

Received: 2013.07.26  
Accepted: 2013.06.24  
Published: 2014.09.03

## Hipomelanozy przekazywane z pokolenia na pokolenie

### Hypomelanoses transmitted from generation to generation

Michał Otręba, Ewa Buszman, Maciej Miliński, Dorota Wrześniak

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

#### Streszczenie

Jednymi z pierwszych schorzeń zdiagnozowanych u człowieka, ze względu na łatwe rozpoznanie, były dziedziczne zaburzenia pigmentacyjne. W artykule opisano wybrane zaburzenia hipopigmentacyjne, które można podzielić na hipomelanocytozy i hipomelanozy. Dziedziczne hipomelanozy powstają na skutek zaburzeń procesu biosyntezy melaniny, a także transportu dojrzałych melanosomów do wypustek dendrytycznych melanocytów i komórek sąsiednich. Przykładami są albinizm skórno-oczny, zespoły: Hermansky'ego-Pudlaka, Chediaka-Higashiego, Griscelliego, Menkesa oraz fenylketonuria. Schorzenia te są wywołane mutacjami następujących genów: *TYR*, *P*, *TRP1*, *MATP*, *HPS*, *CHS*, *MYO5A*, *RAB27A*, *MLPH*, *ATP7A*, *PAH*. Albinizm skórno-oczny jest spowodowany niedoborem melaniny w skórze, włosach i oczach i wynika z mutacji genów *TYR*, *P*, *TRP1* i *MATP* uczestniczących w regulacji procesu melanogenezy. Mutacje genów *HPS*, *CHS*, *MYO5A*, *RAB27A*, *MLPH*, które uczestniczą w regulacji biogenezy, dojrzewania i transportu melanosomów są odpowiedzialne za występowanie takich zaburzeń jak zespoły Hermansky'ego-Pudlaka, Chediaka-Higashiego oraz Griscelliego. Mutacje genów *ATP7A* i *PAH*, uczestniczących w regulacji wewnątrzkomórkowego stężenia jonów miedzi i aktywności hydroksylazy fenylalaninowej, prowadzą do powstania zespołu Menkesa i fenylketonurii.

**Słowa kluczowe:** melanocyt • mutacje genowe • hipomelanozy

#### Summary

Inherited diseases of pigmentation were among the first traits studied in humans because of their easy recognition. This article presents selected hypopigmentary disorders, which can be divided into hypomelanocytoses and hypomelanoses. Hereditary hypomelanoses are caused by abnormal melanin biosynthesis as well as by abnormal transfer of mature melanosomes to melanocyte dendrites and to neighboring cells. These disorders are represented by oculocutaneous albinism, Hermansky-Pudlak syndrome, Chediak-Higashi syndrome, Griscelli syndrome, Menkes syndrome and phenylketonuria, and are caused by different mutations of the following genes: *TYR*, *P*, *TRP1*, *MATP*, *HPS*, *CHS*, *MYO5A*, *RAB27A*, *MLPH*, *ATP7A* and *PAH*. Oculocutaneous albinism is caused by a deficiency of melanin pigment in the skin, hair, and eye and results from mutations in the *TYR*, *P*, *TRP1* and *MATP* genes involved in the biosynthesis of melanin pigment. Mutations in the *HPS*, *CHS*, *MYO5A*, *RAB27A* and *MLPH* genes, which regulate the biogenesis, maturation and transfer of me-

<b>Key words:</b>	lanosomes to neighboring cells, are responsible for such disorders as Hermansky-Pudlak, Chediak-Higashi and Griscelli syndromes. In turn, mutations of the <i>ATP7A</i> and <i>PAH</i> genes, regulating intracellular copper concentration and activity of phenylalanine hydroxylase, lead to Menkes syndrome and phenylketonuria.
<b>Key words:</b>	<b>melanocyte • gene mutations • hypomelanoses</b>
<b>Full-text PDF:</b>	<a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1119791">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1119791</a>
<b>Word count:</b>	4097
<b>Tables:</b>	–
<b>Figures:</b>	1
<b>References:</b>	43

**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:** **AP** – białkowy kompleks adapterowy (adaptor protein complex); **ATP** – adenozyntrifosforan (adenosine triphosphate); **BLOC** – kompleks uczestniczący w regulacji biogenezy organelli pokrewnych lizosomom (biogenesis of lysosome-related organelle complex); **CHS** - zespół Chediaka-Higashiego (Chediak-Higashi syndrome); **DHICA** - kwas 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksyłowy (5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid); **GS** – zespół Griscellego (Griscelli syndrome); **HPS** – zespół Hermansky’ego-Pudlaka (Hermansky-Pudlak syndrome); **HS** – zespół hemofagocytarny (hemophagocytic syndrome); **L-DOPA** – 3,4-dihydroksy-L-fenylalanina (3,4-dihydroxy-L-phenylalanine); **LAMP** – białka związane z błoną lizosomu (lysosomal-associated membrane proteins); **LRO** – organella pokrewne lizosomom (lysosome-related organelles); **MATP** – białko transportowe związane z błoną (membrane associated transported protein); **MBD** – domeny wiążące jony metali (metal-binding domains); **MLPH** – melanofilina (melanophilin); **OA** – albinizm oczny (ocular albinism); **OCA** – albinizm skórno-oczny (oculocutaneous albinism); **PAH** – hydroksylaza fenylalaninowa (phenylalanine hydroxylase); **RPE** – nabłonek barwnikowy siatkówki (retinal pigment epithelium); **TRP** – białko pokrewne tyrozinazie (tyrosinase related protein); **TYR** – tyrozinaza (tyrosinase).

## WSTĘP

W komórkach barwnikowych (melanocytach) odbywa się biosynteza melaniny zwana melanogenezą. Ten wieloetapowy proces zachodzi wewnątrz wyspecjalizowanych organelli (melanosomów) i prowadzi do powstania pigmentu, który w skórze jest transportowany w melanosomach z melanocytu do sąsiednich keratynocytów [4,27,28,33]. Transport może się odbywać na zasadzie egzocytozy, cytofagocytozy, fuzji błon komórkowych melanocytu i keratynocytu, a także za pomocą błonowych pęcherzyków [33]. Przetrasportowane melanosomy determinują kolor skóry i stanowią ochronę organizmu przed promieniowaniem UV. Ponadto, dzięki zdolności gromadzenia się nad jądrem komórkowym keratynocytu, mogą tworzyć tzw. czapeczki pełniące funkcję tarczy ochronnej dla DNA [15,33]. Za kolor skóry odpowiada wiele czynników, w tym barwniki (melaniny, karoten, likopen, utleniona i zredukowana postać hemoglobiny), kolagen, przepływ krwi w naczyniach włosowatych, a ponadto przejrzystość warstwy rogowej i naskórka, absorpcja, odbicie i załamanie światła oraz zakres promieniowania padającego na skórę [7,9]. Nadmiar lub niedobór wymienionych czynników może prowadzić do nieprawidłowego koloru skóry. Za

przyczynę zaburzeń hipopigmentacyjnych uważa się głównie zakłócenie biosyntezy melaniny, zwłaszcza obniżenie aktywności głównego w tym procesie enzymu – tyrozinazy, zakłócenie procesu transportu dojrzałych melanosomów z melanocytów do keratynocytów, a także zakłócenia różnicowania, proliferacji i przeżywalności melanocytów. Zaburzenia hipopigmentacyjne mogą występować w postaci hipomelanocytów lub hipomelanoz [7,9].

Hipomelanozy to zaburzenia spowodowane niedoborem melaniny, wynikającym z inhibicji procesu melanogenezy i/lub transportu melaniny [7]. Do dziedzicznych hipomelanoz zaliczyć można albinizm skórno-oczny, zespoły: Hermansky’ego-Pudlaka, Chediaka-Higashiego, Griscellego, Menkesa oraz fenylketonurię [7,9].

## ALBINIZM SKÓRNO-OCZNY

Albinizm skórno-oczny (OCA – oculocutaneous albinism) jest schorzeniem dziedzicznym autosomalnie dominująco spowodowanym całkowitą lub częściową utratą pigmentu w skórze, włosach i oczach. Albinizm oczny (OA – ocular albinism) jest związany natomiast jedynie z hipopigmentacją

nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE – retinal pigment epithelium). Zarówno OCA, jak i OA charakteryzują się występowaniem światłowstrętu, oczopląsu oraz zmniejszonej ostrości wzroku, hipopigmentacji tęczówki prowadzącej do jej przejrzystości, obniżonej pigmentacji RPE, a także nieprawidłowego widzenia kolorów spowodowanego hipoplazją dołka siatkówki i/lub uszkodzeniem włókien nerwu wzrokowego [7,10,21,29,38].

Częstość występowania albinizmu skórno-ocznego wynosi 1 na 20000 żywych urodzeń [7,10,21]. Wyróżnia się cztery rodzaje OCA (OCA1–OCA4), które wynikają z mutacji czterech zidentyfikowanych genów (*TYR*, *P*, *TRP1* i *MATP*) [7,10].

**Albinizm skórno-oczny typu I (OCA1)** to jeden z najczęściej występujących typów albinizmu i jest związany z mutacjami genu *TYR* umiejscowionego na chromosomie 11q14-q21, powodującymi obniżenie lub brak aktywności enzymu [7,8,10,21,22,38]. Tyrozynaza, białko zbudowane z 529 aminokwasów, jest głównym enzymem w procesie biosyntezy melaniny i katalizuje dwa pierwsze etapy melanogenezy obejmujące przemianę tyrozyny do dihydroksyfenyloalaniny (DOPA) oraz jej przekształcenie do DOPA chinonu [10,11,22,27,29]. Poznano 186 różnych mutacji genu *TYR* powodujących występowanie OCA1, obejmujących 148 mutacji typu zmiany sensu i nonsensownych, 31 mutacji prowadzących do przesunięcia ramki odczytu (w tym 8 insercji i 23 delecje) oraz 7 mutacji miejsc składania RNA [10,22,31]. Mutacje typu zmiany sensu genu *TYR* są najczęściej umiejscowione w centrum aktywnym enzymu w domenie N-końcowej, a także w domenie transbłonowej. His<sup>211</sup> oraz Phe<sup>214</sup> w centrum aktywnym pełnią istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu enzymu, umożliwiając odpowiednio przyłączenie jonów miedzi oraz oddziaływanie jonów miedzi z aminokwasami (np. L-tyrozyna, L-DOPA). Mutacje typu zmiany sensu mogą zatem powodować nieprawidłowe oddziaływanie jon metalu-białko w centrum aktywnym enzymu prowadząc do całkowitego lub częściowego obniżenia aktywności enzymu. Przykładem może być delecja Phe<sup>214</sup> powodująca zmianę w miejscu wiążącym miedź uniemożliwiająca oddziaływanie substratów melanogenezy, tj. L-tyrozyny i/lub L-DOPA z tyrozynazą. Mutacje powodujące przesunięcia ramki odczytu oraz mutacje nonsensowne prowadzą do utraty ważnych domen tyrozynazy i/lub przedwczesnego zakończenia translacji białka [12,22,31].

Wyróżnia się cztery podtypy OCA1 (OCA1A, OCA1B, OCA1TS oraz OCA1MP) [10,21,38]:

1) **Podtyp 1A** jest typową tyrozynazoujemną postacią OCA i zarazem najcięższą postacią albinizmu. Wynika z mutacji genu *TYR*, powodującej całkowite zahamowanie aktywności tyrozynazy, co powoduje całkowite zahamowanie procesu melanogenezy w obrębie skóry, włosów i oczu przez całe życie [7,10,18,21,35,37,38]. Podtyp ten charakteryzuje się obecnością białych włosów, brwi i rzęs, a także białej skóry, przezroczystej tęczówki o zabarwieniu od niebieskiego do różowego, ostrego światłowstrętu, oczopląsu i znamion bezbarwnikowych [7,10,21]. Ponadto u osób z OCA1A stwierdzono zwiększone ryzyko występowania nowotworów skóry,

znacznej fotowrażliwość, a także brak opalenizny, związane z brakiem pigmentu w skórze. Brak melaniny w oku i w konsekwencji zaburzenia struktury nerwu wzrokowego mogą się przyczynić do występowania światłowstrętu, oczopląsu i zmniejszenia ostrości widzenia [10,39].

2) **Podtyp 1B**, zwany również wariantem żółtym OCA, charakteryzuje się żółtym kolorem włosów wywołanym obecnością feomelaniny. Wynika z mutacji punktowych genu *TYR* oraz mutacji miejsc składania RNA powodujących zmiany konformacji tyrozynazy, co znacznie obniża aktywność enzymu [7,21,35]. Mała aktywność tyrozynazy (około 7%) powoduje syntezę niewielkich ilości DOPA chinonu, który w obecności związków tiolowych, ukierunkowuje proces melanogenezy na biosyntezę feomelanin o zabarwieniu żółtym lub czerwonym [21,31,37]. Ludzie mogą się urodzić z całkowitym brakiem pigmentu, co uniemożliwia odróżnienie fenotypu OCA1B od OCA1A, aczkolwiek z czasem (w ciągu 1-3 lat) skóra, włosy i oczy powoli gromadzą pigment, a to przejawia się częściowo zabarwioną skórą oraz zmianą zabarwienia tęczówki z niebieskiego na zielone lub brązowe [7,10,21,39].

3) **Podtyp 1TS** (temperature-sensitive) wynika z różnej aktywności tyrozynazy w zależności od temperatury. Podtyp ten w temperaturze 37°C ma około 25% prawidłowej aktywności enzymu, natomiast aktywność enzymu wzrasta w niższej temperaturze. OCA1TS charakteryzuje się występowaniem po urodzeniu białej skóry i włosów oraz niebieskich oczu. W czasie dojrzewania w chłodniejszych obszarach ciała (kończyny, klatka piersiowa) pojawiają się stopniowo ciemniejsze włosy, natomiast włosy pokrywające cieplejsze obszary (skóra głowy, okolice intymne, pachy) pozostają nadal białe. Przyczyną tego rodzaju OCA może być mutacja typu zmiany sensu w genie tyrozynazy, powodująca uwrażliwienie enzymu na temperaturę [7,21,31]. Badania przeprowadzone przez Halabana i wsp. [12] wykazały, że mutacja punktowa polegająca na podstawieniu w genie *TYR* Arg<sup>402</sup> glutaminą jest odpowiedzialna za powstanie fenotypu, w którym enzym działa w temperaturze 32°C, natomiast jest nieaktywny w temperaturze 37°C.

4) **Podtyp 1MP** (minimal pigment), zwany również albinizmem ciemnookim, jest opisany tylko dla rasy kaukaskiej. Podtyp OCA1MP charakteryzuje się obniżoną aktywnością tyrozynazy i biosyntezą niewielkich ilości melaniny, głównie w tęczówce. Pozostałe cechy fenotypowe (włosy blond, znamiona bezbarwnikowe na skórze) są podobne do OCA1A [21,31]. Przyczyną występowania podtypu 1MP są prawdopodobnie mutacje genu *TYR* prowadzące do obniżenia aktywności enzymu i/lub ograniczenia jego ekspresji do tkanek oka [31].

**Albinizm skórno-oczny typu II (OCA2)** stanowi 50% przypadków OCA na świecie i jest związany z mutacją charakterystycznego dla melanocytów genu *P* (zwanego także OCA2), umiejscowionego na chromosomie 15q [7,8,10,20,22,38]. Białko P zbudowane z 838 aminokwasów uczestniczy w procesie sortowania oraz transportu białek (np. *TYR*, *TRP1*) do melanosomów, stabilizacji melanosomalnego kompleksu białkowego, a także w regulacji pH wewnątrz melanosomu

[7,10,21,27,38]. OCA2 charakteryzuje się różną ilością pigmentu w skórze (kolor skóry od białego do jasnej karnacji), obecnością piegów oraz znamion, a także obecnością blond, jasnobrązowych lub nawet czarnych włosów [7,10,21]. Cechą odróżniającą OCA2 od OCA1 jest brak występowania różowo zabarwionej tęczęwki oraz lepsza ostrość widzenia [10,21]. Obecnie poznano około 72 różne mutacje genu *P* obejmujące m.in. mutacje typu zmiany sensu, mutacje nonsensowne, mutacje prowadzące do przesunięcia ramki odczytu (insercje, delecje), a także mutacje miejsc składowania RNA [38]. Mutacje genu *P* mogą powodować powstanie nieprawidłowych melanosomów, co wiąże się z występowaniem zaburzeń hipopigmentacyjnych (odbarwienia, albinizm) lub też mutacje te mogą prowadzić do przywrócenia małych obszarów o prawidłowej pigmentacji (pojawienie się piegów) [21]. Jedną z ważniejszych mutacji jest podstawienie argininy w kodonie 10 genu *P* tryptofanem, co może powodować nieprawidłową translokację mRNA z cytosolu do szorstkiego retikulum endoplazmatycznego i uniemożliwić proces translacji [38]. Wykazano ponadto, że występowaniu OCA2 towarzyszą często zespoły Pradera-Williego lub Angelmana wynikające z utraty tego samego regionu 15q11-q13 genu *P*, którego mutacje odpowiadają za albinizm skórno-oczny typu II. Zaburzenia ojcowskiej kopii prowadzą do zespołu Pradera-Williego, natomiast matczynej - do zespołu Angelmana [21].

**Albinizm skórno-oczny typu III (OCA3)**, zwany również **albinizmem skórno-ocznym Rufousa**, jest związany z mutacją genu *TRP1* umiejscowionego na chromosomie 9p23 [7,8,22]. Białko TRP1 zbudowane z 523 aminokwasów jest oksydazą, która uczestniczy w aktywacji i stabilizacji tyrozynazy w wyniku tworzenia z nią kompleksu, a także w procesie utleniania kwasu 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksylowego (DHICA) do brązowo-czarnej eumelaniny [10,27]. OCA3 charakteryzuje się występowaniem czerwonych włosów oraz czerwono-brązowej skóry, natomiast nie zawsze występują zaburzenia widzenia [7,10,21,35]. Do najważniejszych mutacji genu *TRP1* będących przyczyną OCA3 należą delecja Arg<sup>368</sup> i/lub podstawienie zasady azotowej w kodonie 166 wywołujące zmianę seryny na kodon stop i przedwczesne zakończenie procesu translacji [23,34].

**Albinizm skórno-oczny typu IV (OCA4)** jest zaburzeniem, które w obrazie klinicznym jest bardzo podobne do OCA2, związanym z mutacją genu *SLC45A2* (solute carrier family 45, member 2), zwanego również genem *MATP*, umiejscowionym na chromosomie 5p13.2. Gen ten koduje zbudowane z 530 aminokwasów białko MATP (membrane associated transported protein) znajdujące się w błonie melanosomu, które odpowiada za wymianę sód-wodór regulując tym samym pH i aktywność tyrozynazy wewnątrz melanosomu, a ponadto uczestniczy w regulacji transportu białek do melanosomów [8,10,20,22,38]. OCA4 charakteryzuje się obecnością osobników o różnych fenotypach, od całkowitej depigmentacji po częściową depigmentację z brązowymi włosami i tęczęwkami [38]. Dotychczas zidentyfikowano około 24 mutacje genu *MATP*, do których zaliczyć można mutacje typu zmiany sensu (najczęściej w domenie transbłonowej), mutacje nonsensowne i mutacje prowadzące do przesunięcia ram-

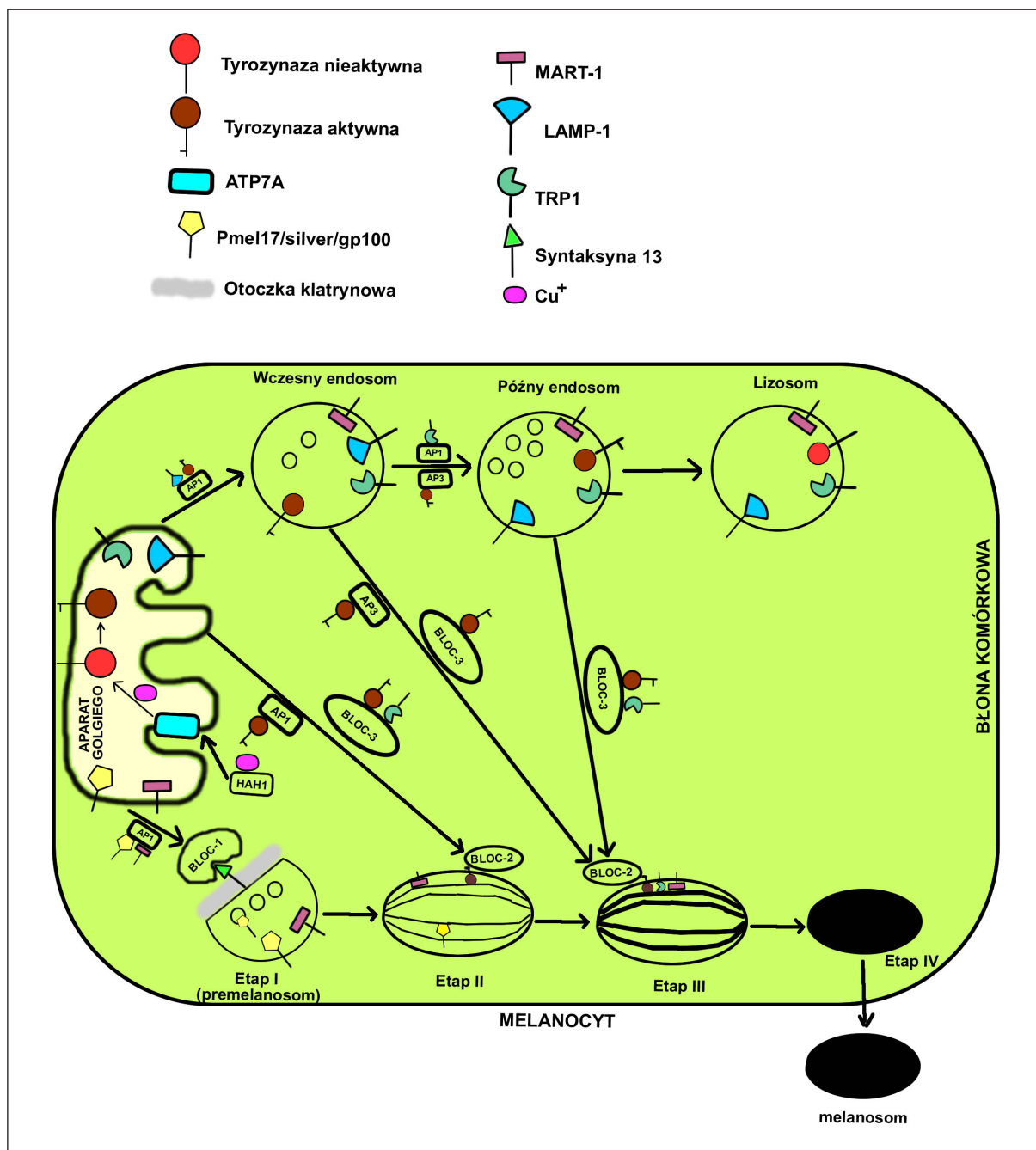
ki odczytu. Przykładem mutacji związanej z OCA4 może być podstawienie Asp<sup>157</sup> asparaginą powodujące występowanie jasnożółtych włosów, niebieskich oczu oraz oczopląsu [38].

## ZESPÓŁ HERMANSKY'EGO-PUDLAKA

Zespół Hermansky'ego-Pudlaka (HPS – Hermansky-Pudlak syndrome) jest złożonym zaburzeniem, dziedzicznym autosomalnie recesywnie charakteryzującym się występowaniem zmian pigmentacyjnych podobnych do albinizmu skórno-ocznego (niewielkie lub znaczne obniżenie ilości barwnika w skórze, włosach, oczach, a także brak opalenizny po ekspozycji na promieniowanie słoneczne), skazą krwotoczną, włóknieniem płuc oraz spichrzaniem ceroidopodobnych substancji w tkankach [7,14,32,36]. Przyczyną zespołu Hermansky'ego-Pudlaka są mutacje 8 genów: *HPS1*, *AP3B1* (*HPS2*), *HPS3*, *HPS4*, *HPS5*, *HPS6*, *DTNBP* (*HPS7*), *BLOC1S3* (*HPS8*), zaburzające biogenezę i/lub funkcję wewnątrzkomórkowych organelli pokrewnych lizosomom (LRO – lysosome-related organelles), w tym także melanosomów. LRO występują m.in. w komórkach barwnikowych (melanocyty, nabłonek barwnikowy siatkówki), płytkach krwi, komórkach T, neutrofilach oraz komórkach nabłonka płuc typu II [7,9,16,21,32,36,43]. W wyniku mutacji wspomnianych genów melanocyty nie są zdolne do prawidłowego przeprowadzenia procesu biogenezy w pełni upigmentowanych melanosomów [32]. Wyróżnia się osiem rodzajów HPS (*HPS1*–*HPS8*), które wynikają z mutacji ośmiu zidentyfikowanych genów [7,9,16,21,36,43].

**Zespół Hermansky'ego-Pudlaka typu I (HPS1)** jest spowodowany mutacją genu *HPS1* umiejscowionego na chromosomie 10q23.1–q23.3. Zespół *HPS1* charakteryzuje się obecnością jasnych włosów, oczopląsu, przezroczystej tęczęwki, hipopigmentacją siatkówki, rogowaceniem słonecznym, a ponadto ziarniniakowym zapaleniem okrężnicy, włóknieniem płuc oraz krwawieniami [7,16]. Gen *HPS1* koduje białko *HPS1*, które wraz z białkiem *HPS4* tworzy kompleks BLOC-3 (biogenesis of lysosome-related organelle complex 3) uczestniczący w regulacji biogenezy i/lub funkcjonowania melanosomów oraz ciałek blaszkowatych w płucach [7,16,43]. W melanocytach kompleks BLOC-3 jest odpowiedzialny za transport białek (m.in. *TRP1*, *TRP2*, *TYR*) do melanosomów w II stadium dojrzewania tych organelli (ryc. 1) [7,16,32]. Brak tego kompleksu w melanocytach powoduje nagromadzenie tyrozynazy i *TRP1* w obszarze okołojądrowym i/lub aparatu Golgiego, co powoduje obniżenie procesu biosyntezy melaniny [16]. Brak jedynie białka *HPS1* powoduje, że białka *TRP1*, *TRP2* i *TYR* są degradowane w autofagosomach [32,43]. Dotychczas zidentyfikowano około 25 mutacji genu *HPS1* powodujących występowanie *HPS1*, obejmujących m.in. 3 mutacje typu zmiany sensu, 5 mutacji nonsensownych, 14 mutacji prowadzących do przesunięcia ramki odczytu (w tym 3 insercje i 8 delecji) oraz 2 mutacje miejsc składowania RNA [43].

**Zespół Hermansky'ego-Pudlaka typu II (HPS2)** spowodowany jest mutacją genu *AP3B1* kodującego podjednostkę  $\beta$ 3A białkowego kompleksu adapterowego AP3 (gene encoding the  $\beta$ 3A subunit of the heterotetrameric adaptor protein complex AP3) umiejscowionego na chromosomie



Ryc. 1. Biogeneza i dojrzewanie melanosomów (wg [16,31,35,40,43] zmodyfikowano)

15q14.1 [7,32,36,43]. W odróżnieniu od innych podtypów HPS, zespół Hermansky'ego-Pudlaka typu II charakteryzuje się występowaniem niedoboru odporności, neutropenii oraz nawracających chorób układu oddechowego [7]. Gen *AP3B1* koduje białko AP3, zbudowane z 4 podjednostek:  $\beta$ 3A,  $\delta$ ,  $\mu$ 3 oraz  $\sigma$ 3, uczestniczące w III i IV stadium dojrzewania melanosomów. Podjednostki  $\beta$ 3A oraz  $\delta$  składają się z trzech domen i umożliwiają oddziaływania typu białko-białko [43]. Białko AP3 oddziałuje z białkami rozpoznającymi tyrozynę (np. tyrozynaza, LAMP – lysosomal-associated membrane proteins) i uczestniczy w transporcie tych białek do wcze-

nych endosomów, a następnie do melanosomów i/lub późnych endosomów (ryc. 1) [7,16,32,43]. Niedobór białka AP3 w melanocytach obniża zawartość tyrozynazy w melanosomach i powoduje występowanie zaburzeń hipopigmentacyjnych. Uszkodzenia podjednostki  $\delta$  mogą wpływać na proces dojrzewania melanosomów między etapem II a IV [16,36]. Dotychczas zidentyfikowano 6 mutacji genu *AP3B1*, obejmujących mutację typu zmiany sensu, 2 mutacje nonsensowne, mutację prowadzącą do przesunięcia ramki odczytu (insercja), mutację miejsc składania RNA oraz dużą delecję obejmującą 63 pary zasad [43].

**Zespół Hermansky'ego-Pudlaka typu III (HPS3)** jest spowodowany mutacją genu *HPS3* umiejscowionego na chromosomie 3q24 [7,32,43]. Gen *HPS3* koduje cytoplazmatyczne białko HPS3 zawierające region wiążący klatrynę, o charakterystycznej sekwencji Leu-Leu-Asp-Phe-Glu, umożliwiający dostarczenie pęcherzyków transportowych do melanosomów [16]. Obraz kliniczny podtypów HPS3, HPS5 oraz HPS6 jest do siebie bardzo podobny i charakteryzuje się występowaniem albinizmu ocznego, siniaków, a także hipopigmentacją siatkówki, skóry oraz włosów [7,16]. W ich przebiegu nie obserwuje się zwłóknienia płuc i zapalenia jelita grubego, charakterystycznych dla podtypu HPS1 [7]. Białko HPS3 wraz z białkami HPS5 i HPS6 wchodzi w skład multimerycznego kompleksu białkowego BLOC-2 (biogenesis of lysosome-related organelle complex 2) [7,16,32,43]. Kompleks BLOC-2 pośredniczy w fuzji pęcherzyków transportowych, zawierających tyrozynazę i/lub TRP1, z melanosomami w II lub III stadium dojrzewania (ryc. 1) [43]. Ponadto może również uczestniczyć w fuzji pęcherzyków transportowych zawierających białka LAMP-1 oraz LAMP-3 z melanosomami i/lub lizosomami [43]. Brak tego kompleksu w melanocytach uniemożliwia prawidłowy transport TRP1 oraz tyrozynazy do melanosomów, co skutkuje obniżeniem aktywności procesu melanogenezy [16]. Dotychczas opisano 8 mutacji genu *HPS3*, obejmujących mutację typu zmiany sensu, mutację prowadzącą do przesunięcia ramki odczytu (insercja) oraz 6 mutacji miejsc składowania RNA [43].

**Zespół Hermansky'ego-Pudlaka typu IV (HPS4)** jest spowodowany mutacją genu *HPS4* umiejscowionego na chromosomie 22q11.2-q12.2. Gen ten koduje białko HPS4 wchodzące w skład kompleksu BLOC-3 [7,43]. Zespół Hermansky'ego-Pudlaka typu IV charakteryzuje się dużą różnorodnością zaburzeń hipopigmentacyjnych oraz występowaniem ciężkich zmian fenotypowych o cechach podobnych do zespołu HPS1 [7,16,43]. Dotychczas zidentyfikowano 10 mutacji genu *HPS4*, powodujących występowanie HPS4, obejmujących m.in. mutację typu zmiany sensu, 5 mutacji nonsensownych oraz 3 mutacje prowadzące do przesunięcia ramki odczytu (w tym 1 insercja i 2 delecje) [43].

**Zespół Hermansky'ego-Pudlaka typu V (HPS5)** jest rzadko występującym rodzajem HPS spowodowanym mutacją genu *HPS5* umiejscowionego na chromosomie 11p14 [7,43]. Gen *HPS5* koduje cytoplazmatyczne białko HPS5 oddziaływające z białkami HPS6 i HPS3, które wchodzi w skład kompleksu BLOC-2 [7,16,43]. Dotychczas opisano 7 mutacji genu *HPS5*, obejmujących mutację nonsensowną, 2 mutacje typu zmiany sensu oraz 4 mutacje prowadzące do przesunięcia ramki odczytu (w tym 2 insercje i 2 delecje) [43].

**Zespół Hermansky'ego-Pudlaka typu VI (HPS6)** jest spowodowany mutacją genu *HPS6* umiejscowionego na chromosomie 10q24.32 [7,43]. Gen ten koduje białko HPS6, które wraz z białkami HPS3 i HPS5 wchodzi w skład kompleksu BLOC-2 [7,43]. Dotychczas opisano 3 mutacje genu

*HPS6*, obejmujące mutację nonsensowną oraz 2 mutacje prowadzące do przesunięcia ramki odczytu (delecje) [43].

**Zespół Hermansky'ego-Pudlaka typu VII (HPS7)** jest spowodowany mutacją genu *DNTBP1* umiejscowionego na chromosomie 6p22.3. Mutacja polega na podstawieniu zasady azotowej w kodonie 103, co prowadzi do zmiany glutaminy na kodon stop i przedwczesnego zakończenia procesu translacji. Gen *DNTBP1* koduje białko dysbindynę, które wraz z innymi białkami (m.in. palladyna, BLOS1, BLOS2, BLOS3, napina) wchodzi w skład kompleksu BLOC-1 (biogenesis of lysosome-related organelle complex 1) [7,16,43]. Zespół Hermansky'ego-Pudlaka typu VII charakteryzuje się występowaniem albinizmu skórno-ocznego, zaburzeniami funkcjonowania płuc, a także tendencją do krwawienia i powstawania siniaków [7,43]. Kompleks BLOC-1 uczestniczy w biogenezie melanosomów regulując transport pęcherzyków, zawierających białka odpowiedzialne za tworzenie macierzy melanosomalnej (Pmel17, MART-1) z aparatu Golgiego do premelanosomów [33,43]. Ponadto kompleks BLOC-1 odpowiada za fuzję pęcherzyków transportowych z premelanosomami w I stadium dojrzewania melanosomów, w wyniku oddziaływania obecnej w kompleksie palladyny z syntaksyną 13 (ryc. 1) [43]. Białkowy kompleks adapterowy AP1 (adaptor protein complex 1) uczestniczy w transporcie białek Pmel17 i MART-1 oraz w transporcie tyrozynazy i białka LAMP-1 do wczesnych endosomów (ryc. 1) [43]. Mutacje genów kodujących białka wchodzące w skład kompleksu BLOC-1 prowadzą do zahamowania procesu dojrzewania melanosomów w I stadium, uniemożliwiając ich dalsze etapy rozwoju [43].

**Zespół Hermansky'ego-Pudlaka typu VIII (HPS8)** jest spowodowany mutacją genu *BLOC1S3* umiejscowionego na chromosomie 19q13.32, polegającą na delekcji Gln150 prowadzącej do przesunięcia ramki odczytu [43]. Gen *BLOC1S3* koduje białko BLOS3, wchodzące w skład kompleksu *BLOC-1* [5]. Zespół Hermansky'ego-Pudlaka typu VIII charakteryzuje się występowaniem OCA, łagodną dysfunkcją płytek krwi oraz tendencją do krwawienia i tworzenia siniaków [7,43]. Mutacja genu *BLOC1S3* powoduje destabilizację kompleksu *BLOC-1* i nieprawidłowy transport TRP1. Białko kumuluje się w okolicach aparatu Golgiego oraz błony komórkowej melanocyta prowadząc do znacznego obniżenia biosyntezy pigmentu [5,43].

## ZESPÓŁ CHEDIAKA-HIGASHIEGO

Zespół Chediaka-Higashiego (CHS – Chediak-Higashi syndrome) jest niezwykle rzadkim schorzeniem dziedziczonym autosomalnie recesywnie spowodowanym mutacją genu *LYST* (lysosomal trafficking regulator gene), zwanego również *CHS1*, umiejscowionego na chromosomie 1q42.1-q42.2 [7,9,14,36]. Zespół CHS charakteryzuje się występowaniem OCA (silna hipopigmentacja włosów, skóry i oczu), zmniejszoną ostrością widzenia, nadwrażliwością na światło, włosami o srebrzystym połysku, a ponadto postępującymi zaburzeniami neurologicznymi (ataksja, zaburzenie czucia,

postępująca neurodegeneracja), uszkodzeniem płytek krwi (zaburzenia krzepnięcia, skłonność do krwawień i tworzenia siniaków) oraz nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi dróg oddechowych i skóry związanymi z towarzyszącymi tej chorobie niedoborami odporności [7,9,14,16,17,36]. Ponadto w ciężkich przypadkach zespołu CHS może się pojawić, w wyniku nieprawidłowej aktywności komórek T oraz makrofagów, zespół limfoproliferacyjny objawiający się limfocytarnymi naciekami w obrębie głównych narządów ciała [7,17]. Cechą charakterystyczną zespołu Chediaka-Higashiego jest obecność dużych lizosomów i LRO, w tym tzw. makromelanosomów. Takie melanosomy nie są prawidłowo transportowane, zarówno w obrębie melanocyta, jak i do sąsiednich keratynocytów lub komórek nabłonka [9,16,36]. Ponadto, białka niezbędne w procesie melanoogenezy (Pmel17, TYR i TRP1), zamiast do melanosomów, są transportowane do dużych pęcherzyków w melanocytach uniemożliwiając prawidłową biogenezę melanosomów oraz biosyntezę melanin [16].

Gen *CHS1* koduje cytoplazmatyczne białko CHS1 zbudowane z 3801 aminokwasów, należące do rodziny białek BEACH, odpowiedzialne za sortowanie białek lizosomalnych i transport pęcherzyków do późnych endosomów, a także za regulowanie wielkości organelli (fuzja i rozszczepianie lizosomów) [7,14,16,17,36]. W budowie białka CHS1 można wyróżnić [14,16,17]:

- N-końcową domenę odpowiedzialną za oddziaływanie z błoną komórkową oraz transport pęcherzykowy,
- C-końcową domenę WD40 odpowiedzialną za wiązania typu białko-białko,
- motyw BEACH umiejscowiony między N- i C-końcową domeną białka CHS1, o nieznannej funkcji, bogaty w aminokwasy (Trp, Ile, Asp, Leu).

Mutacje nonsensowne i mutacje prowadzące do przesunięcia ramki odczytu w obrębie genu *CHS1* są odpowiedzialne za występowanie ciężkich objawów choroby, a mutacje typu zmiany sensu występują w łagodniejszych fenotypach zespołu CHS [17,36].

## ZESPÓŁ GRISCELLIEGO

Zespół Griscelliego (GS – Griscelli syndrome) jest rzadkim dziedzicznym autosomalnie recesywnie schorzeniem, charakteryzującym się występowaniem łagodnej hipopigmentacji skóry, włosów o srebrnoszarym połysku, a także osłabieniem układu immunologicznego oraz zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego [1,7,16,36]. W czasie choroby obserwuje się również hiperaktywność makrofagów wynikającą z upośledzonej czynności regulatorowej układu odpornościowego [1]. W przeciwieństwie do zespołu Chediaka-Higashiego, w zespole Griscelliego, nie obserwuje się dużych lizosomów i LRO, w tym makromelanosomów [24]. Przyczyną zespołu GS jest nieprawidłowa budowa kompleksu białkowego Rab27a-melanofilina-miozynaVa uniemożliwiająca transport melanosomów do wypustek melanocytów, a następnie do sąsiednich

keratynocytów [7,9,16,24]. Wyróżnia się trzy rodzaje GS (GS1 – GS3), które wynikają z mutacji trzech zidentyfikowanych genów (*MYO5A*, *RAB27A*, *MLPH*) [1,7,9]:

jest spowodowany mutacją genu *MYO5A* umiejscowionego na chromosomie 15q21. Gen ten koduje białko motoryczne - miozynę-Va, odpowiedzialne za krótkodystansowe przemieszczanie kompleksu Rab27a-melanofilina-miozynaVa wzdłuż filamentów aktynowych i kumulację melanosomów w wypustkach melanocytów [7,16,33,41]. Brak miozyny Va prowadzi do gromadzenia melanosomów w obszarze okołojądrowym melanocytów [14,16]. Zespół GS1 charakteryzuje się występowaniem zmian hipopigmentacyjnych, ciężkich zaburzeń neurologicznych, a także licznych wad rozwojowych, będących często przyczyną opóźnienia rozwoju umysłowego [1,7]. W zespole GS1 nie występują zaburzenia układu immunologicznego. Dotychczas opisano 3 mutacje genu *MYO5A*, obejmujące mutację nonsensowną oraz 2 mutacje prowadzące do przesunięcia ramki odczytu (insercja, delecja) [41].

**Zespół Griscelliego typu II (GS2)** jest spowodowany mutacją genu *RAB27A* umiejscowionego na chromosomie 15q15-q21.1. Gen ten koduje białko Rab27a, niezbędne do prawidłowego transportu melanosomów w obrębie melanocytów oraz z melanocytów do sąsiednich keratynocytów, ponieważ pełni funkcję łącznika między melanosomem a melanofiliną w kompleksie Rab27a-melanofilina-miozynaVa. Rab27a uczestniczy ponadto w utrzymaniu prawidłowej homeostazy układu immunologicznego [1,16,33,36]. Zespół GS2 charakteryzuje się występowaniem albinizmu skórno-ocznego oraz obniżeniem odporności, które może się przeistoczyć w zagrażający życiu zespół hemofagocytarny (HS – hemophagocytic syndrome) w wyniku niekontrolowanej aktywacji limfocytów T oraz makrofagów [1,7,9,36,41]. Dotychczas opisano około 25 mutacji genu *RAB27A*, obejmujących m.in. 1 dużą delecję, 13 mutacji typu zmiany sensu i mutacji miejsc składania RNA oraz 10 mutacji nonsensownych i mutacji prowadzących do przesunięcia ramki odczytu (delecje) [24,41].

**Zespół Griscelliego typu III (GS3)** jest spowodowany mutacją genu melanofiliny (*MLPH*) umiejscowionej na chromosomie 2q37.3 [1,7,16,41]. Gen ten koduje białko melanofilinę uczestniczące w procesie wiązania Rab27a do miozyny Va [33,41]. Zespół GS3 charakteryzuje się występowaniem jedynie objawów hipopigmentacyjnych w obrębie skóry i włosów. W przeciwieństwie do GS1 i GS2, w zespole GS3 nie występują zaburzenia neurologiczne i immunologiczne [1,7,41]. Mutacja typu zmiany sensu odpowiedzialna za zespół GS3, polegająca na podstawieniu Arg<sup>35</sup> tryptofanem, całkowicie uniemożliwia wzajemne oddziaływanie białek melanofiliny i Rab27a [16,41].

## ZESPÓŁ MENKESA

Zespół kręconych włosów Menkesa jest rzadkim schorzeniem dziedzicznym autosomalnie recesywnie spowodowanym mutacją genu *ATP7A* (ATPase, Cu<sup>2+</sup> transporting,

alpha polypeptide), zwanego również *MNK*, umiejscowionego na chromosomie Xq21.1 [2,3,6,19,30]. Zespół Menkesa charakteryzuje się hipopigmentacją skóry i włosów, postępującą degeneracją neurologiczną, w tym zwyrodnieniami mózgu i mózdzku, a także występowaniem wiotkiej skóry, kręconych włosów oraz zmian w obrębie naczyń, kości i stawów [3,19,30]. Ponadto u pacjentów można zaobserwować charakterystyczne małe stężenia jonów miedzi oraz ceruloplazminy w osoczu [3]. Ze względu na fenotyp, wyróżnia się dwa rodzaje zespołu Menkesa [6,40]:

- Klasyczny zespół Menkesa obejmujący zaburzenia neurologiczne (ciężkie upośledzenie umysłowe, zwyrodnienie nerwów, drgawki), spowolnienie wzrostu, hipotermię, wiotkość skóry i stawów oraz hipopigmentację. Klasyczny fenotyp charakteryzuje się śmiercią we wczesnym dzieciństwie (do 3 roku życia).
- Łagodny zespół Menkesa obejmujący łagodne zaburzenia neurologiczne i charakteryzujący się długim okresem życia.

Częstość występowania zespołu Menkesa wynosi od 1 na 40 000 do 1 na 350 000 urodzeń żywych [6].

Gen *ATP7A* koduje białko zbudowane z 1500 aminokwasów umiejscowione w błonie aparatu Golgiego. Białko *ATP7A* wykorzystuje energię z rozpadu ATP do transportu jonów miedzi  $Cu^+$  z cytosolu do enzymów zależnych od miedzi lub na zewnątrz komórki, w zależności od stężenia jonów miedzi (ryc. 1). W pierwszym przypadku, gdy stężenie  $Cu^+$  jest prawidłowe, jony miedzi są transportowane do centrów katalitycznych enzymów, m.in. tyrozynazy, ceruloplazminy, oksydazy cytochromu c, oksydazy lizylowej i sulfhydrylowej oraz dysmutazy ponadtlenkowej. W drugim przypadku, gdy stężenie  $Cu^+$  jest za duże, jony miedzi są transportowane w pęcherzykach do obszaru pozakomórkowego, co chroni komórkę przed toksycznym działaniem wysokich stężeń jonów  $Cu^+$  [2,3,6,19,30,31,40].

W budowie białka *ATP7A* można wyróżnić [2,30,40]:

- N-końcową domenę cytoplazmatyczną zbudowaną z sześciu poddomen wiążących jony miedzi  $Cu^+$  (MBD 1-6 – metal-binding domains),
- domenę transbłonową zbudowaną z 8 poddomen tworzących kanał transportowy dla jonów miedzi, do której przyłączone są trzy domeny: N (nucleotide-binding domain) wiążąca ATP, P (phosphorylation domain) odpowiedzialna za fosforylację oraz A (activation domain) odpowiedzialna za aktywację,
- domenę C-końcową zawierającą reszty dyleucynowe niezbędne do odzyskania białka z membrany.

Jony  $Cu^+$  są transportowane do *ATP7A* za pomocą cytoplazmatycznego białka *HAA1*. Warto zaznaczyć, że białko to (zwane także *ATOX1*) transportuje tylko pojedynczy jon  $Cu^+$ , podczas gdy białko *ATP7A* wiąże aż 6 takich jonów (ryc. 1) [2,40].

Dotychczas opisano ponad 200 różnych mutacji genu *ATP7A*, obejmujących m.in. mutacje typu zmiany sensu, mutacje nonsensowne, mutacje miejsc składania RNA, mutacje prowadzące do przesunięcia ramki odczytu (insercje, delecje, duplikacje) [6,30,40]. Mutacje w obrębie genu kodującego białko *ATP7A* mogą powodować nieprawidłowy transport jonów miedzi i/lub ich nagromadzenie w cytoplazmie, w wyniku przedwczesnego zakończenia procesu translacji, a także mogą utrudniać oddziaływanie białka z ATP uniemożliwiając przeprowadzenie prawidłowego cyklu katalitycznego przez enzym [2,3,6]. Mutacja typu zmiany sensu polegająca na podstawieniu  $Cys^{1000}$  arginina powoduje zaburzenia w N-końcowej domenie białka *ATP7A* uniemożliwiając jego oddziaływanie z jonami  $Cu^+$  i transport jonów  $Cu^+$  w obrębie komórki, co prowadzi do braku aktywności enzymów zależnych od miedzi, w tym tyrozynazy [6].

## FENYLOKETONURIA

Fenyloketonuria jest wrodzoną chorobą metaboliczną dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się występowaniem hipopigmentacji włosów, skóry i oczu, drgawek oraz wad układu kostnego, a także zaburzeniami neurologicznymi, opóźnieniem rozwoju umysłowego, fotowrażliwością i tzw. efektem „mysiego zapachu ciała” [13,26,42]. Przyczyną fenyloketonurii jest mutacja genu hydroksylazy fenyloalaninowej (*PAH* – phenylalanine hydroxylase) umiejscowionego na chromosomie 12q22-q24.2, odpowiadającego za przekształcenie fenyloalaniny do tyrozyny w obecności (6R)-L-erytro-5,6,7,8-tetrahydrobiopteryny ( $6BH_4$ ) i tlenu cząsteczkowego [13,25,26,27]. Gen *PAH* koduje tetrameryczne białko, w którym każdy z monomerów jest zbudowany z 452 aminokwasów. W budowie białka *PAH* wyróżnić można 3 domeny: regulatorową, katalityczną i tetrameryzacyjną [25]. Dotychczas opisano ponad 500 różnych mutacji genu *PAH* obejmujących m.in. mutacje typu zmiany sensu, mutacje nonsensowne, mutacje miejsc składania RNA oraz mutacje prowadzące do przesunięcia ramki odczytu [13,25]. Mutacje te powodują najczęściej brak aktywności enzymu *PAH* i kumulację fenyloalaniny we krwi oraz innych tkankach organizmu [26]. W konsekwencji brak aktywności enzymu *PAH* obniża ilość tyrozyny, a co za tym idzie obniża proces biosyntezy melaniny.

## PODSUMOWANIE

Melanogeneza to złożony, wieloetapowy proces katalizowany przez enzymy (*PAH*, *TYR*, *THI*, *TRP1* i *TRP2*), prowadzący do powstania melaniny w melanosomach melanocytów. Melanina jest następnie transportowana do sąsiednich keratynocytów w skórze. Pigment uczestniczy w regulacji wielu ważnych procesów fizjologicznych, takich jak ochrona organizmu przed promieniowaniem UV, prawidłowy proces słyszenia, a także determinacja koloru skóry, włosów i oczu. Mutacje w obrębie genów kodujących białka odpowiedzialne za prawidłowy przebieg procesu melanogenezy m.in. *P*, *MATP*, *HPS*, *CHS1*,



miozyna Va, melanofilina, Rab27a i ATP7A, mogą spowodować wystąpienie zaburzeń biogenezy i dojrzewania melanosomów, biosyntezy melaniny w melanosomach oraz transportu dojrzałych melanosomów do zakończeń wypustek melanocytów i sąsiednich keratynocytów. Dochodzi do rozwoju chorób hipopigmentacyjnych obejmujących hipomelanozy, takie jak albinizm skórno-

-oczny, zespoły: Hermansky'ego-Pudlaka, Chediaka-Higashiego, Griscelliiego, Menkesa oraz fenyloketonuria. Znajomość mechanizmów patofizjologicznych opisanych schorzeń może się przyczynić do poprawy skuteczności terapii oraz wykrywalności i kontroli czynników ryzyka związanych z występowaniem dziedzicznych zespołów hipopigmentacyjnych.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Aslan D., Sari S., Derinöz O., Dalgiç B.: Griscelli syndrome: description of a case with Rab27A mutation. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2006; 23: 255-261
- [2] Bertini I., Rosato A.: Menkes disease. *Cell. Mol. Life. Sci.*, 2008; 65: 89-91
- [3] Cheng A.S., Bayliss S.J.: The genetics of hair shaft disorders. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; 59: 1-22
- [4] Costin G.E., Hearing V.J.: Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J.*, 2007; 21: 976-994
- [5] Cullinane A.R., Curry J.A., Golas G., Pan J., Carmona-Rivera C., Hess R.A., White J.G., Huizing M., Gahl W.A.: A BLOC-1 mutation screen reveals a novel BLOC1S3 mutation in Hermansky-Pudlak Syndrome type 8. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 2012; 25: 584-591
- [6] de Bie P., Muller P., Wijmenga C., Klomp L.W.: Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J. Med. Genet.*, 2007; 44: 673-688
- [7] 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
- [8] Drukała J., Bobis S., Zabińska-Płazak E., Wojas-Pelc A.: Molekularne podłoże zaburzeń pigmentacji w chorobach skóry. *Przegl. Lek.*, 2009; 66: 145-149
- [9] Fistarol S.K., Itin P.H.: Disorders of pigmentation. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2010; 8: 187-201
- [10] Grønskov K., Ek J., Brøndum-Nielsen K.: Oculocutaneous albinism. *Orphanet. J. Rare. Dis.*, 2007; 2: 43
- [11] Halaban R., Cheng E., Svedine S., Aron R., Hebert D.N.: Proper folding and endoplasmic reticulum to Golgi transport of tyrosinase are induced by its substrates, DOPA and tyrosine. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 11933-11938
- [12] Halaban R., Svedine S., Cheng E., Smicun Y., Aron R., Hebert D.N.: Endoplasmic reticulum retention is a common defect associated with tyrosinase-negative albinism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 5889-5894
- [13] Hoeks M.P., den Heijer M., Janssen M.C.: Adult issues in phenylketonuria. *Neth. J. Med.*, 2009; 67: 2-7
- [14] Holt O.J., Gallo F., Griffiths G.M.: Regulating secretory lysosomes. *J. Biochem.*, 2006; 140: 7-12
- [15] 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
- [16] Huizing M., Helip-Wooley A., Westbroek W., Gunay-Aygun M., Gahl W.A.: Disorders of lysosome-related organelle biogenesis: clinical and molecular genetics. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2008; 9: 359-386
- [17] Kaplan J., De Domenico I., Ward D.M.: Chediak-Higashi syndrome. *Curr. Opin. Hematol.*, 2008; 15: 22-29
- [18] King R.A., Pietsch J., Fryer J.P., Savage S., Brott M.J., Russell-Eggitt I., Summers C.G., Oetting W.S.: Tyrosinase gene mutations in oculocutaneous albinism 1 (OCA1): definition of the phenotype. *Hum. Genet.*, 2003; 113: 502-513
- [19] Kodama H., Fujisawa C., Bhadhprasit W.: Pathology, clinical features and treatments of congenital copper metabolic disorders - focus on neurologic aspects. *Brain Dev.*, 2011; 33: 243-251
- [20] Kosmadaki M.G., Stratigos A.J., Antoniou Ch., Katsambas A.: DNA polymorphisms: what they are and their role in human pigmentation. *Actas Dermosifiliogr.*, 2009; 100: 84-87
- [21] Levin A.V., Stroh E.: Albinism for the busy clinician. *J. AAPOS*, 2011; 15: 59-66
- [22] Liu J., Choy K.W., Chan L.W., Leung T.Y., Tam P.O., Chiang S.W., Lam D.S., Pang C.P., Lai T.Y.: Tyrosinase gene (TYR) mutations in Chinese patients with oculocutaneous albinism type 1. *Clin. Experiment. Ophthalmol.*, 2010; 38: 37-42
- [23] Manga P., Kromberg J.G., Box N.F., Sturm R.A., Jenkins T., Ramsay M.: Rufous oculocutaneous albinism in southern African blacks is caused by mutations in the TYRP1 gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997; 61: 1095-1101
- [24] Meeths M., Bryceson Y.T., Rudd E., Zheng C., Wood S.M., Ramme K., Beutel K., Hasle H., Heilmann C., Hultenby K., Ljunggren H.G., Fadeel B., Nordenskjöld M., Henter J.I.: Clinical presentation of Griscelli syndrome type 2 and spectrum of RAB27A mutations. *Pediatr. Blood Cancer*, 2010; 54: 563-572
- [25] Michals-Matalon K., Bhatia G., Guttler F., Tyring S.K., Matalon R.: Response of phenylketonuria to tetrahydrobiopterin. *J. Nutr.*, 2007; 137: 1564S-1567S
- [26] Oh H.J., Park E.S., Kang S., Jo I., Jung S.C.: Long-term enzymatic and phenotypic correction in the phenylketonuria mouse model by adeno-associated virus vector-mediated gene transfer. *Pediatr. Res.*, 2004; 56: 278-284
- [27] Otręba M., Rok J., Buszman E., Wrześniok D.: Regulacja melanozy: rola cAMP i MITF. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 33-40
- [28] Park H.Y., Kosmadaki M., Yaar M., Gilchrist A.: Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2009; 66: 1493-1506
- [29] Passmore L.A., Kaesmann-Kellner B., Weber B.H.: Novel and recurrent mutations in the tyrosinase gene and the P gene in the German albino population. *Hum. Genet.*, 1999; 105: 200-210
- [30] Prasad A.N., Levin S., Rupar C.A., Prasad C.: Menkes disease and infantile epilepsy. *Brain Dev.*, 2011; 33: 866-876
- [31] Ray K., Chaki M., Sengupta M.: Tyrosinase and ocular diseases: some novel thoughts on the molecular basis of oculocutaneous albinism type 1. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2007; 26: 323-358
- [32] Richmond B., Huizing M., Knapp J., Koshoffer A., Zhao Y., Gahl W.A., Boissy R.E.: Melanocytes derived from patients with Hermansky-Pudlak syndrome types 1, 2, and 3 have distinct defects in cargo trafficking. *J. Invest. Dermatol.*, 2005; 124: 420-427

- [33] Rok J., Otręba M., Buszman E., Wrześniok D.: Melanina – z melanocytu do keratynocytu, czyli jak przebiega transport melaniny w skórze. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2012; 66: 60-66
- [34] Sarangarajan R., Boissy R.E.: Tyrp1 and oculocutaneous albinism type 3. *Pigment Cell. Res.*, 2001; 14: 437-444
- [35] Scherer D., Kumar R.: Genetics of pigmentation in skin cancer - a review. *Mutat. Res.*, 2010; 705: 141-153
- [36] Sieni E., Cetica V., Mastrodicasa E., Pende D., Moretta L., Griffiths G., Aricò M.: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: a model for understanding the human machinery of cellular cytotoxicity. *Cell. Mol. Life. Sci.*, 2012; 69: 29-40
- [37] Spritz R.A., Oh J., Fukai K., Holmes S.A., Ho L., Chitayat D., France T.D., Musarella M.A., Orlow S.J., Schnur R.E., Weleber R.G., Levin A.V.: Novel mutations of the tyrosinase (TYR) gene in type I oculocutaneous albinism. *Hum. Mutat.*, 1997; 10: 171-174
- [38] Suzuki T., Tomita Y.: Recent advances in genetic analyses of oculocutaneous albinism types 2 and 4. *J. Dermatol. Sci.*, 2008; 51: 1-9
- [39] Tripathi R.K., Bunday S., Musarella M.A., Droetto S., Strunk K.M., Holmes S.A., Spritz R.A.: Mutations of the tyrosinase gene in Indo-Pakistani patients with type I (tyrosinase-deficient) oculocutaneous albinism (OCA). *Am. J. Hum. Genet.*, 1993; 53: 1173-1179
- [40] Tümer Z., Møller L.B.: Menkes disease. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2010; 18: 511-518
- [41] Van Gele M., Dynodt P., Lambert J.: Griscelli syndrome: a model system to study vesicular trafficking. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 2009; 22: 268-282
- [42] Walter J.H.: Late effects of phenylketonuria. *Arch. Dis. Child.*, 1995; 73: 485-486
- [43] Wei M.L.: Hermansky-Pudlak syndrome: a disease of protein trafficking and organelle function. *Pigment Cell Res.*, 2006; 19: 19-42

---

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.