

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Albinismus  
Bakalářská práce

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2024/2025

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kristýna Jahnátková**  
Osobní číslo: **C22199**  
Studijní program: **B0914P360019 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**  
Téma práce: **Albinismus**  
Téma práce anglicky: **Albinism**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

- 1) Vypracujte literární rešerši a podrobnější charakteristiku o onemocnění "Albinismus".
- 2) Definujte téma z genetického a klinického hlediska.
- 3) Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbrná, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2024**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2025**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.**  
děkan

L.S.

**prof. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2025

Prohlašuji: Práci s názvem „**Albinismus**“ 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., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, 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.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 01.07. 2025

Kristýna Jahnátková v.r.

### **Poděkování:**

Ráda bych touto cestou vyjádřila upřímné poděkování své vedoucí bakalářské práce paní Mgr. Lucii Stříbrné Ph.D. za její vstřícnost, odborné vedení a cenné rady, které mi byly velkou oporou v průběhu celého zpracování této práce. Její trpělivost, ochota pomoci a motivující přístup pro mě byly neocenitelnou podporou a inspirací.

## **ANOTACE**

Předložená bakalářská práce představuje téma „Albinismus“ v širším kontextu a podrobně rozebírá jeho biochemické a genetické pozadí, typy albinismu a další s ním spojené syndromy. Podstatná část je věnována laboratorní a klinické diagnostice, možnostem genetického testování, zdravotním důsledkům a psychosociálním dopadům na jedince s albinismem. Součástí je také přehled aktuálního výzkumu a nových poznatků v léčbě. V kapitole uvedené na závěr práce jsou porovnána epidemiologická data z České republiky i ze zahraničí.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Albinismus, dědičnost, syndromy, genetické testování, okulokutánní albinismus, diagnostika, léčba, epidemiologie

## **TITLE**

Albinism

## **ANNOTATION**

The presented Bachelor thesis introduces the topic of “Albinism” in a broader context and provides a detailed analysis of its biochemical and genetic background, types of albinism, and associated syndromes. A substantial part is devoted to laboratory and clinical diagnostics, the possibilities of genetic testing, health consequences, and the psychosocial impacts on individuals with albinism. The thesis also includes an overview of current research and recent findings in treatment. The final chapter compares epidemiological data from the Czech Republic with data from abroad.

## **KEYWORDS**

Albinism, inheritance, syndromes, genetic testing, oculocutaneous albinism, diagnostics, treatment, epidemiology

# OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ.....	11
SEZNAM TABULEK A PŘÍLOH .....	12
SEZNAM ZKRATEK .....	13
SEZNAM TERMÍNŮ .....	15
ÚVOD.....	17
<b>1 ALBINISMUS.....</b>	<b>18</b>
1.1 Definice albinismu a charakteristické znaky.....	18
1.2 Historický pohled vnímání albinismu .....	18
<b>2 BIOCHEMICKÉ POZADÍ ONEMOCNĚNÍ.....</b>	<b>19</b>
2.1 Melanocyty a jejich umístění v pokožce.....	19
2.2 Struktura a typy melaninu .....	19
2.3 Melanogeneze a enzym tyrozináza .....	20
2.3.1 Buněčný princip melanogeneze .....	20
2.3.2 Chemický princip melanogeneze.....	21
2.3.3 Enzym tyrozináza a její inhibitory.....	21
2.4 Ochranná role proti UV záření.....	22
<b>3 GENETICKÉ POZADÍ ONEMOCNĚNÍ.....</b>	<b>23</b>
3.1 Dědičnost albinismu .....	23
3.1.1 Monogenní dědičnost a její druhy .....	23
3.1.2 Autozomálně recesivní dědičnost .....	24
3.1.3 X-vázaná dědičnost.....	25
3.2 Popis genů a jejich defekty vedoucí k okulokutánnímu albinismu .....	25
3.2.1 Gen <i>TYR</i> .....	26
3.2.2 Gen <i>OCA2</i> .....	27
3.2.3 Gen <i>TYRP1</i> .....	27
3.2.4 Gen <i>SLC45A2</i> .....	27

3.2.5	Gen <i>SLC24A5</i> .....	28
3.2.6	Gen <i>C10orf11</i> .....	28
3.2.7	Gen <i>TYRP2</i> .....	28
<b>4</b>	<b>TYPY ALBINISMU .....</b>	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>Okulokutánní albinismus .....</b>	<b>29</b>
4.1.1	Okulokutánní albinismus typu 1 .....	30
4.1.2	Okulokutánní albinismus typu 2 .....	30
4.1.3	Okulokutánní albinismus typu 3 .....	31
4.1.4	Okulokutánní albinismus typu 4 .....	31
4.1.5	Okulokutánní albinismus typu 5 .....	31
4.1.6	Okulokutánní albinismus typu 6 .....	32
4.1.7	Okulokutánní albinismus typu 7 .....	32
4.1.8	Okulokutánní albinismus typu 8 .....	32
<b>4.2</b>	<b>Oční albinismus .....</b>	<b>33</b>
4.2.1	Dědičnost .....	33
4.2.2	Klinické rysy .....	33
<b>4.3</b>	<b>Albinismus a s ním spojené syndromy .....</b>	<b>34</b>
4.3.1	Heřmanský-Pudlákův syndrom .....	34
4.3.1.1	Dědičnost a patogeneze .....	34
4.3.1.2	Klinické rysy .....	35
4.3.2	Chediakův-Higashiho syndrom .....	36
4.3.2.1	Dědičnost a patogeneze .....	36
4.3.2.2	Klinické rysy .....	37
4.3.3	Další onemocnění spojovaná s albinismem .....	37
4.3.3.1	Griscelliho syndrom .....	38
4.3.3.2	Angelmanův syndrom .....	38
4.3.3.3	Prader-Williho syndrom .....	39
4.3.3.4	Vici syndrom .....	39
4.3.3.5	Waardenburgův syndrom typ 2 .....	39

4.3.3.6	Tietzův albinismus – syndrom hluchoty .....	40
4.3.3.7	Vitiligo .....	40
<b>5</b>	<b>LABORATORNÍ A KLINICKÁ DIAGNOSTIKA .....</b>	<b>41</b>
<b>5.1</b>	<b>Klinické vyšetření albinismu .....</b>	<b>41</b>
5.1.1	Dermatologické vyšetření .....	41
5.1.2	Oftalmologické vyšetření .....	42
5.1.2.1	Vyšetření zrakové ostrosti .....	42
5.1.2.2	Vyšetření refrakčních vad .....	42
5.1.2.3	Oftalmoskopie .....	43
5.1.2.4	Biomikroskopické vyšetření štěrbinovou lampou .....	43
5.1.2.5	Vyšetření nystagmu a strabismu .....	43
5.1.2.6	Elektroretinografie .....	44
5.1.2.7	Optická koherenční tomografie .....	44
5.1.2.8	Vyšetření vizuálních evokovaných potenciálů .....	44
5.1.3	Doplňková vyšetření .....	44
5.1.3.1	Audiologické vyšetření .....	44
5.1.3.2	Mikroskopické vyšetření vlasů .....	45
5.1.3.3	Krevní nátěr .....	45
5.1.3.4	Biochemická diagnostika .....	45
<b>5.2</b>	<b>Genetické testování .....</b>	<b>46</b>
5.2.1	Příprava DNA .....	46
5.2.2	Sangerovo sekvenování .....	47
5.2.3	Sekvenování nové generace .....	47
<b>5.3</b>	<b>Prenatální diagnostika .....</b>	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>ZDRAVOTNÍ DŮSLEDKY A JEJICH LÉČBA.....</b>	<b>49</b>
<b>6.1</b>	<b>Kožní problémy a rizika vzniku karcinomu.....</b>	<b>49</b>
6.1.1	Akutní poškození kůže.....	49
6.1.2	Chronické poškození kůže .....	49
6.1.3	Kožní nádory.....	50

<b>6.2</b>	<b>Zrakové vady a jejich korekce .....</b>	<b>51</b>
6.2.1	Foveální hypoplazie .....	51
6.2.2	Abnormální křížení zrakových nervů .....	51
6.2.3	Snížená zraková ostrost .....	52
6.2.4	Refrakční vady .....	52
6.2.5	Nystagmus .....	53
6.2.6	Strabismus.....	53
6.2.7	Fotofobie .....	53
<b>6.3</b>	<b>Psychosociální dopad .....</b>	<b>53</b>
<b>6.4</b>	<b>Výzkum a nové poznatky v léčbě albinismu .....</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>55</b>
7.1	Porovnání výskytu u nás a v zahraničí.....	55
<b>8</b>	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>56</b>
	<b>SEZNAM ZDROJŮ .....</b>	<b>57</b>
	<b>ZDROJE ILUSTRACÍ.....</b>	<b>68</b>
	<b>ZDROJE TABULEK A PŘÍLOH.....</b>	<b>69</b>
	<b>PŘÍLOHY.....</b>	<b>70</b>

## SEZNAM ILUSTRACÍ

Obr. 1: Melanogeneze a její buněčný princip .....	20
Obr. 2: Rodokmen autozomálně recesivního onemocnění .....	24
Obr. 3: Rodokmen X-vázaného onemocnění.....	25
Obr. 4: Vysoká fenotypová variabilita u dětí s okulokutánním albinismem .....	29
Obr. 5: Oči pacienta trpícím OCA1A .....	30
Obr. 6: Geny kódující podjednotky čtyř proteinových komplexů BLOC-1, -2, -3 a AP-3 .....	35
Obr. 7: Snellenův diagram a odpovídající zápis zrakové ostrosti.....	42
Obr. 8: Nátěr periferní krve od pacienta s CHS: leukocyty s obřími intracytoplazmatickými granulemi .....	45
Obr. 9: Kolorimetrická reakce enzymové kaskády k detekci aktivity tyrozinázy .....	46
Obr. 10: Normální zrakový systém a zrakový systém albínů s abnormálním křížením zrakových nervů.....	52
Obr. 11: Postupné tmavnutí vlasů a vousů při užívání nitisinonu .....	54

## SEZNAM TABULEK A PŘÍLOH

### Tabulky:

Tab. 1: Popis známých genů, jejich lokalizace a buněčné funkce v souvislosti s okulokutánním albinismem .....	26
Tab. 2: Hlavní klinické rysy HPS .....	36
Tab. 3: Diferenciální diagnostika albinismu .....	38

### Přílohy:

Příloha 1: Schéma melanogeneze .....	70
Příloha 2: 21letá HIV-séropozitivní černošská albínka s exofytickým krustovým SCC horního rtu dvanáct měsíců poté, co si poprvé všimla malé bezbolestné léze. Nebylo zjištěno ani lokální postižení lymfatických uzlin, ani vzdálené metastázy a mikroskopicky byl karcinom středně diferencovaný .....	71

## SEZNAM ZKRATEK

AD	Autozomálně dominantní (způsob dědičnosti)
AP-3	Adaptor Protein Complex 3 – adaptorový proteinový komplex 3
AR	Autozomálně recesivní (způsob dědičnosti)
BCC	Basal Cell Carcinoma – bazocelulární karcinom
BLOCs	Biogenesis of Lysosome-related Organelles Complexes – biogeneze komplexů organel podobným lysozomům
CM	Cutaneous Melanoma – kožní melanom
DCT	Dopachrome Tautomerase – dopachromová tautomeráza
ddNTP	dideoxyribonucleoside triphosphate – dideoxyribonukleosidtrifosfát
DHI	5,6-dihydroxyindol (meziprodukt v biosyntéze melaninu)
DHICA	5,6-dihydroxyindol-2-carboxylic acid – 5,6-dihydroxyindol-2-karboxylová kyselina
DNA	Deoxyribonucleic acid – deoxyribonukleová kyselina
dNTP	deoxyribonucleoside triphosphate – deoxyribonukleosidtrifosfát
DOPA	3,4-dihydroxyphenylalanin – 3,4-dihydroxyfenylalanin (aminokyselina, prekurzor melaninu)
HLH	Hemofagocytární lymfohistiocytóza
HPS	Hermansky-Pudlakův syndrom

CHS	Chediak-Higashiho syndrom
LRO	Lysosome-Related Organelle – organely podobné lysozomům
NGS	Next-Generation Sequencing – sekvenování nové generace
OA	Oční albinismus
OCA	Oculocutaneous Albinism – okulokutánní albinismus
OCT	Optical Coherence Tomography – optická koherentní tomografie
PWS	Prader-Willi syndrom
RNA	Ribonucleic acid – ribonukleová kyselina
ROS	Reactive Oxygen Species – reaktivní sloučeniny kyslíku
SCC	Squamous-cell Carcinoma – spinocelulární karcinom
TADS	Tietz albinism-deafness syndrome – Tietzův albinismus syndrom hluchoty
Tyrp	Tyrosinase-related protein – tyrozináze příbuzný protein
UV	Ultraviolet Radiation – ultrafialové záření
VEP	Visual Evoked Potential – zrakové evokované potenciály
WS2	Waardenburg syndrom typu 2

## SEZNAM TERMÍNŮ

*Amelanotický*: bezbarvý, postrádající pigment melanin v místech, kde by se běžně vyskytoval (např. u některých forem melanomu).

*Astigmatismus*: oční vada způsobená nestejným zakřivením rohovky nebo čočky, vedoucí k rozmazanému a deformovanému obrazu na sítnici.

*Autofagie*: buněčný proces, při kterém buňka rozkládá a recykluje své vlastní poškozené nebo nepotřebné struktury za účasti lysozomů, důležitý pro udržení buněčné homeostázy.

*Centrální fovea*: prohlubeň ve středu žluté skvrny na sítnici oka, místo nejostřejšího vidění.

*Corpus callosum*: mohutný svazek nervových vláken spojující levou a pravou mozkovou hemisféru, umožňující jejich vzájemnou komunikaci.

*Fenotyp*: soubor všech pozorovatelných vlastností a znaků organismu, které jsou výsledkem působení genotypu a prostředí.

*Fotoprotekce*: ochrana před slunečním (zejména UV) zářením, důležitá zejména v dermatologii.

*Foveální hypoplazie*: vrozená porucha, při které není dostatečně vyvinuta *fovea*, což vede ke snížené zrakové ostrosti a často i dalším očním abnormalitám.

*Hemizygot*: jedinec (obvykle muž), který má v diploidní buňce pouze jednu alelu určitého genu (např. geny na X chromozomu u mužů).

*Hemofagocytární syndrom*: závažný syndrom charakterizovaný nekontrolovanou aktivací a proliferací T-lymfocytů a makrofágů, což vede k nadměrné produkci cytokinů a poškození orgánů.

*Hexosaminidáza A*: enzym podílející se na odbourávání některých glykosidů, jeho nedostatek je příčinou některých dědičných onemocnění (např. Tay-Sachsova choroba).

*Hyperfágie*: nadměrné přijímání potravy, přejídání se, často jako reakce na stres nebo v rámci některých onemocnění.

*Hypermetropie*: dalekozrakost, refrakční vada oka, při které se paprsky světla sbíhají až za sítnicí, což způsobuje rozmazané vidění na blízko.

*Hypogonadismus*: porucha funkce pohlavních žláz (vaječnicků nebo varlat), vedoucí k nedostatečné tvorbě pohlavních hormonů a neplodnosti.

*Hypopigmentace*: stav, kdy dochází k částečné nebo úplné ztrátě pigmentu v kůži v důsledku poruchy funkce melanocytů.

*Chiasma opticum*: místo částečného křížení zrakových nervů pod mozkem, důležité pro správné zpracování zrakových informací.

*Keratinocyt*: hlavní typ buňky pokožky produkující bílkovinu keratin a zajišťující ochrannou bariéru kůže.

*Makula*: v oftalmologii označení pro žlutou skvrnu na sítnici oka, oblast s nejvyšší koncentrací čípků a nejostřejším viděním.

*Mikrodelece*: malá delece (ztráta) části chromozomu, často nepozorovatelná běžnou cytogenetickou metodou, může vést k různým syndromům s typickými klinickými projevy.

*Missense mutace*: bodová mutace v deoxyribonukleové kyselině, která způsobí záměnu jedné aminokyseliny za jinou v proteinu, což může ovlivnit jeho funkci.

*Myopie*: krátkozrakost, refrakční vada oka, při které se paprsky světla sbíhají už před sítnicí, což způsobuje rozmazané vidění na dálku, zatímco vidění na blízko zůstává ostré.

*Nonsense mutace*: bodová mutace, která mění kodon pro aminokyselinu na stopkodon, což vede k předčasnému ukončení syntézy proteinu a často k jeho nefunkčnosti.

*Nystagmus*: mimovolní, rytmické kmitání očí, které může být vrozené nebo získané a často je spojeno se zhoršením zrakové ostrosti.

*Strabismus*: šilhání, stav, kdy oči nejsou správně sladěny a směřují různými směry.

*Substantia nigra*: oblast v mozku obsahující tmavě zbarvené neurony, důležitá pro kontrolu pohybu, její poškození je spojeno s Parkinsonovou chorobou.

*Transluminace duhovky*: prosvítání světla skrz duhovku při vyšetření oka. Tento jev se objevuje, pokud je duhovka málo pigmentovaná nebo ztenčená.

## ÚVOD

Albinismus představuje jednu z nejvzácnějších a současně nejvýraznějších genetických odchylek, která upoutává pozornost nejen svými zřetelnými vnějšími projevy, ale také komplexností svého biochemického a genetického pozadí. Jde o vrozenou poruchu metabolismu, jejímž základem je defekt tvorby pigmentu melaninu, látky určující přirozené zbarvení kůže, vlasů a očí u člověka i dalších organismů. I sebemenší narušení této syntézy může zásadně ovlivnit vzhled a kvalitu života jedince.

Bakalářská práce si klade za cíl uceleně zpracovat problematiku albinismu s využitím analýzy odborné literatury z pohledu biochemie, genetiky, klinických projevů a jeho diagnostiky. Dalším cílem je poukázat na výzvy způsobené zdravotními důsledky tohoto onemocnění v oblasti medicíny, genetiky i společenského vnímání. S rozvojem molekulárně-genetických metod se otevírají nové možnosti včasné diagnostiky, podpůrné péče a zlepšení kvality života osob s albinismem, i proto je významnou součástí práce kapitola věnovaná nejnovějším vědeckým poznatkům v oblasti léčby tohoto onemocnění. Porovnání epidemiologické situace v České republice a ve světě představuje důležitou součást této práce, neboť výsledky jasně potvrzují, že i v české populaci žijí lidé s touto diagnózou, což podtrhuje potřebu zvyšovat informovanost veřejnosti a podporovat osvětu o problematice albinismu.

# 1 ALBINISMUS

## 1.1 Definice albinismu a charakteristické znaky

Albinismus je autozomálně recesivní onemocnění způsobené úplnou či parciální absencí pigmentu melaninu v kůži, kožních adnexech a v některých případech i ve tkáních oka. Příčinou je chybění či nedostatečná aktivita enzymu tyrozinázy, která se v několika krocích podílí na tvorbě melaninu. Ten dodává kůži pigmentaci a poskytuje ochranu proti UV záření. Mezi charakteristické znaky řadíme hypopigmentaci kůže, přídatných kožních orgánů a očí, světloplachost a porušení kvality zraku. V důsledku výrazné citlivosti k UV záření může dojít i k tvorbě bazocelulárních karcinomů [1].

Na základě přítomnosti charakteristických znaků rozlišujeme různé druhy albinismu. Jsou-li zasaženy pouze oči, jedná se o oční albinismus. Pokud se onemocnění týká očí i kůže či vlasů, jedná se o okulokutánní albinismus, kterého je známo více druhů na základě lokusu genů, ve kterých se nachází mutace způsobující defekt melanogeneze [2].

## 1.2 Historický pohled vnímání albinismu

Pojmenování albín vychází z latinského slova *albus*, což znamená „bílý“. Už od starověku si lidé všímali ojedinělých případů albínů mezi lidmi i ve zvířecí říši. V historii byl však pohled na toto onemocnění velmi rozporuplný. Ve starověkém Řecku a Římě byli albíni posvátní a někteří je spojovali s bohem slunce Heliem. V jiných kulturách byli vnímáni jako něco zlého a podivného. Písemné zmínky o albinismu sahají až k Bibli, kde popis praotce Noeho odpovídal fenotypu albína:

*„Tělo bylo bílé jako sníh a červené jako růže; vlasy jeho hlavy bílé jako vlna a demdema krásná; a pokud jde o jeho oči, když je otevřel, celý dům zářil jako slunce*

*(The Book of Enoch (Charles) 106)“ [3, 4].*

Termín albín zavedl jezuitský kněz Balthazar Tellez v kronikách o jezuitské misi v Etiopii během 17. století. Ale až na počátku 20. století anglický lékař Sir Archibald Garrod správně identifikoval albinismus jako vrozenou poruchu syntézy melaninu [5, 6].

## 2 BIOCHEMICKÉ POZADÍ ONEMOCNĚNÍ

Melanin je pigment produkovaný melanocyty do buněk kůže v biochemickém procesu zvaném melanogeneze [7].

### 2.1 Melanocyty a jejich umístění v pokožce

*Epidermis* neboli pokožka je složitá struktura skládající se z mnoha vrstev a mnoha typů buněk. Jedná se o vnější vrstvu kůže jejímž úkolem je hlavně ochrana před vnějšími vlivy.

*Stratum corneum* je svrchní vrstva pokožky tvořená mrtvými a neustále se odlupujícími se keratinocyty. Pod ní se nachází *stratum lucidum*, což je kompaktní vrstva složená z navrstvených mrtvých kožních buněk a poté *stratum granulosum*, která se na rozdíl od předchozí vrstvy liší granulózním vzhledem. Další vrstvou v pořadí je širší *stratum spinosum* obsahující keratinocyty odpovědné za proteosyntézu a syntézu lipidů. Tato část kůže obsahuje také Langerhansenovy buňky spojené s imunitním systémem. Poslední nejspodnější vrstvou je *stratum basale*. Jedná se o jednu vrstvu bazálních buněk, které neustále proliferují v nové keratinocyty. Mezi těmito buňkami se nachází i Langerhansenovy buňky, Merkelovy buňky sloužící jako receptory dotyku a melanocyty, které svými výběžky zasahují až do *stratum spinosum*. Melanocyty produkcí pigmentu melaninu výrazně přispívají k ochranné funkci pokožky [7].

### 2.2 Struktura a typy melaninu

Melanin jakožto pojem se využívá k popisu různých molekul sdílející podobné funkce v organismu např. pigmentaci kůže a vlasů nebo fotoprotekci kůže a očí [8].

Melaninové pigmenty jsou z hlediska chemické struktury biopolymery skládající se z různých podjednotek odvozených od aminokyseliny tyrozin v závislosti na tom, o jaký typ melaninu se jedná. U lidí je přítomen ve třech různých formách jako *pheomelanin*, *eumelanin* a *neuromelanin* [9, 10].

*Pheomelanin* je žluto-červený pigment tvořen benzothiazinovými nebo benzothiazolovými podjednotkami spojenými v procesu oxidativní polymerizace. *Eumelanin* je hnědo-černý pigment skládající se z 3,4-dihydroxyphenylalaninu v podobě DHI (5,6-dihydroxyindol) nebo DHICA (5,6-dihydroxyindol-2-karboxylová kyselina) podjednotek. *Neuromelanin* se nejspíše tvoří oxidativní polymerizací noradrenalinu či dopaminu s vlivem cysteinylových derivátů [10, 11].

*Pheomelanin* a *eumelanin* jsou, jak bylo již popsáno, produkovány melanocyty ve *stratum basale* a jejich vzájemný poměr, kromě dalších faktorů, udává zbarvení kůže [9].

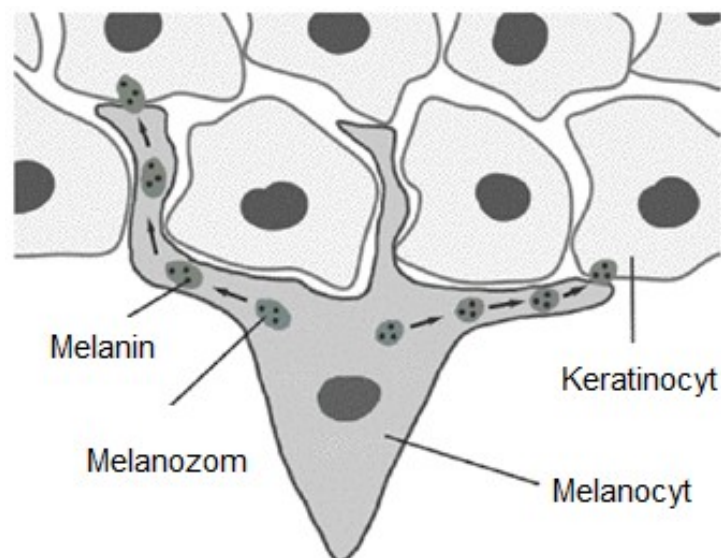
*Neuromelanin* má sice podobnou strukturu jako tyto kožní formy melaninů, ale je produkován mozkiem. Zde je součástí *substantia nigra*, kde pomáhá chránit neurony před některými toxiny, ale zároveň je spojovaný s Parkinsonovou chorobou, protože umírající neurony ho mohou uvolňovat do okolí a tím poškozovat okolní nervovou tkáň [12].

## 2.3 Melanogeneze a enzym tyrozináza

### 2.3.1 Buněčný princip melanogeneze

Melanoblasty zrají v melanocyty, které produkují melanin v podobě melanozomů. Melanozomy jsou kulaté membránové vezikuly sloužící k přenosu melaninu do sousedních keratinocytů přes chapadlovité výběžky melanocytů, (viz Obr. 1) [9].

Následně se melanozomy v buňce rozloží a tímto procesem se keratinocyty postupně zbarvují. U lidí s tmavou pletí se tento transport uskutečňuje až ke *stratum granulosum*, naopak u lidí se světlou pletí probíhá pouze v nižších vrstvách pokožky. Všechny typy pleti mají stejné množství melanocytů, výsledné zbarvení závisí pouze na jejich různé aktivitě, degradibilitě melanozomů v keratinocytech, efektivitě transportu melanozomů a také na poměru *eumelaninu* a *pheomelaninu*. To, jak moc bude melanogeneze probíhat je dáno hlavně geneticky, hormonálně či mírou expozice k UV záření [7].



**Obr. 1:** Melanogeneze a její buněčný princip, převzato z: Zdroj obrázků [1]

### 2.3.2 Chemický princip melanogeneze

První krok biosyntézy melaninu je společný jak pro *eumelanogenezi* tak pro *pheomelanogenezi* [9].

Základním kamenem je aminokyselina tyrozin, která je oxidována enzymem tyrozináza na L-DOPAchionon. V přítomnosti cyteinu s ním DOPAchionon reaguje a tvoří se 5-S-cysteinyldOPA a 2-S-cysteinyldOPA. Tyto látky jsou poté oxidovány na benzothiaziny, které oxidativní polymerizací tvoří *pheomelanin*. Pokud cystein není přítomen, podléhá DOPAchionon intramolekulárnímu připojení aminoskupiny a vzniká cykloDOPA, který je redoxními jevy přeměněn na DOPAchrom a DOPA (L-3,4-dihydroxyfenylalanin). DOPAchrom je rozkládán na DHI nebo DHICA podjednotky (reakce je katalyzovaná dopachromtautomerázou), které jsou oxidativními procesy spojovány do řetězce *eumelaninu*. Tyto reakce jsou katalyzovány DHICA oxidázou a tyrozinázou. S využitím mikroanalytických metod, v tomto případě vysokotlaké kapalinové chromatografie, lze *eumelanin* a *pheomelanin* rozdělit a kvantifikovat. Jedná se o metodu využívající odlišnosti produktů degradace obou těchto látek. Podrobné schéma melanogeneze lze nalézt v Příloha 1 [10].

### 2.3.3 Enzym tyrozináza a její inhibitory

Tyrozinázy (EC 1.14.18.1) patří mezi oxidázy obsahující měď ve své molekule. Jejich hlavní funkcí je tvorba melaninů z tyrozinu a jiných polyfenolových organických sloučenin. Děj probíhá na základě oxidace látky s jedním fenolovým kruhem a poté další oxidace vzniklých 1,2-difenolů [13, 14].

Jedná se o měď-dependentní glykoprotein membrány melanozomů, který katalyzuje hydroxylaci L-tyrozinu na DOPA a oxidaci DOPA na DOPAchionon. DOPA po interakci s měďnatými ionty je kofaktorem této reakce. Kromě toho katalyzuje také oxidaci DHI podjednotek při tvorbě *eumelaninu* [10, 15].

Enzym se skládá ze tří podjednotek: transmembránové, interní a cytoplazmatické, která hraje hlavní roli při přenosu enzymu z jádra, kde se tvoří, do melanozomů. Interní podjednotka obsahuje vazebná místa pro měďnaté kationty. Kromě tvorby melaninů může tento enzym využívat při melanogenezi superoxidový aniont, takže slouží také jako ochrana před ROS (reaktivními sloučeninami kyslíku). V lidském organismu bylo popsáno mnoho mutací tyrozinázového genu, které budou rozebrány v dalších kapitolách této práce. Kromě samotné tyrozinázy se na membráně melanozomů nachází i Trp-1 a Trp-2, což jsou tyrozináze podobné

proteiny, jejichž funkcí je nejspíše stabilizace a aktivace tyrozinázy a tím i melanogeneze. Kromě toho pomáhají chránit buňku před oxidačním stresem [15, 16].

Jelikož oxidační přeměna L-tyrozinu na DOPACHINON katalyzovaná tyrozinázou je rychlost určujícím krokem melanogeneze, látky, které budou inhibovat tuto aktivitu tyrozinázy, jsou nejvíce atraktivní léčiva hyperpigmentací kůže. Klinicky využívaná léčiva např. hydrochinony nejsou často tak efektivní a mohou mít nepříznivé účinky, proto jsou vyvíjeny jiné syntetické látky, které budou zdravotně nezávadné a účinné. Jedná se např. o benzaldehydy, thiosemikarbazidy nebo kojovou kyselinu a další [17].

## 2.4 Ochranná role proti UV záření

Kůže je vystavována vnějším vlivům prostředí, které jsou schopny vyvolat poškození buněk včetně destrukce deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Mezi ochranné mechanismy před těmito vlivy patří tloušťka epidermis, antioxidační enzymy, mechanismy opravy DNA a také pigmentace kůže. Ultrafialové záření (UV) je hlavním environmentálním faktorem, který může způsobovat poškození buněk. Jeho působení je bráno jako příčina vzniku bazocelulárního a spinocelulárního karcinomu a maligního melanomu. Proto je důležitý rozvinutý systém kožní fotoprotekce v čele s melaninem, který způsobuje zabarvení kůže. Potvrzením tohoto je, že epidemiologická data prokazují, že subjekty se světlou barvou kůže mají až 70krát vyšší pravděpodobnost vzniku rakoviny kůže než subjekty s tmavší barvou kůže.

Fotoprotektivní účinek má hlavně *eumelanin* (obsažený ve větším množství u tmavší kůže), který funguje jako absorpční filtr. Ten rozptyluje UV záření a snižuje jeho pronikání přes *epidermis*. *Pheomelanin* má nižší fotoprotektivní účinek. Navíc melanozomy v tmavé kůži jsou odolnější vůči lysozomálním enzymům v keratinocytech a vytvářejí supranukleární čepičky, které výrazně přispívají k ochraně proti UV. U světlejších typů kůže jsou melanozomy rozkládány. *Eumelanin* slouží také k vychytávání ROS, což přispívá k ochraně buněk před oxidačním stresem [18].

### 3 GENETICKÉ POZADÍ ONEMOCNĚNÍ

Albinismus je autozomálně recesivní onemocnění způsobené úplnou či částečnou absencí melaninu v melanocytech. Albinismus může být spojen se syndromy např. Heřmanský-Pudlakův a Chediakův-Higashiho syndrom, kdy u pacientů pozorujeme nejen hypopigmentaci, ale i další komorbidity. Častější jsou však varianty albinismu, které nelze zařadit k těmto syndromům. Jejich podstatou je defekt exprese či mutace určitých genů. Do dnešního dne je známo 21 genů spojených s některými formami albinismu a 8 z nich je spojený s okulokutánním albinismem (OCA). OCA lze rozdělit do 4 skupin OCA typ 1 (rozdělující se na další podtypy A a B) až OCA typ 4. OCA1 typ A je spojený s nejzávažnějšími projevy, protože se jedná o úplnou absenci mechanismů pro produkci melaninu. Ostatní formy OCA1B, OCA2, OCA3 a OCA4 nejsou tolik závažné. Hlavní příčinou OCA je mutace v genech *TYR*, *OCA2*, *TYRP1* a *SLC45A2*. Nedávno však byly objeveny i další geny, jejichž mutace způsobí OCA. Jedná se o geny *SLC24A5*, *C10orf1* a *TYRP2*, kvůli tomu byly identifikovány také OCA6, OCA7 a OCA8. Kromě OCA projevujícím se na kůži, lze rozlišit další druh albinismu s jinými klinickými projevy. Jedná se o oční albinismus (OA) [19, 20, 39].

#### 3.1 Dědičnost albinismu

##### 3.1.1 Monogenní dědičnost a její druhy

Monogenní choroby jsou způsobeny mutací v jednom genu. Gen je úsek DNA mající specifickou funkci projevující se fenotypově. Je umístěn na chromozomu v místě, které je označováno jako genový lokus. Alela je alternativní formou genu a rozdělujeme je na alely dominantní (A) a recesivní (a) dle toho, jaký mají vliv na fenotyp, přičemž platí, že dominantní alela maskuje fenotyp recesivní alely. Jsou-li dvě alely shodného lokusu identické, jedná se o jedince zvaného jako homozygot, který se dále dělí na dominantního homozygota (AA) a recesivního homozygota (aa). Pokud alely daného lokusu nejsou shodné, řadí se jedinec mezi heterozygoty (Aa). Recesivní fenotyp se může projevit pouze pokud jedinec nemá přítomnou dominantní alelu. Tento stav nastává u recesivního homozygota nebo u recesivního hemizygota muže, v případě genu na chromozomu X, nebo pokud proběhla mikrolece vedoucí ke ztrátě heterozygoty.

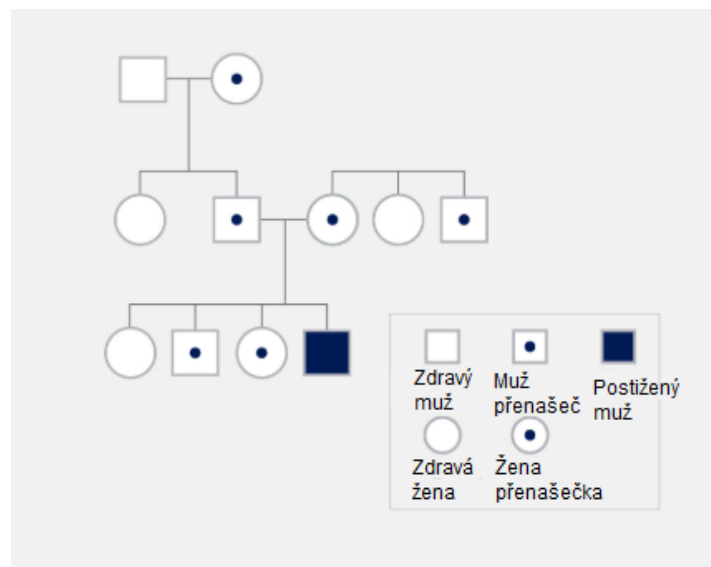
V závislosti na kombinaci alel rozlišujeme autozomálně dominantní (AD), autozomálně recesivní (AR), gonozomálně dominantní nebo gonozomálně recesivní typ dědičnosti. U autozomálních druhů dědičnosti je kauzální gen přítomen na prvních dvaceti dvou chromozomech, které jsou označovány jako autozomy. Gonozomální druhy dědičnosti jsou

specifické tím, že lokus daného genu je přítomen na pohlavních chromozomech X či Y neboli gonozomech [21].

### 3.1.2 Autozomálně recesivní dědičnost

Autozomálně recesivní onemocnění se vyskytují u jednoho či více sourozenců, kdy rodiče jsou zpravidla heterozygoté, kteří daným onemocněním netrpí a pouze ho přenášají. Postižený je vždy recesivní homozygot a jeho sourozenci mají 25% riziko postižení a 50% šanci, že budou zdravými přenašeči mutace. Zbýlých 25 % připadá na dominantní homozygoty, kteří jsou zdraví a nebudou ani dané onemocnění přenášet [21].

Pokud bychom se zaměřili na rodokmen charakteristický pro autozomálně recesivní onemocnění, tak bude typický tím, že muži i ženy jsou postiženy se stejnou frekvencí. Dále je typické přeskokování generací, protože postižení jsou obvykle dětmi zdravých přenašečů. Často lze pozorovat postižené jedince se zdravými potomky. Všechny tyto znaky jsou příkladem horizontálního přenosu, protože postižení jedinci se často vyskytují u více než jednoho dítěte v rodině, ale ne ve všech generacích. V takovém rodokmenu potom sledujeme vodorovnou linii postižených jedinců. Tyto skutečnosti lze pozorovat na Obr. 2, kde je znázorněn rodokmen autozomálně recesivního onemocnění [22].



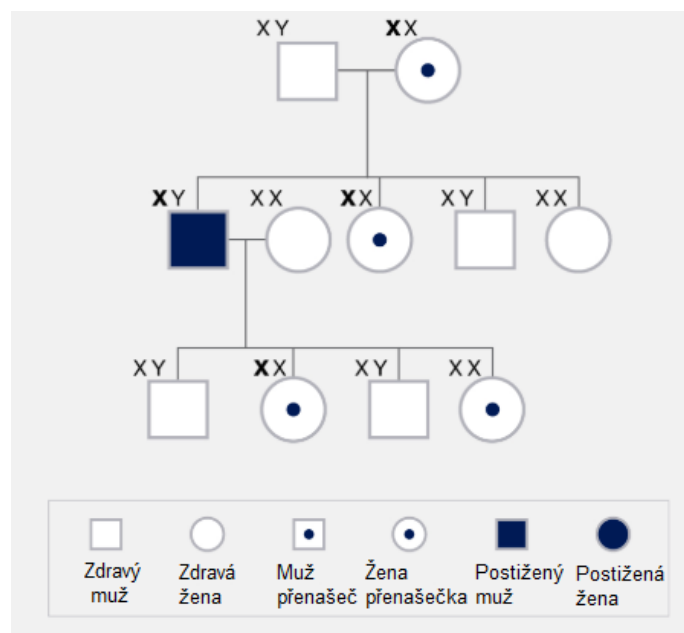
**Obr. 2:** Rodokmen autozomálně recesivního onemocnění, převzato z: Zdroj obrázků [2]

Kromě albinismu se mezi autozomálně recesivní onemocnění řadí také cystická fibróza, Tay-Sachsova choroba, srpkovitá anémie a alfa a beta-talasémie [22].

### 3.1.3 X-vázaná dědičnost

Jediný dosud zjištěný gen pro oční albinismus je předáván do dalších generací pomocí X-vázané recesivní dědičnosti, což znamená, že zdravá žena, která je nosičkou jedné mutace v daném genu, má 50% riziko, že její syn bude trpět OA [23].

X-vázaná dědičnost představuje specifický způsob přenosu genetické informace, kdy gen je umístěn na gonozomu X. Tradičně se X-vázaná dědičnost dělí na recesivní a dominantní formu, přičemž recesivní forma se projevuje převážně u mužů, zatímco ženy jsou často asymptomatickými přenašečkami, jak lze pozorovat na Obr. 3, kde je vyobrazen typický rodokmen. Dominantní forma postihuje obě pohlaví, ale u žen bývá projev mírnější díky přítomnosti dvou X. V současnosti se však od rozdělení na dominantní a recesivní X-vázanou dědičnost opouští a poruchy se kategorizují jen jako X-vázané. Jelikož u žen jsou přítomny dva chromozomy X, bývá jeden náhodně inaktivován. Tento jev se nazývá lyonizace a vysvětluje variabilní expresi genů u heterozygotních žen. Mezi známé příklady X-vázaných poruch kromě OA patří červeno-zelená barvoslepost, hemofilie A, Duchennova svalová dystrofie a Alportův syndrom [24].



**Obr. 3:** Rodokmen X-vázaného onemocnění, převzato z: Zdroj obrázků [3]

## 3.2 Popis genů a jejich defekty vedoucí k okulokutánnímu albinismu

Genetické mutace v genu *TYR* jsou spojeny s okulokutánním albinismem typu 1, který je nejčastější formou albinismu u lidí evropského původu. OCA1 se dále dělí na dva podtypy: OCA1A a OCA1B. Další typy OCA jsou způsobeny mutacemi v jiných genech. Mutace

v *OCA2*, *TYRP1*, *SLC45A2*, *SLC24A5*, *C10orf11* a *DCT* byly připsány podtypy OCA2, OCA3, OCA4, OCA6, OCA7 a OCA 8 v tomto pořadí. Zajímavostí je, že pro OCA5 byl identifikován lokus na chromozomu 4q24, ale konkrétní gen zatím nebyl objeven. Přehled genů, jejich lokalizace, funkce a počet hlášených mutací je uveden v Tab. 1. Je důležité poznamenat, že ačkoli různé typy OCA jsou způsobeny mutacemi v odlišných genech, jejich klinické projevy mohou být velmi podobné. Proto je pro odhalení konkrétního typu albinismu klíčová molekulární genetická analýza, která může být důležitá pro vývoj cílených terapeutických přístupů v budoucnu [25].

**Tab. 1:** Popis známých genů, jejich lokalizace a buněčné funkce v souvislosti s okulokutánním albinismem, převzato z: Zdroj tabulek [1]

Typ OCA	Lokus	Příčinný gen	Umístění	Funkce	Počet mutací
OCA1	11q14	<i>TYR</i>	melanozom	malanogeneze	487
OCA2	15q11	<i>OCA2</i>	membrána melanozomu	regulovat a transportovat tyrozinázu	364
OCA3	9p23	<i>TYRP1</i>	melanozom	stabilizovat tyrozinázu	66
OCA4	5p13	<i>SLC45A2</i>	membrána melanozomu	udržení pH melanozomu	86
OCA5	4q24	-	-	-	-
OCA6	15q21	<i>SLC24A5</i>	melanozom	iontová výměna v melanocytech	37
OCA7	10q22	<i>C10orf11</i>	melanocyt	diferenciace melanocytů	6
OCA8	13q31	<i>DCT</i>	melanocyt	apoptóza melanozomu	4

### 3.2.1 Gen *TYR*

Gen *TYR* na chromozomu 11q14.3 se skládá z 5 exonů a kóduje glykoprotein o velikosti 60 kDa tyrozinázu – měď obsahující oxidázu. Okulokutánní albinismus typu 1 je nejzávažnější formou albinismu, která je způsobena genetickými změnami právě v genu *TYR*. Mutace v genu *TYR* vedou ke snížení nebo úplné ztrátě aktivity tyrozinázy, což následně způsobuje sníženou

nebo zcela chybějící syntézu melaninu. První patologická mutace v genu *TYR* byla popsána v roce 1989. Od té doby bylo identifikováno přes 400 různých mutací v tomto genu, které jsou spojeny s rozvojem OCA1. Missense mutace jsou nejčastějším typem těchto genetických odchylek. Mnoho missense mutací se nachází v místech vázajících měď nebo v jejich blízkosti, což narušuje normální funkci tyrozinázy buď ovlivněním vazby mědi, nebo narušením vazebného místa pro substrát [26, 27].

Mezi časté missense mutace patří p.R299H narušující vazbu mědi na protein, a dále také p.Cys276Arg rozpojující disulfidický můstek ve struktuře proteinu, což snižuje jeho stabilitu. K nonsense mutacím genu *TYR* se řadí p.Arg278, která vede k vytvoření předčasného stop kodonu a tím k inaktivaci enzymu [27, 28].

### 3.2.2 Gen *OCA2*

*OCA2* je velký gen přesahující 300 kb na chromozomu 15 a kóduje transmembránový protein P, který se nachází v melanocytech a hraje důležitou roli v pigmentaci u lidí. Ačkoli funkce tohoto proteinu ještě nejsou zcela známy, předpokládá se, že se podílí na regulaci pH v melanozomech a na metabolismu glutathionu. Mutace v *OCA2* způsobuje okulokutánní albinismus typu 2 a u evropských populací jsou spojovány především s modrými očima a světlými vlasy. Gen *HERC2*, nacházející se v blízkosti *OCA2*, funguje jako jeho regulátor, tím, že *HERC2* může regulovat expresi *OCA2*. Tyto genetické interakce mezi oběma geny hrají důležitou roli v určování výsledné barvy očí a dalších aspektů pigmentace u lidí [31].

### 3.2.3 Gen *TYRP1*

*TYRP1* je gen, který nese informace pro tvorbu enzymu Tyrp 1 („tyrosinase-related protein 1“). Tento enzym se nachází v melanocytech a hraje důležitou roli v biosyntéze *eumelaninu* a také stabilizuje tyrozinázu. Kromě těchto funkcí bylo zjištěno, že vysoká exprese messenger ribonukleové kyseliny (mRNA) *TYRP1* je spojena s horší prognózou u pacientů s metastatickým melanomem. Mutace v genu *TYRP1* způsobují okulokutánní albinismus typu 3. Tento gen se nachází na chromozomu 9p23 a skládá se z 8 exonů [29, 30].

### 3.2.4 Gen *SLC45A2*

*SLC45A2*, také znám jako transportní protein spojený s membránou nebo antigen izolovaný z imunoselektovaného melanomu-1, se nachází na chromozomu 5. Kóduje transportní protein exprimovaný především v pigmentových buňkách a podílí se na deacidifikaci zrajících melanozomů, což podporuje tvorbu melaninu. Zapojuje se do melanogeneze později než *OCA2* a nadměrná exprese *OCA2* může kompenzovat ztrátu exprese *SLC45A2* v pigmentaci [32, 33].

U lidí vede patogenní mutace *SLC45A2* k okulokutánnímu albinismu typu 4 a tento gen je spojen také se zvýšeným rizikem vzniku melanomu v populacích se světlou pletí [34].

### 3.2.5 Gen *SLC24A5*

Gen *SLC24A5* kódující protein NCKX5 je umístěn na chromozomu 15q21.1. Jedná se o draslík-dependentní sodno-vápenatou pumpu v intracelulární membráně melanozomu nebo jeho prekurzoru. Tato pumpa hraje klíčovou roli v procesu melanogeneze tím, že udržuje pH v melanozomech. *SLC24A5* je považován za jeden z genů zodpovědných za pigmentaci kůže, vlasů a očí. Mutace v tomto genu jsou spojeny s okulokutánním albinismem typu 6. U pacientů s OCA6 se také často vyskytují oční poruchy jako nystagmus, strabismus, foveální hypoplázie a zhoršené vidění. Identifikace *SLC24A5* jako genu spojeného s OCA6 přispěla k lepšímu pochopení genetických základů pigmentačních poruch a otevřela nové možnosti pro diagnostiku a potenciální léčbu tohoto onemocnění [35, 36].

### 3.2.6 Gen *C10orf11*

Gen *C10orf11*, také známý jako *LRMDA*, je důležitý gen zapojený do diferenciaci melanocytů a biosyntézy melaninu. Nachází se na chromozomu 10 v oblasti q22.2–q22.3. *C10orf11* kóduje protein bohatý na aminokyselinu leucin a vyskytuje se na melanoblastech či melanocytech během vývoje plodu [37].

Studie prokázaly, že mutace v tomto genu způsobují okulokutánní albinismus typu 7. OCA7 je nový typ okulokutánního albinismu, který byl objeven u postižených jedinců faerského nebo litevského původu [38].

### 3.2.7 Gen *TYRP2*

Nedávno objevený gen *TYRP2* („tyrosinase-related protein 2”), také známý jako *DCT* (dopachromová tautomeráza), hraje zásadní roli v procesu melanogeneze. Gen *TYRP2* kóduje enzym dopachromová tautomeráza, který je lokalizován v melanozomech. Strukturálně se jedná o transmembránový glykoprotein, který je součástí procesu melanogeneze tím, že katalyzuje tautomerizaci dopachromu na DHICA. Funkčně je zásadní pro regulaci typu melaninu, který se produkuje. Mutace v genu *TYRP2* jsou příčinou vzniku okulokutánního albinismu typu 8. Tyto mutace způsobují nestabilitu a špatné skládání proteinu, což vede ke ztrátě jeho funkce a následné hypopigmentaci [39].

## 4 TYPY ALBINISMU

Jak již bylo ve třetí kapitole nastíněno rozlišování různých typů albinismu je zásadní pro pochopení této genetické poruchy a jejího vlivu na jedince. Albinismus není jednotná diagnóza, ale zahrnuje několik podtypů, které se liší nejen zmíněnými genetickými mutacemi, ale i klinickými projevy, jejich závažností a dopadem na zdraví. Rozlišení těchto typů umožňuje lékařům lépe diagnostikovat a léčit specifické potřeby pacientů a zároveň poskytuje hlubší vhled do genetických mechanismů této poruchy.

### 4.1 Okulokutánní albinismus

Okulokutánní albinismus je genetická porucha charakterizovaná výraznou hypopigmentací kůže, vlasů a očí, (viz Obr. 4). Klinicky se projevuje jako snížení nebo úplná absence melaninu, což vede k typickým znakům, jako jsou velmi světlá až bělavá barva kůže, vlasů a zesvětlení pigmentového epitelu sítnice i oční duhovky. Lidé s OCA často trpí fotofobií a jsou náchylnější k poškození kůže UV zářením, což zvyšuje riziko vzniku kožních nádorů. Oční projevy zahrnují zhoršené vidění, nystagmus a foveální hypoplazii, což významně ovlivňuje kvalitu života postižených jedinců. Je důležité, aby byli pacienti s OCA pečlivě sledováni a chráněni nejen před nežádoucími účinky slunečního záření, ale i před psychosociálními dopady, které toto onemocnění může mít na postiženého jedince. V současné době je známo osm forem OCA s různou závažností klinických projevů, které se liší v závislosti na úrovni pigmentace v kůži, vlasech a očích [40].



**Obr. 4:** Vysoká fenotypová variabilita u dětí s okulokutánním albinismem, převzato z: Zdroj obrázků [4]

### 4.1.1 Okulokutánní albinismus typu 1

Okulokutánní albinismus typu 1 se dělí na dva hlavní subtypy: OCA1A a OCA1B. Tyto subtypy se liší rozsahem a mírou pigmentace v kůži, vlasech a očích. Oba subtypy OCA1 vedou k závažným očním a někdy i kožním problémům. OCA1B má mírnější projevy a může vykazovat jistou úroveň pigmentace, která se vyvíjí s věkem. Oba subtypy vyžadují ochranu před sluncem a pravidelné oční prohlídky pro monitorování zdravotního stavu.

U subtypu OCA1A jsou vlasy, řasy a obočí bílé a zůstávají tak po celý život. Kůže je také bílá a nereaguje na slunce opálením. Duhovky jsou buď světle modré nebo modro-růžové a jsou plně transluminentní, jak je vyobrazeno na Obr. 5. Tato světlá barva očí je důvodem extrémní fotofobie. Zraková ostrost je obvykle horší. Někdy se mohou objevit amelanotické névy, což jsou benigní léze, ve kterých není přítomen pigment melanin. Příznaky OCA1A se dle věku nebo rasy neliší.



Obr. 5: Oči pacienta trpícím OCA1A, převzato z: Zdroj obrázků [5]

U subtypu OCA1B mohou vlasy jedince postupem času získávat slabou pigmentaci. Zpočátku bílá nebo světle žlutá barva vlasů se může mírně ztmavit během prvních let života. Kůže může také získat lehkou pigmentaci, a dokonce je možnost ji lehce opálit, pokud je vystavena slunečnímu záření. Duhovky jsou při narození modré, ale s věkem se mohou měnit na zelenohnědé. Zraková ostrost je obvykle lepší než u OCA1A. Existuje varianta OCA1B, která je citlivá na teplotu. U ní jsou chloupky na těle depigmentované, zatímco chloupky na rukou a nohou jsou mírně pigmentované, což je způsobeno nižšími teplotami v těchto oblastech. Tento fenotyp byl dříve známý jako žlutý albinismus [41].

### 4.1.2 Okulokutánní albinismus typu 2

Okulokutánní albinismus typu 2 je charakterizován proměnlivou úrovní kožního pigmentu v průběhu života jedince. Pigmentace kůže a vlasů může s věkem mírně narůstat, a to i bez opalování, což naznačuje určitou dynamiku v melaninové produkci. Mezi klinické projevy patří výskyt név a tvorba *efelid*. Barva duhovky je světlá, avšak obvykle není růžová jako u OCA1A. Zraková ostrost je obecně lepší než u OCA1, což naznačuje mírnější oční postižení.

U Afričanů s OCA2 jsou typické světle hnědé vlasy a kůže. Tito jedinci mají šedé duhovky. Tento fenotyp se liší od jiných forem albinismu s výraznější hypopigmentací. Zajímavým aspektem OCA2 je, že vykazuje podobné klinické příznaky jako OCA4, což ztěžuje rozlišení mezi těmito dvěma typy bez genetického testování. Celkově je OCA2 méně závažnou formou albinismu než OCA1, ale přesto vyžaduje pozornost a péči o ochranu kůže a očí před slunečním zářením [40, 41].

#### **4.1.3 Okulokutánní albinismus typu 3**

Okulokutánní albinismus typu 3 je forma albinismu, která se nejčastěji vyskytuje v africké populaci, kde je spojena s tzv. „rufous“ neboli červeným fenotypem. Tito jedinci totiž mají obvykle zrzavé vlasy a červenohnědou kůži. OCA3 je vzácný v jiných etnických skupinách, ale existují popsání výjimky, jako např. případ německého pacienta kavkazského původu s OCA3, který měl světle žlutou kůži a zlatavou barvu vlasů. U dvou čínských pacientů se objevily načervenalé vlasy, světlá kůže a hnědé duhovky, doprovázené mírným nystagmem. Obecně platí, že OCA3 nemusí vést k závažným problémům se zrakem, pokud je míra hypopigmentace mírná, což je jeden z důvodů, proč je považován za relativně mírnější formu albinismu. Diagnostika OCA3 se provádí pomocí genetického testování [40].

#### **4.1.4 Okulokutánní albinismus typu 4**

Jedinci s okulokutánním albinismem typu 4 jsou obvykle rozpoznáni během prvního roku života kvůli výrazné hypopigmentaci vlasů a kůže a očním příznakům, jako je nystagmus a strabismus. Zraková ostrost se obvykle stabilizuje v raném dětství. Míra kožní pigmentace se může lišit od minimální po téměř normální. Novorozenci s OCA4 mají vlasy s určitým množstvím pigmentu, který způsobuje zbarvení vlasů od stříbrně bílé po světle žlutou barvu. Barva vlasů může s věkem mírně ztmavnout, ale mezi dětstvím a dospělostí se příliš neliší. Diagnóza OCA4 je komplikována tím, že se jeho fenotyp překrývá s jinými genetickými formami albinismu, a to zejména s OCA2. Proto je diagnóza stanovena pomocí molekulárně genetického testování [42].

#### **4.1.5 Okulokutánní albinismus typu 5**

Okulokutánní albinismus typu 5 je vzácná forma albinismu, která byla identifikována v důsledku mutace v genu lokalizovaném na chromozomu 4q24. Přesná identifikace kandidátního genu nebyla dosud provedena, což komplikuje diagnostiku. Diagnóza se obvykle provádí na základě klinických projevů a rodinné anamnézy, protože molekulárně genetické testování může být obtížné bez přesné znalosti postiženého genu.

Tento typ albinismu byl poprvé popsán v pákistánské rodině, kde se vyskytovaly charakteristické klinické projevy. Postižení jedinci měli zlatavou barvu vlasů, bílou kůži, nystagmus, fotofobii, foveální hypoplazii a zhoršenou zrakovou ostrost [43].

#### **4.1.6 Okulokutánní albinismus typu 6**

Okulokutánní albinismus typu 6 je vzácným druhem albinismu, který se vyznačuje bílou kůží, nahnědlými duhovkami a barvou vlasů, sahající od zlatavé přes světle hnědou až po tmavě hnědou. Klinické charakteristiky OCA6 nejsou dosud dobře definovány, částečně kvůli omezenému počtu vyšetřených případů po celém světě, což ztěžuje identifikaci specifických rysů pro tento typ albinismu.

Nedávná studie popsala klinické projevy případů OCA6, které zahrnovaly fotofobii, strabismus, nystagmus a modré duhovky. Zraková ostrost byla u jednoho zdokumentovaného velice nízká, přičemž optická analýza odhalila nezralou *makulu* a hypopigmentaci sítnice. Optická koherentní tomografie prokázala absenci centrální *fovey* v *makule* ve srovnání se zdravým sourozencem. Postižení jedinci proto trpěli slabým zrakem a byli závislí na korekčních pomůckách pro vidění. Vzhledem k omezenému počtu případů je důležité pokračovat ve výzkumu, abychom lépe pochopili klinické projevy a vyvinuli účinnější léčebné strategie [44].

#### **4.1.7 Okulokutánní albinismus typu 7**

Okulokutánní albinismus typu 7 je vzácný typ albinismu, který se vyznačuje převážně očními projevy, zatímco pigmentace kůže a vlasů zůstává normální. Klinické znaky OCA7 zahrnují výrazně sníženou zrakovou ostrost, nystagmus, hypopigmentaci sítnice a těžkou foveální hypoplazii. U všech postižených jedinců je typické abnormální křížení optických nervů. Studie prokázaly, že OCA7 má podobný fenotyp jako oční albinismus, s hypopigmentací omezenou na oči, což vedlo k návrhu přejmenovat OCA7 na oční albinismus typu 2 (OA2). Oční albinismus je však zástupcem onemocnění, které patří pod X-vázanou dědičnost, na rozdíl od OCA7, který se dědí autozomálně recesivně. Léčba je primárně symptomatická a zaměřuje se na korekci očních vad a ochranu očí před světlem [45].

#### **4.1.8 Okulokutánní albinismus typu 8**

Okulokutánní albinismus typu 8 je vzácná forma albinismu, která je charakterizována mírnou hypopigmentací kůže, vlasů a očí. Klinické rysy pacientů s OCA8 zahrnují infantilní nystagmus, sníženou zrakovou ostrost, foveální hypoplazii a transluminaci duhovky. Fenotyp je obecně mírnější než u jiných typů okulokutánního albinismu, ale zmíněná oční postižení jsou

přítomna. Nedávná studie prokázala, že pacienti s OCA8 vykazují známky abnormální křížení optických nervů, což je charakteristické pro albinismus obecně. Mutace v genu *DCT*, které jsou odpovědné za OCA8, naznačují, že *DCT* hraje roli v regulaci L-DOPA a následné signalizaci v rozvíjející se sítnici, což má kritické důsledky na zrakový aparát člověka [46].

## 4.2 Oční albinismus

Oční albinismus je typ albinismu, který postihuje pouze oči, zatímco barva kůže a vlasů zůstává normální nebo jen mírně světlejší. Tento stav je způsoben nedostatkem melaninu v duhovce, což vede k světlé barvě očí, často s narůžovělým nádechem, způsobeným prosvítajícími očními kapilárami. Lidé s očním albinismem trpí světloplachostí a rozsáhlými problémy se zrakem [47, 48].

### 4.2.1 Dědičnost

Oční albinismus se dědí převážně X-vázaným způsobem a někdy je označován jako oční albinismus typu 1. Výjimečně se může dědit autozomálně recesivním způsobem a poté je onemocnění nazýváno oční albinismus typu 3. Gen, jehož mutace způsobuje OA3 se nachází na chromozomu 6 a zatím nebyl objeven.

OA1 je způsoben mutacemi genu *GPR143*, jehož úlohou je tvorba lysozomálního L-DOPA receptoru. Tento receptor hraje klíčovou roli v diferenciaci melanozomů a je exprimován v různých orgánech včetně mozku. Oční albinismus typu 2 není specificky popsán ani pojmenován, ale je spojován s okulokutánním albinismem typu 7, díky podobnému očnímu postižení jako u OA1 [45, 47, 48].

### 4.2.2 Klinické rysy

Charakteristickým rysem OA1 jsou makromelanozomy, které se vyskytují v pigmentovém epitelu sítnice i kůže. Hypopigmentace epitelu sítnice tak není způsobena sníženou syntézou melaninu, ale spíše nesprávnou distribucí melanozomů a jejich shlukování do makromelanozomů. Shluky melanozomů neovlivní výsledné zbarvení kůže a vlasů a jejich barva je tedy normální. Ztráta zraku u OA je méně závažná než u jiných forem albinismu. Společným znakem OA a OCA je atypické křížení zrakového nervu, které zamezuje binokulárnímu vidění a může vést ke strabismu. Hypopigmentovaná sítnice, zvýšená transluminace duhovky a nepravidelná distribuce pigmentu jsou znaky, které jsou často přítomny i u žen přenašeček [47].

### 4.3 Albinismus a s ním spojené syndromy

Kromě již popsaných druhů albinismu, spadají pod toto onemocnění i syndromy Heřmanský-Pudlákův syndrom (HPS) a Chediakův-Higashiho syndrom (CHS). Tyto diagnózy sdílejí s OCA charakteristický nedostatek pigmentu v kůži a očích. Liší se však tím, že postižené geny kódují proteiny s širším uplatněním v lidském těle, než je tvorba pigmentu. Mutace, které vedou ke ztrátě funkce těchto genů mají tím pádem systémové důsledky. Např., u HPS je to inaktivace genů zapojených do syntézy lysozomů, což vede k poruchám srážlivosti krve. U CHS se jedná o zvýšenou náchylnost k infekcím. Tyto mutace tak způsobují komplexní zdravotní problémy, které sebou přináší vyšší zdravotní rizika než samotná hypopigmentace kůže, přídatných kožních orgánů a očí u OCA a OA [49].

#### 4.3.1 Heřmanský-Pudlákův syndrom

V roce 1959 dva českoslovenští lékaři František Heřmanský a Paulus Pudlák popsali stav, který je dnes známý jako Heřmanský-Pudlákův syndrom. Tento syndrom se vyznačuje kombinací okulokutánního albinismu, krvácivou diatézou a v některých případech granulomatózní kolitidou, neutropenií nebo fatální plicní fibrózou. HPS je geneticky heterogenní autozomálně recesivní skupina onemocnění o deseti popsaných subtypech HPS (HPS-1 až HPS-10), každý spojený se specifickým genovým defektem [50].

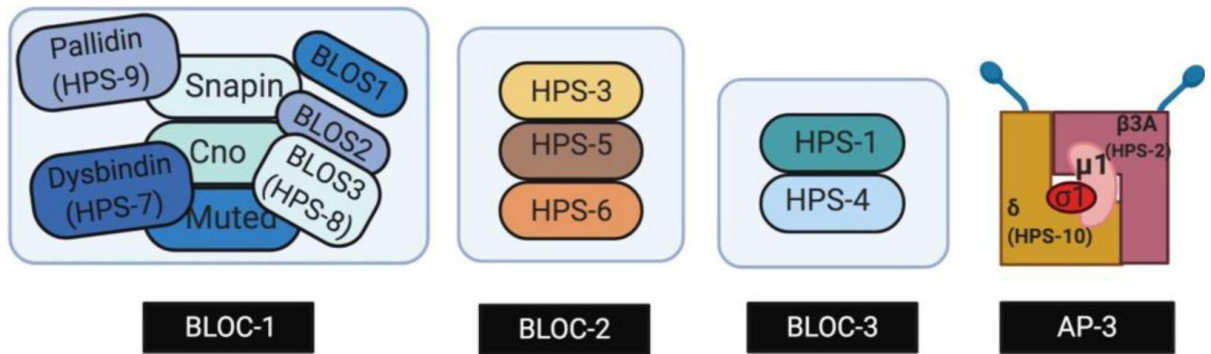
##### 4.3.1.1 Dědičnost a patogeneze

HPS je způsoben genetickými mutacemi, které vedou k defektům „Lysosome Related Organelles” (LRO), jako jsou melanozomy, delta granula krevních destiček, které hrají významnou roli při agregaci krevních destiček a další jiné LRO.

Existuje deset subtypů HPS, označených jako HPS-1 až HPS-10, a každý z nich je spojen s mutacemi v odpovídajících lidských genech (*HPS1* až *HPS10*). Tyto geny kódují proteiny, které jsou součástí tří komplexů BLOCs („Biogenesis of Lysosome-related Organelles Complexes”) a jednoho komplexu adaptorového proteinu-3 (AP-3). Všechny čtyři všudypřítomně exprimované proteinové komplexy jsou nezbytné pro tvorbu LRO.

BLOC-1 je multimerní komplex, který obsahuje proteiny HPS-7, HPS-8 a HPS-9, spolu s dalšími podjednotkami, jako je Snapin a další proteiny z komplexu BLOS. BLOC-2 se skládá ze tří hlavních podjednotek: HPS-3, HPS-5 a HPS-6. BLOC-3 je komplex tvořený proteiny HPS-1 a HPS-4. Kromě BLOCs komplexů se na vývoji HPS podílejí také mutace v adaptorovém proteinovém komplexu-3 (AP-3), který hraje roli při transportu vezikul tvorbě

LRO. Konkrétně mutace v genech *AP3B1* a *AP3D1*, které kódují podjednotky  $\beta 3A$  a  $\delta$  AP-3, vedou k subtypům HPS-2 a HPS-10. Toto rozřazení je zobrazeno na Obr. 6 [50, 51].



**Obr. 6:** Geny kódující podjednotky čtyř proteinových komplexů BLOC-1, -2, -3 a AP-3; převzato z: Zdroj obrázků [6]

#### 4.3.1.2 Klinické rysy

Pacienti s HPS mají typicky bílou až olivovou kůži. Jejich vlasy mohou mít od bílé až po hnědou barvu. Oční projevy zahrnují hypopigmentované duhovky, nystagmus, foveální hypoplazii a transluminaci duhovky, což vede ke snížení zrakové ostrosti. Kromě toho trpí pacienti mírným až středním krvácením způsobeným dysfunkcí krevních destiček. Dva specifické subtypy HPS jsou spojeny s imunodeficiencí, která se projevuje opakujícími se infekcemi a hemofagocytárním syndromem. U jiných subtypů se může kolem pacientových třiceti let rozvinout plicní fibróza a granulomatózní kolitida. Tyto systémové komplikace zdůrazňují komplexní povahu HPS a potřebu rovněž komplexního zdravotního přístupu [49].

Z předchozího odstavce vyplývá, že všichni jedinci s HPS vykazují určitou formu albinismu a krvácivou diatézu. Další klinické rysy se u pacientů vyskytují v závislosti na typu defektního proteinového komplexu. Plicní fibróza je spojena s deficitem AP-3 a BLOC-3, imunodeficience s defekty v AP-3 a gastrointestinální symptomy jsou častější a závažnější u deficitu BLOC-3. V Tab. 2 jsou vypsána všechna onemocnění, jejich projevy, místa defektu a názvy komplexů, jejichž nedostatek způsobuje daný klinický obraz [50].

**Tab. 2:** Hlavní klinické rysy HPS; převzato z: Zdroj tabulek [2]

<b>Klinický rys</b>	<b>Projevy</b>	<b>Defekt LRO (typ buňky)</b>	<b>Nedostatek komplexu</b>
<b>OCA</b>	viz kapitola 4.1	melanozom (kožní melanocyty)	AP-3, BLOC-1, -2, -3
<b>OA</b>	viz kapitola 4.2	melanozom (buňky pigmentového epitelu sítnice)	AP-3, BLOC-1, -2, -3
<b>Krvácivá diatéza</b>	častá tvorba modřin, epistaxe, krvácení dásní, krvácení do gastrointestinálního traktu, prodloužené krvácení po operaci či po porodu	delta granula (trombocyty)	AP-3, BLOC-1, -2, -3
<b>Plicní fibróza</b>	kašel, dušnost, hypoxie	lamelární tělísko (alveolární epiteliální buňky typu II)	BLOC-3, AP-3
<b>Granulomatózní kolitida</b>	bolesti břicha, křeče, horečka, hubnutí, malabsorpce, vodnaté a krvavé průjmy	chybná tvorba LRO-membrány	BLOC-3, BLOC-2, (BLOC-1)
<b>Neutropenie</b>	imunodeficience	lytická a azurofilní granula neutrofilů	AP-3 (BLOC-1)
<b>Imunodeficience</b>	časté virové a bakteriální infekce	granula související s LRO (dendritické buňky, NK-buňky)	AP-3

### 4.3.2 Chediakův-Higashiho syndrom

Chediak-Higashi syndrom je vzácná autozomálně recesivní porucha charakterizovaná okulokutánním albinismem, recidivujícími infekcemi, mírnou krvácivostí a pozdní neurologickou dysfunkcí. Asi u 85 % pacientů se rozvine smrtelná hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH). Chediakův-Higashiho syndrom byl poprvé popsán kubánským pediatrem Beguezem Cesarem v roce 1943. Později Chediak a Higashi zdůraznili hematologické aspekty onemocnění, což vedlo k pojmenování syndromu podle těchto dvou badatelů.

#### 4.3.2.1 Dědičnost a patogeneze

Genetický defekt způsobující CHS byl identifikován a lokalizován na lidském chromozomu 1q42–44. Gen *CHS1*, původně nazývaný *LYST*, je zodpovědný za regulaci transportu lysozomů. Gen obsahuje 53 exonů a kóduje velký cytosolový protein o velikosti asi 430 kDa. Předpokládá se, že protein CHS1 hraje roli v regulaci velikosti, sekrece a štěpení LRO.

U CHS jsou ve všech granulocytech přítomny obří cytoplazmatické organely, jako jsou lysozomy a melanozomy. Dochází také k poruše exocytární dráhy sekrečních lysozomů a jsou narušeny reparační mechanismy plazmatické membrány. Ačkoli přesný biochemický defekt není znám, studie naznačují, že down-regulace proteinkinázy C způsobuje imunitní dysfunkci a tvorbu obřích granulí. Zvýšená produkce ceramidů vede k proteolýze proteinkinázy C a způsobuje patologické znaky v buňce typické pro CHS [52].

#### **4.3.2.2 Klinické rysy**

CHS se projevuje okulokutánním albinismem, zvýšenou náchylností k tvorbě modřin, recidivujícími infekcemi a periferní neuropatií. Barva vlasů pacienta může být blond, šedá nebo bílá, často s výrazným stříbrným nebo kovovým leskem. Hypopigmentace duhovky může být spojena se sníženou pigmentací sítnice, což způsobí to, že pacienti trpí fotofobií. Dále je pro pacienty typická snížená zraková ostrost, nystagmus a strabismus.

Pacienti navíc trpí, kvůli poškození imunitních buněk, častými a závažnými bakteriálními infekcemi, které postihují kůži, dýchací cesty a sliznice. Mírná krvácivost, kvůli poškození delta-granulí trombocytů, se projevuje častou tvorbou modřin a krvácením ze sliznic. Tyto závažné klinické projevy jsou častou příčinou brzké smrti pacientů. Kromě toho asi 85 % pacientů vstupuje do tzv. „akcelerované fáze“ během prvního desetiletí života, charakterizované masivní HLH, často po expozici virem Epstein-Barrové. HLH se projevuje horečkou, lymfadenopatií a hepatosplenomegalií. Jedná se o smrtelné onemocnění a jediná účinná léčba zahrnuje profylaktické podávání antibiotik a transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

CHS může také vést k neurologické dysfunkci, včetně motorických a senzorických neuropatií, ataxie, třesu a poruch učení. Pacienti, kteří přežijí do dospělosti, mohou vykazovat progresivní neurologické zhoršení, jako je Parkinsonismus a demence [52].

#### **4.3.3 Další onemocnění spojovaná s albinismem**

Existuje řada syndromů či jiných onemocnění, které vykazují podobnosti s albinismem, především v oblasti hypopigmentace. Hrají tak důležitou roli v jeho diferenciální diagnostice. Tato onemocnění jsou uvedena v Tab. 3 společně s tím, jaký chromozom postihují, jak se dědí a jaké jsou jejich hlavní klinické rysy. Více informací k těmto onemocněním je také uvedeno v následujících podkapitolách.

**Tab. 3:** Diferenciální diagnostika albinismu, převzato z: Zdroj tabulek [3]

<b>Onemocnění</b>	<b>Chromozom</b>	<b>Dědičnost</b>	<b>Klíčové klinické znaky</b>
<b>Griselliho syndrom</b>	15	AR	hypopigmentace, neurologické a imunologické postižení
<b>Angelmanův syndrom</b>	15	AD	hypopigmentace, neurovývojové opoždění, častý smích
<b>Prader-Williho syndrom</b>	15	AD	hypopigmentace, neurovývojové opoždění, hyperfagie
<b>Vici syndrom</b>	18	AR	hypopigmentace, kardiomyopatie, imunodeficience, šedý zákal
<b>Waardenburgův syndrom typu 2</b>	3	AD	hypopigmentace, ztráta sluchu (částečná)
<b>Tietzův albinismus – syndrom hluchoty</b>	3	AD	hypopigmentace obočí, řas a duhovek, ztráta sluchu
<b>Vitiligo</b>	–	polygenní	ohraničené amelanotické skvrny

#### **4.3.3.1 Griselliho syndrom**

Griselliho syndrom lze spojit s albinismem kvůli hypopigmentaci vlasů a kůže. Jedná se o autozomálně recesivní genetickou poruchu, která postihuje myozin a jeho interakce. To vede k neschopnosti melanocytů přenést melanosomy na keratinocyty, což způsobuje zesvětlení barvy kůže a vlasů. Klinicky se projevuje stříbřitě šedými vlasy, imunodeficiencí, zrakovými problémy, abnormálními očními pohyby, snížením počtu krevních buněk, hemofagocytárním syndromem a demyelinizací mozku [19].

#### **4.3.3.2 Angelmanův syndrom**

Angelmanův syndrom je vzácné neurodegenerativní onemocnění charakterizované opožděným vývojem, nespavostí, hypotonií svalů a specifickými behaviorálními rysy, kterými jsou hlavně veselá povaha a časté záchvaty smíchu. Tento syndrom je způsoben delecí maternální kopie genu *UBE3A* nebo mutací v tomto genu na 15. chromozomu, který je zodpovědný za normální mozkový vývoj. Některé osoby s Angelmanovým syndromem mohou mít hypopigmentaci kůže, vlasů a očí, která připomíná projevy albinismu. Tato hypopigmentace je často spojena

s delecí genu *OCA2*. Pokud by nebyla maternální kopie genu *OCA2* přítomna a na paternální kopii tohoto genu byla mutace, může se u pacienta přímo rozvinout *OCA2* [53].

#### 4.3.3.3 Prader-Williho syndrom

Prader-Williho syndrom (PWS) je komplexní genetické onemocnění způsobené nedostatečnou funkcí genů na paternálně zděděném chromozomu 15q11–q13. V dětství se projevuje hypotonií, potížemi s příjmem potravy a zpožděným vývojem. S věkem se rozvíjí hyperfágie, vedoucí k obezitě, pokud není dieta řízena. Pacienti s PWS často trpí behaviorálními problémy, jako jsou emocionální výbuchy a kompulzivní chování. Endokrinní problémy spojené s PWS zahrnují hypogonadismus, hypotyreózu a centrální adrenální insuficienci. Některé osoby s PWS mohou mít také hypopigmentaci kůže, vlasů a očí, která připomíná projevy albinismu. Hypopigmentace u PWS je často spojena s delecí genu *OCA2* [54].

#### 4.3.3.4 Vici syndrom

Vici syndrom je vzácné autozomálně recesivní onemocnění způsobené mutacemi v genu *EPG5*, který kóduje důležitý regulátor autofagie. Jedním z charakteristických znaků tohoto syndromu je okulokutánní albinismus, který se projevuje hypopigmentací kůže a vlasů. Tato hypopigmentace je přítomna téměř u všech pacientů a společně s dalšími typickými příznaky, jako jsou vrozená ageneze *corpus callosum*, oboustranný šedý zákal, kardiomyopatie imunodeficience, rozštěp rtu nebo patra a neurologické abnormality. U pacientů s Vici syndromem lze pozorovat abnormality pigmentace sítnice podobné těm u albinismu. U některých pacientů existují důkazy o abnormálním křížení optických nervů, což je další znak tohoto onemocnění podobný albinismu [19, 55].

#### 4.3.3.5 Waardenburgův syndrom typ 2

Waardenburgův syndrom typu 2 (WS2) je vzácné autosomálně dominantní onemocnění způsobené mutací v genu *MIFT*. Je charakterizované úbytkem pigmentových buněk v očích, kůži, cévním pásu hlemýždě a ve vlasech. Mezi typické klinické projevy patří široký nosní kořen, hluchota různého stupně a částečná hypopigmentace kůže, vlasů a oční duhovky. Na rozdíl od typu 1 u WS2 chybí *dystopia canthorum* (abnormálně široký rozestup vnitřních koutků očí). Spojitost s albinismem není pouze důsledkem snížené pigmentace – výzkumy naznačují možnost tzv. digenetické dědičnosti, kdy se kombinují mutace v genech *MITF* (zodpovědném za vývoj melanocytů) a *OCA3* (spojeném s produkcí melaninu). Tato kombinace genetických mutací pravděpodobně vede k fenotypu WS2 s OA [56, 57].

#### 4.3.3.6 Tietzův albinismus – syndrom hluchoty

Tietzův albinismus – syndrom hluchoty neboli „Tietz albinism – deafness syndrome” (TADS) je vzácné genetické onemocnění způsobené mutacemi v genu *MITF*, stejně jako tomu bylo u WS2. Obě onemocnění tedy sdílejí společný genetický základ, ale liší se závažností projevů. Zatímco TADS je spojen s úplnou ztrátou pigmentace (nejvíce patrnou u řas a obočí) a těžkou vrozenou hluchotou, WS2 se vyznačuje částečnou hypopigmentací (např. bílý pramen vlasů) a variabilní mírou sluchového postižení. Komplexní analýza melaninu u pacientů s TADS odhalila výrazné snížení *eumelaninu* i *pheomelaninu* spíše než změny v jejich poměru pozorované u OCA [58].

#### 4.3.3.7 Vitiligo

Vitiligo je získané autoimunitní onemocnění, které se projevuje ztrátou pigmentu v určitých oblastech kůže, zatímco albinismus je vrozená genetická porucha charakterizovaná celkově nedostatečnou tvorbou melaninu. Vitiligo se může objevit kdykoli během života a projevuje se bílými skvrnami na kůži, které se mohou rozšiřovat. Naproti tomu albinismus je přítomen od narození a postihuje celé tělo, včetně očí a vlasů. U vitiliga jsou melanocyty ničené imunitním systémem, zatímco u albinismu jsou přítomny, ale nefungují správně kvůli genetické mutaci. Vitiligo je spíše bráno lékaři jako nevýznamný estetický problém, ale u pacientů může vyvolat i vážné psychické problémy. Je důležité odlišovat vitiligo od albinismu, protože jejich léčba a prognóza se liší – vitiligo je potenciálně reverzibilní. Na trhu je k dispozici řada farmaceutických postupů, jejichž cílem je zastavit vývoj vitiliga a vyvolat epidermální repigmentaci, což u albinismu zatím není možné [59].

## 5 LABORATORNÍ A KLINICKÁ DIAGNOSTIKA

### 5.1 Klinické vyšetření albinismu

Diagnostika začíná podrobným klinickým vyšetřením, které zahrnuje kompletní dermatologické vyšetření, včetně kontroly pigmentace kůže a vlasů. Následně je provedeno důkladné oftalmologické vyšetření, včetně posouzení možného nystagmu, strabismu, refrakčních deficitů, fotofobie a prosvícení duhovky. Provádí se také vizuální kontrola sítnice, aby se zjistilo, zda existují známky abnormálního vývoje. Dále je zpracován přehled rodinné a osobní anamnézy, včetně přítomnosti prodlouženého krvácení, nadměrné tvorby modřin, střevních, plicních nebo neurologických abnormalit nebo opakovaných infekcí. Tyto skutečnosti jsou důležité při diferenciální diagnostice albinismu [19].

#### 5.1.1 Dermatologické vyšetření

Diagnostika albinismu zahrnuje komplexní dermatologické vyšetření, které se skládá z několika klíčových kroků. Nejprve se provádí celkové posouzení pigmentace, které zahrnuje detailní prohlídku kůže, zhodnocení barvy vlasů a vyšetření pigmentace očí. Poté se provádí komparativní analýza, při níž se srovnává míra pigmentace pacienta s albinismem s ostatními příbuznými. Důležitou součástí diagnostického procesu je také anamnestické šetření, které zahrnuje sestavení podrobné rodinné anamnézy a zaznamenání osobní zdravotní historie pacienta [19].

Dále se provádí tradiční dermatologické vyšetření epiluminiscenční světelnou mikroskopií nebo na podobném principu fungující digitální epiluminiscencí. Tyto metody se využívají při hodnocení kožních lézí. Kožní léze u albinismu představují závažný zdravotní problém způsobený absencí melaninu, který běžně chrání kůži před škodlivými účinky UV záření. Pacienti s albinismem jsou extrémně náchylní ke spálení sluncem a následnému rozvoji kožních nádorů. Nejčastějším maligním kožním nádorem u osob s albinismem je spinocelulární karcinom, následovaný bazocelulárním karcinomem [19, 60].

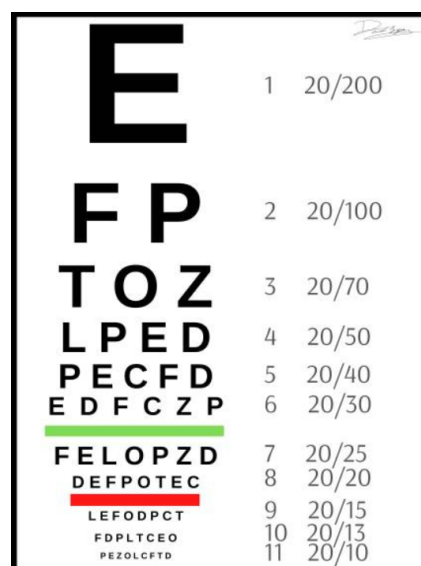
Epiluminiscenční světelná mikroskopie, také známá jako dermatoskopie, je neinvazivní vyšetřovací metoda, která významně zvyšuje diagnostickou přesnost při vyšetření kožních lézí. Její princip spočívá ve způsobu osvětlení pozorované léze – světelné paprsky dopadají přímo na lézi (epiluminiscence), na rozdíl od transluminiscence, kde paprsky dopadají v okolí léze. Při klasické dermatoskopii s nepolarizovaným světlem paprsek emitovaný zdrojem dermatoskopu dopadá na povrch kůže, kde dochází k jeho částečné penetraci, absorpci a odrazu. Díky nerovnému povrchu *stratum corneum* dochází k významnému rozptylu světla

a bez dalších opatření by byly viditelné pouze povrchové struktury kůže, zatímco hlubší vrstvy by zůstaly neviditelné. K překonání tohoto omezení se používá imerzní olej aplikovaný na kůži před vyšetřením. Tento olej účinně potlačuje nežádoucí rozptyl světla na povrchu kůže, čímž umožňuje lepší vizualizaci struktur v hlubších vrstvách kůže [61].

## 5.1.2 Oftalmologické vyšetření

### 5.1.2.1 Vyšetření zrakové ostrosti

Vyšetření začíná stanovením zrakové ostrosti, která je u albinismu typicky snižena. Snellenův diagram, zobrazený na Obr. 7, je nejrozšířenější nástroj využívaný v klinické praxi pro měření monokulární i binokulární zrakové ostrosti.



**Obr. 7:** Snellenův diagram a odpovídající zápis zrakové ostrosti, převzato z: Zdroj obrázků [7]

Nejmenší řádek, který pacient dokáže přečíst ve vzdálenosti 20 stop (6 m), představuje jeho zrakovou ostrost. Výsledek se zaznamenává jako zlomek, kde číselník (20) představuje vzdálenost pacienta od tabulky ve stopách a jmenovatel představuje vzdálenost, ze které by osoba s normálním zrakem dokázala přečíst nejmenší řádku, kterou pacient ještě vidí. Normální zraková ostrost je 20/20, což neznamená dokonalý zrak, ale standardní úroveň ostrosti vidění na dálku [62, 63].

### 5.1.2.2 Vyšetření refrakčních vad

Pacienti s albinismem často trpí refrakčními vadami, nejčastěji hypermetropií a astigmatismem, proto je důležitou součástí oftalmologického vyšetření stanovení refrakčního stavu oka. Vyšetření se provádí pomocí retinoskopu, přístroje se světelným zdrojem, který umožňuje

sledovat pohyb červeného reflexu v zornici pacienta. Pro screening, zvláště u dětí, lze využít modifikovaný Brücknerův test s přímým oftalmoskopem ze vzdálenosti jednoho metru v tlumeně osvětlené místnosti. Analýzou červeného reflexu a přítomnosti pŕlměsíce v zornici lze rychle a jednoduše určit typ a přibližnou hodnotu refrakční vady [63, 64].

### **5.1.2.3 Oftalmoskopie**

Oftalmoskopie neboli fundoskopie je vyšetření zadní části oka (*fundus*), která zahrnuje sítnici, slepou skvrnu, cévnatku a oční cévy. Existují tři hlavní typy oftalmoskopie: přímá, nepřímá a oftalmoskopie se štěrbinovou lampou. Oftalmoskopie je klíčovou diagnostickou metodou u albinismu. Při vyšetření pacientů s albinismem oftalmoskopie odhaluje několik typických nálezů: hypopigmentaci fundu, foveální hypoplazii a abnormální průběh cév v oblasti *fovey*. Foveální hypoplázie je zvláště důležitým diagnostickým znakem, protože představuje základní rozdíl mezi albinismem a jinými podobnými stavy [63, 65].

### **5.1.2.4 Biomikroskopické vyšetření štěrbinovou lampou**

Biomikroskopické vyšetření poskytuje možnost detailního zkoumání několika důležitých typických očních znaků u pacientů s albinismem. Díky průhlednosti rohovky lze přesně pozorovat a analyzovat pigmentaci duhovky. Pro vyhodnocení prosvícení duhovky je nutné použít speciální techniku, při které se světelný zdroj štěrbinové lampy aplikuje na bělmo nebo spodní víčko. Zjištěná míra transluminace se následně hodnotí podle čtyřstupňové klasifikační škály. Citlivost na světlo neboli fotofobie se může také vyšetřit pomocí této metody sledováním reakce pacienta při přímém pohledu na světelný zdroj [60, 66].

### **5.1.2.5 Vyšetření nystagmu a strabismu**

Při vyšetření očních abnormalit se nystagmus detekuje pomocí zafixovaného bodu, který je pozorován pacientem v různých směrech. Tato metoda umožňuje identifikovat klíčové charakteristiky nystagmu včetně jeho charakteru, směru, intenzity a při jak orientovaných pohledech se objevuje.

Pro objektivní hodnocení strabismu se využívá motorické vyšetření pomocí metody korneálních reflexů (Hirshbergova metoda), při níž pacient zaměřuje pohled na světelný bod ve vzdálenosti 30 cm a vyšetřující sleduje oftalmoskopem pozici odrazu světla na rohovce. Centrovaný odraz značí nepřítomnost strabismu, nazální odraz indikuje divergentní strabismus, temporální odraz ukazuje na konvergentní strabismus, zatímco odraz posunutý nahoru či dolů svědčí o vertikálním strabismu [66].

### **5.1.2.6 Elektroretinografie**

Elektroretinografie je diagnostická metoda využívaná při vyšetření albinismu, která měří elektrickou aktivitu sítnice po světelné stimulaci fotoreceptorů pomocí elektrod umístěných na oku. Elektroretinografie může odhalit různé oční abnormality jako např. absenci foveální jamky. Tato metoda pomáhá odlišit albinismus od vrozené dysfunkce čípků a idiopatického nystagmu, které mohou být zaměnitelné při klinickém vyšetření. Významným zjištěním je, že absence foveální jamky u albínů, která slouží jako diagnostický znak, není spojena s elektrickou dysfunkcí fotoreceptorů ve *fovee* a pravděpodobně není hlavní příčinou snížené schopnosti vidění u albínů [67, 68].

### **5.1.2.7 Optická koherenční tomografie**

Optická koherenční tomografie (OCT) je neinvazivní zobrazovací metoda, která umožňuje detailní zobrazení sítnice na řezu. Funguje na principu podobném ultrazvuku, ale místo akustických vln se využívá infračervené záření. Přístroj pomocí laserového paprsku skenuje sítnici, přičemž odražené světlo od jednotlivých vrstev je převáděno na detailní obraz struktury sítnice s mikrometrovým rozlišením. Při diagnostice albinismu je OCT nenahraditelným nástrojem pro detekci foveální hypoplazie. U pacientů s albinismem OCT typicky odhaluje absenci foveální jamky a tloušťku sítnice asi dvakrát větší než u zdravého jedince [68, 69].

### **5.1.2.8 Vyšetření vizuálních evokovaných potenciálů**

Pro potvrzení diagnózy je velmi důležité elektrofyziologické vyšetření pomocí VEP (vizuálně evokované potenciály), které prokáže abnormální křížení optických vláken v *chiasma opticum*. VEP funguje na principu porovnání elektrických odpovědí zaznamenaných elektrodami umístěnými na pokožce hlavy nad oběma mozkovými hemisférami při stimulaci každého oka zvlášť [63].

## **5.1.3 Doplnková vyšetření**

### **5.1.3.1 Audiologické vyšetření**

Při klinickém vyšetření albinismu se také provádí audiologické vyšetření, avšak nejedná se o běžný rutinní postup. U albínů různých druhů byly totiž hlášeny poruchy sluchu. Ačkoli se zdá, že melanin není pro normální sluchovou funkci nezbytný, má se za to, že má ochrannou roli proti poškození sluchu souvisejícímu s věkem a snížené obnově sluchových prahů po expozici hluku [60].

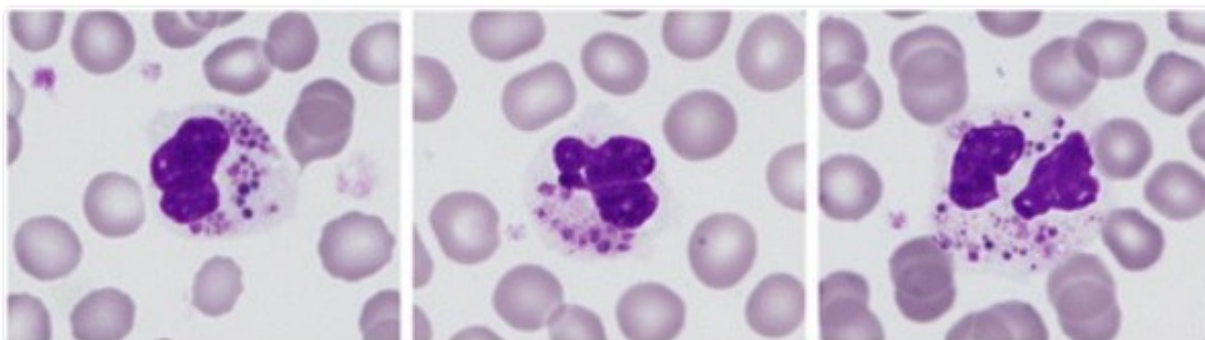
### 5.1.3.2 Mikroskopické vyšetření vlasů

Mikroskopické vyšetření vlasů umožňuje hodnotit produkci melaninu ve vlasových folikulech. Použitím světelné mikroskopie lze rozlišit velikost, tvar a distribuci melaninových granulí. U některých onemocnění jako je CHS jsou melaninové granule větší než normální a pravidelně rozložené ve vlasu, zatímco u Griscelliho syndromu jsou granule ještě mnohem větší, nepravidelné a soustředěné hlavně kolem dřeně vlasu [70].

K vizualizaci melanozomů ve vlasech lze použít také transmisní elektronovou mikroskopii. Melanozomy ve vlasovém stvolu akumulují kovy, díky nimž jsou viditelné pod elektronovým mikroskopem jako elipsoidní černé částice, přičemž jejich počet koreluje s barvou vlasů – blond vlasy obsahují výrazně méně melanozomů než hnědé a černé vlasy [71].

### 5.1.3.3 Krevní nátěr

Pozorování obřích granulí, nejčastěji v nátěrech periferní krve u neutrofilů, je hlavním diagnostickým znakem pro CHS. Na Obr. 8 jsou zobrazeny zmíněné patologické leukocyty v nátěru periferní krve obarveném Giemsovým barvením. Granula v krevních buňkách vznikají spojením azurofilních a sekundárních granulí a jsou také v nátěru periferní krve pacientů s CHS pozorovatelná v lymfocytech a buňkách přirozených zabíječů. Ultrastrukturální analýzy odhalují, že tyto granule obsahují obří lysozomy [52].

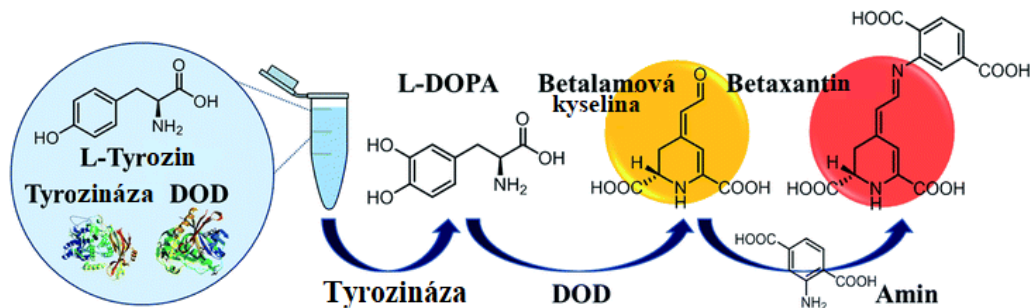


**Obr. 8:** Nátěr periferní krve od pacienta s CHS: leukocyty s obřími intracytoplazmatickými granulemi, převzato z: Zdroj obrázků [8]

### 5.1.3.4 Biochemická diagnostika

Biochemické testy tyrozinázy také mohou sloužit jako nástroj při diagnostice albinismu. V současnosti existuje několik moderních metod pro stanovení aktivity tohoto klíčového enzymu. Mezi nejslibnější přístupy patří inovativní metoda využívající enzymovou kaskádu, která spouští kolorimetrickou reakci. Tato metoda je založena na tvorbě specifických pigmentů –

žluté betalamové kyseliny a červeného fluorescenčního betaxanthinu. V první fázi tyrozináza katalyzuje přeměnu tyrozinu na L-DOPA. Následně enzym DOPA-dioxygenáza štěpí vzniklou L-DOPA a vzniká betalamová kyselina, která reaguje s aminy a tvoří se betaxanthin. Reakce je znázorněna na Obr. 9. Obě barviva se detekují spektrofotometricky [72].



**Obr. 9:** Kolorimetrická reakce enzymové kaskády k detekci aktivity tyrozinázy, převzato z: Zdroj obrázků [9]

## 5.2 Genetické testování

Genetické testování je klíčovým nástrojem nejen u albinismu. Umožňuje přesné a včasné odhalení genetických příčin onemocnění, což je zvláště cenné u lidí s nejednoznačnými klinickými příznaky. Zároveň usnadňuje diferenciální diagnostiku a poskytuje cenné informace pro genetické poradenství a plánování symptomatické léčby. S pokrokem v sekvenačních technologiích dokáží odborníci v dnešní době odhalit mutace v genech spojených s albinismem u více než 90 % pacientů [73, 74].

### 5.2.1 Příprava DNA

Při genetickém testování albinismu se DNA nejčastěji získává z plné krve odebrané do zkumavky s antikoagulačním činidlem, které zabraňuje srážení krve a chrání DNA před degradací. Po odběru je vzorek transportován do genetické laboratoře, kde se provádí izolace DNA. Cílem této izolace je získat dostatečné množství kvalitní a čisté DNA bez kontaminace RNA nebo proteiny. K extrakci DNA se využívají jak manuální postupy, tak komerčně dostupné kity. Samotný proces zahrnuje lýzu buněk, např. pomocí detergentů, uvolnění DNA a následné odstranění lipidů, RNA a proteinů chemickými nebo enzymatickými metodami.

Mezi běžné metody izolace patří fenol-chloroformová extrakce, při níž se k buněčnému lyzátu přidá směs fenolu, chloroformu a izoamylalkoholu: fenol denaturuje a sráží proteiny, chloroform napomáhá oddělení fází a rozpouští lipidy, izoamylalkohol zabraňuje pění. Po promíchání a centrifugaci vzniknou dvě vrstvy – horní vodná fáze s DNA a spodní organická fáze s fenolem a chloroformem a na jejich rozhraní jsou sražené proteiny. Dalšími metodami

izolace jsou adsorpce DNA na silikagelovou kolonu při specifickém pH a přítomnosti solí, magnetická separace pomocí magnetických kuliček s navázanou protilátkou, aniontová výměna nebo vysolování. Kvalita a výtěžnost DNA se hodnotí spektrofotometrií nebo gelovou elektroforézou. Pokud je vyizolované DNA méně než 50  $\mu$ l, lze použít techniku polymerázové řetězové reakce k její amplifikaci [74, 75].

### 5.2.2 Sangerovo sekvenování

Sangerovo sekvenování je klíčovou metodou pro diagnostiku genetických příčin albinismu, zejména při identifikaci mutací v genu *TYR*. Tato metoda umožňuje detekovat bodové mutace a menší přestavby v DNA. Určuje se pořadí nukleotidů v DNA, které je založeno na principu ukončení syntézy DNA pomocí speciálních dideoxyribonukleosidtrifosfátů, kterým chybí hydroxylová skupina na 3. uhlíku (ddNTP). Při této metodě se k jednovláknové templátové DNA přidá primer, DNA polymeráza, běžné deoxyribonukleosidtrifosfáty (dNTP) a malé množství fluorescenčně značených ddNTP. Pokud dojde při syntéze k zařazení ddNTP do řetězce DNA, dochází k ukončení syntézy, jelikož DNA polymeráza již nemůže připojit další dNTP kvůli chybějící OH skupině, která je nezbytná pro vazbu dalšího dNTP. Takto vznikne směs fragmentů DNA různé délky, přičemž každý končí právě jedním z ddNTP. Výslednou délku nově syntetizovaného vlákna lze zjistit metodou tzv. kapilární elektroforézy a detekuje se barva fluorescenční značky na konci každého fragmentu. Výsledkem je chromatogram, z něhož lze přesně odečíst pořadí nukleotidů v původní DNA. Výhodami jsou rychlost a menší finanční náročnost, ale nevýhodná bývá nízká citlivost a nemožnost detekce chromozomálních aberací a variant v počtu kopií [74, 76].

### 5.2.3 Sekvenování nové generace

Sekvenování nové generace neboli Next-Generation Sequencing (NGS) se v diagnostice albinismu využívá jako efektivní metoda pro analýzu všech známých genů spojených s touto poruchou jako např. *TYR*, *OCA2*, *TYRP1*, *SLC45A2* a další. Tato nová technologie umožňuje sekvenování kódujících oblastí (exonů) i přilehlých intronů, a tím detekuje bodové mutace, malé delece či duplikace, které by Sangerovo sekvenování mohlo přehlédnout [74, 76].

Princip NGS spočívá v paralelním sekvenování, kdy je v jednom běhu analyzováno tisíce až miliardy fragmentů DNA současně, namísto jednoho po druhém jako tomu je u tradičního Sangerova sekvenování. Nejprve je DNA vzorek fragmentován na menší úseky, ke kterým jsou připojeny speciální adaptory, čímž vzniká tzv. sekvenační knihovna. Fragmenty se dále amplifikují, aby se vytvořily shluky identických kopií. Dále probíhá samotná

sekvenační reakce. Různé generace NGS používají odlišné metody detekce. Illumina metoda používá reverzibilní terminátory s fluorescenčními značkami. Při každém cyklu se přidá jeden nukleotid, jehož začlenění vyvolá fluorescenční signál. Po odečtení se terminátor odstraní a cyklus se opakuje. Metoda Ion Torrent detekuje změny pH způsobené uvolňováním protonů při inkorporaci nukleotidů. Každý typ dNTP generuje unikátní signál. Technika Roche 454 (pyrosekvenování) měří světelný signál vznikající při uvolnění pyrofosfátu během syntézy DNA. Získané sekvence se porovnají s referenčním genomem pomocí bioinformačních algoritmů a mohou se také identifikovat nové varianty mutací [76].

Genetické panely jsou aktuálně klíčovým nástrojem v diagnostice albinismu, umožňující komplexní analýzu všech známých genů spojených s poruchami tvorby melaninu pomocí NGS najednou. Tyto panely (např. 26genový panel Blueprint Genetics) zahrnují geny pro OCA, OA, CHS a různé formy HPS [74, 77].

### **5.3 Prenatální diagnostika**

Prenatální diagnostika albinismu je založena na využití moderních genetických metod, které umožňují detekci specifických mutací odpovědných za tuto vrozenou poruchu pigmentace ještě před narozením dítěte. Pokud je v rodině znám výskyt albinismu nebo jsou rodiče nosiči dané mutace, je možné provést cílené genetické vyšetření plodu. K tomu se využívají zejména invazivní metody prenatální diagnostiky, jako je odběr choriových klků v 10. – 14. týdnu těhotenství nebo odběr plodové vody (amniocentéza) kolem 16. – 20. týdne gravidity. Získané vzorky obsahují buňky plodu, z nichž lze izolovat DNA a provést molekulárně genetickou analýzu, a to hlavně Sangerovo sekvenování pro detekci mutací genu *TYR*. Výsledky těchto vyšetření umožňují rodičům informované rozhodnutí o dalším postupu v těhotenství a v případě potvrzení diagnózy také včasnou přípravu na specifickou péči o dítě s albinismem [78, 79].

## 6 ZDRAVOTNÍ DŮSLEDKY A JEJICH LÉČBA

Albinismus s sebou přináší řadu závažných zdravotních problémů, které významně ovlivňují kvalitu života postižených osob. Mezi nejvýznamnější patří oční problémy jako nystagmus, strabismus, fotofobie a celkově snížená zraková ostrost. Dalším kritickým důsledkem je extrémní citlivost kůže na sluneční záření, která vede k rychlým spáleninám, tvorbě puchýřů a dramaticky zvýšenému riziku rakoviny kůže – zejména v oblastech s intenzivním slunečním zářením, kde může být toto riziko až tisícinásobně vyšší oproti běžné populaci. Ačkoliv v současnosti neexistuje léčba, která by albinismus zcela vyléčila, moderní medicína nabízí řadu možností, jak zmírnit jeho projevy a zlepšit kvalitu života pacientů [80, 81].

### 6.1 Kožní problémy a rizika vzniku karcinomu

#### 6.1.1 Akutní poškození kůže

Akutní poškození kůže způsobené nadměrným vystavením slunečním paprskům se nejčastěji projevuje erytémem a v závažnějších případech i tvorbou puchýřů. Ačkoli jsou tímto rizikem ohroženi především lidé se světlou pletí, akutní poškození kůže se může vyskytnout i u jedinců s tmavou barvou kůže. Výzkumy ukazují, že u lidí s OCA dochází k viditelnému poškození kůže velmi rychle např. u kojenců s OCA byly již v prvním roce života pozorovány charakteristické změny v podobě lesklých, kožovitých a zarudlých oblastí na částech těla vystavených UV [80].

#### 6.1.2 Chronické poškození kůže

U některých osob s albinismem se mohou po opakovaném spálení vyvinout sluneční *lentiginy* (drobné hnědé skvrny způsobené zvýšeným počtem melanocytů) nebo *efelidy* (pihy), vznikající kvůli lokálně zvýšené produkci melaninu. Tento věkově podmíněný jev, který byl pozorován u části pacientů s OCA, by podle některých výzkumníků mohl představovat určitý ochranný mechanismus snižující riziko rozvoje rakoviny kůže.

Dlouhodobé vystavení UV způsobuje u lidí s albinismem předčasné stárnutí kůže, které se projevuje výraznou vráscitostí na oblastech těla pravidelně vystavených slunci. Tento proces zahrnuje nejen viditelné změny, jako je ztlustění kůže, ale také závažné degenerativní změny ve vazivu kůže označované jako elastóza. Tyto strukturální změny nejsou pouze kosmetickým problémem, ale významně zvyšují riziko vzniku kožních nádorů. Alarmující je rychlost, s jakou se tyto změny objevují u osob s albinismem. Výzkumy z Tanzanie dokumentují chronické poškození kůže již u ročních dětí s OCA. Ještě znepokojivější je skutečnost, že u většiny

z těchto dětí se již v pubertě vyvinou mnohočetné aktinické keratózy. Tyto drsné, šupinaté léze mají zvláštní klinický význam, protože představují prekancerózní stav, který může přejít v invazivní formy rakoviny kůže, pokud není včas léčen. Tento fakt potvrzuje Příloha 2, kde je fotografie SCC na rtech obyvatelky subsaharské Afriky, který se z malé léze vyvinul do takových rozměrů pouze za jeden rok [80].

### **6.1.3 Kožní nádory**

Kožní nádory se dělí na dvě hlavní kategorie: nemelanomové kožní nádory, zahrnující spinocelulární karcinom (SCC) a bazocelulární karcinom (BCC), a kožní melanomy (CM). V české dermatologické a onkologické literatuře se standardně používají tyto z angličtiny převzaté zkratky. U lidí s tmavší barvou pleti trpícími OCA převládají SCC, méně časté jsou BCC. CM se vyskytují jen výjimečně. Je však možné, že melanomy jsou poddiagnostikovány, protože u osob s albinismem bývají amelanotické, což ztěžuje jejich včasné rozpoznání. U lidí se světlou barvou pleti se tvoří hlavně CM. Kožní nádory se nejčastěji objevují u pacientů s OCA na hlavě, krku nebo hrudníku.

Výzkumy potvrzují, že vyšší frekvence kožních nádorů a nižší očekávaná délka života je zaznamenána u jedinců s OCA žijících v rovníkových oblastech subsaharské Afriky ve srovnání s regiony vzdálenějšími od rovníku a v nižších nadmořských výškách. Tento geografický gradient zdůrazňuje klíčovou roli slunečního UV v onkogenním procesu a naléhavou potřebu účinné osobní fotoprotekce. Možnosti ochrany před sluncem zahrnují nošení dostatečně ochranného oděvu včetně klobouků a slunečních brýlí. Správné využívání opalovacího krému a omezení času stráveného na přímém slunci.

Mnoho jedinců s OCA bohužel vyhledá lékařskou pomoc až ve chvíli, kdy jejich nemoc dosáhla pokročilého stadia, často s vředovitými nádory nebo nádory s fungální infekcí. To se děje hlavně v rozvojových zemích, kde k opožděnému vyhledání odborné péče přispívá několik faktorů: finanční překážky, odlehlost zdravotnických center, předchozí návštěvy u tradičních léčitelů a společenská stigmatizace. Vzhledem k pokročilosti onemocnění v době stanovení diagnózy bývá hlavním léčebným postupem chirurgický zákrok doplněný o podpůrnou či paliativní radioterapii, jelikož nádory často již nelze zcela mechanicky odstranit a tím je vyléčit. Nedostatečné financování zdravotnictví nebo limitované klinické možnosti pak mohou vést k neúplnému léčebnému procesu vedoucímu až ke smrti pacienta [80, 81].

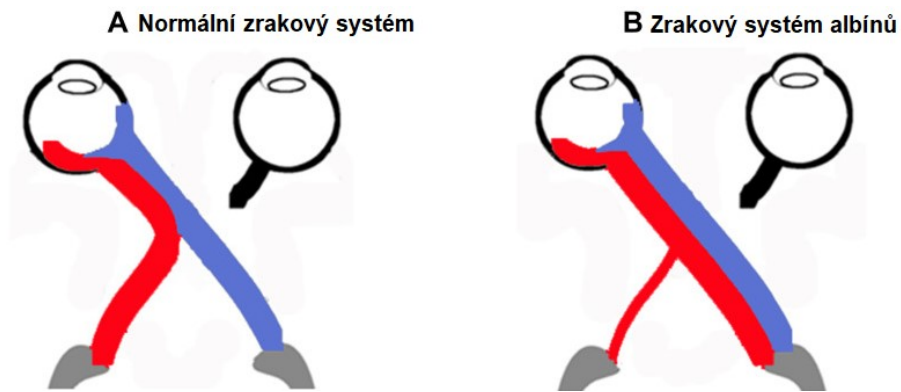
## 6.2 Zrakové vady a jejich korekce

### 6.2.1 Foveální hypoplazie

Foveální hypoplazie představuje jeden z klíčových a neměnných znaků albinismu. Jde o stav, kdy centrální jamka sítnice (*fovea*) buď úplně chybí, nebo je nedostatečně vyvinutá. Příčinou této vývojové poruchy je nedostatek pigmentu v buňkách retinálního pigmentového epitelu, který hraje zásadní roli při správném vývoji *makuly* během prenatálního období a v prvních měsících života. Při vyšetření pomocí OCT lze u pacientů s albinismem pozorovat několik charakteristických nálezů: chybějící foveální prohlubeň, abnormálně ztluštělou sítnici v makulární oblasti (dvojnásobná tloušťka oproti normě) a zvýšenou odrazivost vnitřních vrstev sítnice, která pravděpodobně souvisí s přítomností vrstev gangliových buněk. Míra zrakové ostrosti přímo souvisí se stupněm foveální hypoplazie – pacienti s alespoň částečně vyvinutou *foveou* dosahují lepší zrakové ostrosti než ti, u kterých *fovea* zcela chybí. V současné době medicína nenabízí léčbu, která by dokázala napravit strukturální abnormality *fovey* u albinismu. Léčebné postupy se proto soustředí na maximální využití zbývajících zrakových funkcí prostřednictvím korekce refrakčních vad, zrakové rehabilitace a využití speciálních optických pomůcek jako jsou lupy, dalekohledy nebo elektronická zařízení pro slabozraké [82, 83].

### 6.2.2 Abnormální křížení zrakových nervů

Abnormální křížení zrakových nervů představuje jeden z klíčových patofyziologických mechanismů, který přispívá k zrakovým obtížím u pacientů s albinismem. Tato porucha je způsobena nedostatkem melaninu během embryonálního vývoje. V normálně fungujícím zrakovém systému dochází v oblasti zrakového křížení (*chiasma opticum*) k přechodu přibližně poloviny nervových vláken z nazální části sítnice na opačnou stranu mozku, zatímco nervová vlákna z temporální oblasti sítnice pokračují do stejnostranné mozkové hemisféry bez křížení. U osob s albinismem dochází k výraznému zvýšení počtu křížících se nervových drah, kdy až 80-85 % všech nervových drah přechází na opačnou stranu. Tento jev vyobrazený na Obr. 10 má za následek abnormální projekci zrakových signálů do mozkové kůry, což vede k narušení binokulárního vidění a stereoskopického vnímání hloubky. Důsledkem je navíc i snížená zraková ostrost, nystagmus a strabismus. V současnosti neexistuje způsob, jak tuto poruchu vyléčit. Léčba se proto zaměřuje na zmírnění symptomů a optimalizaci zbývajících zrakových funkcí pomocí optických pomůcek a rehabilitačních technik [63, 84].



**Obr. 10:** Normální zrakový systém a zrakový systém albinů s abnormálním křížením zrakových nervů; převzato z: Zdroj obrázků [10]

### 6.2.3 Snížená zraková ostrost

Nedostatek meziproduktů melaninových metabolitů, zejména L-DOPA, v retinálním epitelu způsobuje zhoršení zrakové ostrosti a další charakteristické potíže pro OCA. Snížená zraková ostrost je způsobena několika faktory souvisejícími s nedostatkem melaninu – především foveální hypoplazií, abnormálním vývojem zrakových drah, hypopigmentací duhovky a sítnice. Pacienti s albinismem často trpí kombinací refrakčních vad, jako je astigmatismus, a nystagmem, což dále zhoršuje jejich zrakovou ostrost. Ačkoliv neexistuje léčba, která by mohla zvrátit základní příčinu snížené zrakové ostrosti u albinů, existuje několik možností zrakové korekce, které mohou významně zlepšit kvalitu vidění. Primární léčebnou metodou je refrakční korekce. Pro pacienty s výraznějším postižením jsou k dispozici specializované pomůcky pro slabozraké, jako jsou důmové lupy, ruční lupy a teleskopy, které mohou zlepšit zrakovou ostrost jak do dálky, tak na blízko [81, 83].

### 6.2.4 Refrakční vady

Refrakční vady neboli ametropie, jsou velmi časté u pacientů s albinismem. Jedná se o stavy, kdy se světelné paprsky neprotínají přímo na sítnici, ale buď před ní, nebo za ní, což vede k rozmazanému vidění. U osob s albinismem se běžně vyskytují tři hlavní typy refrakčních vad: myopie (krátkozrakost), hypermetropie (dalekozrakost) a astigmatismus. Při myopii je čočka méně pružná a oční aparát příliš dlouhý nebo má příliš velkou lomivost světla, takže se obraz vytváří před sítnicí. Naopak u hypermetropie je oční aparát příliš krátký nebo má nedostatečnou lomivost, což způsobuje, že se obraz formuje za sítnicí. Astigmatismus je způsoben nepravidelným zakřivením rohovky nebo čočky, což vede k různému lomu světla v různých rovinách oka a následně k rozmazanému vidění. Základní metodou korekce refrakčních vad u pacientů s albinismem jsou brýle s různými čočkami korigující daný typ refrakční vady.

Bifokální brýle jsou zvláště vhodné pro pacienty s albinismem, kteří mají problémy s viděním jak na dálku, tak na blízko [85].

### **6.2.5 Nystagmus**

Nystagmus je pojmenování mimovolných rytmických pohybů očí. U pacientů s albinismem se typicky vyskytuje tzv. pendulární nystagmus, při kterém se oči spontánně pohybují tam a zpět, což významně zhoršuje zrakovou ostrost a komplikuje oční kontakt s ostatními lidmi. U albinismu je způsoben především nedostatkem melaninu v očních strukturách, což vede k abnormálnímu vývoji zrakových nervů a foveální hypoplazii, což následně způsobí rozvinutí nystagmu. Léčba zahrnuje optickou korekci pomocí brýlí nebo kontaktních čoček, farmakologickou léčbu (léky inhibující centrální nervovou soustavu – gabapentin, memantin, baclofen), chirurgické zákroky na očních svalech, aplikaci botulotoxinu do extraokulárních svalů a fyzioterapeutickou rehabilitaci zaměřenou na stabilizaci pohledu a posílení očních svalů [86].

### **6.2.6 Strabismus**

Strabismus (šilhání) je stav, kdy se jedno oko odchyluje od správné osy pohledu. U albínů je tato porucha způsobena především abnormálním vedením zrakových nervů, foveální hypoplazií a nystagmem, které společně zamezují normálnímu vývoji binokulárního vidění. Léčba strabismu u albínů zahrnuje okluzní terapii (zakrývání lepšího oka), která pomáhá předcházet rozvoji tupozrakosti. V některých případech je indikována chirurgická léčba nebo aplikace botulotoxinu do okoohybných svalů, což může zlepšit estetický vzhled i funkční stav [87].

### **6.2.7 Fotofobie**

Fotofobie (světloplachost) je primárně způsobena hypopigmentací duhovky a sítnice. Hypopigmentovaná duhovka je transluminentní, což umožňuje světlu vstupovat do oka nejen přes zornici, ale i skrz samotnou duhovku. Současně nedostatek pigmentu v retinálním pigmentovém epitelu způsobuje zvýšenou reflexi světla uvnitř oka. Tyto faktory společně vedou k nadměrné stimulaci hypopigmentované sítnice i při běžném osvětlení, což vyvolává nepříjemné až bolestivé pocity a nutí pacienty k nadměrnému mhouření očí. Pacienti trpící albinismem proto nosí tmavé nebo fotochromatické brýle s UV filtrem [88].

## **6.3 Psychosociální dopad**

Albinismus má významné psychosociální dopady na životy postižených osob, zejména v afrických regionech. V afrických oblastech, kde je albinismus spojován s pověrami

a folklórem, dochází k rozsáhlé stigmatizaci a diskriminaci. Osoby s albinismem často zažívají sociální izolaci, odmítání a šikanu, což negativně ovlivňuje jejich psychickou pohodu. Aktuální výzkumy ukazují, že děti s albinismem mají často nízké sebevědomí, čelí sociálním problémům ve škole a mají omezené možnosti zapojení do běžných aktivit s vrstevníky. Nedostatek podpory, informací a ochranných opatření dále prohlubuje jejich zranitelnost a sociální vyloučení, což má dlouhodobé důsledky pro jejich psychické zdraví a kvalitu života [89, 90].

#### 6.4 Výzkum a nové poznatky v léčbě albinismu

Výzkum v oblasti léčby albinismu zaznamenává slibné pokroky, které by mohly zlepšit kvalitu života pacientů. Významným průlomem je objev amerických vědců z National Eye Institutu v Bethesdě, kteří zjistili, že látka nitisinon, již schválená pro léčbu dědičné tyrozinémie typu 1, může být účinná i při léčbě OCA1B. Tato látka zvyšuje aktivitu tyrozinázy a tím se zvyšuje tvorba melaninu. Pět dospělých subjektů s molekulárně potvrzeným OCA1B bylo zařazeno do jednoleté studie podávání 2 mg nitisinonu perorálně po dobu 12 měsíců. Výsledkem studie bylo, že užívání nitisinonu zřejmě zvyšuje pigmentaci vlasů a kůže u pacientů s OCA1B, jak lze pozorovat na Obr. 11 [91].



**Obr. 11:** Postupné tmavnutí vlasů a vousů při užívání nitisinonu; převzato z: Zdroj obrázků [11]

Genová terapie představuje další slibnou možnost léčby albinismu. V současnosti probíhá mnoho výzkumů v tomto odvětví. Jedná se např. o studii ze Seattlu z počátku roku 2024 prováděné na myších, která se zaměřuje na možnosti léčby OCA1 pomocí genové terapie využívající adeno-asociované viry. Výsledky studie prokázaly nárůst v pigmentaci sítnice u myši [92].

## 7 EPIDEMIOLOGIE

Prevalence albinismu, tedy výskyt tohoto onemocnění v populaci, se výrazně liší podle geografických oblastí, etnického složení a lokálních genetických faktorů. Tradičně se uvádí, že celosvětová incidence albinismu je přibližně 1 na 17 000 až 1 na 20 000 osob. Jedná se však o historická data a novější výzkumy naznačují, že skutečná prevalence může být vyšší.

Subsaharská Afrika vykazuje nejvyšší prevalenci albinismu na světě, s průměrnými hodnotami okolo 1 na 4 000 obyvatel. V některých izolovaných komunitách v jižní Africe (např. Zimbabwe, Botswana, Namibie) může být prevalence až 1 na 1 000 obyvatel, což je extrémně vysoké číslo. Důvodem jsou především příbuzenské sňatky, kdy se recesivní geny pro albinismus šíří snáze, a také sociální izolace některých komunit, která omezuje genetickou diverzitu.

V Evropě a USA se prevalence pohybuje v rozmezí 1 na 10 000 až 1 na 20 000 obyvatel, přičemž novější studie naznačují hodnoty spíše kolem 1 na 12 000. V evropských populacích může být prevalence podhodnocena, protože u světlé populace je fenotyp méně nápadný. V Asii jsou data omezená, ale např. v Japonsku se prevalence pohybuje mezi 1 na 7 900 až 1 na 27 000 obyvatel. V Indii a Číně nejsou dostupná spolehlivá data, odhady však hovoří o desítkách až stovkách tisíc pacientů s albinismem. V oblasti Pacifiku, např. na Fidži, je prevalence extrémně vysoká – až 1 na 700 obyvatel. Tato vysoká hodnota je způsobena výraznou genetickou izolací populace [93, 94, 95].

### 7.1 Porovnání výskytu u nás a v zahraničí

Na základě údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky, které vycházejí z výkazů zdravotních pojišťoven za posledních 13 let, se v České republice každoročně narodí přibližně 11 dětí s albinismem. Průměrný věk, ve kterém je u dětí albinismus diagnostikován činí 2,5 roku. V Praze a Středočeském kraji žije aktuálně zhruba 200 lidí s albinismem a mezi desátým a dvacátým rokem života je v celé populaci evidováno 124 osob s tímto onemocněním. Na základě těchto dat byla určena prevalence albinismu v České republice 1 na 7 700, což znamená, že se zde albinismus vyskytuje lehce častěji než ve většině ostatních evropských zemí i ve světě. Ve světovém měřítku je průměrná prevalence albinismu udávána zhruba 1 na 17 000 až 1 na 20 000, přičemž v Evropě a Severní Americe se pohybuje mezi 1 na 10 000 až 1 na 20 000. Česká republika tedy patří k zemím s relativně vysokým výskytem albinismu v rámci Evropy a její prevalence je srovnatelná s některými africkými regiony, kde je albinismus tradičně nejběžnější [93, 96].

## 8 ZÁVĚR

Bakalářská práce komplexně shrnuje problematiku albinismu z pohledu biochemie, genetiky, klinických projevů, diagnostiky i potenciální léčby. V úvodních kapitolách je albinismus představen jako vzácné geneticky podmíněné onemocnění, které se vyznačuje poruchou syntézy melaninu a charakteristickými vnějšími projevy. Práce podrobně rozebírá biochemické procesy spojené s tvorbou melaninu, roli melanocytů a enzymu tyrozinázy, a také zdůrazňuje význam melaninu pro ochranu organismu před účinky UV záření.

Genetická část práce se zaměřuje na různé typy dědičnosti albinismu, včetně autozomálně recesivního i X-vázaného přenosu, a podrobně popisuje geny, jejichž mutace vedou k rozvoji jednotlivých forem okulokutánního a očního albinismu. Práce přináší přehled jednotlivých typů albinismu, včetně syndromových forem, a věnuje se i diferenciací diagnostice od dalších onemocnění s podobnými klinickými rysy.

Laboratorní a klinická diagnostika je popsána s důrazem na moderní metody genetického testování, včetně možností prenatální diagnostiky. Práce se zabývá také zdravotními důsledky albinismu, zejména zvýšeným rizikem kožních nádorů a zrakovými vadami, a představuje současné možnosti léčby a podpůrné péče. Zvláštní pozornost je věnována psychosociálním aspektům života osob s albinismem, které často čelí stigmatizaci a sociálnímu vyloučení. Porovnání epidemiologické situace v České republice a ve světě ukazuje, že albinismus není pouze problémem vzdálených regionů, ale vyskytuje se i v naší populaci, což podtrhuje důležitost informovanosti a osvěty.

Závěrem lze konstatovat, že albinismus představuje nejen medicínskou, ale i společenskou výzvu. Pokroky v molekulárně-genetických metodách přinášejí nové možnosti včasné diagnostiky a podpůrné péče, avšak stále zůstává řada otázek týkajících se integrace osob s albinismem do společnosti a zajištění jejich kvalitního života. Zvýšená informovanost odborné i laické veřejnosti je proto klíčová pro odstranění předsudků a zlepšení postavení osob s albinismem ve společnosti.

## SEZNAM ZDROJŮ

- [1] NEČAS, Emanuel. *Obecná patologická fyziologie*. Praha: Karolinum, 2021. ISBN 978-80-246-4669-5.
- [2] MÁRTINEZ-GARCÍA, M. a L. MONTOLIU. Albinism in Europe. *Journal of Dermatology*. 2013, **40**(5), s. 319-324. ISSN 0385-2407.
- [3] THE BOOK OF ENOCH (CHARLES). Kapitola 106 [online]. *Wikisource* [cit. 2024-11-04]. Dostupné z: [https://en.wikisource.org/wiki/The\\_Book\\_of\\_Enoch\\_\(Charles\)/Chapter\\_106](https://en.wikisource.org/wiki/The_Book_of_Enoch_(Charles)/Chapter_106).
- [4] HILTON, John L. Albinism in the Ancient Mediterranean World. *Journal for the Study of Religion*. 2021, **34**(1), s. 1-28. ISSN 2413-3027.
- [5] MOURA, P., A.C. CARDOSO-DOS-SANTOS a L. SCHULER-FACCINI. Clusters of oculocutaneous albinism in isolated populations in Brazil: a community genetics challenge. *Genetics and Molecular Biology* [online]. 2023, **46**(3), s. e20230164 [cit. 2024-11-04]. ISSN 1415-4757. Dostupné z: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2023-0164>.
- [6] GRIFFITHS, A. J. F., T. DOBZHANSKY a A. ROBINSON. Universality of Mendel's laws – heredity. *Encyclopedia Britannica* [online]. 2024 [cit. 2024-11-04]. Dostupné z: <https://www.britannica.com/science/heredity-genetics/Epistatic-genes>.
- [7] BAKI, Gabriella. *Introduction to Cosmetic Formulation and Technology*. 2. vydání. John Wiley, 2023. ISBN 978-1-119-70977-0.
- [8] SOLÍS HERRERA, Arturo. *Melanin, the Master Molecule*. Sharjah, UAE: Bentham Science Publishers, 2018. ISBN 978-1-68108-653-8.
- [9] SCHLESSINGER, Daniel I., M. ANORUO a J. SCHLESSINGER. Biochemistry, Melanin. *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 [cit. 2024-11-03]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459156/>.
- [10] ITO, S. a Chemist's View of Melanogenesis. *Pigment Cell Research*. 2003, **16**(3), s. 230-236. ISSN 0893-5785.
- [11] YOUNG, Anthony R. a John M. SHEEHAN. Sun Protection in Man. *Comprehensive Series in Photosciences*. 2001, **3**(1), s. 1-757. ISSN: 1568-461X.
- [12] ZECCA, Luigi, David SULZER, Henrik WILMS a Fabio A. ZUCCA. Neuromelanin. *Trends in Neurosciences*. 2003, **26**(11), s. 578-580. ISSN 0166-2236.
- [13] MIN, Kyoungseon, Gwon Woo PARK, Young Je YOO a Jin-Suk LEE. a perspective on the biotechnological applications of the versatile tyrosinase. *Bioresource Technology*. 2019, **289**(1), s. 121730. ISSN 0960-8524.

- [14] MARKOVÁ, Eva, Michael KOTIK, Petr MAN, Romain HAUDECOEUR. Recombinant Tyrosinase from *Polyporus arcularius*: Overproduction in *Escherichia coli*, Characterization, and Use in a Study of Aurones as Tyrosinase Effectors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2016, **64**(14), s. 2925-2931. ISSN 0021-8561.
- [15] DEL MARMOL, Véronique a Friedrich BEERMANN. Tyrosinase and related proteins in mammalian pigmentation. *FEBS Letters*. 1996, **381**(3), s. 165-168. ISSN 0014-5793.
- [16] VIDEIRA, Inês, Daniel MOURA a Sofia MAGINA. Mechanisms regulating melanogenesis\*. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013, **88**(1), s. 76-83. ISSN 0365-0596.
- [17] KIM, Hye Jin, Hee Jin JUNG, Young EUN, Daeun JEONG et al. Investigation of the efficacy of benzylidene-3-methyl-2-thioxothiazolidin-4-one analogs with antioxidant activities on the inhibition of mushroom and mammal tyrosinases. *Molecules*. 2024, **29**(12), s. 2887. ISSN 1420-3049.
- [18] BRENNER, Michaela a Vincent J. HEARING. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochemistry and Photobiology*. 2008, **84**(3), s. 539-549. ISSN 0031-8655.
- [19] MARÇON, Carolina Reato a Marcus MAIA. Albinism: epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. 2019, **94**(5), s. 517–528 [cit. 2025-04-29]. ISSN 0365-0596. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.09.023>.
- [20] FERNÁNDEZ, Almudena, Masahiro HAYASHI, Gema GARRIDO, Andrea MONTERO, Ana GUARDIA, Tamio SUZUKI a Lluís MONTOLIU. Genetics of non-syndromic and syndromic oculocutaneous albinism in human and mouse. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2021, **34**(4), s. 786-799. ISSN 1755-148X.
- [21] MAŘÍKOVÁ, Taťána a Eva SEEMANOVÁ. *Klinická genetika. Praktická aplikace*. Praha: Karolinum, 2014. ISBN 978-80-246-2318-4.
- [22] GULANI, A. a T. WEILER. Genetics, Autosomal Recessive. *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019 [cit. 2025-04-29]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546620/>.
- [23] FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE. Albinismus. *Fakultní nemocnice v Motole* [online]. Praha: Fakultní nemocnice v Motole, 2024 [cit. 2025-02-20]. Dostupné z: <https://www.fnmotol.cz/vsechny-clanky/albinismus/>.

- [24] BASTA, M. a A. M. PANDYA. Genetics, X-Linked Inheritance. *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020 [cit. 2025-03-10]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491315>.
- [25] SCHIDLOWSKI, Laire, Fernanda T. BORGES, Fernanda S. L. NETTO, Renan P. SOUZA, Caio R. D. C. QUAIO, Débora R. BERTOLA, Rachel S. HONJO a Chong A. KIM. Non-syndromic Oculocutaneous Albinism. Novel Genetic Variants and Clinical Follow Up of a Brazilian Pediatric Cohort. *Frontiers in Genetics* [online]. 2020, **11**(397) [cit. 2025-03-10]. ISSN 1664-8021. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00397>.
- [26] KALAHROUDI, Vadiéh Ghodsinejad, Masoumeh GOLCHEHRE, Hamid MOGHADDASI, Amir SALEHI CHALESHTORI a Mohammad Taghi AKBARI. Two novel tyrosinase (TYR) gene mutations with pathogenic impact on oculocutaneous albinism type 1 (OCA1). *PLoS ONE* [online]. 2014, **9**(9), čl. e0106656 [cit. 2025-03-10]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106656>.
- [27] LU, Qian, Yun YANG, Jing CHEN, Hui WANG, Yun LI, Jing LI a Xue-Zhi LI. Identification of a missense mutation in the tyrosinase gene in a Chinese family with oculocutaneous albinism type 1. *Molecular Medicine Reports*. 2017, **15**(3), s. 1426-1430. ISSN 1791-2997.
- [28] BIBI, Nousheen, Zil-e-Huma RASHID, Marukh SAMEEN, Muhammad Tariq MALIK, Sadaf NAZ a Saima SIDDIQI. Identification and Computational Analysis of Novel TYR and SLC45A2 Gene Mutations in Pakistani Families With Identical Non-syndromic Oculocutaneous Albinism. *Frontiers in Genetics* [online]. 2020, **11**(1), čl. 749 [cit. 2025-03-10]. ISSN 1664-8021. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00749>.
- [29] ROORYCK, Caroline, Fanny MORICE-PICARD, Eulalie ELCIOGLU, Didier LACOMBE, Alain TAIEB a Benoit ARVEILER. Oculocutaneous albinism with TYRP1 gene mutations in a Caucasian patient. *Pigment Cell Research*. 2006, **19**(3), s. 239-242. ISSN 0893-5785.
- [30] GAUTRON, Arthur, Cédric DELEVOYE a Véronique DELMAS. Human TYRP1: Two functions for a single gene. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2021, **34**(4), s. 723-729. ISSN 1755-1471.
- [31] DONNELLY, Michael P., Peristera PASCHOU, Elena GRIGORENKO, David GURWITZ, Csaba BARTA, Ru-Band LU, Olga V. ZHUKOVA, Jong-Jin KIM, Marcello SINISCALCO, Maria NEW, Hui LI, Sylvester L. B. KAJUNA, Vangelis G. MANOLOPOULOS, William C. SPEED, Andrew J. PAKSTIS, Judith R. KIDD a Kenneth K. KIDD. a global view of the OCA2-HERC2 region and pigmentation. *Human Genetics*. 2012, **131**(5), s. 683-696. ISSN 0340-6717.

- [32] NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (US). Gen SLC45A2. *MedlinePlus Genetics* [online]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2024 [cit. 2025-02-24]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/slc45a2/>.
- [33] LE, Linh, Ilse ESCOBAR, Tina HO, Anand K. RAO, Gertrude ARGUELLO a Dorothy C. BENNETT. SLC45A2 protein stability and regulation of melanosome pH determine melanocyte pigmentation. *Molecular Biology of the Cell*. 2020, **31**(24), s. 2687-2702. ISSN 1059-1524.
- [34] PARK, Jungsun, Arnold HAN, Andressa Laino do AMARAL, Tong XUE, Kimal I. RAJAPAKSHE, Cristian COARFA, Tuo ZHANG, Nicholas D. SOCCI, Taha MERGHOUB, Jedd D. WOLCHOK, Cheng-Ming CHIANG a Chantale BERNATCHEZ. SLC45A2: a melanoma antigen with high tumor selectivity and reduced potential for autoimmune toxicity. *Cancer Immunology Research*. 2017, **5**(8), s. 618-629. ISSN 2326-6066.
- [35] YOUSAF, Sairah, Shaheen SETHNA, Muhammad Arif CHAUDHARY, Rehan Sadiq SHAIKH, Saima RIAZUDDIN a Zubair M. AHMED. Molecular characterization of SLC24A5 variants and evaluation of Nitisinone treatment efficacy in a zebrafish model of OCA6. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2020, **33**(4), s. 556–565. ISSN 1755-1471.
- [36] LAMASON, Rebecca L., Manzoor-Ali P. K. MOHIDEEN, Jason R. MEST, Andrew C. WONG, Heather L. NORTON, Michele C. AROS, Michael J. JURYNEC, Xianyun MAO, Vanessa R. HUMPHREVILLE, Jasper E. HUMBERT, Soniya SINHA, Jessica L. MOORE, Pudur JAGADEESWARAN, Wei ZHAO, Gang NING, Izabela MAKALOWSKA, Paul M. MCKEIGUE, David O'DONNELL, Rick KITTLES, Esteban J. PARRA, Nancy J. MANGINI, David J. GRUNWALD, Mark D. SHRIVER, Victor A. CANFIELD a Keith C. CHENG. SLC24A5, a putative cation exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans. *Science*. 2005, **310**(5755), s. 1782–1786. ISSN 0036-8075.
- [37] GRØNSKOV, Karen, Catherine M. DOOLEY, Elsebet ØSTERGAARD, Robert N. KELSH, Lars HANSEN, Mitchell P. LEVESQUE, Kaj VILHELMSEN, Kjeld MØLLGÅRD, Derek L. STEMPLE a Thomas ROSENBERG. Mutations in c10orf11, a melanocyte-differentiation gene, cause autosomal-recessive albinism. *American Journal of Human Genetics*. 2013, **92**(3), s. 415-421. ISSN 0002-9297.
- [38] SALEHA, Shamim, Taj Ali KHAN a Shaista ZAFAR. MC1R gene variants involvement in human OCA phenotype. *Open Life Sciences*. 2016, **11**(1), s. 142-150. ISSN 2391-5412.
- [39] DOLIŇSKA, Marianna B., Tiger WOODS, Rafael I. OSUNA a Yevgeny V. SERGEEV. Protein Biochemistry and Molecular Modeling of the Intra-Melanosomal Domain of Human

- Recombinant Tyrp2 Protein and OCA8-Related Mutant Variants. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, **23**(3), s. 1305. ISSN 1422-0067.
- [40] MA, Emily Z., Albert E. ZHOU, Karl M. HOEGLER a Amor KHACHEMOUNE. Oculocutaneous albinism: epidemiology, genetics, skin manifestation, and psychosocial issues. *Archives of Dermatological Research*. 2023, **315**(2), s. 107–116. ISSN 1432-069X.
- [41] GRØNSKOV, Karen, Jakob EK a Karen BRONDUM-NIELSEN. Oculocutaneous albinism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007, **2**(1), s. 43. ISSN 1750-1172.
- [42] HAYASHI, Masahiro a Tamio SUZUKI. Oculocutaneous Albinism Type 4. *GeneReviews* [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2005 [cit. 2025-03-10]. Aktualizováno 2017-09-07. ISSN 2372-0697. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1510/>.
- [43] MEDSCAPE. Albinism. *Medscape* [online]. New York: WebMD LLC, 2024 [cit. 2025-03-10]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/1200472-overview>.
- [44] ULLAH, Muhammad Ikram. Clinical and Mutation Spectrum of Autosomal Recessive Non-Syndromic Oculocutaneous Albinism (nsOCA) in Pakistan: a Review. *Genes*. 2022, **13**(6), s.1072. ISSN 2073-4425.
- [45] KRUIJT, Charlotte C., Gabriëlle C. DE WIT, Hester M. VAN MINDERHOUT, Nicoline E. SCHALIJ-DELFOS a Marije M. VAN GENDEREN. Clinical and mutational characteristics of oculocutaneous albinism type 7. *Scientific Reports*, 2024, **14**(1), s. 7572. ISSN 2045-2322.
- [46] RATEAUX, Maxence, Smail HADJ-RABIA, Remi BARROIS, Olivia ZAMBROWSKI, Vincent MICHAUD, Ester MORENO-ARTERO, Dominique BREMOND-GIGNAC, Sophie JAVERZAT a Matthieu P. ROBERT. Chiasmal Decussation in Oculo-Cutaneous Albinism Type 8. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2025, **66**(2), s. 44. ISSN 1552-5783.
- [47] KUBASCH, A.S. a M. MEURER. Oculocutaneous and ocular albinism. *Hautarzt*. 2017, **68**(11), s. 867–875. ISSN 0017-8470.
- [48] NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (US). OA3 ocular albinism 3 (autosomal recessive) [Homo sapiens (human)]. *NCBI Gene* [online]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 1988 [cit. 2025-03-10]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4936>.
- [49] FEDERICO, J. R. a K. KRISHNAMURTHY. Albinism. *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 [cit. 2025-03-10]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519018/>.

- [50] HUIZING, Marjan, May C.V. MALICDAN, Jennifer A. WANG, Hadass PRI-CHEN, Richard A. HESS, Roxanne FISCHER, Kevin J. O'BRIEN, Melissa A. MERIDETH, William A. GAHL a Bernadette R. GOCHUICO. Hermansky–Pudlak syndrome: Mutation update. *Human Mutation*. 2020, **41**(3), s. 543–580. ISSN 10981004.
- [51] VELÁZQUEZ-DÍAZ, Pamela, Erika NAKAJIMA, Parand SORKHDINI, Ashley HERNANDEZ-GUTIERREZ, Adam EBERLE, Dongqin YANG a Yang ZHOU. Hermansky-Pudlak Syndrome and Lung Disease: Pathogenesis and Therapeutics. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 2022 **12**(1), čl. 644671 [cit. 2025-03-10]. ISSN 1663-9812. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.644671>.
- [52] LOZANO, Maria L., Jose RIVERA, Isabel SÁNCHEZ-GUIU a Vicente VICENTE. Towards the targeted management of Chediak-Higashi syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014, **9**(1), s. 132. ISSN 17501172.
- [53] BIRD, Lynne M. Angelman syndrome: Review of clinical and molecular aspects. *The Application of Clinical Genetics* [online]. 2014, **93**(1) [cit. 2025-03-27]. ISSN 1178-704X. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/TACG.S57386>.
- [54] CHUNG, Michael S., Maéva LANGOUËT, Stormy J. CHAMBERLAIN a Gordon G. CARMICHAEL. Prader-Willi syndrome: reflections on seminal studies and future therapies. *Open Biology* [online]. 2020, **10**(9), čl. 200195 [cit. 2025-03-27]. ISSN 2046-2441. Dostupné z: <https://doi.org/10.1098/rsob.200195>.
- [55] RAFEI, Mohammed A., Beena HARIKRISHNA, Khalid AL THIHILI, Abdullah S. AL-MUJAINI a Anuradha GANESH. Ophthalmic findings as clues for early diagnosis of Vici syndrome in a neonate. *Ophthalmic Genetics*. 2021, **42**(6), s. 780–783. ISSN 17445094.
- [56] JAN, Naila Ahmed, Ryan K. MUI a Sadia MASOOD. Waardenburg Syndrome. *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 [cit. 2025-03-27]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809714/>.
- [57] CHIANG, Pei Wen, Elaine SPECTOR a Tracy L. MCGREGOR. Evidence suggesting digenic inheritance of waardenburg syndrome type II with ocular albinism. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2009, **149**(12), s. 2739–2744. ISSN 15524825.
- [58] YAMAMOTO, Kohei, Ken OKAMURA, Kazumasa WAKAMATSU, Shosuke ITO, Kozue AKABANE, Yosuke ARAI, Junnosuke KAWAGUCHI, Yutaka HOZUMI a Tamio SUZUKI. Genetic insights into Tietz albinism-deafness syndrome: a new dominant-negative mutation in MITF. *Pigment Cell and Melanoma Research*. 2024, **37**(4), s. 430–437. ISSN 1755148X.

- [59] JOGE, Rutuja R, Piyush U KATHANE a Shiv H JOSHI. Vitiligo: a Narrative Review Article. *Cureus* [online]. 2022, **14**(9), čl. e29307 [cit. 2025-03-28]. ISSN 2168-8184. Dostupné z: <https://doi.org/10.7759/cureus.29307>.
- [60] MAURI, Lucia, Emanuela MANFREDINI, Alessandra DEL LONGO, Emanuela VENIANI, Manuela SCARCELLO, Roberta TERRANA, Adriano Egidio RADAELLI, Donata CALÒ, Giuseppe MINGOIA, Antonella ROSSETTI, Giovanni MARSICO, Marco MAZZA, Giovanni Pietro GESU, Maria CRISTINA PATROSSO, Silvana PENCO, Elena PIOZZI a Paola PRIMIGNANI. Clinical evaluation and molecular screening of a large consecutive series of albino patients. *Journal of Human Genetics*. 2017, **62**(2), s. 277–290. ISSN 1435232X.
- [61] DŮRA, M. Dermatoskopie – fyzika v rukou dermatologa. *Česko-slovenská dermatologie*, 2022, **5**(1), s. 187–193. ISSN: 1803-6597.
- [62] AZZAM, Daniel a Yasmyne RONQUILLO. Snellen Chart. *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 [cit. 2025-03-28]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK558961/>.
- [63] NEVEU, Magella M, Srikanta Kumar PADHY, Srishti RAMAMURTHY, Brijesh TAKKAR, Subhadra JALALI, Deepika CP, Tapas Ranjan PADHI a Anthony G ROBSON. Ophthalmological Manifestations of Oculocutaneous and Ocular Albinism: Current Perspectives. *Clinical Ophthalmology*. 2022, **16**(1), s. 1569–1587. ISSN 1177-5483.
- [64] VIJENDRAN, Sruthi, Yogish KAMATH, Yash ALOK a Neetha KUZHUPPILLY. Determination of Refractive Error Using Direct Ophthalmoscopy in Children. *Clinical Ophthalmology*. 2024, **18**(1), s. 989–996. ISSN 1177-5483.
- [65] NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (US). Oftalmoskopie. *MedlinePlus: Medical Encyclopedia* [online]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2023 [cit. 2025-04-27]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/ency/article/003881.htm>.
- [66] ASSOUMOU, Prudence Ada, Andy Viola DOHVOMA, Steve Mvogo EBANA, Tatiana Mba AKI, Olele Ossavou ASSOMO, Emmanuel Mve MENGOME a Côme Ebana MVOGO. Ocular Manifestations Encountered in Albinos Living in Libreville: Epidemiological and Clinical Aspects. *Open Journal of Ophthalmology*. 2019, **9**(4), s. 203–213. ISSN 2165-7408.
- [67] GAUTHIER, Mercedes, Antoine Brassard SIMARD, Anna POLOSA, Allison L. DORFMAN, Cynthia X. QIAN, Jean Marc LINA a Pierre LACHAPELLE. Resting state electroretinography: An innovative approach to intrinsic retinal function monitoring.

- Frontiers in Physiology* [online]. 2022, **13**(1), čl. 931147 [cit. 2025-04-29]. ISSN 1664042X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.931147>.
- [68] HU, Zhaohui, Kai WANG, Morgan BERTSCH, Taylor DUNN, Taylor KEHOE, Andrew D. KEMERLEY, Megan HELMS, Sajag BHATTARAI, Wanda PFEIFER, Todd E. SCHEETZ a Arlene V. DRACK. Correlation between electroretinography, foveal anatomy and visual acuity in albinism. *Documenta Ophthalmologica*. 2019, **139**(1), s. 21–32 ISSN 15732622.
- [69] CHUTNÝ, Pavel, Daniel CHALUPA, Petr KALA, Jan KAŇOVSKÝ, Lumír KOC, Tomáš ONDRŮŠ a Tereza NOVÁKOVÁ. Optická koherentní tomografie. *Intervencni a Akutni Kardiologie*. 2015, **14**(4), s. 178-179. ISSN 18035302.
- [70] MONTERO-VILCHEZ, Trinidad, Alexandra REMON-LOVE, Jesús TERCEDOR-SÁNCHEZ a Salvador ARIAS-SANTIAGO. Hair Shaft Examination: a Practical Tool to Diagnose Griscelli Syndrome. *Dermatopathology* [online]. 2021, **8**(1), s. 49–53 [cit. 2025-05-01]. ISSN 2296-3529. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/dermatopathology8010010>.
- [71] ROLDAN-KALIL, Joshua, Lidia ZUEVA, Janaina ALVES, Vassiliy TSYTSAREV, Priscila SANABRIA a Mikhail INYUSHIN. Amount of Melanin Granules in Human Hair Defines the Absorption and Conversion to Heat of Light Energy in the Visible Spectrum. *Photochemistry and Photobiology*. 2023, **99**(4), s. 1092–1096. ISSN 17511097.
- [72] CHEN, Huei Yu a Yi Chun YEH. Detection of tyrosine and monitoring tyrosinase activity using an enzyme cascade-triggered colorimetric reaction. *RSC Advances*. 2020, **10**(50), s. 29745–29750. ISSN 20462069.
- [73] SERGOUNIOTIS, Panagiotis I., Vincent MICHAUD, Eulalie LASSEAU, Christopher CAMPBELL, Claudio PLAISANT, Sophie JAVERZAT, Ewan BIRNEY, Simon C. RAMSDEN, Graeme C. BLACK a Benoit ARVEILER. a multilayered approach to the analysis of genetic data from individuals with suspected albinism. *Journal of Medical Genetics*. 2023, **60**(12), s. 1245-1249. ISSN 14686244.
- [74] CAMPBELL, Patrick, Jamie M. ELLINGFORD, Neil R. A. PARRY, Tracy FLETCHER, Simon C. RAMSDEN, Theodora GALE, Georgina HALL, Katherine SMITH, Dalia KASPERAVICIUTE, Ellen THOMAS, I. Chris LLOYD, Sofia DOUZGOU, Jill CLAYTON-SMITH, Susmito BISWAS, Jane L. ASHWORTH, Graeme C. M. BLACK a Panagiotis I. SERGOUNIOTIS. Clinical and genetic variability in children with partial albinism. *Scientific Reports*. 2019, **9**(1), s. 16576. ISSN 2045-2322.
- [75] GUPTA, Nalini. DNA extraction and polymerase chain reaction. *Journal of Cytology*. 2019, **36**(2), s. 116. ISSN 0970-9371.

- [76] EREN, Kubra, Nursema TAKTAKOGLU a Ibrahim PIRIM. DNA Sequencing Methods: From Past to Present. *The Eurasian Journal of Medicine*. 2023, **54**(1), s. 47–56. ISSN 13088742.
- [77] BLUEPRINT GENETICS. Albinism Panel. *Blueprint Genetics* [online]. Helsinki: Blueprint Genetics, 2023 [cit. 2025-04-29]. Dostupné z: <https://blueprintgenetics.com/tests/panels/dermatology/albinism-panel/>.
- [78] XU, Chenyang, Yanbao XIANG, Huanzheng LI, Yunzhi XU, Yijian MAO, Lili ZHOU, Xueqin XU a Shaohua TANG. Genetic analysis and prenatal diagnosis of 20 Chinese families with oculocutaneous albinism. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021, **35**(2), s. 1-9. ISSN 0887-8013.
- [79] CARLSON, Laura M. a Neeta L. VORA. Prenatal Diagnosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2017, **44**(2), s. 245–256. ISSN 08898545.
- [80] 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), s. 1–6. ISSN 2090-2905.
- [81] WRIGHT, Caradee Y., Mary NORVAL a Richard W. HERTLE. Oculocutaneous Albinism in Sub-Saharan Africa: Adverse Sun-Associated Health Effects and Photoprotection. *Photochemistry and Photobiology*. 2015, **91**(1), s. 27–32. ISSN 0031-8655.
- [82] KUHT, Helen J., Gail D.E. MACONACHIE, JINU HAN, Line KESSEL, Maria M. VAN GENDEREN, Rebecca J. MCLEAN, Michael HISAUND, Zhanhan TU, Richard W. HERTLE, Karen GRONSKOV, Dayong BAI, Aihua WEI, Wei LI, Yonghong JIAO, Vasily SMIRNOV, Jae-Hwan CHOI, Martin D. TOBIN, Viral SHETH, Ravi PUROHIT, Basu DAWAR, Ayesha GIRACH, Sasha STRUL, Laura MAY, Fred K. CHEN, Rachael C. HEATH JEFFERY, Abdullah AAMIR, Ronaldo SANO, Jing JIN, Brian P. BROOKS, Susanne KOHL, Benoit ARVEILER, Lluís MONTOLIU, Elizabeth C. ENGLE, Frank A. PROUDLOCK, Garima NISHAD, Prateek PANI, Girish VARMA, Irene GOTTLÖB a Mervyn G. THOMAS. Genotypic and Phenotypic Spectrum of Foveal Hypoplasia. *Ophthalmology*. 2022, **129**(6), s. 708–718. ISSN 01616420.
- [83] GOPALAKRISHNAN, Sarika, Kalpa NEGILONI, R Vivek SUGANTHAN, Saranya VELU a Rajiv RAMAN. Low-vision intervention for oculocutaneous albinism in a Tertiary Eye Care Hospital in India. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2023, **37**(1), s. 38–42. ISSN 1319-4534.

- [84]ATHER, Sarim, Frank Anthony PROUDLOCK, Thomas WELTON, Paul S. MORGAN, Viral SHETH, Irene GOTTLÖB a Rob A. DINEEN. Aberrant visual pathway development in albinism: From retina to cortex. *Human Brain Mapping*. 2019, **40**(3), s. 777–788. ISSN 1065-9471.
- [85]MAHNOOR Qayyum, Muhammad Ajmal CHAUDHARY, Salah Ud DIN ARBI, Rida KHALID a Abida HANIF. Patterns of refractive errors in albino patients in pediatric age group. *The Professional Medical Journal*. 2023, **30**(4), s. 451–455. ISSN 2071-7733.
- [86]ALMOALLEM, Basamat. Idiopathic Infantile Nystagmus; Genetics foundation and Clinical association. *Journal of Biochemical and Clinical Genetics*. 2023, **6**(2), s. 119–128. ISSN 1658-807X.
- [87]ROWE, Fiona J a Carmel P NOONAN. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017, **2017**(3), s. 1–45. ISSN 14651858.
- [88]HANSEN, Tanja B., Joaquim TORNER-JORDANA a Line KESSEL. Photosensitivity and filter efficacy in albinism. *Journal of Optometry*. 2023, **16**(3), s. 214–220. ISSN 18884296.
- [89]MACHERERA, Cathrine Tariro a Honest TSHUMA. The Psychosocial Impact of Albinism on Learners' Academic Performance. a Case of Reigate District in Bulawayo, Zimbabwe. *International Journal of Research and Innovation in Social Science*. 2025, **9**(3), s. 466–473. ISSN 24546186.
- [90]FRANKLIN, Anita, Patricia LUND, Caroline BRADBURY-JONES a Julie TAYLOR. Children with albinism in African regions: their rights to 'being' and 'doing'. *BMC International Health and Human Rights*. 2018, **18**(1), s. 2. ISSN 1472-698X.
- [91]ADAMS, David R., Supriya MENEZES, Ramon JAUREGUI, Zaheer M. VALIVULLAH, Bradley POWER, Maria ABRAHAM, Brett G. JEFFREY, Angel GARCED, Ramakrishna P. ALUR, Denise CUNNINGHAM, Edythe WIGGS, Melissa A. MERIDETH, Pei-Wen CHIANG, Shanna BERNSTEIN, Shosuke ITO, Kazumasa WAKAMATSU, Rhona M. JACK, Wendy J. INTRONE, William A. GAHL a Brian P. BROOKS. One-year pilot study on the effects of nitisinone on melanin in patients with OCA-1B. *JCI Insight* [online]. 2019, **4**(2), čl. e124387 [cit. 2025-05-01]. ISSN 2379-3708. Dostupné z: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124387>.
- [92]LARIMER-PICCIANI, Alessandra a Leah BYRNE. Gene therapy for oculocutaneous albinism type 1. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2024, **65**(7), s. 368. ISSN 1552-5783.

- [93] KROMBERG, Jennifer G. R., Kaitlyn A. FLYNN a Robyn A. KERR. Determining a Worldwide Prevalence of Oculocutaneous Albinism: a Systematic Review. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2023, **64**(10), s. 14. ISSN 1552-5783.
- [94] AAMIR, Abdullah, Helen J. KUHT, Karen GRØNSKOV, Brian P. BROOKS a Mervyn G. THOMAS. Clinical utility gene card for oculocutaneous (OCA) and ocular albinism (OA)—an update. *European Journal of Human Genetics*. 2021, **29**(10), s. 1577–1583. ISSN 1018-4813.
- [95] KROMBERG, Jennifer G.R. a Robyn KERR. Oculocutaneous albinism in southern Africa: Historical background, genetic, clinical and psychosocial issues. *African Journal of Disability* [online]. 2022, **11**(1), čl. 877 [cit. 2025-05-01]. ISSN 2226-7220. Dostupné z: <https://doi.org/10.4102/ajod.v11i0.877>.
- [96] ASOCIACE ALBÍNA. *Asociace albína – Pacientská organizace pro albinismus* [online]. 2025 [cit. 2025-05-02]. Dostupné z: <https://www.asociacealbina.cz/>.

## ZDROJE ILUSTRACÍ

- [1] BAKI, Gabriella, 2023. *Introduction to Cosmetic Formulation and Technology*. 2. vydání. John Wiley. ISBN 978-1-119-70977-0.
- [2] HANCHARD, Neil A. Autosomal Recessive Disorder. In: NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE. *Genetics Home Reference* [online]. Bethesda (MD): National Human Genome Research Institute, 2025 [cit. 2025-03-07]. Dostupné z: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Autosomal-Recessive-Disorder>.
- [3] SAPP, Julie C. X-Linked. In: NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE. *Genetics Home Reference* [online]. Bethesda (MD): National Human Genome Research Institute, 2025 [cit. 2025-03-07]. Dostupné z: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/X-Linked>.
- [4] MA, Emily Z., Albert E. ZHOU, Karl M. HOEGLER a Amor KHACHEMOUNE. Oculocutaneous albinism: epidemiology, genetics, skin manifestation, and psychosocial issues. *Archives of Dermatological Research*. 2023, **315**(1), s. 107–116. ISSN 1432-069X.
- [5] GRØNSKOV, Karen, Jakob EK a Karen BRONDUM-NIELSEN. Oculocutaneous albinism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007, **2**(1), s. 43. ISSN 1750-1172.
- [6] VELÁZQUEZ-DÍAZ, Pamela, Erika NAKAJIMA, Parand SORKHDINI, Ashley HERNANDEZ-GUTIERREZ, Adam EBERLE, Dongqin YANG a Yang ZHOU. Hermansky-Pudlak Syndrome and Lung Disease: Pathogenesis and Therapeutics. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 2021, **12**(1), čl. 644671 [cit. 2025-03-10]. ISSN 1663-9812. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.644671>.
- [7] AZZAM, Daniel a Yasmyne RONQUILLO. Snellen Chart. *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 [cit. 2025-03-28]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK558961/>.
- [8] LOZANO, Maria L., Jose RIVERA, Isabel SÁNCHEZ-GUIU a Vicente VICENTE. Towards the targeted management of Chediak-Higashi syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014, **9**(1), s. 132. ISSN 17501172.
- [9] CHEN, Huei Yu a Yi Chun YEH. Detection of tyrosine and monitoring tyrosinase activity using an enzyme cascade-triggered colorimetric reaction. *RSC Advances*. 2020, **10**(50), s. 29745–29750. ISSN 20462069.
- [10] NEVEU, Magella M, Srikanta Kumar PADHY, Srishti RAMAMURTHY, Brijesh TAKKAR, Subhadra JALALI, Deepika CP, Tapas Ranjan PADHI a Anthony G ROBSON. Ophthalmological Manifestations of Oculocutaneous and Ocular Albinism: Current Perspectives. *Clinical Ophthalmology*. 2022, **16**(1), s. 1569–1587. ISSN 1177-5483.

## ZDROJE TABULEK A PŘÍLOH

### Tabulky:

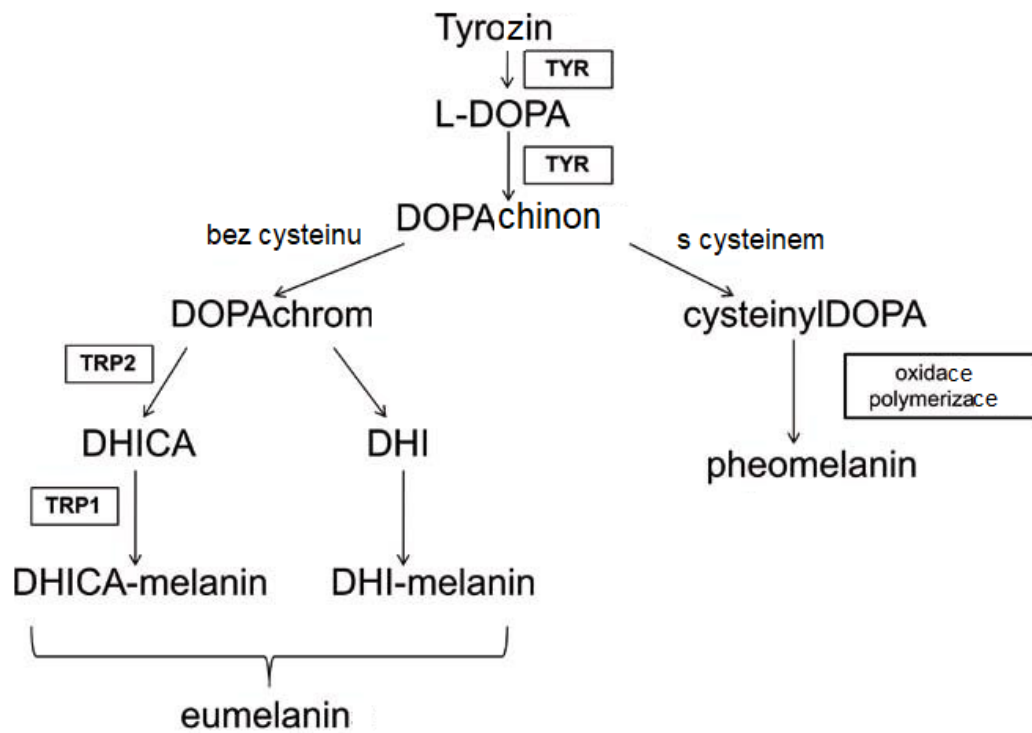
- [1] ULLAH, Muhammad Ikram. Clinical and Mutation Spectrum of Autosomal Recessive Non-Syndromic Oculocutaneous Albinism (nsOCA) in Pakistan: a Review. *Genes*. 2022, **13**(6), s. 1072. ISSN 2073-4425.
- [2] HUIZING, Marjan, May C.V. MALICDAN, Jennifer A. WANG, Hadass PRI-CHEN, Richard A. HESS, Roxanne FISCHER, Kevin J. O'BRIEN, Melissa A. MERIDETH, William A. GAHL a Bernadette R. GOCHUICO. Hermansky–Pudlak syndrome: Mutation update. *Human Mutation*. 2020, **41**(3), s. 543–580. ISSN 10981004.
- [3] MA, Emily Z., Albert E. ZHOU, Karl M. HOEGLER a Amor KHACHEMOUNE. Oculocutaneous albinism: epidemiology, genetics, skin manifestation, and psychosocial issues. *Archives of Dermatological Research*. 2023, **315**(1), s. 107–116. ISSN 1432-069X.

### Přílohy:

- [1] CICHOREK, Mirosława, Malgorzata WACHULSKA a Aneta STASIEWICZ. Heterogeneity of neural crest-derived melanocytes. *Open Life Sciences*. 2013, **8**(4), s. 315–330. ISSN 2391-5412.
- [2] 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), s. 1–6. ISSN 2090-2905.

# PŘÍLOHY

Příloha 1: Schéma melanogeneze; převzato z: Zdroj příloh [1]



**Příloha 2:** 21letá HIV-séropozitivní černošská albínka s exofytickým krustovým SCC horního rtu dvanáct měsíců poté, co si poprvé všimla malé bezbolestné léze. Nebylo zjištěno ani lokální postižení lymfatických uzlin, ani vzdálené metastázy a mikroskopicky byl karcinom středně diferencovaný; převzato z: Zdroj příloh [2]

