

Received: 2013.06.12  
Accepted: 2013.09.25  
Published: 2013.11.26

## Hipomelanocytozy dziedziczne: rola genów *PAX3*, *SOX10*, *MITF*, *SNAI2*, *KIT*, *EDN3* i *EDNRB*

### Hereditary hypomelanocytoses: the role of *PAX3*, *SOX10*, *MITF*, *SNAI2*, *KIT*, *EDN3* and *EDNRB* genes

Michał Otręba, Maciej Miliński, Ewa Buszman, Dorota Wrześniok, Artur Beberok

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków

#### Streszczenie

Jednymi z najcięższych schorzeń dermatologicznych, dotykających pacjentów ze wszystkich regionów świata, są choroby wynikające z hipo- i hiperpigmentacji. Zaburzenia te można podzielić na melanozy, związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem melanocytów oraz melanocytozy, wynikające z nieprawidłowego rozwoju tych komórek. W artykule opisano wybrane dziedziczne hipomelanocytozy, które powstają na skutek zaburzeń różnicowania, migracji i proliferacji melano-blastów, a także zaburzeń przeżywalności i proliferacji melanocytów. Przykładami są zespół Waardenburga, piebaldyzm oraz zespół Tietza spowodowane mutacjami występującymi w różnych lub tych samych genach. Są to mutacje: sensu, prowadzące do przesunięcia ramki odczytu (insercje lub delecje), kończące translację, mutacje miejsc składania RNA, nonsensowne i typu non-stop. Wykazano, że zmiany w tych samych genach mogą powodować występowanie różnych schorzeń hipopigmentacyjnych, ale choroby te charakteryzują się podobnymi fenotypami. Na przykład mutacje genu *MITF* są przyczyną zarówno zespołu Waardenburga typu 2A jak i zespołu Tietza. Stwierdzono również, że mutacje różnych genów mogą odpowiadać za występowanie tych samych zaburzeń hipopigmentacyjnych. Przykładami są mutacje genów *MITF*, *SNAI2* i *SOX10* obserwowane w zespole Waardenburga typu II lub mutacje genów *EDNRB*, *EDN3* i *SOX10* będące przyczyną zespołu Waardenburga typu IV. Z kolei za występowanie piebaldyzmu odpowiedzialne są mutacje genu *KIT* i/lub heterozygotyczna delecja genu *SNAI2*. Dokładne poznanie mechanizmów zmian pigmentacyjnych może się przyczynić do opracowania nowych metod terapeutycznych w ich leczeniu.

#### Słowa kluczowe:

mutacje genowe • hipomelanocytozy • zespół Waardenburga • piebaldyzm • zespół Tietza

#### Summary

Hypo- and hyperpigmentation disorders are the most severe dermatological diseases observed in patients from all over the world. These disorders can be divided into melanoses connected with disorders of melanocyte function and melanocytoses connected with melanocyte development. The article presents some hereditary hypomelanocytoses, which are caused by abnormal melanoblast development, migration and proliferation as well as by abnormal melanocyte viability and proliferation. These disorders are represented by Waardenburg syndrome, piebaldism and Tietz syndrome, and are caused by different mutations of various or the same genes. The types of mutations comprise missense and nonsense mutations, frameshifts (in-frame insertions or deletions), truncating variations, splice alterations and non-stop mutations. It has been demonstrated that mutations of the same gene may cause different hypopigmentation syndromes that may have similar phenotypes. For example, mutations of the *MITF* gene cause Waardenburg syndrome type

	2A as well as Tietz syndrome. It has also been demonstrated that mutations of different genes may cause an identical syndrome. For example, mutations of <i>MITF</i> , <i>SNAI2</i> and <i>SOX10</i> genes are observed in Waardenburg syndrome type II and mutations of <i>EDNRB</i> , <i>EDN3</i> and <i>SOX10</i> genes are responsible for Waardenburg syndrome type IV. In turn, mutation of the <i>KIT</i> gene and/or heterozygous deletion of the <i>SNAI2</i> gene result in piebaldism disease. The knowledge of the exact mechanisms of pigmentary disorders may be useful in the development of new therapeutic approaches to their treatment.
<b>Key words:</b>	<b>gene mutations • hypomelanocytoses • Waardenburg syndrome • piebaldism • Tietz syndrome</b>
<b>Full-text PDF:</b>	<a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1077722">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1077722</a>
<b>Word count:</b>	4001
<b>Tables:</b>	1
<b>Figures:</b>	1
<b>References:</b>	37

**Adres autorki:** prof. dr hab. Ewa Buszman, Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec; e-mail: ebuszman@sum.edu.pl

**Wykaz skrótów:** **Wykaz skrótów:** **cAMP** – cykliczny adenozybonofosforan (cyclic adenosine monophosphate); **CAMKII** – kinaza typu II zależna od wapnia i kalmoduliny ( $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II); **DNA** – kwas deoksyrybonukleinowy (deoxyribonucleic acid); **EDN** – endotelina (endothelin); **EDNRB** – receptor B endoteliny (endothelin receptor B); **EMT** – przemiana nabłonkowo-mezenchymalna (epithelial-mesenchymal transition); **ERK** – kinaza regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym (extracellular signal-regulated kinase); **GSK-3β** – kinaza 3β syntazy glikogenu (glycogen synthase kinase 3β); **KIT** – receptor kinazy tyrozynowej (receptor tyrosine kinase); **KITL** – ligand receptora KIT (KIT-ligand); **LEF1** – limfatyczny wzmacniacz wiążący czynnik 1 (lymphoid enhancer binding factor 1); **MAPK** – kinaza białkowa aktywowana przez mitogen (mitogen activated protein kinase); **MITF** – czynnik transkrypcyjny związany z mikroftalmią (microphthalmia associated transcription factor); **NLS** – sygnały lokalizacji jądrowej (nuclear localization signals); **PAX** – czynnik transkrypcyjny zawierający domenę paired (paired box); **PI3K** – kinaza fosfatidyloinozytolu 3 (phosphatidylinositol 3 kinase); **PK** – kinaza białkowa (protein kinase); **RNA** – kwas rybonukleinowy (ribonucleic acid); **RSK** – kinaza rybosomalna R6 (ribosomal R6 kinase); **SCF** – czynnik wzrostu komórek macierzystych (stem cell factor); **SNAI2** – czynnik transkrypcyjny o charakterze palca cynkowego (Snail homolog 2); **SOX** – czynnik transkrypcyjny z domeną HMG związany z białkami Sry (Sry-related HMG box); **TCF** – czynnik specyficzny dla komórek T (T-cell specific factor); **TRP** – białko pokrewne tyrozinazie (tyrosinase related protein); **TYR** – tyrozinaza (tyrosinase); **WNT** – białko wydzielnicze typu Wingless (Wingless type); **WS** – zespół Waardenburga (Waardenburg syndrome).

## WSTĘP

Melaniny są barwnikami syntetyzowanymi w wieloetapowym procesie melanogenezy zachodzącym w wyspecjalizowanych organellach (melanosomach) w komórkach barwnikowych zwanych melanocytami [5,7,8,22]. Komórki prekursorowe melanocytów (melanoblasty) pochodzą z grzebienia nerwowego i podczas rozwoju embrionalnego migrują ścieżką grzbietowo-boczną pomiędzy somitami a ektodermą do tęczęwki i naczyńówki oka, ucha wewnętrznego (region przedsionkowy i prążek naczyniowy ślimaka), a także naskórka i skóry właściwej, gdzie różnicują się w dojrzałe komórki pigmentowe [1,6,7,8,10,11,12,35]. Ten skomplikowany proces zależy od wielu czynników transkrypcyjnych i ścieżek sygnałowych, do których należą m.in. PAX3, SOX10, MITF, ścieżka sygnałowa WNT, związany z białkiem G receptor endoteliny B (EDNRB – endothelin receptor B), endotelina

3 (EDN3), receptor kinazy tyrozynowej (KIT – receptor tyrosine kinase) oraz jego ligand (KITL) [6,10]. W skórze melanocyty odpowiadają m.in. za jej kolor, a także za ochronę organizmu przed promieniowaniem UV [10,11]. Barwa skóry zależy od rodzaju, ilości i dystrybucji melaniny, a także od wielu czynników biologicznych i fizycznych, do których zaliczyć można: przepływ krwi w naczyniach włosowatych, chromofory skórne (np. utleniona i zredukowana postać hemoglobiny, karoten, likopen), kolagen, zakres promieniowania padającego na skórę, absorpcja, odbicie i załamanie światła oraz przejrzystość warstwy rogowej i naskórka [6,7]. Z kolei melanoblasty transportowane do mieszków włosowych tworzą rezerwuuar samoodnawialnych komórek macierzystych, które mogą się różnicować do melanocytów odpowiedzialnych za kolor włosów [8,10].

Zaburzenia melanotyczne prowadzące do hipo- lub hiperpigmentacji dotyczą liczby melanocytów, przebiegu biosyntezy melaniny, a zwłaszcza aktywności głównego enzymu melanogenezy - tyrozynazy i/lub procesu transportu dojrzałych melanosomów z melanocytów do sąsiednich keratynocytów. Zaburzenia hipopigmentacyjne mogą występować w postaci hipomelanocytozy lub hipomelanozy. Hipomelanocytozy to zaburzenia spowodowane całkowitym lub częściowym brakiem melanocytów. Do dziedzicznych hipomelanocytoz zaliczyć można: zespół Waardenburga, piebaldyzm oraz zespół Tietza [6,7].

## ZESPÓŁ WAARDENBURGA

Zespół Waardenburga (WS – Waardenburg syndrome) po raz pierwszy opisał holenderski okulista Petrus Johannes Waardenburg w 1951 r. [15,33]. Jest to rzadkie schorzenie dziedziczone autosomalnie dominująco lub recesywnie, charakteryzujące się występowaniem zaburzeń barwniko-

wych skóry, włosów i oczu (np. białe plamy na skórze, biała grzywka, siwienie występujące u 30% pacjentów przed 30 rokiem życia, heterochromia tęczówek), zwiększoną odległością między wewnętrznymi kątami oczu (*dystopia canthorum*), nieprawidłowościami kończyn górnych oraz wrodzoną głuchotą lub niedosłuchem [4,6,7,10,24,29,37]. Głuchota związana jest z brakiem melanocytów w prążku naczyniowym ślimaka i może być spowodowana nieprawidłową migracją lub obniżoną przeżywalnością melanoblastów, prowadzącą do zniekształcenia kanałów półkolistych ucha wewnętrznego [6,21,24]. Przyczynami zespołu Waardenburga są zaburzenia migracji, przeżywalności oraz różnicowania komórek grzebienia nerwowego w melanocyty (w skórze i uchu wewnętrznym), komórki glejowe, neurony obwodowe i jelitowe, a także w niektóre tkanki kostne twarzoczaszki [24,29,37]. Zespół pojawia się z częstotliwością 1 na 40000 żywych urodzeń [24]. Na podstawie obecności lub braku dodatkowych objawów, wyróżnia się cztery typy zespołu Waardenburga [6,10,24,29,33,37]:

Tabela 1. Lokalizacja mutacji genów *PAX3*, *MITF*, *SOX10*, *EDNRB* i *EDN3* charakterystycznych dla zespołu Waardenburga (wg [9,19,24,30,37] zmodyfikowano)

Zespół Waardenburga	Gen	Mutacje sensu oraz mutacje prowadzące do przesunięcia ramki odczytu	Mutacje kończące translację oraz mutacje miejsc składania RNA
WS1	<i>PAX3</i>	p.Asn39Tyr, p.Phe45Leu, p.Gly48Arg, p.Pro50Leu, p.Arg56Leu, p.Arg56His, p.Ile59Phe, (x2) p.Val60Met, p.Met62Val, p.Met62_Ile67del, p.Arg68Gly, p.Ser73Leu, p.Val78Met, p.Gly81Arg, p.Gly81Ala, p.Lys85Glu, p.Gly99Asp, (x2) p.Ala196Thr, p.Arg223Gln, p.Leu234Pro, p.Phe238Ser, p.Tyr243Ser, p.Val265Phe, p.Trp266Cys, p.Phe267Ile, p.Asn269Leu, p.Arg270Leu, p.Arg271Gly, (x4) p.Arg271Cys, p.Arg271His, p.[R271H; R273K], p. Gln391His	c.86-2A>G, c.86-2A>T, p.Gln35ProfsX79, p.Pro50GlnfsX65, p.His57ThrfsX53, p.His64LeufsX44, p.Gln75X, p.Leu87ArgfsX23, p.Tyr90LeufsX19, p.Arg97ValfsX13, p.Pro98SerfsX16, c.297_321+3del, p.Glu120AsnfsX3, p.Lys122ArgfsX21, p.Pro149ArgfsX3, c.451+1G>T, c.451+1G>A, c.452-2A>G, p.His186GlnfsX17, p.Arg195X, p.Gln200X, p.Gln200ArgfsX2, p.Ser201X, p.Ser209X, p.Glu210X (x2), p.Arg233X (x5), p.Glu235X, p.Phe238HisfsX10, p.Glu251X, p.Gln254X, c.792+1G>A, p.Trp266X, p.Arg274X (x2), p.Gln282X, p.Gly292ArgfsX118, p.Phe294ValfsX116 (x3), p.Phe294SerfsX87, p.Tyr305X, p.Tyr312X, p.Gln313X, p.Gln319LysfsX62, c.958+28A>T, p.Ser322X, p.Leu396X, p.Thr424fsX10
WS2A	<i>MITF</i>	p.Arg216Lys, p.Ile224Ser, p.Ser250Pro, p.Tyr253Cys, p.Asn278Asp, p.Ser298Pro, p.Ser298Alaw	c.33+1G>A (x2), p.Met138TrfsX17, c.442-2A>C, c.442-1G>A, p.Glu193AspfsX2, c.634+1G>A, p.Glu213AspfsX8, p.Arg214X (x2), c.710+1G>A, c.170+5G>T, p.Arg259X (x2), p.Asn269ThrfsX43, p.Glu275GlyfsX37
WS2E	<i>SOX10</i>	p.Ser135Thr, p.Ala157Val, p.Leu160_Arg161dup, p.Gln174Pro	p.Ser17CysfsX17, p.Gly38GlnfsX21, p.Arg43X, p.Glu57SerfsX52, p.Tyr83X, p.Ala110LeufsX2, c.428+2T>G, p.Pro169fsX117, p.Tyr173X, p.Glu189X, p.Tyr207X, p.Arg215ProfsX64, c.698-2A>C, p.Glu248fsX30, p.Arg261AlafsX25, p.Ile271SerfsX15, p.Val350CysfsX52, p.Ala354ProfsX3, p.Glu359AspfsX42, p.Ser376X, p.Gln399ValfsX2
WS3	<i>PAX3</i>	p.Asn47His, p.Asn47Lys, p.Ser84Phe, p.Tyr90His, p.Gly99Ser, (x3) p.Arg270Cys, (x2) p.Gly170Glu	p.Phe129SerfsX19, p.Arg145GlnfsX2, p.Gln306SerfsX75
WS4A	<i>EDNRB</i>	p.Ala183Gly, p.Gly186Arg, p.Ser196Asn, p.Ser196Thr, p.Ala202Asp, p.Val260Phe, p.Trp276Cys, p.Phe292Leu, p.Thr297Asn, p.Ser342Ile, p.Phe393Leu	p.Arg201X (x2), p.Arg253X, p.Lys270ArgfsX26, p.Trp336X, p.Tyr350IlefsX11, p.Glu359X
WS4B	<i>EDN3</i>	p.Arg96Cys, (x3) p.Thr98Lys, p.His112Arg, p.Tyr127Cys, (x3) p.Cys159Phe, p.Cys173Arg	p.Glu55X, p.Ala88SerfsX121 (x2), p.Cys169X
WS4C	<i>SOX10</i>	p.Gln174Pro	c.698-2A>C, p.Gln234X, p.Gln250X, p.Ser251X, p.Gly266AlafsX20, p.His283LeufsX11, p.His306ThrfsX5, p.Gly308AlafsX3, p.Tyr313X, p.Tyr313X (x2), p.Ser346X, p.Gln364X, p.Gln372X, p.Gln377X

**Zespół Waardenburga typu I (WS1)** jest najpowszechniejszą odmianą tego schorzenia dziedziczoną autosomalnie dominująco. Charakteryzuje się zaburzeniami hipopigmentacyjnymi skóry w postaci nieregularnych obszarów depigmentacyjnych umiejscowionych na kończynach, brzuchu i klatce piersiowej (10-20% przypadków), poliozami (~30% przypadków), białymi brwiami i rzęsami, całkowitą lub częściową heterochromią tęczówek (różny kolor oczu lub różnobarwne tęczówki - ~30% przypadków), hipoplastycznymi niebieskimi tęczówkami (10% przypadków) oraz głuchotą (60% przypadków). Dodatkowo mogą wystąpić wady rozwojowe twarzoczaszki i rąk oraz *dystopia canthorum* [2,6,10,24,29]. Zespół Waardenburga typu I związany jest z mutacją genu *PAX3* (paired box 3) zlokalizowanego na chromosomie 2q35 [2,4,24]. U pacjentów z tym schorzeniem zidentyfikowano prawie 70 różnych mutacji punktowych w obrębie genu *PAX3* obejmujących mutacje sensu (dotyczące najczęściej domeny sparowanej kodowanej przez ekson 2, a także homeodomeny kodowanej przez eksony 5 i 6), mutacje kończące translację, mutacje prowadzące do przesunięcia ramki odczytu (delecje) oraz mutacje miejsc składania RNA (tabela 1) [24].

Białko *PAX3* należy do rodziny czynników transkrypcyjnych zawierających sparowane białka. Kodowane jest przez gen *PAX3* zbudowany z 10 eksonów [24,37]. Gen *PAX3* ulega ekspresji w grzbietowej cewce nerwowej przed migracją komórek z grzebienia nerwowego. Jego obecność wykazano w czasie rozwoju komórek mózgu, komórek grzebienia nerwowego oraz komórek z nich się wywodzących (np. melanocytów oraz zawiązków kończyn) [10,24,28,34,37]. Obecność lub brak kwasu glutaminowego w pozycji 108 w eksonie 3 genu *PAX3* powoduje powstanie izoform białka *PAX3*, zwanych odpowiednio Q+ i Q-, mających różną zdolność oddziaływania z DNA. Częściej występuje izoforma Q+, która zbudowana jest z 479 aminokwasów i zawiera [24,37]:

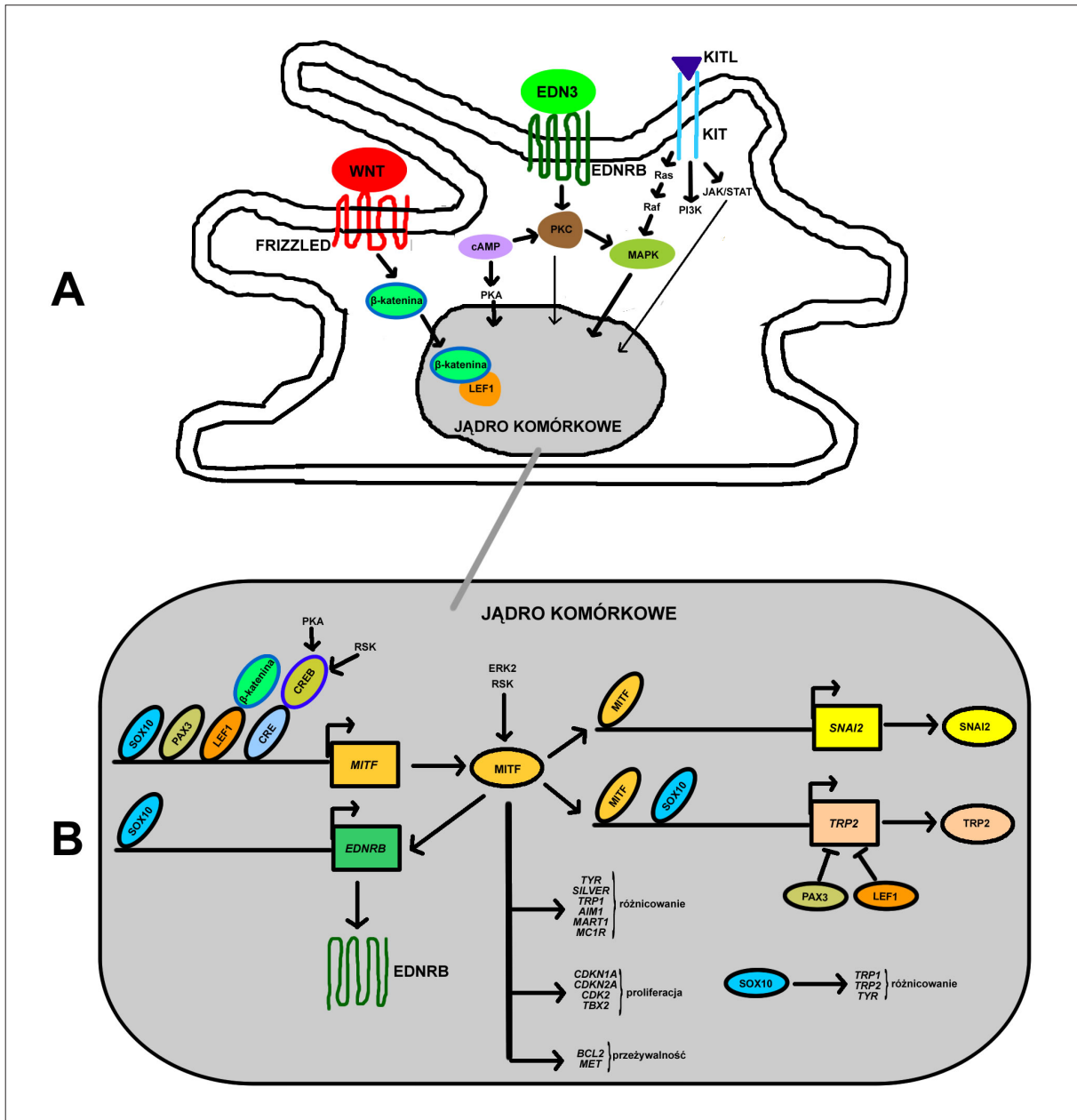
- Domenę sparowaną (PD - paired domain), zbudowaną ze 128 aminokwasów, zawierającą dwie poddomeny typu helisa-pętla-helisa, znajdujące się odpowiednio na N- i C-końcu, które pełnią istotną rolę w wiązaniu DNA oraz oddziaływaniu z białkami. Domena PD może się łączyć z domeną HMG (high mobility group) czynnika transkrypcyjnego *SOX10*. Mutacje punktowe na N-końcu domeny PD są charakterystyczne dla zespołu Waardenburga typu I.
- Konserwatywny oktapeptyd (o - octapeptide), odpowiedzialny za oddziaływanie typu białko-białko.
- Homeodomenę (HD - homeodomain), zbudowaną z 60 aminokwasów, zawierającą trzy poddomeny zidentyfikowane jako helisy I, II oraz III. Helisy I i II znajdują się na powierzchni białka *PAX3*, co umożliwia jego oddziaływanie z innymi białkami, natomiast helisa III odpowiada za wiązanie z fragmentem DNA zawierającym sekwencję TAAT. Oddziaływanie domeny HD, na końcach której znajdują się sygnały lokalizacji jądrowej (NLS - nuclear localization signals), z DNA umożliwia przyłączanie się do promotora genu *MITF*.
- C-kończącą domenę transaktywacyjną (TA - transactivation domain), bogatą w reszty serynowe, prolinowe i

treoninowe, pośredniczącą w integralności oddziaływań domen PD oraz HD białka *PAX3* z DNA.

Czynnik transkrypcyjny *PAX3* reguluje aktywność promotora genu *TRP1* [10], a wraz z czynnikiem transkrypcyjnym *SOX10* może również regulować ekspresję genu *MITF*. Powoduje to indukcję ekspresji genu *c-KIT* i ma decydujące znaczenie dla różnicowania się melanoblastów oraz przeżywalności i proliferacji melanocytów [6,8,10,34,35,37]. Czynniki transkrypcyjne *PAX3* i *LEF1/TCF* (lymphoid enhancer binding factor 1/T-cell specific factor) mogą hamować biosyntezę melaniny przez blokowanie miejsc wiążących *MITF* w promotorze genu *TRP2* (ryc. 1B) [8]. Ponadto *PAX3* może regulować ekspresję swoistych czynników transkrypcyjnych mięśni (*myoD*, *myf-5*), a także głównych czynników rozwoju komórek wywodzących się z grzebienia nerwowego (*c-RET*, *TGF- $\beta$ 2*, *WNT1*) [24]. Ścieżka sygnałowa *WNT/ $\beta$ -katenina* jest niezbędna do stymulowania rozwoju melanocytów (ryc. 1A). Aktywacja receptorów Frizzled przez *WNT* prowadzi do biosyntezy cząsteczek sygnałowych, np.  $\beta$ -kateniny, kinazy białkowej C (PKC - protein kinase C), kinazy białkowej A (PKA - protein kinase A), kinazy typu II zależnej od wapnia i kalmoduliny (CAMKII -  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II) oraz GTP-azy białek Rho.  $\beta$ -Katenina gromadzi się w cytoplazmie, z której jest transportowana do jądra komórkowego, gdzie łączy się z rodziną czynników transkrypcyjnych *LEF1/TCF*, modulujących transkrypcję genów m.in. *MITF*, *MYC* oraz metaloproteinaz i cykliny D1 [3,10,34]. Ścieżka sygnałowa *WNT/ $\beta$ -katenina* stymuluje zatem rozwój melanoblastów przez regulację ekspresji genu *MITF* [10]. W przypadku braku aktywacji ścieżki sygnałowej  $\beta$ -katenina zostaje ufosforylowana z udziałem syntazy glikogenu (GSK-3 $\beta$  - glycogen synthase kinase 3 $\beta$ ), a następnie zdegradowana w wyniku ubiquitylizacji [3]. Badania przeprowadzone przez Zhanga i wsp. [37] wykazały, że mutacja p.H186fsX5 czynnika transkrypcyjnego *PAX3* powoduje utratę domeny HD oraz transaktywacyjnej tego białka, co uniemożliwia oddziaływanie z promotorem *MITF*. Pozostaje jednak domena PD, która pozwala na interakcję z promotorem *SOX10*. Wykazano, że utracie domeny HD towarzyszy zanik sygnału jądrowego NLS, ale niska masa cząsteczkowa czynnika transkrypcyjnego *PAX3* (szacowana na ~21kDa) pozwala na jego transport do jądra komórkowego na zasadzie dyfuzji biernej poprzez jądrowe kompleksy porowe [37].

Przedstawiony wyżej istotny udział czynnika transkrypcyjnego *PAX3* w regulacji ekspresji genów *MITF*, *TRP1* i *TRP2*, wskazuje na ważną rolę mutacji genu *PAX3* w powstawaniu zaburzeń związanych z zespołem Waardenburga typu I.

**Zespół Waardenburga typu II (WS2)** dziedziczony jest autosomalnie dominująco i charakteryzuje się niejednorodną hipopigmentacją skóry (10-20% przypadków), poliozą (ok. 30% przypadków), białymi brwiami i rzęsami, zaburzeniami barwnikowymi oczu (30% przypadków) oraz wrodzoną głuchotą czuciowo-nerwową spowodowaną brakiem melanocytów w uchu wewnętrznym (70-90%



Ryc. 1. Czynniki transkrypcyjne i ścieżki sygnałowe w rozwoju melanocytów; A – ścieżki sygnałowe WNT, EDN3 i KIT, B – regulacja ekspresji genów (wg [8,10,16,21,24] zmodyfikowano)

przypadków) [6,10,24,27,29]. Stopień oraz zasięg hipopigmentacji jest łagodniejszy niż w zespole Waardenburga typu I, a ponadto w przebiegu choroby nie występuje *dystopia canthorum* [2,24,29,33]. Wyróżnia się pięć podtypów WS2, które wynikają z mutacji trzech zidentyfikowanych i dwóch niezidentyfikowanych genów [2,10,24]:

1) **Podtyp 2A** stanowi 10-15% przypadków i związany jest z mutacją genu *MITF* zlokalizowanego na chromosomie 3p14.2–p14.1. *MITF* jest najwcześniej pojawiającym się i najbardziej charakterystycznym dla melanocytów czynnikiem transkrypcyjnym, pełniącym główną rolę w dojrzewaniu melanocytów, a także w biosyntezie melaniny

[6,21,24,33]. W aktywacji ekspresji *MITF* uczestniczą czynniki transkrypcyjne (*SOX10*, *PAX3* i *LEF1*), a także czynnik *CRE* (cAMP response element) (ryc. 1B) [10,24,37]. *MITF* wpływa na przeżywalność melanocytów przez bezpośrednią regulację ekspresji genów *BCL2* i *MET*, a ponadto bierze udział w proliferacji (poprzez regulację ekspresji genów *TBX2*, *CDKN1A*, *CDKN2A* i *CDK2*) oraz różnicowaniu (poprzez regulację ekspresji genów *TYR*, *SILVER*, *TRP1*, *AIM1*, *MART1* i *MC1R*) melanocytów [6,10,11,24]. Dotychczas zidentyfikowano około 15 różnych mutacji punktowych w obrębie genu *MITF* obejmujących mutacje sensu, mutacje kończące translację oraz mutacje miejsc składania RNA (tabela 1). Jedną z ważniejszych mutacji w zespole WS2A

jest podstawienie Ser<sup>298</sup> alaniną lub proliną, mogące zaburzać proces fosforylacji MITF, co prowadzi do obniżenia zdolności wiązania DNA [9,13,21,24,32].

2) **Podtyp 2B** związany jest z mutacją niezidentyfikowanego genu na chromosomie 1p21-p13.3 [24].

3) **Podtyp 2C** związany jest z mutacją niezidentyfikowanego genu na chromosomie 8p23 [24].

4) **Podtyp 2D** związany jest z mutacją genu *SNAI2* (snail homolog 2), zwanego także *SLUG*, zlokalizowanego na chromosomie 8q11. Gen *SNAI2* ulega ekspresji w komórkach wywodzących się z grzebienia nerwowego i koduje czynnik transkrypcyjny o charakterze palca cynkowego (*SLUG*), który jest niezbędny do migracji i przeżywalności melanoblastów oraz prawidłowego rozwoju melanocytów [6,16,24,25]. Czynnik *SLUG*, dzięki zdolności do wiązania sekwencji E-box genu *MITF*, pełni funkcję represora transkrypcji oraz indukuje tzw. przemianę nabłonkowo-mezenchymalną (EMT – epithelial-mesenchymal transition) [24]. W zespole WS2D może dochodzić do homozygotycznych delecji genu *SNAI2*, prowadzących do zaburzeń rozwoju melanocytów w skórze, włosach, oczach i uchu wewnętrznym, przejawiających się utratą słuchu i nierównomierną hipopigmentacją, a więc objawami charakterystycznymi dla zespołu Waardenburga typu II [24].

5) **Podtyp 2E** stanowi 15% przypadków i związany jest z mutacją genu *SOX10* zlokalizowanego na chromosomie 22q13.1 [24,35,37]. U ssaków występuje około 20 czynników transkrypcyjnych *SOX* (Sry-related HMG box), charakteryzujących się obecnością domeny HMG, które można podzielić na 9 grup (A, B1 i B2 oraz C – H) [8,24,34,35]. Białka, które uczestniczą w regulacji melanogenezy należą do grupy E i obejmują czynniki *SOX8*, *SOX9* oraz *SOX10* [8,24,35]. Białka *SOX* uczestniczą w regulacji wielu procesów rozwojowych, wpływają na przeżywalność, proliferację i różnicowanie komórek macierzystych, a także mogą regulować transkrypcję genów docelowych poprzez wspólne oddziaływanie z innymi czynnikami transkrypcyjnymi (ryc. 1B) [24,35]. W budowie białek *SOX* wyróżnić można [8,24,37]:

- domenę dimeryzacyjną (D – dimerization domain) na N-końcu białka *SOX*,
- domenę HMG zawierającą na końcach dwa niezależne sygnały NES (nuclear export signals) odpowiadające za transport białek *SOX* między jądrem komórkowym a cytoplazmą; domena ta jest zbudowana z trzech  $\alpha$ -helis i odpowiada za wiązanie DNA, dzięki obecności sekwencji 5'-(A/T)(A/T)CAA(A/T)G-3',
- domenę konserwatywną dla czynników *SOX* 8/9/10 (E – conserved domain),
- domenę transaktywacyjną (TA – transactivation domain) na C-końcu białka *SOX*.

Dwa białka *SOX* z grupy E (*SOX9* i *SOX10*) mogą oddziaływać z DNA w sposób monomeryczny - przyłączając się do niezależnych miejsc wiążących w DNA lub dimeryczny - przez przyłączenie się dwóch cząsteczek *SOX* do dwóch

sąsiednich miejsc wiążących DNA i wytworzenie dimeru. Utworzone kompleksy mogą regulować transkrypcję genów odpowiedzialnych za przeżywalność i różnicowanie melanocytów [8,35].

Gen *SOX10* ulega ekspresji zaraz po rozpoczęciu migracji komórek grzebienia nerwowego i pozostaje aktywny podczas rozwoju melanocytów, a także komórek obwodowego i jelitowego układu nerwowego [24,34,35,37]. Dotychczas zidentyfikowano około 20 mutacji punktowych w obrębie genu *SOX10*, związanych z występowaniem zespołu WS2E, obejmujących mutacje sensu, kończące translację, prowadzące do przesunięcia ramki odczytu (insercje) oraz mutacje miejsc składania RNA (tabela 1) [24,37]. Jedną z ważniejszych mutacji związanych z występowaniem zespołu WS2E jest podstawienie Ser<sup>135</sup> treoniną w domenie HMG białka *SOX10* obniżające zdolności wiązania DNA [8].

Białko *SOX10* zbudowane jest z 466 aminokwasów i może regulować transkrypcję genów zawierających miejsca wiążące dla tego białka, m.in. *CREB*, *MITF*, *TYR*, *TRP1*, *TRP2* oraz *MPZ* [8,24,34,35]. W promotorze genu *MITF* takie miejsce wiążące jest umiejscowione w bezpośrednim sąsiedztwie miejsca wiążącego *PAX3* (ryc. 1B) [35]. Białka *SOX* mogą również regulować ekspresję genu czynnika transkrypcyjnego *MEF2C*. Badania prowadzone przez Agarwal i wsp. wykazały, że inaktywacja genu *MEF2C* w grzebieniu nerwowym prowadzi do hipopigmentacji na skutek indukcji procesu apoptozy, obniżenia proliferacji i zaburzenia różnicowania melanocytów [1]. Mutacje genu *MEF2C* mogą również powodować zaburzenia w ośrodkowym układzie nerwowym (drgawki, upośledzenie umysłowe, padaczka).

**Zespół Waardenburga typu III (WS3)**, zwany również **zespołem Kleina-Waardenburga**, dziedziczony jest autosomalnie dominująco lub recesywnie i w zależności od miejsca występowania mutacji może być spowodowany zmianą w obrębie genu *PAX3* zlokalizowanego na chromosomie 2q35 bądź delecją tego genu wraz z genami towarzyszącymi [2,4,10,37]. Zespół WS3 charakteryzuje się zaburzeniami pigmentacji (polioza, heterochromia tęczówek, głuchota, leukoderma), a także nieprawidłowościami układu mięśniowo-szkieletowego, wadami serca, zaburzeniami oddechu oraz występowaniem *dystopia canthorum* [6,10,24,29]. W przebiegu choroby może również wystąpić dziedziczony autosomalnie dominująco zespół twarzoczaszka-głuchota-ręka (craniofacial-deafness-hand syndrome) charakteryzujący się głuchotą oraz cięższymi niż w zespole Waardenburga typu I zaburzeniami rozwoju twarzoczaszki i rąk [10,24,29]. Dotąd zidentyfikowano około 10 mutacji punktowych w obrębie genu *PAX3* obejmujących mutacje sensu oraz mutacje kończące translację (tabela 1). Uważa się, że homozygotyczne lub złożone heterozygotyczne mutacje tego genu mogą powodować występowanie ciężkich przypadków zespołu Waardenburga typu III prowadzących do śmierci we wczesnym dzieciństwie lub w czasie życia płodowego [24,37].

**Zespół Waardenburga typu IV (WS4)**, zwany również **zespołem Waardenburga-Shaha** [24,33], dziedziczony

jest autosomalnie recesywnie lub dominująco i charakteryzuje się występowaniem białej grzywki, białych rzęs, nieprawidłowej pigmentacji tęczówek, głuchoty, a także charakterystycznej dla choroby Hirschrunga wrodzonej rozstrzeni okrężnicy, spowodowanej niedoborem neuronów splotu jelitowego, które podobnie jak melanocyty wywodzą się z grzebienia nerwowego [2,6,10,37]. Wyróżnia się trzy podtypy zespołu WS4, które wynikają z homo- i heterozygotycznych mutacji trzech genów [1,2,6,10,24,28,33,37]:

**1) Podtyp 4A** związany jest z mutacją genu receptora typu B dla endoteliny (*EDNRB*) umiejscowionego na chromosomie 13q22. Receptor *EDNRB*, należący do rodziny receptorów błonowych związanych z białkiem G, zbudowany jest z 442 aminokwasów. W jego budowie można wyróżnić peptyd sygnałowy (PS – peptide signal), 7 domen transbłonowych (TM – transmembrane domains), 4 regiony zewnątrzkomórkowe (e – extracellular regions) oraz 4 regiony wewnątrzcytoplazmatyczne (i – intracytoplasmic regions) [24]. Receptor *EDNRB* może oddziaływać w równym stopniu ze wszystkimi endotelinami, ale jego głównym ligandem jest endotelina 3 (*EDN3*) [24]. Gen *EDNRB* ulega ekspresji w rozwijających się melanoblastach i komórkach macierzystych neuronów jelitowych, w wyniku bezpośredniej aktywacji przez czynnik transkrypcyjny *SOX10* (ryc. 1B) [10]. Homozygotyczne mutacje sensu genu *EDNRB* mogą prowadzić do pojawienia się zespołu ABCD (A – albinism, B – black lock, C – cell migration disorder of the neurocytes of the gut, D – deafness), który charakteryzuje się występowaniem albinizmu, czarnego loka, zaburzeniami migracji neuronów jelita oraz głuchotą [10,24]. Dotychczas zidentyfikowano około 18 różnych mutacji punktowych w obrębie genu *EDNRB*, związanych z występowaniem zespołu WS4A, obejmujących mutacje sensu oraz mutacje kończące translację (tabela 1). Mutacje te mogą prowadzić do całkowitej inaktywacji białka, zmniejszenia liczby receptorów lub osłabienia zdolności wiązania liganda [24].

**2) Podtyp 4B** związany jest z mutacją genu endoteliny 3 (*EDN3*) zlokalizowanego na chromosomie 20q13.2–q13.3. Endoteliny są białkami składającymi się z 21 aminokwasów, w budowie których można wyróżnić: peptyd sygnałowy (PS – peptide signal), dojrzałą endotelinę (ET – mature endothelin) oraz peptyd endotelinopodobny (I – ET-like peptide) [24]. Wyróżnia się trzy rodzaje endotelin (*EDN1*, *EDN2*, *EDN3*), które poprzez białko G oddziałują z receptorami *EDNRA* oraz *EDNRB*. [3,24]. Związanie *EDN3* przez *EDNRB* prowadzi do aktywacji cząsteczek sygnałowych np. PKC, CAMKII oraz MAPK (ryc. 1A) [10]. Aktywacja kinazy MAP może regulować lub bezpośrednio indukować ekspresję genu *MITF* [24]. Dotychczas zidentyfikowano 10 mutacji punktowych w obrębie genu *EDN3*, związanych z występowaniem zespołu WS4B, obejmujących mutacje sensu oraz mutacje kończące translację (tabela 1). Mutacje te mogą powodować zaburzenia powstawania endoteliny w wyniku usunięcia lub przyłączenia reszt cysteinowych, np. podstawienie Cys<sup>159</sup> fenyloalaniną powoduje całkowite zahamowanie powstawania endoteliny 3 [24].

**3) Podtyp 4C** związany jest z heterozygotyczną mutacją genu *SOX10* zlokalizowanego na chromosomie 22q13.1 [1,24,35]. Dotychczas zidentyfikowano 15 mutacji punktowych *SOX10*, związanych z występowaniem zespołu WS4C, obejmujących mutacje sensu, mutacje kończące translację oraz mutacje miejsc składania RNA (tabela 1). Mutacje punktowe (p.Gln234X, p.Gln250X, p.Ser251X) mogą prowadzić do wystąpienia śpiączki, zaburzeń układu oddechowego, a nawet śmierci w okresie poporodowym [24]. Uważa się ponadto, że mutacje typu non-stop (p.\*467Lys86, p.\*467Cys86, p.\*467Tyr86) na ostatnim eksonie genu *SOX10* mogą prowadzić do występowania defektów neurologicznych charakterystycznych dla cięższego fenotypu zespołu Waardenburga typu IV – tzw. zespołu PCWH (P – peripheral demyelinating neuropathy, C – central dysmyelinating leukodystrophy, W – Waardenburg syndrome, H – Hirschsprung disease syndrome). Zespół PCWH charakteryzuje się występowaniem obwodowej neuropatii demielinizacyjnej, opóźnienia rozwoju umysłowego, ataksji mózdzku, oczopląsu, hipotonii, atrofii, arefleksji oraz spastyczności [8,10,24,37].

## PIEBALDYZM

Piebaldyzm jest rzadkim schorzeniem dziedzicznym autosomalnie dominująco, charakteryzującym się wrodzonym brakiem melanocytów w obszarach umiejscowionych na skórze głowy, tułowia i kończyn, spowodowanym nieprawidłową proliferacją, migracją i przeżywalnością melanoblastów podczas procesu embriogenezy [6,7,10,20,29,33]. Zaburzenia te wynikają ze zmniejszenia liczby receptorów błonowych kinazy tyrozynowej (*KIT*) na powierzchni melanoblastów [6,29]. Pacjenci z piebaldyzmem wykazują charakterystyczne zaburzenia pigmentacji skóry (białe plamy) i włosów (częściowy brak pigmentu), natomiast nie występują u nich zaburzenia słuchu, pigmentacji siatkówki i tęczówki oraz zaburzenia procesu widzenia [6,16,29,30]. Paradoksalnie, podczas przebiegu choroby mogą się również pojawić plamki hiperpigmentacyjne, w których melanocyty występują w prawidłowej ilości [6,29,33]. Piebaldyzm występuje z częstością 1:100000 urodzeń żywych, zarówno u mężczyzn jak i kobiet. Związany jest z mutacjami genu *KIT* zlokalizowanego na chromosomie 4q11–q12, prowadzącymi do jego inaktywacji, jak również z heterozygotyczną delecją genu *SNAI2*, którego mutacje są przyczyną zespołu WS2D [6,10,15,25,29,33]. W obrębie genu *KIT* zidentyfikowano dotychczas 32 mutacje sensu, 21 mutacji prowadzących do przesunięcia ramki odczytu (w tym 4 insercje i 17 delecji), 7 mutacji miejsc składania RNA oraz 2 mutacje nonsensowne [17,19,26]. Mogą one obniżać aktywność receptora *KIT*, zaburzać rozwój melanoblastów oraz obniżać aktywność melanogenezy [29].

W budowie białka *KIT* wyróżnić można trzy domeny [17,18,19,20,26]:

- Zewnątrzkomórkową domenę N-kończącą, obejmującą peptyd sygnałowy (PS – peptide signal) zbudowany z 23 aminokwasów oraz domenę odpowiedzialną za wiązanie liganda, zbudowaną z 497 aminokwasów, składającą się z pięciu immunoglobulinopodobnych powtórzeń.

Pierwsze trzy powtórzenia wiążą ligand, a dwa kolejne uczestniczą w dimeryzacji receptora.

- Domenę transbłonową zbudowaną z 23 aminokwasów, odpowiadającą za zakotwiczenie receptora w błonie komórkowej oraz przekazywanie sygnałów zewnątrzkomórkowych do cytoplazmy. Mutacja polegająca na podstawieniu Met<sup>541</sup> leucyną może spowodować nieprawidłowe zakotwiczenie receptora KIT w błonie komórkowej i/lub nieprawidłową dimeryzację receptora.
- Cytoplazmatyczną domenę C-końcową odpowiedzialną za dimeryzację i regulację aktywności receptora KIT. Obejmuje ona domenę okołobłonową (JMD – juxtamembrane domain) zbudowaną z 37 aminokwasów oraz domenę kinazy tyrozynowej zbudowaną z 348 aminokwasów. Domena JMD jest miejscem przyłączania białek sygnałowych, a ponadto są umiejscowione w niej reszty Tyr<sup>568</sup> oraz Tyr<sup>570</sup> niezbędne do prawidłowego rozwoju melanocytów. Domena kinazy tyrozynowej składa się z fragmentu wiążącego ATP, insertu zawierającego reszty serynowe i tyrozynowe oraz fragmentu o aktywności fosfotransferazy. Fosforylacja reszt obecnych w insercie reguluje aktywność i okres półtrwania KIT, a także zdolność oddziaływania z innymi białkami.

Ligandem receptora KIT jest KITL (KIT ligand), zwany również czynnikiem wzrostu komórek macierzystych (SCF – stem cell factor) (ryc. 1A) [10,16,18]. Przyłączenie liganda powoduje dimeryzację receptora KIT i aktywację kinazy tyrozynowej w wyniku fosforylacji jej swoistych reszt tyrozynowych. Zaktywowana kinaza tyrozynowa fosforyluje reszty tyrozynowe w domenie JMD (Tyr<sup>568</sup> oraz Tyr<sup>570</sup>) oraz kinazy tyrozynowej (Tyr<sup>703</sup>, Tyr<sup>721</sup> i Tyr<sup>936</sup>), pełniące funkcję miejsc dokujących dla białek sygnałowych niezbędnych do prawidłowego rozwoju melanoblastów. Wszystkie te białka zawierają domenę SH2 (Src homology 2 domain) i można do nich zaliczyć: fosfatyzy tyrozynowe (SHP1 i SHP2), kinazy Src, kinazę fosfatydyloinozytolu 3 (PI3K), fosfolipazę C $\gamma$  (PLCG) oraz czynnik wzrostu związany z receptorem Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2) [10,17,18,23,26]. Przyłączenie kinazy Src do Tyr<sup>568</sup> oraz Tyr<sup>570</sup> w domenie JMD powoduje aktywację ścieżki sygnałowej Ras/Raf/MAPK/ERK oraz białka p38, które z jednej strony uczestniczą w aktywacji czynnika transkrypcyjnego MITF, a z drugiej – w jego degradacji. Degradacja może być spowodowana fosforylacją Ser<sup>73</sup> w wyniku aktywacji kinaz serynowo-treoninowych (ERK1 i ERK2) lub Ser<sup>409</sup> w wyniku aktywacji kinazy RSK (ribosomal R6 kinase) (ryc. 1A i B). W konsekwencji fosforylacja MITF prowadzi do wzrostu aktywności transkrypcyjnej i obniżenia stabilności tego białka. MITF odpowiada m.in. za proces różnicowania, proliferacji i przeżywalności komórek barwnikowych, zatem jego degradacja może prowadzić do wystąpienia objawów charakterystycznych dla piebaldyzmu [18,21,23,36]. Aktywacja MITF może być również regulowana przez podjednostkę p85 kinazy PI3K, która wiąże się do reszt tyrozynowych w domenie kinazy tyrozynowej receptora KIT. Podjednostka p85 może wpływać na aktywację MITF bezpośrednio – wiążąc się z Tyr<sup>721</sup> lub pośrednio – w wyniku oddziaływania z Grb2 związanym z Tyr<sup>703</sup> i Tyr<sup>936</sup>, jednak aktywacja pośrednia nie jest wystarczająca do rozwoju melanocytów.

Receptor KIT może więc pośredniczyć w regulowanej przez MITF transkrypcji genów, a także w regulacji migracji melanoblastów, proliferacji i przeżywalności melanocytów, aktywności procesu melanogenezy oraz transportu melanosomów [10,18,20,23].

Mutacje genu *KIT* dotyczą najczęściej domeny wiążącej ligand, domeny JMD oraz kinazy tyrozynowej [26]. W domenie odpowiedzialnej za wiązanie liganda mutacja sensu polegająca na podstawieniu Gln<sup>347</sup> dowolnym aminokwasem prowadzi do powstania niekompletnego białka KIT w wyniku przedwczesnego zakończenia translacji [30]. Z kolei w domenie JMD mutacja sensu polegająca na podstawieniu reszt Tyr<sup>568</sup> i Tyr<sup>570</sup> fenyloalaniną powoduje obniżenie aktywności receptora KIT oraz zablokowanie możliwości oddziaływania receptora z białkami sygnałowymi zawierającymi domenę SH2. W konsekwencji może to prowadzić do całkowitej utraty komórek barwnikowych w wyniku inaktywacji ścieżki sygnałowej Ras/Raf/MAPK/ERK i czynnika transkrypcyjnego MITF [10,14]. W cytoplazmatycznej domenie kinazy tyrozynowej mutacja sensu polegająca na podstawieniu Cys<sup>788</sup> przez argininę powoduje występowanie objawów piebaldyzmu o średnim natężeniu, natomiast podstawienie Trp<sup>835</sup> przez argininę lub Pro<sup>869</sup> przez serynę odpowiada za występowanie ciężkich objawów choroby [19,30]. Biorąc pod uwagę odmienne cechy fenotypowe można wyróżnić cztery klasy mutacji [29]:

- Klasa I związana jest z relatywnie ciężkimi fenotypami piebaldyzmu. Obejmuje mutacje sensu powodujące zmiany w cytoplazmatycznej C-końcowej domenie białka KIT uniemożliwiającej dimeryzację receptora. Prowadzi to w konsekwencji do 75% obniżenia aktywności receptorów KIT.
- Klasa II związana jest z szeroką gamą fenotypów piebaldyzmu, od ciężkich do łagodnych. Obejmuje mutacje nonsensowne, mutacje prowadzące do przesunięcia ramki odczytu, a także mutacje miejsc składania RNA powodujące zaburzenia w wewnątrzkomórkowej domenie kinazy tyrozynowej receptora KIT i powstanie niestabilnego białka. Powoduje to obniżenie aktywności receptorów KIT o 50-75%.
- Klasa III związana jest z relatywnie łagodnymi fenotypami piebaldyzmu charakteryzującymi się obecnością małych obszarów depigmentacyjnych oraz brakiem poliozy, chociaż u pacjentów często dochodzi do przedwczesnego siwienia włosów. Klasa ta obejmuje mutacje prowadzące do przesunięcia ramki odczytu oraz inne powodujące utratę funkcji receptora KIT, które skutkują zaburzeniami w zewnątrzkomórkowej N-końcowej domenie białka KIT. W konsekwencji następuje zahamowanie biosyntezy tego białka i około 50% obniżenie liczby receptorów KIT.
- Klasa IV związana jest z łagodnymi fenotypami piebaldyzmu. Obejmuje pojedynczą mutację sensu w zewnątrzkomórkowej domenie białka KIT odpowiedzialnej za wiązanie liganda.

## ZESPÓŁ TIETZA

Zespół Tietza jest rzadkim schorzeniem dziedzicznym autosomalnie dominująco, związanym z mutacją genu



*MITF* zlokalizowanego na chromosomie 3p14.2–p14.1. Charakteryzuje się zaburzeniami pigmentacji obejmującymi ogólną depigmentację, niebieskie oczy, hipopigmentację dna oka i wrodzoną, całkowitą głuchotę [6,27,31]. Pacjenci z tym zespołem rodzą się „śnieżno biali” stopniowo uzyskując częściową pigmentację w postaci jasnej skóry oraz blond włosów, rzęs i brwi [27,31]. Mogą się pojawić także czerwone piegi oraz lekka opalenizna podczas bardzo ostrożnej ekspozycji na promieniowanie słoneczne [27].

Dotychczas opisano dwie mutacje punktowe w obrębie genu *MITF*, będące przyczyną zespołu Tietza. Obejmują one mutację sensu (podstawienie  $\text{Asn}^{210}$  lizyną) oraz mutację prowadzącą do przesunięcia ramki odczytu (delecja  $\text{Arg}^{217}$ ), które powodują zaburzenia w obrębie C-końcowej domeny zasadowej *MITF*, odpowiedzialnej za wiązanie z DNA [11,21,24,31].

Przyczyną zarówno zespołu Tietza jak i zespołu Waardenburga typu II (WS2A) są mutacje w obrębie genu *MITF*, jednak cechy fenotypowe są różne. W zespole Tietza głuchota jest zawsze obustronna, głęboka i wrodzona, depigmentacja jest ogólna, obejmująca skórę, włosy i oczy, ale nie występuje heterochromia tęczówek. Z kolei w zespole WS2A występuje głuchota czuciowo-nerwowa o różnym stopniu nasilenia, zaburzenia barwnikowe oczu oraz niejednorodna hipopigmentacja skóry i włosów [6,27]. Ponadto, zarówno w zespole Tietza jak i Waardenburga typu II nie występuje *dystopia canthorum* [6,27,31]. Ze względu na to, że oba zespoły dziedziczone są autosomalnie dominująco, to objawy widoczne są u osobników heterozygotycznych

posiadających prawidłową i zmutowaną kopię genu *MITF*. Białko *MITF* aktywne jest jedynie w postaci homodimeru, a dimeryzacja prawidłowego i zmutowanego białka prowadzi do powstania heterodimeru *MITF*, który nie może być transportowany z cytoplazmy do jądra komórkowego. W zespole Tietza powstałe heterodimery wpływają na obniżenie prawidłowych funkcji białka *MITF* prawie o 75%, co powoduje zaburzenia rozwoju melanocytów i może być przyczyną całkowitej głuchoty. Z kolei w zespole WS2A zmutowane białko *MITF* nie wywołuje takiego dominująco negatywnego efektu i funkcjonuje nadal, mimo że jego ilość jest niewystarczająca do pełnego rozwoju melanocytów [11,31].

## PODSUMOWANIE

Pochodzące z grzebienia nerwowego melanoblasty, będące prekursorami komórek barwnikowych migrują do tkanek docelowych, gdzie różnicują się w melanocyty. Proces ten zależny jest od obecności wielu czynników transkrypcyjnych i białek sygnałowych, do których należą m.in. PAX3, SOX10, *MITF*, EDNRB, EDN3 oraz KIT. Mutacje w obrębie genów kodujących te czynniki mogą prowadzić do wystąpienia zaburzeń, m.in. różnicowania komórek z grzebienia nerwowego, migracji i proliferacji melanoblastów w czasie rozwoju zarodkowego oraz przeżywalności i proliferacji melanocytów, które powodują rozwój chorób hipopigmentacyjnych, w tym hipomelanocytoz. Znajomość mechanizmów powstawania opisanych schorzeń może być niezwykle przydatna w opracowaniu skuteczniejszych metod leczenia dziedzicznych zespołów hipopigmentacyjnych.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Agarwal P., Verzi M.P., Nguyen T., Hu J., Ehlers M.L., McCulley D.J., Xu S.M., Dodou E., Anderson J.P., Wei M.L., Black B.L.: The MADS box transcription factor MEF2C regulates melanocyte development and is a direct transcriptional target and partner of SOX10. *Development*, 2011; 138: 2555-2565
- [2] Bayazit Y.A., Yilmaz M.: An overview of hereditary hearing loss. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, 2006; 68: 57-63
- [3] Carlson J.A., Linette G.P., Aplin A., Ng B., Slominski A.: Melanocyte receptors: clinical implications and therapeutic relevance. *Dermatol. Clin.*, 2007; 25: 541-557
- [4] Chen C.P.: Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.*, 2008; 47: 1-9
- [5] Costin G.E., Hearing V.J.: Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J.*, 2007; 21: 976-994
- [6] Dessinioti C., Stratigos A.J., Rigopoulos D., Katsambas A.D.: A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *Exp. Dermatol.*, 2009; 18: 741-749
- [7] Fistarol S.K., Itin P.H.: Disorders of pigmentation. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2010; 8: 187-201
- [8] Harris M.L., Baxter L.L., Loftus S.K., Pavan W.J.: Sox proteins in melanocyte development and melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 2010; 23: 496-513
- [9] Hemesath T.J., Steingrímsson E., McGill G., Hansen M.J., Vauught J., Hodgkinson C.A., Arnheiter H., Copeland N.G., Jenkins N.A., Fisher D.E.: Microphthalmia, a critical factor in melanocyte development, defines a discrete transcription factor family. *Genes Dev.*, 1994; 8: 2770-2780
- [10] Hou L., Pavan W.J.: Transcriptional and signaling regulation in neural crest stem cell-derived melanocyte development: do all roads lead to *Mitf*? *Cell Res.*, 2008; 18: 1163-1176
- [11] Izumi K., Kohta T., Kimura Y., Ishida S., Takahashi T., Ishiko A., Kosaki K.: Tietz syndrome: unique phenotype specific to mutations of *MITF* nuclear localization signal. *Clin. Genet.*, 2008; 74: 93-95
- [12] Jacob A.N., Kandpal G., Gill N., Kandpal R.P.: Toward expression mapping of albinism-deafness syndrome (ADFN) locus on chromosome Xq26. *Somat. Cell. Mol. Genet.*, 1998; 24: 135-140
- [13] Khaled M., Larribere L., Bille K., Aberdam E., Ortonne J.P., Ballotti R., Bertolotto C.: Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  is activated by cAMP and plays an active role in the regulation of melanogenesis. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 33690-33697
- [14] Kimura Y., Jones N., Klüppel M., Hirashima M., Tachibana K., Cohn J.B., Wrana J.L., Pawson T., Bernstein A.: Targeted mutations of the juxtamembrane tyrosines in the Kit receptor tyrosine kinase selectively affect multiple cell lineages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 6015-6020
- [15] Lim K.H., Pardanani A., Tefferi A.: KIT and mastocytosis. *Acta Haematol.*, 2008; 119: 194-198

- [16] Lin J.Y., Fisher D.E.: Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*, 2007; 445: 843-850
- [17] Malaise M., Steinbach D., Corbacioglu S.: Clinical implications of c-Kit mutations in acute myelogenous leukemia. *Am. Curr. Hematol. Malig. Rep.*, 2009; 4: 77-82
- [18] Mithraprabhu S., Loveland K.L.: Control of KIT signalling in male germ cells: what can we learn from other systems? *Reproduction*, 2009; 138: 743-757
- [19] Murakami T., Fukai K., Oiso N., Hosomi N., Kato A., Garganta C., Barnicoat A., Poppelaars F., Aquaron R., Paller A.S., Ishii M.: New KIT mutations in patients with piebaldism. *J. Dermatol. Sci.*, 2004; 35: 29-33
- [20] Oiso N., Fukai K., Kawada A., Suzuki T.: Piebaldism. *J. Dermatol.*, 2013; 40: 330-335
- [21] Otręba M., Rok J., Buszman E., Wrześniok D.: Regulation of melanogenesis: the role of cAMP and MITF. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 33-40
- [22] Park H.Y., Kosmadaki M., Yaar M., Gilchrist A.: Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2009; 66: 1493-1506
- [23] Phung B., Sun J., Schepsky A., Steingrimsson E., Rönstrand L.: C-KIT signaling depends on microphthalmia-associated transcription factor for effects on cell proliferation. *PLoS One*, 2011; 6: e24064
- [24] Pingault V., Ente D., Dastot-Le Moal F., Goossens M., Marlin S., Bondurand N.: Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Hum. Mutat.*, 2010; 31: 391-406
- [25] Sánchez-Martín M., Pérez-Losada J., Rodríguez-García A., González-Sánchez B., Korf B.R., Kuster W., Moss C., Spritz R.A., Sánchez-García I.: Deletion of the SLUG (SNAI2) gene results in human piebaldism. *Am. J. Med. Genet.*, 2003; 122A: 125-132
- [26] Sattler M., Salgia R.: Targeting c-Kit mutations: basic science to novel therapies. *Leuk. Res.*, 2004; 28: S11-S20
- [27] Smith S.D., Kelley P.M., Kenyon J.B., Hoover D.: Tietz syndrome (hypopigmentation/deafness) caused by mutation of MITF. *J. Med. Genet.*, 2000; 37: 446-448
- [28] Sommer L.: Generation of melanocytes from neural crest cells. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 2011; 24: 411-421
- [29] Spritz R.A.: Piebaldism, Waardenburg syndrome, and related disorders of melanocyte development. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 1997; 16: 15-23
- [30] Syrris P., Heathcote K., Carrozzo R., Devriendt K., Elçioğlu N., Garrett C., McEntagart M., Carter N.D.: Human piebaldism: six novel mutations of the protooncogene KIT. *Hum. Mutat.*, 2002; 20: 234-237
- [31] Tachibana M.: MITF: A stream flowing for pigment cells. *Pigment Cell Res.*, 2000; 13: 230-240
- [32] Takeda K., Takemoto C., Kobayashi I., Watanabe A., Nobukuni Y., Fisher D.E., Tachibana M.: Ser298 of MITF, a mutation site in Waardenburg syndrome type 2, is a phosphorylation site with functional significance. *Hum. Mol. Genet.*, 2000; 9: 125-132
- [33] Thomas I., Kihiczak G.G., Fox M.D., Janniger C.K., Schwartz R.A.: Piebaldism: an update. *Int. J. Dermatol.*, 2004; 43: 716-719
- [34] Wan P., Hu Y., He L.: Regulation of melanocyte pivotal transcription factor MITF by some other transcription factors. *Mol. Cell Biochem.*, 2011; 354: 241-246
- [35] Wegner M.: Secrets to a healthy Sox life: lessons for melanocytes. *Pigment Cell Res.*, 2005; 18: 74-85
- [36] Yajima I., Kumasaka M.Y., Thang N.D., Goto Y., Takeda K., Iida M., Ohgami N., Tamura H., Yamanoshita O., Kawamoto Y., Furukawa K., Kato M.: Molecular network associated with MITF in skin melanoma development and progression. *J. Skin Cancer*, 2011; 2011: 730170
- [37] Zhang H., Chen H., Luo H., An J., Sun L., Mei L., He C., Jiang L., Jiang W., Xia K., Li J.D., Feng Y.: Functional analysis of Waardenburg syndrome-associated PAX3 and SOX10 mutations: report of a dominant-negative SOX10 mutation in Waardenburg syndrome type II. *Hum. Genet.*, 2012; 131: 491-503

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.