA – OKULOKUTÁNNÍ ALBINISMUS.....	18
5.1 Příznaky OCA – oční	19
5.2 Typy OCA.....	21
5.2.1 OCA1	22
5.2.2 OCA2	24
5.2.3 OCA3	25
5.2.4 OCA4	25
6 Oční albinismus.....	27
6.1 Vyšetření OA	28
7 Waardenburgův syndrom (WS)	29
7.1 Typy WS	30
8 HERMANSKY-PUDLAKŮV SYNDROM (HPS)	31
9 CHEDIAK-HIGASHIHO SYNDROM (CHS).....	33
9.1 Typy CHS a jejich projevy.....	33
9.2 NK buňky	34
10 Diagnostika albinismu.....	35
10.1 Diagnostika TYR a OCA2	35
10.2 Genetické poradenství a prenatální diagnostika.....	36
10.3 Diferenciální diagnostika	37
10.4 Prognóza.....	37
10.5 Řešení očních a kožních problémů.....	38
ZÁVĚR	39
SEZNAM ZDROJŮ	40
ZDROJE OBRÁZKŮ A TABULEK	44

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: a) Struktura tyrozinázy, b) aktivní místo enzymu	16
Obrázek 2: Typická barva kůže, vlasů a duhovky OCA	18
Obrázek 3: Výrazná transiluminace duhovky.....	19
Obrázek 4: Makulární hypoplasie.....	20
Obrázek 5: a) Fundus u pacienta s albinismem, b) fundus zdravého člověka	21
Obrázek 6: Oči pacienta trpící OCA1-A	23
Obrázek 7: Jasně modré duhovky a předčasné šedivění vlasů	29
Obrázek 8: HPS-6: mírná porucha pigmentace, přítomna exotropie levého oka	32
Tabulka 1: Přehled genetických a pigmentačních variací OCA	21
Tabulka 2: Varianty lidského Hermansky-Pudlakova syndromu	31

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

- α MSH** – α -melanocyt stimulující hormon
- A-CHS** – atypický Chediak-Higashiho syndrom
- ASIP** – agouti signalizační protein
- BCVA** – nejlepší korigovaná zraková ostrost
- BOCA** – hnědý okulo-kutánní albinismus
- cAMP** – cyklický adenosinmonofosfát
- CGH** – komparativní genomová hybridizace
- C-CHS** – klasický Chediak-Higashiho syndrom
- CNS** – centrální nervová soustava
- CVS** – odběr choriových klků
- DCT** – dopachrom tautomeráza
- DHI** – dihydroxyindol
- DHICA** – dihydroxyindol karboxylová kyselina
- DHPLC** – denaturace vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií
- DNA** – deoxyribonukleová kyselina
- DQ** – dopachinon
- ERG** – elektroretinogram
- HGMD** – databáze lidských mutací genů
- HLH** – hemofagocytární lymfocytóza
- HPS (1-10)** – Hermansky-Pudlakův syndrom (typ 1-10)
- HPS-PF** – Hermansky-Pudlakův syndrom s plicní fibrózou
- HQ** – hydrochinon
- LCA** – Leberova kongenitální amauroza
- L-DOPA** – L-3,4-dihydroxyfenylalanin
- LROs** – orgány podobné lysozomům
- LYST** – lysosomal trafficking regulator
- MATP** – membrane-associated transporter protein
- MC1R** – melanocortin receptor 1
- MITF** – microphthalmia-associated transcription factor
- MP OCA1** – okulo-kutánní typ 1 „minimálního pigmentu“
- MSH** – melanocyty stimulující hormon

MSH-R – melanocyte-stimulating hormone receptor
OA – oční albinismus
OCA (1-6) – okulo-kutánní albinismus (typ 1-6)
OCT – oční koherenční tomograf
PCR – polymerázová řetězová reakce
PNS – periferní nervová soustava
RER – drsné endoplazmatické retikulum
RPE – retinální pigmentový epitel
SSPC – polymorfismus jednovláknové DNA
TGN – trans-Golgiho síť
TRYP1 – tyrosinu příbuzný protein 1
TRYP2 – tyrosinu příbuzný protein 2
TS OCA1 – okulo-kutánní typ 1, teplotně citlivá forma
TYR – tyrosin
UV – ultrafialové záření
UVB – ultrafialové záření typu B
VEP – zrakový evokovaný potenciál
WS (1-3) – Waardenburgův syndrom (typ 1-3)

ÚVOD

Albinismus je typ onemocnění charakterizovaný nedostatkem pigmentu projevující se převážně na vlasech, kůži a očích. Výskyt této choroby závisí na stupni pigmentace, podle níž je identifikováno několik typů albinismu způsobených mutacemi různých genů, které jsou děděny autosomálně recesivně. Cílem práce bylo popsat příčiny nemoci z biochemického i genetického hlediska a projevy nemoci u jednotlivých forem. Z hlediska biochemie má důležitou roli tyrozináza a především melanin, u kterého vede narušená syntéza ke vzniku albinismu.

Práce obsahuje popis určitých typů syndromu, jejichž hlavním symptomem je právě albinismus. Závěr práce je věnován diagnostice samotného albinismu. Diagnostika se provádí na základě klinických znaků, mezi které řadíme hlavně hypopigmentaci a oční symptomy. Důležitou roli při rozlišení jednotlivých typů albinismu má molekulární genetika, která určí, které geny mají defekty a v jaké míře jsou postiženy.

1 ALBINISMUS

Albinismus je vzácná, geneticky podmíněná porucha nedostatku melaninu v tkáni kůže, vlasů a očí. Melanin může být produkován ve snížené míře nebo není produkován vůbec. Porucha syntézy melaninového pigmentu nebo jeho transport je způsobený nejčastěji autosomálně recesivní poruchou metabolismu podmíněnou defektem enzymu tyrozinázy. (Štork, 2008)

Rozlišují se dva typy albinismu. Prvním typem je okulo-kožní, který má vliv na oči, kůži a vlasy. Rozlišují se jeho čtyři formy (označení OCA1 až OCA4). Druhý typ oční albinismus postihuje pouze oči a vyskytuje se ve formě známá jako Nettleship-Falls syndrom (OA1). Nejrozšířenější typ je okulo-kožní, objevuje se však velké množství odlišných typů albinismu, které jsou spojeny s různými geny. Mezi nejčastější projevy patří bledá pokožka, téměř bílé vlasy a objevují se poruchy vidění jako astigmatismus, nystagmus nebo světloplachost. U lidí trpících albinismem záleží na jejich schopnosti produkovat melanin. (Štork, 2008)

2 HISTORIE ALBINISMU

Albinismus patří k nejstarším lidským anomáliím. Slovo „albinismus“ pochází z latiny, kde *albus* znamená bílý. Mohlo by se také překládat jako prázdný ve smyslu nedostatku barvy. Termín albinismus byl vytvořen v 17. století historikem Balthazarem Telezem. Balthazar Telez použil označení „albín“ (znamenající bílý černocho), když viděl členy kmene podél pobřeží západní Afriky. Domníval se, že se jedná o dvě různé rasy lidí. Význam tohoto označení se od té doby výrazně pozměnil. Za více přijatelné označení se považuje „člověk s albinismem“. Běloši a ostatní rasy se neřadí mezi bílé černocho, ale termín „albín“ se dnes stal univerzálním pro toto onemocnění. Albinismus se objevuje u všech organismů, kteří dýchají, zahrnující všechny typy ryb, obojživelníků, plazů, ptáků, savců a rostlin. (<http://www.goldenalbinism.com/history>)

Lidé trpící albinismem jsou po celém světě označováni různě, ne vždy však správně. „Dundus“ v Africe a západní Indii znamená tělo bez duše. Francouzi byli tito lidé nazýváni „bledými“ a u Holanďanů se objevovali pod označením „švábi“. Dokonce i lidé s nejlepšími úmysly je považovali za nemocné a hříčku přírody. (<http://www.goldenalbinism.com/history>)

3 MELANIN

Melanin je tmavý biologický pigment, který je primárně zodpovědný za pigmentaci lidské kůže, vlasů a očí. (<https://www.britannica.com/science/melanin>) Jedná se o polymorfní a multifunkční biopolymery – koncové produkty komplexní víceúrovňové transformace L-tyrosinu. (Ito, 2003) Je produkován epidermis melanocyty v přibližném poměru 1: 36 v porovnání s bazálními keratinocyty. (Pillaiyar et al., 2017) V důsledku ultrafialového záření (UVB) melanocyty syntetizují melanin skrze proces nazývaný melanogeneze. Syntetizovaný melanin v melanosomech je transportován do sousedních keratinocytů v epidermis. (Tsatmali et al., 2002) Při běžných fyziologických podmínkách má pigmentace prospěšný vliv na foto-ochranu lidské kůže proti škodlivým UV poraněním a má důležitou evoluční roli u zvířat v podobě mimikry. (Costin, Hearing, 2003) Melanin je důležitý vzhledem ke kožní homeostáze. Ve skutečnosti jsou stupně kožní pigmentace a antropologický původ úzce spjaty s vyšším množstvím pigmentu v oblastech s nižší zeměpisnou šířkou a vyšším stupněm UV záření. (Webb et al., 1988) Další vlastností melaninu je vytvoření baktericidního potenciálu přes produkci orthoquinonů a přispívá k pevnosti vlasů pomocí zesílení proteinů. (Riley, 1997)

3.1 Regulace melanogeneze

Melanogeneze je komplexní dráha zahrnující kombinace enzymatických a chemických katalyzovaných reakcí. Melanocyty produkují dva typy melaninu: eumelanin (hnědo-černý) a pheomelanin (červeno-žlutý) vznikající konjugací cysteinu nebo glutathionu. (Slominski et al., 2004) Melaninové pigmenty mají společné uspořádání několika podjednotek spojených vazbou uhlík-uhlík. Liší se chemickým složením, strukturálními a fyzikálními vlastnostmi. (Halaban et al., 2002)

Proces melanogeneze je zahájen oxidací L-tyrosinu na dopachinon (DQ) klíčovým enzymem tyrozinázou (TYR). Výsledný chinon slouží jako substrát pro syntézu eumelaninu a pheomelaninu. Tvorba DQ je rychlostně omezený krok při syntéze melaninu, protože ostatní části reakce mohou probíhat při fyziologických hodnotách pH. (Halaban et al., 2002)

Pro melanogenezi jsou potřebné enzymatické proteiny, které jsou dodávány prostřednictvím obalených váčků na melanosomech, které pocházejí z endoplazmatického retikula nebo Golgiho aparátu. (Jimbow et al., 2000)

3.2 Biosyntéza melaninu

Za fyziologických podmínek je syntéza melaninu v melanocytech omezena na melanosomy. Obecně platí, že struktura melanosomů koreluje s typem produkovaného melaninu, například eumelanosomy jsou eliptické a obsahují fibrilární matrix, zatímco tvar pheomelanosomů je variabilní s převážně zaoblenými obrysy a obsahuje vesikuloglobulární matrix. Vývoj melanosomů zahrnuje čtyři fáze. Fáze I odpovídá organizaci matrix, v druhé fázi je již matrix organizována, ale bez tvorby melaninu (eumelanosomy), ve pheomelanosomech je melanin vytvořen v této fázi. K ukládání melaninu dochází ve třetí fázi a ve čtvrté fázi jsou melanosomy zcela naplněny melaninem. Vznik melanosomů zahrnuje interakci mezi strukturami drsného endoplazmatického retikula (RER) a váčky a kanály trans-Golgiho sítě (TGN). (Slominski et al., 2004)

Proces biosyntézy melaninu může být zahájen buď hydroxylací L-fenylalaninu na L-tyrosin nebo přímo z L-tyrosinu, který je následně hydroxylován na L-3,4-dihydroxyfenylalanin (L-DOPA). L-DOPA slouží jako prekurzor obou melaninů a katecholaminů, působící podél oddělených drah a také jako substrát pro tyrozinázu. Další krok, kterým je oxidace L-DOPA na dopachinon, je společný oběma eu- a pheomelanogenetickým drahám. (Ito, 2003)

Eumelanogeneze zahrnuje následné zpracování dopachinonu na leukodopachrom, následované sériemi reakcí spojenými se vznikem meziproductů dihydroxyindolu (DHI) a DHI karboxylové kyseliny (DHICA). Tyto meziproducty podléhají polymerizaci na konečný eumelanin. (Ito, 2003)

Začátek pheomelanogeneze je také spojen s dopachinonem, který je konjugován s cysteinem nebo glutathionem za vzniku cysteinyldopa a glutathionyldopa. Dalším krokem je přeměna na pheomelanin. (Ito, 2003)

Smíšený melanin obsahuje oba eu- i pheomelanin. L-DOPA generace katecholaminů vyžaduje enzymatickou dekarboxylaci, hydroxylaci a metylaci k produkci melaninu, norepinephrinu a epinephrinu. In vitro se mohou všechny tyto katecholaminy přeměnit skrze několik redukčních reakcí na neuromelanin. In vitro pouze dopamin a cysteinyldopamin mohou být primární prekurzory pigmentu. (Stepien et al., 1989)

3.2.1 Role MSH-R v biosyntéze melaninu

MSH-R (z angl. melanocyte-stimulating hormone receptor) má při biosyntéze melaninu velmi důležitou roli. (Costin, Hearing, 2007) MSH-R je exprimován z genu MC1R (melanocortin receptor 1) a poté, co je zkompletován v drsném endoplazmatickém retikulu,

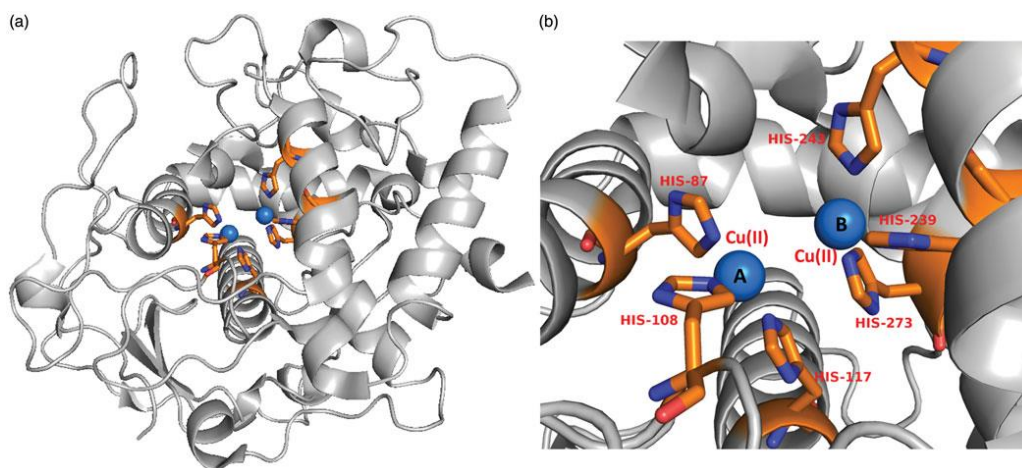
podléhá několika posttranslačním modifikacím, zahrnující oligomerizaci, glykosylaci, palmitoylaci a fosforylaci. MSH-R se primárně nachází na povrchu melanocytů, specializovaných buněk k produkci melaninu. (Ducrest et al., 2008)

K průběhu syntézy melaninu jsou potřebné dva ligandy, které se vážou na MSH-R: α MSH (α -melanocyt stimulující hormon) a ASIP (agouti signální protein). Tyto ligandy mají ovšem rozdílné funkce. (Ducrest et al., 2008) V běžných podmínkách vazba α MSH s MSH-R v reakci na ultrafialové světlo stimuluje membránový protein adenylátcyklázu, která má následky v druhé generaci posílá cAMP. Aktivace kaskády těchto reakcí vede ke transkripci enzymů podílejících se na výrobě hnědého/černého eumelaninu. (Costin, Hearing, 2007) Nicméně ASIP soutěží s α MSH o vazbu na MSH-R zabraňující expresi MITF (z angl. microphthalmia-associated transcription factor), což je hlavní regulátor enzymů podílejících se na syntéze melaninu. Důsledkem je, že vazba ASIP na MSH-R inhibuje syntézu eumelaninu a je upřednostněna syntéza žlutého/červeného pheomelaninu. (Vachtenheim et al., 2001) Ztráta funkce MSH-R kvůli sekvenčním změnám genu MC1R ovlivňuje po stimulaci α MSH schopnost generovat cAMP, což způsobuje minimální produkci eumelaninu v melanocytech. (King et al., 2003)

Jedinci s OCA, u nichž se vyskytuje polymorfni genová variace MC1R, produkují hlavně pheomelanin a tvorba normálního eumelaninu je snížena. (Lekalakala et al., 2015) Eumelanin poskytuje kůži a očím ochranu proti slunci, ale pheomelanin poskytuje těmto orgánům velmi malou ochranu. Dlouhodobé vystavení na slunci výrazně zvyšuje u těchto jedinců poškození kůže a výskyt rakoviny kůže. (Kiprono et al., 2014) Produkce pheomelaninu nebo snížená produkce eumelaninu v očích způsobuje nedostatečný vývoj očí, jež se řadí mezi oční příznaky a symptomy u lidí s OCA. (Gronskov et al., 2007)

4 TYROZINÁZA

Tyrozináza je klíčový enzym pro regulaci melanogeneze a je kódován tyrosinem (TYR) nebo c-lokusem, který se nachází na chromozomu 11q14-21. Skládá se z 5 exonů a 4 intronů. (Thody AJ., 1995) Jedná se o typ 3 glykoprotein vázající měď, který se nachází v membráně melanozomu 18. (obrázek 1) (Shamin et al., 2016)



Obrázek 1: a) struktura tyrozinázy, b) aktivní místo enzymu; převzato z Pillaiyar et al., 2017

Tyrozináza je produkována pouze melanocyty. Její následné zpracování v endoplazmatickém retikulu a Golgiho aparátu je spojováno s melanosomy, kde probíhá syntéza melaninu. Stává se hlavním cílem pro inhibitory melanogeneze, které přímo způsobují inhibici tyrozinázové katalytické aktivity. (Matoba et al., 2008) Struktura proteinu tyrozinázy je velmi zachovaná vzhledem k ostatním druhům a vykazuje vysokou homologii s proteiny příbuzné tyrosinu, zahrnující TRYP1 (tyrosinu-příbuzný protein 1) a TRYP2 (tyrosinu-příbuzný protein 2). Doména na NH₂ konci proteinu zahrnuje signální peptid, který je zodpovědný za intracelulární transport a zpracování tyrozinázy. Dále následuje „EGF-like“ doména s velkým množstvím cysteinových zbytků, dvě domény bohaté na histidinové zbytky, které vážou měď a mezi nimi se nachází oblast s cysteinovými zbytky, které se podílí na důležité katalytické aktivitě enzymu. COOH koncová doména a cytoplasmatický ocas jsou silně hydrofobní a zodpovídají za správný přesun enzymu do melanosomů. Správné skládání tyrozinázy v endoplazmatickém retikulu je důležité pro jeho následný transport do Golgiho aparátu. (Kwon, 1993) Vzniklá tyrozináza má molekulovou hmotnost 55-58 kDa. Proteolytickým štěpením transmembránové části nově syntetizovaného enzymu vznikají dvě rozpustné formy – jsou aktivní v melanosomech, ale mohou být vylučovány i do extracelulárního prostoru. Po glykosylaci v trans-Golgiho aparátu se zvětší velikost tyrozinázy na 65-80 kDa. (Del Marmol, Beermann, 1996) Tyrozináza katalyzuje tři odlišné reakce při

melanogenezi: hydroxylaci monofenolu (L-tyrosin), dehydrogenace katecholu (L-DOPA) a dehydrogenaci DHI. (Shamin et al., 2016) Tyrozináza se také podílí na katalýze produkce neuromelaninu, při které jsou oxidací dopaminu produkovány dopachinony. Důsledkem nadměrné produkce dopachinonů jsou poruchy nervové soustavy a buněčná smrt. (Vontzalidou et al., 2012)

4.1 Inhibitory tyrozinázy

Inhibitory tyrozinázy způsobují specifickou inhibici melanogeneze v buňkách bez vedlejších účinků. Některé inhibitory jsou využívány k zesvětlení pokožky, s jistými nevýhodami – např. hydrochinon (HQ), arbutin, L-askorbová kyselina, kojová kyselina. HQ je potenciální mutagenní k buňkám savců a spojuje se s velkým množstvím nežádoucích účinků – dermatitida, podráždění, pálení a pocit svědění. Arbutin, proléčivo HQ, je přírodní produkt a redukuje nebo inhibuje syntézu melaninu inhibicí tyrozinázy. (Pillaiyar et al., 2017)

4.2 Poruchy TYR vedoucí k albinismu

Defekty genu TYR vedou ke vzniku OCA1 (okulokutánní albinismus – tyrozináza negativní). Důsledkem mutací v místech domény vázající měď je celá kódující sekvence genu velmi citlivá k mutacím. Řadí se mezi ně mutace missense, nonsense, frameshift a sestřih abnormalit. (Slominski et al., 2004) Po translaci je upřednostněna degradace mutované tyrozinázy proteazomy před přesunem do Golgiho aparátu ke glykosylaci a následným transportem k premelanosomům. V případě OCA3 je mutovaný TRYP1 zanechán v endoplazmatickém retikulu, zpracování normální tyrozinázy je přerušeno v důsledku její degradace proteazomy a je výrazně snížena pigmentace. (Pillaiyar et al., 2017) U OCA2 (mutace P) a OCA4 (mutace MATP) je narušeno řazení tyrozinázy z TGN k melanosomům. (Slominski et al., 2004) V různých systémech melanocytů bylo detekováno velké množství experimentálních důkazů prokazujících, že správné zpracování v endoplazmatickém retikulu je důležitým krokem pro dozrávání tyrozinázy a k produkci melaninu. (Pillaiyar et al., 2017) Defekty u OCA1-OCA4 naznačují, že melanogenetická aktivita in vivo závisí především na posttranslačních úpravách, z nichž je nejpodstatnější efektivní zpracování tyrozinázy. (Slominski et al., 2004) Mezi další možné příčiny porušené melanogenetické aktivity patří nedostatek melanosomů v důsledku hromadění enzymu v TGN, zablokování přesunu z TGN k melanosomu nebo přítomnost intracelulárních inhibitorů tyrozinázy. (Slominski et al., 2004)

5 OCA – OKULOKUTÁNNÍ ALBINISMUS

Při okulokutánním albinismu se jedná o stav, který zahrnuje mutace genů zprostředkující syntézu melaninu. Následkem je hypopigmentace vlasů, kůže a očí, zvýšené riziko rakoviny kůže, zvýšená náchylnost ke vzniku fotofobie a jiné vizuální anomálie. (Cheng et al., 2013) Úplný nebo částečný nedostatek pigmentace při OCA je způsoben nepravidelnou regulací enzymů nebo proteinů, které abnormálně produkují, metabolizují a distribuují melanin v melanocytech. (Castori M. et al., 2012). Čtyři hlavní typy OCA (OCA1, OCA2, OCA3, OCA4) jsou rozpoznávány na základě přítomnosti mutace genů TYR, OCA2, TRYP1 a SLC45A2. (Rimoldi et al., 2014) Mutace těchto genů ovlivňuje správné řazení proteinů, které v konečném důsledku zabraňuje produkci melaninu. (Mauri et al., 2014) Nedávno byly objeveny dva nové geny spojovány s OCA5 a OCA6, jedná se o SLC24A5, který se podílí na maturaci melanosomů a C10orf11 – gen způsobující diferenciaci melanocytů. (Grønskov et al., 2013)

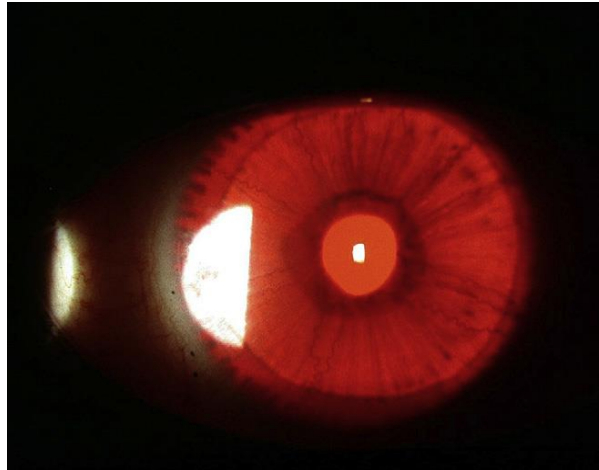
Odpovídající pigmentace zahrnuje přítomnost hostitelské buňky, správnou tvorbu melanosomů a dostatečné množství melaninu v melanosomech. Barva duhovky a kůže je dána převážně počtem a velikostí melanosomů než počtem melanocytů. Fenotyp albinismu se lépe rozezná u ras, které jsou pigmentované tmavěji. (obrázek 2) Složitější stanovení albinismu je u etnických skupin, které mají běžně světlou pigmentaci, např. Finové nebo Švédové. (Levin et al., 2011)



Obrázek 2: Typická barva kůže, vlasů a duhovky OCA; převzato z Wang et al., 2015

5.1 Příznaky OCA – oční

Nejčastějším znakem u osob trpících albinismem je transiluminace duhovky, která se projevuje několika skvrnami. Transiluminace může být ovšem tak velká, že u takových případů lze spatřit obrys čočky hned za duhovkou. (obrázek 3) (Levin et al., 2011)



Obrázek 3: Výrazná transiluminace duhovky; převzato z Levin et al., 2011

Lidská fovea je zodpovědná za mnoho zrakových funkcí, zahrnující barevné vidění a vysoce specializovanou zrakovou ostrost. (Hendrickson A., 2005) Při OCA může mít snížená zraková ostrost za následek hypoplazii fovey. (Harvey PS et al., 2006) Stupeň zrakového postižení je horší v případech, kdy se u pacientů objeví makulární hypoplasie. Nystagmus, amblyopie a nekorigovaná refrakční chyba vede k utlumení zraku. Pro některé pacienty může být také obtížná photodysphoria kvůli rozptylu světla v oku, kdy nedochází k patřičné absorpci prostřednictvím melaninu. Jedná se o jev vedoucí k neobvyklému elektroretinogramu a vyskytující se obvykle právě u albinismu. Zrakové nervy u pacientů s albinismem mohou být malé nebo mají převážně v dětství bezvýznamný šedavý vzhled. V Indii je OCA hlavní příčinou slepoty. (Levin et al., 2011) Nedostatek melaninu vede také k postižení zrakového nervu, což přispívá k rozvoji šilhání a sníženému stereoskopickému vidění (vnímání hloubky). (Grønskov et al., 2007)

Nystagmus je oční vada, která se téměř vždy u albinismu vyskytuje, i když existují vzácné případy, kdy pacienti mají symptomy albinismu bez nystagmu. V raném dětství jsou projevy velké amplitudy a nízká frekvence (tvar trojúhelníkové vlny). Maturace nystagmu probíhá s přibývajícím věkem do pendulární podoby s typickým nystagmem. Vyskytují se tři typy nystagmu – horizontální, vertikální a rotační. Mohou se objevit i anomální polohy hlavy. U osob s albinismem se projevuje zvýšený výskyt strabismu, refrakční chyba a amblyopie. Je proto u těchto osob velmi důležitý screening (v prvních dvou letech po 6 měsících, poté kontrola

po roce). Nystagmus u albinismu může zabránit adekvátnímu zobrazení optické koherentní tomografie. (Levin et al., 2011)

Osoby trpící albinismem nejvíce omezuje v rámci zraku makulární hypoplasie. (obrázek 4) Pro normální vývoj žluté skvrny je důležitá pigmentace v RPE. Mohou být viděny i anomální cévy vedoucí blízko nebo skrz místo, kde by se měla nacházet fovea. Makulární hypoplazie nastává i jako izolovaná genetická porucha nebo za přítomnosti jiných syndromů, jako je aniridie. Nesouvisí vždy pouze s albinismem. (Levin et al., 2011)



Obrázek 4: Makulární hypoplasie; převzato z Levin et al., 2011

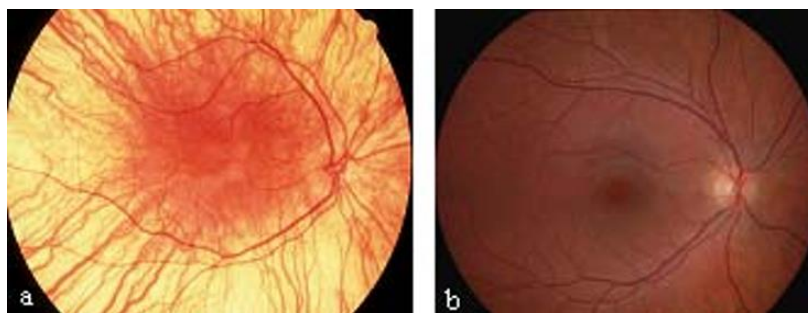
Mezi další důležité zrakové projevy albinismu patří abnormální poškození zrakových drah. U zdravých jedinců se přibližně 55 % zrakových nervových vláken z každého oka kříží na kontralaterální straně mozku. U osob s albinismem dochází na kontralaterální straně ke křížení 75–85 % nervových vláken. Takový případ abnormálního zkřížení, detekovaný zrakovým evokovaným potenciálem (VEP), je požadovaný pro diagnózu albinismu. Přítomnost zkřížení zrakových nervů patří mezi rizikové faktory vzniku strabismu. (Levin et al., 2011)

Výskyt abnormálního zkřížení je ilustrativní v principu vývojové genetiky. Určité geny jsou během vývoje vyjádřeny pouze v daný čas. Existují skupiny lidských genů, které přitahují rostoucí neurony a naopak geny, které tyto neurony odpuzují. Tyto vývojové geny jsou důležité v oblasti distribuce neuronů v mozku a u chiasmy opticum. Vzhledem k hypopigmentaci RPE a následné makulární hypoplazii jsou retinální gangliové buňky ve svém vývoji opožděné. U pacientů s albinismem nedosahují zrakové dráhy nervů k chiasmě až do ukončení odpovídající genové exprese. V tomto důsledku se dochází k abnormálním zkřížením. (Levin et al., 2011)

5.2 Typy OCA

V dřívějších dobách byli lidé postižení albinismem rozdělováni do skupin pouze na základě jejich vnějšího vzhledu – oční albinismus, tyrozináza negativní OCA a tyrozináza pozitivní OCA. Pokud chyběla pigmentace, tak byl člověk označený jako tyrozináza negativní. V případě přítomnosti normální pigmentace vlasů a kůže a očních rysů se používal termín oční albinismus. (Levin et al., 2011)

Klinické spektrum OCA se mění. U OCA1A, což je nejzávažnější typ, je úplný nedostatek produkce melaninu po celý život, zatímco u OCA1B, OCA2, OCA3 a OCA4 se v průběhu času objeví nahromadění melaninu. Rozdíly v jednotlivých typech jsou způsobeny mutacemi různých genů, ale klinický fenotyp není vždy rozeznatelný. (obrázek 5) (Gronskov et al., 2007)



Obrázek 5: a) Fundus u pacienta s albinismem, b) fundus zdravého člověka; převzato z Gronskov et al., 2007

Oční albinismus i ostatní typy OCA mají podobné oční nálezy zahrnující různé stupně kongenitálního nystagmu, hypopigmentaci duhovky vedoucí k její průsvitnosti, sníženou pigmentaci sítnice. Stupeň hypopigmentace kůže a vlasů se liší podle typu albinismu. (tabulka 1) (Gronskov et al., 2007)

OCA	OMIM #	Gene	Loci	Gene product	Pigmentation variations
OCA1	203100	TYR	11q14.3	Tyrosinase	Very pale skin, white hair and light-colored
OCA2	203200	OCA2	15q12-q13	Melanocyte-specific transporter protein/P protein	Fair skin, freckles or moles on face, pale blonde to golden or reddish-blond hair, light color irises commonly blue.
OCA3	203290	TYRP1	9p23	Tyrosinase related protein 1	Red hair, reddish-brown skin and blue or hazel or gray irises
OCA4	606574	SLC45A2/ MATP	5p13.2	Solute Carrier Family 45, Member 2/ Membrane associated transport protein	Hair color range from white to yellow to brown, and iris color range from blue to

Tabulka 1: Přehled genetických a pigmentačních variací OCA; upraveno podle Saleha et al., 2016

Všechny čtyři typy OCA se dědí jako autosomálně recesivní choroby. To znamená, že dítě postižené albinismem se narodí fenotypově zdravým rodičům, kdy jsou ale oba rodiče přenašeči. Riziko projevení albinismu u dítěte je 25 %, zdraví sourozenci pak mají 67 % možnost být přenašeči. Pro většinu případů albinismu je typické, že se neobjevuje v předchozí

generaci, spíše se vyskytují „ob generaci“. Jedná se o tzv. pseudodominanci, kdy postižený člověk má děti s osobou, která je přenašečem – při spojení recesivního homozygota s heterozygotem se s velkou pravděpodobností narodí opět postižený homozygot. (Gronskov et al., 2007)

Objevují se pacienti s pohlavně vázaným OCA, kdy mutace genu OCA1 se nachází na chromozomu X a postihuje pouze muže. Tito pacienti mají normální pigmentaci kůže i vlasů, ovšem vyskytují se u nich oční nálezy shodné s ostatními typy albinismu OCA1-OCA4. (Beaudoin et al., 2013)

Albinismus se objevuje u všech etnických skupin a přibližně jeden ze 17 000 lidí je jím postižen. Z toho vyplývá, že jeden ze 70 lidí je nositelem genu pro OCA. Prevalence různých typů albinismu se po celém světě liší, nejrozšířenější formou je OCA2. Nejzávažnějším typem je OCA1, kde je přítomna úplná absence melaninu. Jedinci trpící OCA1 se již rodí s bílými vlasy, zatímco u ostatních typů se lidé rodí s pigmentovanými vlasy. (Gronskov et al., 2007)

V současné době se zvyšuje počet podtypů OCA vlivem digenické dědičnosti. V těchto případech není schopna mutace v jedné kopii jednoho genu vyvolat onemocnění. Pokud existuje ve dvou genech jedna mutace, tak se onemocnění objeví. Například, jedna mutace P genu s mutací MSH způsobí červené vlasy u OCA2. Jedná se o stav přechodného fenotypu albinismu, kdy jsou červené vlasy přítomné při narození. Pacienti trpící mutací MITF genu, který asociuje s Waardenburgovým syndromem typem 2, v kombinaci s mutací jedné kopie tyrozinázy mohou vykazovat fenotyp očního albinismu a hluchoty. (Levin et al. 2011)

5.2.1 OCA1

OCA1 patří k nejzávažnějším typům s incidencí u živě narozených 1 ze 16 000–20 000. (Levin et al., 2011) Mezi Afro-Američany je výskyt OCA1 velmi vzácný. (Gronskov et al., 2007) Okulo-kožní albinismus typu 1 je charakterizován absencí pigmentu ve vlasech, kůži a očích. Často se vyskytují oční projevy – závažný nystagmus, světloplachost a snížená zraková ostrost. (Simeonov, 2013)

Fenotypy OCA1 jsou způsobeny mutacemi TYR genu. TYR gen se skládá z 6 exonů a nachází se na dlouhém raménku chromosomu 11 (11q14.2). Tento gen kóduje 529 aminokyselin tyrozinázovým enzymem 60 393 Da (oxidáza obsahující měď), který má klíčovou roli při biosyntéze melaninu. Katalyzuje rychlostně omezené kroky v biosyntéze melaninu a podílí se na přeměně tyrosinu na DOPA a poté DOPA na DOPA-chinon nebo 5, 6-dihydroxyindolu na indol-5,6 chinon. (Simeonov, 2013)

OCA1 je dále rozdělen do čtyř typů: typ 1-A, kdy je kompletní nedostatek aktivity tyrozinázy z důvodu produkce neaktivního enzymu, a typ 1-B, u něhož je pouze snížená aktivita tyrozinázy. V případě OCA1-A se mutace objevují ve všech čtyřech doménách tyrozinázy. U OCA1-B je mutace pouze třetí domény, která je ve vazbě se substrátem. Tento druh mutace u OCA1-A vyvolává významné snížení afinity tyrosinu k tyrozináze, ale zbývající afinita vysvětluje slabou enzymatickou aktivitu. (Passeron, 2005) Dalšími typy OCA1 jsou MP OCA1 a TS OCA1. (Levin et al., 2011)

Lidé postižení tímto typem OCA1-A mají bílé vlasy, řasy a obočí. Kůže je také bílá a nesmí být vystaven opalování. Duhovka je světle modrá až téměř růžová a zcela průsvitná (obrázek 6). Pigment se již dále nevyvíjí a mohou být přítomna amelanotická znaménka. Tyto symptomy se nemění s věkem ani rasou. Ostrost zraku je 1/10 nebo menší a světloplachost je intenzivní. (Gronskov, 2007) U těchto pacientů je nejvyšší riziko vzniku rakoviny kůže. (Levin, et al., 2011)



Obrázek 6: Oči pacienta trpící OCA1-A; převzato z Gronskov et al., 2007

U OCA1-B se může v průběhu několika let objevit pigment v kůži a ve vlasech a modrá duhovka může být změněna na hnědou nebo zelenou. Zraková ostrost je 2/10. (Gronskov, 2007) Při narození mají děti bílé až světle žluté vlasy, které během 1–3 let jsou více pigmentované. Tento fenotyp byl v dřívějších letech označován jako „žlutý albinismus“. (Gronskov, 2007)

MP OCA1 je typ „minimálního pigmentu“ v důsledku snížené, ovšem ne chybějící aktivity tyrozinázy. Barva vlasů je blondátá a na kůži se objevují znaménka. Zraková ostrost je přibližně 20/80–20/200 a může se projevit variabilní transiluminace duhovky. (Levin et al., 2011)

TS OCA1 je teplotně citlivá forma OCA1, z čehož vyplývá, že produkce a aktivita proteinu tyrozinázy je ovlivněna teplotou lidského těla. V oblastech, které jsou přirozeně teplejší, je aktivita tyrozinázy redukována, zatímco v chladnějších místech je tyrozinázová aktivita nezměněna. Výsledkem je, že pacienti mají tmavé chlupy na rukou, nohách a hrudníku. Ovšem na pokožce hlavy, v podpaží a pubické oblasti mají chlupy bílé. Při narození a v kojeneckém věku mohou být tito pacienti k nerozeznání od pacientů trpící OCA1-A. (Levin, et al. 2011)

5.2.2 OCA2

OCA2 se řadí k nejčastějším typům OCA. Během dětství je fenotyp podobný typu OCA1, nicméně se postupně malé množství pigmentu nahromadí v kůži a očích. Tato pigmentace je výraznější u lidí s tmavší pletí než u lidí s bílou barvou kůže. (Passeron, et al., 2005)

OCA2 nijak nesouvisí s tyrozinázovou aktivitou. Okulo-kožní albinismus typu 2 je způsoben mutacemi OCA2 genu, nazývaný gen P. OCA2 gen se nachází na chromozomu 15q11.2-q12 a skládá se z 24 exonů (23 kódujících). Jeho funkce nejsou zcela přesně charakterizovány. P-protein, produkt OCA2 genu, složený z 838 aminokyselin, obsahuje 12 transmembránových domén a tvoří nezbytnou součást melanosomální membrány. Má více funkcí, přičemž nejdůležitější role spočívá v procesu biosyntézy melaninu při maturaci a transportu tyrozinázy do melanosomů. (Levin et al., 2011) Slouží také jako kontrolní bod, kdy je určena barva pleti. Další funkcí je stabilizace a přenos melanosomálního proteinu, jako je tyrozináza. (Slominski et al., 2004) Mezi příčinami způsobující OCA2 je zaznamenáno 93 mutací OCA2 genu. (Kumaraj, Purohit, 2013)

Jedinci postižení OCA2 mají stejně jako ostatní typy OCA větší riziko vzniku kožních nádorů vyvolané slunečním působením, zahrnující maligní melanom. (Hawkes et al., 2013)

Pacienti mohou být kombinace heterozygotů nebo homozygotů, což vede k proměnlivým autosomálně-recesivním fenotypům. Velké množství fenotypů je dáno mutacemi P genu. Barva vlasů se objevuje žlutá, červená, hnědá nebo až dokonce černá. Zraková ostrost a nystagmus je obvykle lepší, než je tomu u OCA1. V některých případech jsou poruchy zraku velmi mírné. Nystagmus se vyskytuje v méně případech, než je tomu u OCA1-A. (Levin et al., 2011)

OCA2 nemusí být z klinického hlediska rozlišitelný od OCA1-A a MP OCA1. Hnědý albinismus (BOCA) je zvláštní forma OCA2, která je fenotypově podobná typu OCA3. U pacientů s OCA mající pihy může nestabilní intragenní duplikace P genu spontánně přecházet do normálního stavu, kdy se na kůži objevují malé pigmentované plochy. Přibližně u 1 ze 100 pacientů, kteří trpí Praderův-Williho syndromem nebo Angelmanovým syndromem, se projeví i OCA2. P gen je lokalizován na chromozomu 15 právě mezi geny, které způsobují tyto dva syndromy. Výsledkem po delecí vedoucí k syndromu se objeví na jednom chromozomu mutace v jiné kopii P genu, která vede ke vzniku albinismu. (Levin et al., 2011)

5.2.3 OCA3

OCA3 je mírná forma albinismu, která je také známá pod názvem červený OCA3 kvůli barvě pigmentace. Frekvence výskytu v afrických zemích je 1:8500, zatímco v Evropě je OCA3 vzácný. (Saleha et al., 2016)

Fenotypy OCA3 jsou způsobeny mutacemi genu TRYP1 (tyrosinu příbuzný protein 1), označovaný také jako „hnědý gen“. Gen TRYP1 se skládá z osmi exonů, zahrnuje 16 kb genomické DNA na chromozomu 9p23 a kóduje 537 aminokyselin. Tento gen se nachází v melanocytech, ale jeho hlavní lokalizace je v melanosomech, kde mohou regulovat melanogenezi. Přesná katalytická funkce TRYP1 při biosyntéze melaninu není zcela jasná. TRYP1 tvoří komplex s tyrozinázou, která je důležitá pro intracelulární přenos a zpracování tyrosinu. V důsledku vzniku tohoto komplexu může dojít k potlačení smrti melanocytů zredukováním tyrozináza-indukovanou cytotoxicity. Ovšem v případě OCA3 vedou mutace genu TRYP1 k velmi krátkému, nefunkčnímu TRYP1, který je zachován v endoplazmatickém retikulu. Následkem toho je příslušný intracelulární přenos a zpracování tyrozinázy zpožděno, což vede k jeho degradaci zprostředkované proteasomy. Efektem degradace je významná hypopigmentace. (Saleha et al., 2016)

5.2.4 OCA4

OCA4 je v evropské populaci velmi vzácný, častěji se objevuje u populace japonské, kde jeho výskyt činí 1:8500 a představuje přibližně 24 % případů OCA. Fenotypy OCA4 jsou způsobené mutacemi genu SLC45A2, také známým jako MATP („Solute Carrier Family 45, Member 2“, „membrane-associated transporter protein“). Gen SLC45A2 se skládá z 10 exonů, zahrnuje 40,5 kb genomickou DNA na chromozomu 5p13.2 a kóduje 530 aminokyselin. (Saleha et al., 2016)

SLC45A2 kóduje protein obsahující 12 transmembránových domén, jejichž funkce jsou zatím neznámé. Kódující protein má vysokou homologii se známými sacharózovými protonovými symportéry a jeho role je důležitá pro správné zpracování a přenos TYR, TYRP1 a DCT nepřímo zahrnující melanogenezi. (Mauri et al., 2013)

U tureckých, německých, japonských a korejských OCA pacientů s chorobou, která je spojena s mutacemi genu SLC45A2, se objevila ztráta funkce P-proteinu v OCA2, která by mohla rušit dostupnost tyrozinázy v melanosomech během melanogeneze. (Saleha et al., 2016) První případ mutace MATP byl popsán u tureckého pacienta s OCA. (Gronskov et al., 2007)

Klinický fenotyp OCA4 vykazuje vysoký stupeň heterogenity – od bílých vlasů, modrých duhovek, nystagmu po hnědé až černé vlasy a hnědé duhovky bez nystagmu. U některých jedinců dochází v průběhu života k hromadění pigmentu, zatímco jiní jsou celý život bez pigmentu. OCA4 bývá většinou diagnostikován jako OCA2 z hlediska podobnosti klinických příznaků. (Mauri, 2013)

6 OČNÍ ALBINISMUS

Oční albinismus je vzácná forma albinismu, která je obvykle spojená právě pouze s očima. Jsou zde ovšem přítomny i oční abnormality albinismu, mezi něž patří nystagmus a světloplachost. Jedná se o X-vázanou recesivní poruchu, která je nejčastějším OA. Nejčastějším typem očního albinismu je OA1, historicky nazývaný Nettleship-Fallsův syndrom. V normálních melanocytech se nachází obrovské melanosomy nazývané „makromelanosomy“. Tyto makromelanosomy jsou obsaženy v kůži, duhovce a sítnici. Ultrastrukturální analýza pigmentových buněk sítnice naznačuje, že obrovské melanosomy vznikají spíše abnormálním růstem jednotlivých melanosomů než spojením několika organel. (Incerti, 2000)

Projevy očního albinismu je v menší míře zhoršená zraková aktivita, průsvitnost duhovky, foveální hypoplazie a ztráta stereoskopického vidění. Pigmentace vlasů a kůže je normální. (Naruto et al., 2015)

Prevalence narození s X-vázaným OA je přibližně 1:50 000. Postižení jsou především muži, kdy se projevují pouze oční poruchy. Fundus u žen přenašeček, které nemají žádné příznaky, se projevuje skvrnitým vzorem pigmentace, jenž patří mezi speciální charakteristiky OA1. (Zou et al., 2017)

OA1 je způsobený mutacemi genu GPR143, známým dříve pod označením OA1. GPR143 se nachází na chromozomu Xp22.322 a obsahuje devět exonů, kóduje protein, který se váže dále na heterotrimní G-proteiny a je vysoce exprimován v melanocytech a retinálním pigmentovém epitelu. Dále kóduje 404 aminokyselin a jedná se o nezbytný membránový protein pro vývoj a zrání melanosomů. GPR143 není transmembránový protein na povrchu membrán, ale je převážně lokalizován na intracelulárních organelách, jako jsou lysosomy a melanosomy. (Zou et al., 2017)

V případě očního albinismu je příčinou spíše porucha sekrece melaninu z melanosomů do keratocytů než deficit syntézy melaninu. Mutantní protein může vést k poruše melanosomů tím, že vyčnívají z endoplazmatického retikula. Místo toho jsou pravděpodobně melanosomy místem hromadění melaninu, což vede k jejich obrovskému zvětšení. (Zou et al., 2017)

Různé typy mutací genu GPR143 byly identifikovány u pacientů z různých zemí, ovšem v asijských zemích se oční albinismus vyskytuje zřídka. Mezi čínskými pacienty není evidentní hypopigmentace duhovky a fundu, proto je obtížné rozlišit OA1 od ostatních vrozených očních chorob, jako jsou Leberova kongenitální amauroza (LCA), achromatopsie a kongenitální

nystagmus. Nedostatek povědomí o očním albinismu u zdravotníků vede často ke stanovení špatné diagnózy. (Zou et al., 2017)

Podle databáze lidských mutací genů (HGMD) existuje více než 110 mutací genu GPR143. Největší část tvoří missense a nonsense mutace, dále malé nitrobuněčné delece a inserce. U čínské populace je nejběžnějším typem mutace delece/inserce zahrnující kódující oblast (33,3 %), dále nonsense mutace (23,8 %) a missense mutace byla zaznamenána pouze v 19 % případů. Zcela odlišné je zastoupení mutací u západní populace, kde 48 % hlášených mutací jsou intragenní delece a 43 % tvoří nonsense a missense mutace. (Naruto et al., 2015)

6.1 Vyšetření OA

U pacientů bývá provedena podrobná oftalmologie včetně nejlepší korigované zrakové ostrosti (BCVA), biomikroskopie (štěrbínová lampa) a rozšířená nepřímá oftalmoskopie. Elektrofyziologické hodnocení zahrnuje ERG celé oblasti k testování sítnice, multikanálový test vizuálně evokovaných potenciálů (VEP) k identifikaci možného abnormálního poškození zrakového nervu. (Zou et al., 2017)

Genetická studie probíhá prostřednictvím genomové DNA, která je izolována z periferních leukocytů. Exon GPR143 a přilehlé sekvence jsou amplifikovány metodou PCR s použitím primerů. Po purifikaci jsou amplikony sekvenovány použitím reverzních primerů. Sekvence jsou následně shromážděny a zkompletovány. Výsledky jsou srovnávány s referenční sekvencí GPR143. (Zou et al., 2017)

7 WAARDENBURGŮV SYNDROM (WS)

Waardenburgův syndrom je vzácná, dědičná a genetická porucha vývoje buněk, která nejvíce projevuje anomálií vlasů, kůže (nebo obou), vrozenou hluchotou, částečnou nebo celkovou heterochromií duhovky, hypertrichózou střední části obočí, širokým a zvýšeným nosním kořenem a dystopia canthorum. (obrázek 7) Poprvé byl syndrom popsán v roce 1951 oftalmologem Jacquesem Waardenburgem. Podle populačních studií je syndromem postižen 1 ze 40 000 pacientů, ženy i muži jsou jím ohroženi stejnou mírou. Kromě toho má WS vlastnosti v oblasti anestetik, zahrnující laryngomalácií, zvýšenou svalovou kontrakci, omezené krční pohyby, cyanotickou kardiomyopatii a nerovnováhu elektrolytů. Specifické obličejové rysy a zkrácení svalů mohou způsobovat velké problémy při přímé laryngoskopii a tracheální intubaci. (Peker et al. 2015)



Obrázek 7: Jasně modré duhovky a předčasné šedivění vlasů; převzato z Liang et al., 2016

WS je na základní úrovni porucha způsobující abnormální vývoj a pohyb nervových buněk. Dříve byly popsány v souvislosti se syndromem vrozené anomálie hrtanu. Buňky produkující pigment a hrtanové chrupavky jsou stejného původu, jsou to buňky neurálního hřebenu. Aberantní diferenciace a pohyb buněk odvozených z neurálního hřebenu způsobují výskyt laryngomalácie u WS. Jedním z dalších klinických příznaků je závažná kardiopatie. (Peker et al., 2015)

Z klinického a genetického hlediska je WS heterogenní a je rozdělen do čtyř typů. Klasifikace probíhá na základě přítomnosti variabilních klinických znaků a dalších symptomů. Nejčastější typy syndromu jsou typy 1 a 2, zatímco typ 3 a 4 se vyskytuje ve vzácných případech. Typ 4 je také znám pod názvem Waardenburg-Shahův syndrom, což je Waardenburgův syndrom ve spojení s Hirschsprungovou chorobou, a objevuje se dále vrozená

hluchota a slepota, podvýživa a nerovnováha elektrolytů. (Peker et al, 2015) WS je obecně způsobený geny PAX3, MITF, SOX10, EDN3 a EDNRB. (Que et al., 2015)

7.1 Typy WS

WS 1 je charakterizován vrozenou senzorineurální poruchou sluchu, heterochromní duhovkou, částečnou hypopigmentací vlasů, včetně předčasného šedivění vlasů a dystopia canthorum. (Peker et al., 2015)

WS 2 se od prvního typu liší nepřítomností dystopia canthorum. WS 3 (neboli Klein–Waardenbergův syndrom) má podobné příznaky jako WS 1, ovšem s tím rozdílem, že se zde projevují navíc abnormality svalů horních končetin. WS 4 má vzhledem k typu 2 ještě příznaky Hirschprungovy choroby. (Peker et al., 2015)

K rozlišení různých typů Waardenbergova syndromu je potřeba důkladné klinické hodnocení. Podle diagnostických kritérií se musí u pacienta projevit jeden nebo dva hlavní symptomy zároveň se dvěma menšími, aby mohl být diagnostikován WS 1 (2). (Peker et al. 2015) I přestože se u WS obvykle nevyskytuje snížená ostrost zraku, existují případy ztráty zraku. Proto by při diagnostice měla být nutně prováděna komplexní oční vyšetření. (Que et al., 2015)

8 HERMANSKY-PUDLAKŮV SYNDROM (HPS)

Hermansky-Pudlakův syndrom je vzácná autozomálně recesivní genetická porucha, která není pohlavně vázaná a u přenašečů nejsou známy žádné projevy onemocnění. Je charakterizován okulo-kožním albinismem a hemoragickou diatézou, která vzniká v důsledku poruchy funkce trombocytů. Dr. František Hermansky a Dr. Paulus Pudlak popsali poprvé HPS v roce 1951, kdy syndrom objevili u dvou pacientů v Československu. (Vicary et al., 2016)

HPS se dělí do devíti typů podle přítomnosti devíti typických genů a odlišují se genetickými příčinami a symptomy, ovšem ve většině případů má každý subtyp více variant. V nedávné době byl objeven a popsán typ HPS-10. (tabulka 2) HPS-1 je nejčastější a nejzávažnější typ, mezi závažné typy patří také HPS-2 a HPS-4. U HPS-10 se projevují neurologické změny, zatímco pacienti s ostatními formami HPS (HPS-3, HPS-5, HPS-9) mají obecně mírnější symptomy. Na Portoricu jsou pacienti s HPS-1, HPS-2 a HPS-4 náchylní ke vzniku plicní fibróze (HPS-PF). HPS-PF a idiopatická plicní fibróza jsou považovány za podobné na základě histologického vyšetření, ovšem mají zcela odlišné příčiny. Na rozdíl od idiopatické plicní fibrózy se HPS-PF vyskytuje mnohem dříve, mezi 30-40 lety. Průběh HPS-PF je charakterizován vývojem dyspnoe a oslabující hypoxemie. Jediným potenciálním léčebným postupem je transplantace plic. (Vicary et al. 2016)

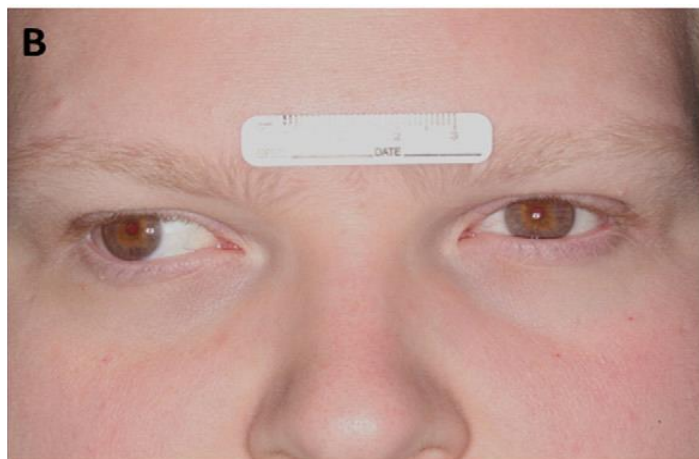
<i>Human Type</i>	<i>Gene</i>	<i>NCBI RefSeq</i>	<i>Human Chromosome Location</i>	<i>Protein Complex</i>
HPS1	HPS1	NM_000195	10q24.2	BLOC-3
HPS2	AP3B1	NM_003664	5q14.1	AP-3
HPS3	HPS3	NM_032383	3q24	BLOC-2
HPS4	HPS4	NM_022081	22q12.1	BLOC-3
HPS5	HPS5	NM_0181507	11p15.1	BLOC-2
HPS6	HPS6	NM_024747	10q24.32	BLOC-2
HPS7	DTNBP1	NM_03212	6p22.3	BLOC-1
HPS8	BLOC1S3	NM_212550	19q13.32	BLOC-1
HPS9	BLOC1S6	NM_012388	15q21.1	BLOC-1
HPS10	AP3D1	NM_003938	19p13.3	AP-3

Tabulka 2: Varianty lidského Hermansky-Pudlakova syndromu; upraveno podle Vicary et al., 2016

HPS je onemocnění spojené s mutacemi genů, které jsou zodpovědné za aktivitu přenosu proteinů. HPS postihuje zhruba 500 tisíc až jeden milión lidí na celém světě, nejvíce se ovšem vyskytuje na ostrově Portorico. Na severozápadě ostrova je odhadována prevalence u 1 z 1 800 lidí, což představuje přibližně 50 % všech případů na světě. U pacientů s HPS je průměrná délka života 40-50 let. V současné době neexistuje žádná účinná léčba, přičemž 70 % pacientů umírá na komplikace související se syndromem. (Vicary et al., 2016)

Na Portoricu jsou nejčastější HPS-1 a HPS-3 kvůli tomu, že některé zdejší populace byly založeny malým počtem lidí, kteří měli tak zvaný tichý gen (zakladatelský efekt). Jeden z 21 obyvatel ostrova je nositelem této genové mutace. Odhaduje se, že se na ostrově každý rok narodí 7–8 dětí s HPS. Na Portoricu vzniká HPS-1 především v důsledku duplikace/ frameshift exonu 15 v genu HPS-1, což představuje 45 % všech celosvětových případů HPS. V ostatních zemích světa je HPS-1 způsoben různými mutacemi v rámci HPS-1 genových lokusů. V ostatních zemích světa je HPS-1 způsoben různými mutacemi uvnitř genového lokusu HPS1. U dalších 25 % případů HPS na ostrově se objevuje delece u HPS3. Nové studie ukázaly, že na Portoricu je frekvence nosičů genů HPS1 a HPS3 velmi podobná. (Vicary et al., 2016)

V diagnostice má významnou úlohu genetické testování, ovšem ne všichni pacienti s HPS mají rozpoznané genové mutace. Na Portoricu je HPS identifikován krátce po narození na základě albinismu, i když je jejich stupeň hypopigmentace velmi proměnlivý. Přesný princip, jak vedou mutace HPS genů ke všem projevům nemoci, nejsou známy. HPS geny kódují HPS proteiny, které vytváří komplexy s organelami podobnými lysozomům (LROs). HPS mutace narušují biogenezi a funkci LROs, což je příčinou některých projevů. Dysfunkce LROs ovlivňuje melanocyty, které jsou zodpovědné za vznik albinismu. Ve více než 80 % případech se u pacientů s HPS objevují pigmentové skvrny na kůži, zatímco u menšího procenta pacientů se může rozvinout sluneční keratóza, skvamózní buňky nebo karcinomy bazálních buněk. Snížená pigmentace očí způsobuje u většiny pacientů slepotu, světloplachost a nystagmus. (obrázek 8) (Vicary et al., 2016)



Obrázek 8: HPS-6: mírná porucha pigmentace, přítomna exotropie levého oka; převzato z O'Brien et al., 2016

9 CHEDIAK-HIGASHIHO SYNDROM (CHS)

Chediak-Higashiho syndrom je vzácné autosomálně recesivní onemocnění způsobené defektem genu pro LYST-protein. Výsledná porucha lysozomů má škodlivý účinek na velké množství koncových orgánů. (Lehky et al., 2016) První případ tohoto syndromu se objevil v roce 1943 a během posledních 20 let bylo hlášeno na celém světě méně než 500 případů. Genetická příčina CHS je v genu CHS, který byl identifikován v roce 1996 a jeho výskyt je na chromozomu 1q42-44. CHS gen byl původně nazýván LYST. Jedná se o protein s několika různými doménami a obsahuje 53 exonů a kóduje 3801 aminokyselin proteinu CHS1. Funkce CHS1 není přesně známá, předpokládá se, že má určitou roli při regulaci velikosti organel příbuzných lysozomům, ve štěpení a sekreci. (Wu et al., 2017)

CHS se projevuje okulokutánním albinismem, hemoragickou diatézou a imunitní dysregulací. Z hlediska buněčné biologie je CHS charakterizován přítomností obrovských lysozomů nebo organel příbuzných lysozomům v několika buněčných typech. Asi 85–90 % pacientů má závažné formy onemocnění, které jsou provázeny fatálním hyperinflamačním syndromem, nazývaným hemofagocytární lymfocytóza (HLH), označovaným taktéž jako zrychlená fáze. Smrt pacienta se objeví v první dekádě života vlivem infekce, krvácení nebo pokročilou formou HLH. Ostatní pacienti mají mírnější formu onemocnění bez HLH (atypický CHS). (Gil-Krzewska et al., 2015)

9.1 Typy CHS a jejich projevy

Rozlišují se dva typy CHS – klasický (C-CHS) a atypický (A-CHS). Klasický typ se objevuje v raném dětství se závažnými infekcemi nebo hematologickými komplikacemi. U atypického CHS jsou méně závažné hematologické i infekční projevy. U obou typů CHS se rozvíjí neurologické problémy centrální (CNS) i periferní nervové soustavy (PNS). Nejvíce vysilující je kognitivní úpadek, cerebrální ataxie a Parkinsonova choroba. Mezi projevy spojené s periferní nervovou soustavou se řadí periferní neuropatie a amyotrofie. Pacientům, kterým se provede transplantace kostní dřeně, je tímto zákrokem umožněno přežití do dospělosti. (Lehky et al., 2016)

Projevy PNS byly poprvé popsány v 60. letech 20. století u jedenáctileté dívky trpící CHS a lymforetikulární malignitou, u které se vyvinula slabost a areflexie. U 15 % pacientů s atypickou formou syndromu byl pozorován mírnější fenotyp a méně závažné infekce. A-CHS nemusí být vůbec diagnostikováno do té doby, než se udělá krevní nátěr. V takovém nátěru lze

najít abnormální neutrofilů. Během vyhodnocování jsou ve druhé nebo třetí dekádě nevysvětlitelné neurodegenerace. (Lehky et al., 2016)

Závažnost onemocnění lze stanovit podle alelické mutace LYST. Genové poruchy u C-CHS jsou spojené se ztrátou funkce, zatímco u A-CHS mohou být pacienti heterozygoti s nejméně jednou mutantní alelou, která kóduje proteiny s částečnou funkcí. (Lehky et al., 2016)

9.2 NK buňky

NK buňky přispívají k tvorbě vrozené imunitní odpovědi, ale také modulují adaptivní imunitní odpověď. NK buňky rozpoznávají stresované buňky skrz inhibiční buněčné povrchové receptory a k eliminaci abnormálních buněk používají jejich cytotoxický potenciál. Signály po inhibici nebo aktivaci se generují na imunologické synapsi, což je specializované kontaktní místo mezi NK buňkou a cílovou buňkou. Zabíjení cílových buněk je vícestupňový proces, jenž končí exocytózou perforinu a sekrečních lysozomů a indukci apoptózy cílové buňky. Poruchy v sekreci sekrečních lysozomů jsou často provázeny smrtelnými onemocněními, zahrnující familiární HLH typ 2-5, Griscelliho syndrom typu 2 a CHS. (Gil-Krzewska et al., 2015)

U pacientů trpících CHS byla pozorována neobvyklá morfologie a funkce NK buněk. Studie u dvou pacientů prokázala hluboké poškození NK buněčné cytotoxické aktivity. V NK buňkách se objevuje jedna obrovská granule a cytotoxických T-buněk jsou zvětšená lytická granula. (Gil-Krzewska et al., 2015)

10 DIAGNOSTIKA ALBINISMU

V minulosti se k diagnostice používaly vlasy i s koženy, které se inkubovaly s tyrozinázou za účelem stanovení mikroskopické pigmentace. Pokud je pigmentace prokázána, u pacientů byla pozitivní tyrozinázová aktivita. Vývoj molekulární genetiky ovšem ukázal, že mezi touto kategorizací fenotypů a skutečnými genotypy je velmi malá souvislost. (Levin et al., 2011)

K průkazu albinismu slouží detekce chybného otáčení zrakových nervů, což spočívá v nadměrném přechodu vláken do chiasmy opticum. Následkem bývá strabismus nebo snížené stereoskopické vidění. Pokud není přítomné chybné otáčení, může být albinismus vyloučen. Diagnóza albinismu je založena na klinických nálezech hypopigmentace kůže a vlasů, kromě charakteristických očních symptomů. Jelikož dochází k jednotlivým klinickým překryvům mezi jednotlivými typy OCA, má v diagnóze velmi podstatnou úlohu molekulární diagnóza, jež stanoví defekty genů, čímž jsou následně určeny podtypy OCA. (Gronskov et al., 2007)

Molekulární genetika vedla k zavedení nomenklatury genů pro OCA a OA. Diagnóza je uskutečněna na základě rodokmenu, klinického vyšetření vlasů, kůže a očí, kožní biopsie a koagulační studie. (Levin et al., 2011) V několika případech byla potvrzena dědičnost delecí a asociovaných bodových mutací od rodičů na děti. (Morice-Picard et al., 2013)

Molekulární genetické testování genů TYR a OCA2 probíhá na klinické bázi, zatímco analýza TYRP1 a MATP je v současné době pouze ve fázi výzkumu. Molekulární genetika je založena na mutační analýze genů standardními screeningovými metodami, mezi které patří denaturace vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (DHPLC), polymorfismus konformace jednovláknové DNA (SSPC), po kterém následuje sekvenování DNA. Mutační analýza TYR genu je komplikovaná kvůli přítomnosti pseudogenů obsahující sekvence podobné exonům 4 a 5 TYR. Této komplikaci lze předejít trávením sekvencí pseudogenů s restričními enzymy před PCR amplifikací nebo použitím specifických primerů amplifikující TYR sekvence. (Gronskov et al., 2007)

10.1 Diagnostika TYR a OCA2

Identifikace genového uspořádání je podstatná v molekulární diagnostice OCA, neboť 5,6 % mutací genů OCA1-OCA4 jsou delece nebo duplikace. V případě OCA2 je počet mutací zvýšen na 14,4 %. Metoda CGH umožňuje detekovat 10 dříve neidentifikovaných delecí u genů TYR, OCA2 a SLC45A2. Je velmi důležité, aby geny byly hodnoceny co nejrozsáhleji. Extrakce genomické DNA probíhá standardními metodami z periferních leukocytů. Kódované

a spojené oblasti genů TYR, OCA2 a SLC45A2 jsou z genomové DNA amplifikované. Amplifikované produkty jsou dále čištěny, sekvenovány a analyzovány. (Morice-Picard et al., 2013) Klinická diagnóza používá oftalmologické vyšetření včetně testování abnormálního pohybu očí (nystagmus a strabismus), hodnocení zrakové ostrosti a biomikroskopické vyšetření transiluminace duhovky a průsvitnost žluté skvrny. Vyšetření žluté skvrny se provádí pomocí OCT. (Mauri et al., 2013) Mutační analýza OCA2 je obtížná vzhledem k přítomnosti mnoha polymorfismů, a dokud není k dispozici funkční test, tak je nezbytné vyšetření kontrolních chromozomů (kromě vyšetření aminokyselinových substitucí in silico) k průkazu škodlivého účinku mutací. (Gronskov et al., 2007)

Metoda CGH zahrnuje exony, introny a 500-kb obklopující sekvence čtyř genů, a proto umožňuje hledání anomálií nacházejících se na intronech a regulačních prvcích, které mohou být lokalizovány dále od kódovacích sekvencí. Například delece genu OCA2 jsou doprovázeny komplexním přeskupením genu, ve kterém dochází k delecí velkého 184-kb segmentu, který je přesunut z intronu 2 do intronu 19. Následně je tento segment částečně vložen do intronu 1 u genu OCA2, ovšem s velkými změnami. I přes závažné změny genu nedochází k poškození exonů. Z tohoto důvodu je metoda PCR nahrazena právě CGH, protože PCR je zaměřena převážně na exony a CGH má velmi vysoké rozlišení. (Morice-Picard et al., 2013)

10.2 Genetické poradenství a prenatální diagnostika

Detekce přenašeče a prenatální diagnostika jsou možné v případě zjištění choroby způsobující mutace v rodině. U postižené osoby musí být identifikovány choroby způsobující mutace a prokázány na otcovském i mateřském chromozomu. Testování může být provedeno na DNA získané pomocí CVS v 10.–12. týdnu těhotenství nebo na DNA extrahované z kultivovaných amniocytů. V dřívějších letech byla prenatální diagnostika prováděna na základě kožní biopsie plodu. Žádosti na prenatální diagnostiku vzhledem k OCA nejsou běžné. (Gronskov et al., 2007)

První prenatální diagnóza albinismu byla provedena v roce 1983 elektronovou mikroskopií na základě biopsie skalpu plodu. Později se začala používat kožní biopsie horní části trupu. Detekce TYR mutace byla poprvé uskutečněna roku 1994. Pro rychlou a účinnou prenatální diagnostiku je využívána kombinace molekulárních genetických metod. (Rosenmann et al., 2009)

Rodiny postižené albinismem se běžně dostávají na dvou až třístupňové genetické poradenství včetně detailního genetického vyšetření rozšířené rodiny, etnického původu všech

čtyř prarodičů, tělesného vyšetření postižených členů (oči, kůže, vlasy), stanovení rizika pro potomky „albínů“ a vysvětlení získaných informací z molekulárních testů. Genetické poradenství před prenatální diagnostikou zahrnuje: opakované vysvětlení rizika pro albínské děti, možný fenotyp plynoucí z konkrétní kombinace detekovaných mutací, odhadované riziko pro těhotenství a pro matku, což je vyšetřeno amniocentézou nebo CVS. (Rosenmann et al., 2009)

10.3 Diferenciální diagnostika

V rámci okulokutánního albinismu je značná heterogenita a bylo identifikováno několik poruch s charakteristickými příznaky. Naopak u OA je hypopigmentace omezena pouze na oči – duhovky jsou modré až hnědé, nystagmus, strabismus, foveální hypoplazie, abnormální křížení optických vláken a snížená zraková ostrost. Gen OA1 se nachází na chromozomu X a postihuje pouze chlapce. U mladých chlapců skandinávského původu se světlou pletí nejsou výjimečné obtíže v diferenciální diagnostice OCA versus OA. (Gronskov et. al., 2007)

Mezi poruchy, při kterých je albinismus součástí syndromů, jsou Hermansky-Pudlakův syndrom, Higashiho syndrom, Waardenbergův syndrom II (WS2) a Griscelliho syndrom. Kromě WS2 jsou všechny syndromy děděny jako autosomálně recesivní znaky a jsou rozlišitelné na základě biochemických a klinických projevů. V rámci různých diagnóz existuje několik podtypů. Byla objevena delece na chromozomu 15q11 u Williho syndromu a Angelmanovy choroby, přičemž delece je pravděpodobně způsobená mutacemi v genu OCA2. (Gronskov et. al., 2007)

10.4 Prognóza

Délka života pacientů s OCA není nijak zvlášť omezena a výskyt zdravotních problémů u nich není ve srovnání s ostatní populací zvýšený. Je tu riziko vzniku rakoviny kůže, a proto by měly být pravidelně prováděny kontroly kůže. Vývoj jedince a jeho inteligence je normální. Lidé s OCA nemají problémy s plodností. (Gronskov et. al., 2007)

Byla uskutečněna identifikace mutací ve dvou alelách u přibližně 50 % pacientů, kterým byl proveden genetický screening čtyř známých genů OCA1-OCA4. U některých jedinců s OCA1 a OCA2 byla identifikována pouze jedna mutace, z čehož je patrné, že určitý zlomek pacientů s OCA je třeba geneticky vyšetřit. V případech identifikované pouze jedné mutace je nutné určit, zda nejsou introny nebo regulační domény příčinou onemocnění. U části pacientů může být choroba vysvětlena pomocí velkých genomových delecí nebo jednotlivých delecí exonů, které nebyly rozpoznány tradičními screeningovými testy. Navíc u procenta geneticky

nevyřešených případů mohou být příčinou ještě neidentifikované geny OCA. Biologická funkce genových produktů u neidentifikovaných genů není zcela objasněna jako příčina albinismu a následné objasnění těchto mechanismů může sloužit jako vodítko k novým genům, jejichž mutace mohou být příčinou vzniku nových podtypů OCA. (Gronskov et. al., 2007)

10.5 Řešení očních a kožních problémů

Sníženou zrakovou ostrost lze řešit několika způsoby. Dostatečnou pomocí mohou být bifokální brýle. Světloplachost je řešena tmavými brýlemi nebo fotochromatickými čočkami, které při kontaktu se světlem ztmavnou. Při nystagmu pomohou kontaktní čočky nebo operace očních svalů. U dětí trpících strabismem se překryje zdravé oko, aby bylo namáháno pouze postižené oko. (Gronskov et al., 2007)

Většině lidí s těžkými formami OCA kůže nezhnědne a jsou velice náchylní ke spáleninám od slunce. Určité formy albinismu s malým množstvím pigmentu vyvíjející se s věkem nemusí mít na slunci žádný problém. Pacienti s OCA mají vyšší riziko vzniku rakoviny kůže. Doporučuje se používat opalovací krém s ochranným faktorem 15. V současnosti byla vyvinuta trička, která chrání před slunečním zářením, i když jsou mokrá. (Gronskov et al., 2007)

ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo vytvořit ucelený přehled o dostupných informacích týkajících se albinismu. Práce se zabývá historií onemocnění, biochemickou a převážně pak genetickou podstatou onemocnění, jednotlivými typy a syndromy albinismu, u kterých jsou popsány jednotlivé příznaky. Závěr práce je věnován diagnostice tohoto onemocnění.

Poprvé byl albinismus zaznamenán v 17. století Balthazarem Telezem, když pozoroval členy kmene v západní Africe v domnění, že se jedná o dvě různé rasy lidí. Pro takto postižené osoby použil termín „albín“. Dalším zkoumáním a pozorováním bylo zjištěno, že se albinismus vyskytuje i u jiných organismů než jenom u člověka. Jedná se o autosomálně recesivní chorobu.

Albinismus je rozlišován na okulo-kutánní a oční. Dále se dělí do několika skupin podle toho, u kterého genu dochází k mutaci. V současné době je známo šest typů, ale neustále jsou objevovány nové geny. Nejčastější je typ 2 okulo-kutánního albinismu a nejméně závažnější je typ 1. Hlavní příčina vzniku albinismu spočívá v melaninu. Jedná se o abnormální produkci, metabolizaci a distribuci melaninu v melanocytech.

Onemocnění je nejčastěji doprovázeno sníženou pigmentací kůže, vlasů a očí. Velmi často se u albinismu vyskytují oční problémy, jako je transiluminace duhovky, makulární hypoplazie a nystagmus.

Diagnostika se lépe provádí u lidí, kteří jsou tmavší pleti, neboť se u nich snížená pigmentace projeví více než u lidí se světlou pletí. Diagnóza je provedena nejdříve na základě klinických příznaků. Dále je prováděno molekulární genetické testování a rodiny s albinismem se pravidelně dostavují na genetická vyšetření. Albinismus není v současnosti žádným způsobem léčitelný, pouze je možné léčit a mírnit jeho projevy. Někjakým způsobem lze řešit oční problémy a nejdůležitější je ochrana kůže před slunečním zářením, poněvadž kůže lidí trpících albinismem je velmi citlivá a náchylná ke vzniku rakoviny kůže.

SEZNAM ZDROJŮ

1. COSTIN, G.-E. a V. J. HEARING. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *The FASEB Journal*. 2007, 21(4), 976-994.
2. DEL MARMOL, Véronique a Friedrich BEERMANN. Tyrosinase and related proteins in mammalian pigmentation. *FEBS Letters*. 1996, 381(3), 165-168.
3. DUCREST, A, L KELLER a A ROULIN. Pleiotropy in the melanocortin system, coloration and behavioural syndromes. *Trends in Ecology*. 2008, 23(9), 502-510.
4. GIL-KRZEWSKA, Aleksandra, Stephanie M. WOOD, Yousuke MURAKAMI, et al. Chediak-Higashi syndrome: Lysosomal trafficking regulator domains regulate exocytosis of lytic granules but not cytokine secretion by natural killer cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016, 137(4), 1165-1177.
5. GRØNSKOV, Karen, Christopher M. DOOLEY, Elsebet ØSTERGAARD, et al. Mutations in C10orf11, a Melanocyte-Differentiation Gene, Cause Autosomal-Recessive Albinism. *The American Journal of Human Genetics*. 2013, 92(3), 415-421.
6. GRØNSKOV, Karen, Jakob EK a Karen BRONDUM-NIELSEN. Oculocutaneous albinism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007, 2(1), 43-50.
7. HALABAN, R., RS. PATTON, E. CHENG, S. SVEDINE, ES. TROMBETTA, ML. WAHL, S. ARIYAN a DN. HEBERT. Abnormal Acidification of Melanoma Cells Induces Tyrosinase Retention in the Early Secretory Pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 277(17), 14821-14828.
8. HAWKES, Jason E., Pamela B. CASSIDY, Prashiela MANGA, Raymond E. BOISSY, David GOLDGAR, Lisa CANNON-ALBRIGHT, Scott R. FLORELL a Sancy A. LEACHMAN. Report of a novel OCA2 gene mutation and an investigation of OCA2 variants on melanoma risk in a familial melanoma pedigree. *Journal of Dermatological Science*. 2013, 69(1), 30-37.
9. CHENG, Tsing, Seth J. ORLOW a Prashiela MANGA. Loss of Oca2 disrupts the unfolded protein response and increases resistance to endoplasmic reticulum stress in melanocytes. *Pigment Cell Research*. 2013, 26(6), 826-834.
10. INCERTI, B. Oa1 knock-out: new insights on the pathogenesis of ocular albinism type 1. *Human Molecular Genetics*. 2000, 9(19), 2781-2788.
11. ITO, Shosuke. A Chemist's View of Melanogenesis. *Pigment Cell Research*. 2003, 16(3), 230-236.
12. JIMBOW, KOWICHI, JONG S. PARK, FUMIHIRO KATO, KUNINORI HIROSAKI, KAZUTOMO TOYOFUKU, CHEN HUA a TOSHIHARU YAMASHITA. Assembly, Target-Signaling and Intracellular Transport of Tyrosinase Gene Family Proteins in the Initial Stage of Melanosome Biogenesis. *Pigment Cell Research*. 2000, 13(4), 222-229.

13. KING, Richard A., Rebecca K. WILLAERT, Ramona M. SCHMIDT, et al. MC1R Mutations Modify the Classic Phenotype of Oculocutaneous Albinism Type 2 (OCA2). *The American Journal of Human Genetics*. 2003, 73(3), 638-645.
14. KIPRONO, Samson Kimaiyo, Baraka Michael CHAULA a Helmut BELTRAMINELLI. Histological review of skin cancers in African Albinos. *BMC Cancer* [online]. 2014, 14(1), 157.
15. KWON, Byoung S. Pigmentation Genes: the Tyrosinase Gene Family and the pmel 17 Gene Family. *Journal of Investigative Dermatology*. 1993, 100(2), S134-S140.
16. LEHKY, Tanya J., Catherine GRODEN, Barbara LEAR, Camilo TORO a Wendy J. INTRONE. Peripheral nervous system manifestations of Chediak-Higashi disease. *Muscle*. 2017, 55(3), 359-365.
17. LEKALAKALA, P. T., R. A. G. KHAMMISSA, B. KRAMER, O. A. AYO-YUSUF, J. LEMMER a L. FELLER. Oculocutaneous Albinism and Squamous Cell Carcinoma of the Skin of the Head and Neck in Sub-Saharan Africa. *Journal of Skin Cancer*. 2015, 2015, 1-6.
18. LEVIN, Alex V. a Eliza STROH. Albinism for the busy clinician. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2011, 15(1), 59-66.
19. MATOBA, Y., T. KUMAGAI, A. YAMAMOTO, H. YOSHITSU a M. SUGIYAMA. Crystallographic Evidence That the Dinuclear Copper Center of Tyrosinase Is Flexible during Catalysis. *Journal of Biological Chemistry*. 2006, 281(13), 8981-8990.
20. MAURI, Lucia, Luca BARONE, Muna AL OUM, et al. SLC45A2 mutation frequency in Oculocutaneous Albinism Italian patients doesn't differ from other European studies. *GENE*. 2013, 553(1), 398-402.
21. MORICE-PICARD, Fanny, Eulalie LASSEAUX, Dorothée CAILLEY, et al. High-resolution array-CGH in patients with oculocutaneous albinism identifies new deletions of the TYR, OCA2, and SLC45A2 genes and a complex rearrangement of the OCA2 gene. *Pigment Cell Research*. 2014, 27(1), 59-71.
22. NARUTO, Takuya, Nobuhiko OKAMOTO, Kiyoshi MASUDA, Takao ENDO, Yoshikazu HATSUKAWA, Tomohiro KOHMOTO a Issei IMOTO. Deep intronic GPR143 mutation in a Japanese family with ocular albinism. *Scientific Reports* [online]. 2015, 5(1), [cit. 2017-06-08]. DOI: 10.1038/srep11334.
23. PASSERON, Thierry, Frédéric MANTOUX a Jean-Paul ORTONNE. Genetic disorders of pigmentation. *Clinics in Dermatology*. 2005, 23(1), 56-67.
24. PEKER, Kevser, Julide ERGIL a İbrahim OZTURK. Anaesthesia Management in a Patient with Waardenburg Syndrome and Review of the Literature. *Turkish Journal of Anesthesia and Reanimation*. 2015, 43(5), 360-362.
25. PEKER, Kevser, Julide ERGIL a İbrahim OZTURK. Anaesthesia Management in a Patient with Waardenburg Syndrome and Review of the Literature. *Turkish Journal of Anesthesia and Reanimation*. 2015, 43(5), 360-362.

26. PILLAIYAR, Thanigaimalai, Manoj MANICKAM a Vigneshwaran NAMASIVAYAM. Skin whitening agents: medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2017, 32(1), 403-425.
27. QUE, Syril Keena T., Gillian WESTON, Jeanine SUCHECKI a Janelle RICKETTS. Pigmentary disorders of the eyes and skin. *Clinics in Dermatology*. 2015, 33(2), 147-158.
28. RILEY, P.A. Melanin. *The International Journal of Biochemistry*. 1997, 29(11), 1235-1239.
29. RIMOLDI, Valeria, Letizia STRANIERO, Rosanna ASSELTA, et al. Functional characterization of two novel splicing mutations in the OCA2 gene associated with oculocutaneous albinism type II. *Gene*. 2014, 537(1), 79-84.
30. ROSENMANN, Ada, Idit BEJARANO-ACHACHE, Dalia ELI, Genia MAFTSIR, Liliana MIZRAHI-MEISSONNIER a Anat BLUMENFELD. Prenatal molecular diagnosis of oculocutaneous albinism (OCA) in a large cohort of Israeli families. *Prenatal Diagnosis*. 2009, 29(10), 939-946.
31. SALEHA, Shamim, Taj Ali KHAN a Shaista ZAFAR. MC1R gene variants involvement in human OCA phenotype. *Open Life Sciences*. 2016-01-1, 11(1), 142-150.
32. SIMEONOV, Dimitre R., Xinjing WANG, Chen WANG, et al. DNA Variations in Oculocutaneous Albinism: An Updated Mutation List and Current Outstanding Issues in Molecular Diagnostics. *Human Mutation*. 2013, 34(6), 827-835.
33. SLOMINSKI, A., J. WORTSMAN, S. SHIBAHARA a DJ. TOBIN. Melanin Pigmentation in Mammalian Skin and Its Hormonal Regulation. *Physiological Reviews*. 2004, 84(4), 1155-1228.
34. STĘPIEŃ, Krystyna B., Jacek P. DWORZAŃSKI, Barbara BILIŃSKA, Małgorzata POREBSKA-BUDNY, Andrzej M. HOLLEK a Tadeusz WILCZOK. Catecholamine melanins. Structural changes induced by copper ions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*. 1989, 997(1-2), 49-54.
35. ŠTORK, Jiří. *Dermatovenerologie*. Praha: Galén, 2008. ISBN 978-80-7262-371-6.
36. THODY, AJ. Epidermal melanocytes - their regulation and role in skin pigmentation. *European journal of dermatology*. 1995, 5(7), 558-565.
37. TSATMALI, Marina, Janis ANCANS a Anthony J. THODY. Melanocyte Function and Its Control by Melanocortin Peptides. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2002, 50(2), 125-133.
38. VACHTENHEIM, J., H. NOVOTNA a G. GHANEM. Transcriptional Repression of the Microphthalmia Gene in Melanoma Cells Correlates with the Unresponsiveness of Target Genes to Ectopic Microphthalmia-Associated Transcription Factor. *Journal of Investigative Dermatology*. 2001, 117(6), 1505-1511.

39. VICARY, Glenn W, Yeidyly VERGNE, Alberto SANTIAGO-CORNIER, Lisa R YOUNG a Jesse ROMAN. Pulmonary Fibrosis in Hermansky-Pudlak Syndrome. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016, 13(10), 1839-1846.
40. VONTZALIDOU, Argyro, Grigoris ZOIDIS, Eliza CHAITA, Maria MAKROPOULOU, Nektarios ALIGIANNIS, George LAMBRINIDIS, Emmanuel MIKROS a Alexios-Leandros SKALTSOUNIS. Design, synthesis and molecular simulation studies of dihydrostilbene derivatives as potent tyrosinase inhibitors. *Bioorganic*. 2012, 22(17), 5523-5526.
41. WEBB, A. R., L. KLINE a M. F. HOLICK. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D 3. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 1988, 67(2), 373-378.
42. WU, X.L., X.Q. ZHAO, B.X. ZHANG, F. XUAN, H.M. GUO a F.T. MA. A novel frameshift mutation of Chediak-Higashi syndrome and treatment in the accelerated phase. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2017, 50(4), 5727.
43. ZOU, Xuan, Hui LI, Lizhu YANG, Zixi SUN, Zhisheng YUAN, Huajin LI a Ruifang SUI. Molecular genetic and clinical evaluation of three Chinese families with X-linked ocular albinism [online]. 2017, 7 [cit. 2017-06-07]. DOI: 10.1038/srep33713. ISBN 10.1038/srep33713.
44. History. The golden child [online]. 2017 [cit. 2016-12-21]. Dostupné z: <http://www.goldenalbinism.com/history>
45. Melanin. Melanin biological pigment [online]. 1998 [cit. 2017-02-17]. Dostupné z: <https://www.britannica.com/science/melanin>

ZDROJE OBRÁZKŮ A TABULEK

[obrázek 1] PILLAIYAR, Thanigaimalai, Manoj MANICKAM a Vigneshwaran NAMASIVAYAM. Skin whitening agents: medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2017, 32(1), 403-425.

[obrázek 2] WANG, Yun, Zhi WANG, Mengping CHEN, et al. Mutational Analysis of the TYR and OCA2 Genes in Four Chinese Families with Oculocutaneous Albinism. *PLOS ONE* [online]. 2015, 10(4) [cit. 2017-05-25]. DOI: 10.1371/journal.pone.0125651.

[obrázek 3] LEVIN, Alex V. a Eliza STROH. Albinism for the busy clinician. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2011, 15(1), 59-66.

[obrázek 4] LEVIN, Alex V. a Eliza STROH. Albinism for the busy clinician. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2011, 15(1), 59-66.

[obrázek 5] GRØNSKOV, Karen, Jakob EK a Karen BRONDUM-NIELSEN. Oculocutaneous albinism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007, 2(1), 43-50.

[obrázek 6] GRØNSKOV, Karen, Jakob EK a Karen BRONDUM-NIELSEN. Oculocutaneous albinism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007, 2(1), 43-50.

[obrázek 7] LIANG, Fenghe, Min ZHAO, Lynn FAN, Hongyan ZHANG, Yang SHI, Rui HAN a Chunyan QU. Identification of a de novo mutation of SOX10 in a Chinese patient with Waardenburg syndrome type IV. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2016, 91, 67-71.

[obrázek 8] O'BRIEN, Kevin J., Jay LOZIER, Andrew R. CULLINANE, et al. Identification of a novel mutation in HPS6 in a patient with hemophilia B and oculocutaneous albinism. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016, 119(3), 284-287.

[tabulka 1] SALEHA, Shamim, Taj Ali KHAN a Shaista ZAFAR. MC1R gene variants involvement in human OCA phenotype. *Open Life Sciences*. 2016-01-1, 11(1), 142-150.

[tabulka 2] VICARY, Glenn W, Yeidyly VERGNE, Alberto SANTIAGO-CORNIER, Lisa R YOUNG a Jesse ROMAN. Pulmonary Fibrosis in Hermansky-Pudlak Syndrome. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016, 13(10), 1839-1846.