

Albinisme oculo-cutané

C. ROORYCK* (1,2), F. MORICE* (1,3), B. MORTEMOUSQUE (4), D. LACOMBE (1,2),
A. TAÏEB* (3), B. ARVEILER* (1,2).

Définition et classification

L'albinisme regroupe un ensemble d'affections héréditaires liées à une anomalie de biosynthèse de la mélanine, pigment élaboré dans des cellules spécialisées de la peau, des cheveux, de l'iris, de l'épithélium pigmenté de la rétine et de l'oreille interne, associées à un nombre et à une structure normale des mélanocytes [1]. La réduction du pigment est responsable d'une sensibilité accrue aux rayonnements UV et d'une prédisposition aux cancers cutanés.

L'albinisme oculo-cutané (AOC) comporte une hypopigmentation cutanéophanéerienne généralisée et une atteinte ophtalmologique. Les différents types d'AOC non syndromique sont de transmission autosomique récessive et présentent des spécificités cliniques, épidémiologiques et moléculaires [1]. On en connaît quatre types associés à des anomalies géniques spécifiques. Par ailleurs, il existe des albinismes oculaires purs (syndrome de Nettleship-Falls MIM 300500), des syndromes avec hypopigmentation partielle comme le piebaldisme et le syndrome de Waardenburg liés à une anomalie de migration des mélanoblastes de la crête neurale vers la peau, et des albinismes complexes mettant parfois en jeu le pronostic vital par des anomalies non pigmentaires (anomalie de la coagulation, immunodéficience) dont le syndrome d'Hermansky-Pudlak (MIM 203300) et le syndrome de Chediak-Higashi (MIM 214500) associés à une anomalie de formation du mélanosome dans le mélanocyte, et le très rare syndrome de Griscelli-Prunieras (MIM 214450), lié à une anomalie du transfert du mélanosome mature au sein du mélanocyte (tableau 1) [2].

La fonction essentielle de la mélanine est la photoprotection, ainsi qu'en témoigne l'effet délétère des rayonnements UV chez les albinos. Des études sur les sujets AOC des populations d'Afrique noire ont montré une fréquence de carcinomes cutanés d'environ 30 % dès l'âge de 30 ans ; les lésions actiniques sont observées chez tous les patients à un âge précoce [3,4]. La photoprotection mélanique peut être soit directe par diffraction ou réflexion du rayonnement UV (phénomène de *capping* des mélanosomes se regroupant au-dessus du noyau des kératinocytes et des mélanocytes proté-

geant ainsi l'ADN de la cellule), soit indirecte par piégeage de radicaux libres et détoxification par chélation d'agents chimiques et pharmacologiques susceptibles de s'accumuler dans les tissus [5].

Épidémiologie

L'albinisme est une affection universelle, la plus fréquente des hypopigmentations généralisées héréditaires, dont la prévalence générale est de 1/20 000. Cependant elle varie d'une forme à l'autre et d'un continent à l'autre. La forme la plus fréquente à travers le monde est le type 2 [1]. Aux États-Unis d'Amérique, sa fréquence pour l'ensemble de la population est d'environ 1/36 000, plus élevée chez les Afro-Américains (1/12 000) [6]. Sur le continent africain (Niger, Île d'Aland) elle peut atteindre 1/1 000 [7]. L'AOC₁ est peu commun chez les Noirs-africains et Afro-américains et plus fréquent chez les blancs (Caucasiens). L'AOC₃ a essentiellement été décrit chez les Noirs-africains et Afro-américains mais deux cas sont rapportés chez des Caucasiens [8,9]. L'AOC₄ est la forme la plus commune des AOC tyrosinase positif au Japon [10].

Mélanogénèse et physiopathologie de l'albinisme

Au cours des albinismes, le cycle de synthèse de la mélanine peut être bloqué à différents niveaux définissant les différents types de la maladie [4] (fig. 1). La mélanine est synthétisée par les mélanocytes de la peau situés dans la couche profonde de l'épiderme, les follicules pileux, pour l'œil dans l'iris, le corps ciliaire et la choroïde et, dans l'oreille interne, au niveau de la strie vasculaire. Dans l'œil, de la mélanine est synthétisée également par les cellules épithéliales pigmentaires (iris, corps ciliaire, rétine) qui proviennent, sur le plan embryonnaire, de la vésicule optique issue du télencéphale, alors que les mélanocytes dérivent des crêtes neurales [1,11].

La synthèse de mélanine requiert un organite intracellulaire : le mélanosome. Les mélanosomes dérivent du trafic d'un grand nombre de protéines mélanosomales venant des endosomes et conduisant à la formation progressive d'un organelle mature contenant : des enzymes impliquées dans la synthèse du pigment telles que la tyrosinase, la *tyrosinase-related protein* (TYRP1), et la dopachrome tautomérase (DCT) ; des protéines structurales comme Pmel 17 ; et au moins un récepteur, GPR143 (*G protein-coupled receptor 143*, codé par le gène OAI, impliqué dans l'albinisme oculaire de type 1) [12].

(1) Service de Génétique Médicale, Hôpital Pellegrin-Enfants, CHU, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux.

(2) Laboratoire de Génétique Humaine, Développement et Cancer (EA3669), Université Victor-Segalen Bordeaux 2.

(3) Service de Dermatologie et Dermatologie Pédiatrique, Centre de référence des maladies rares de la peau, Hôpital Pellegrin-Enfants, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux.

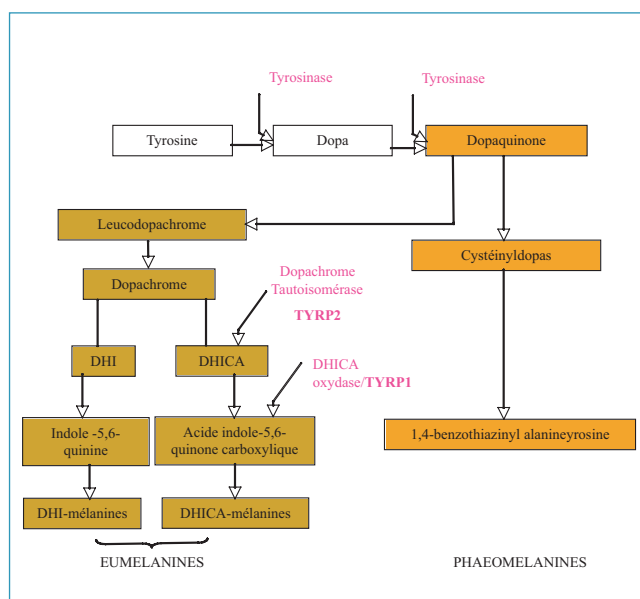
(4) Service d'Ophtalmologie, CHU de Bordeaux.

Correspondance : alain.taieb@chu-bordeaux.fr

* : ces auteurs ont contribué de manière égale au travail

Tableau I. Tableau récapitulatif des signes cliniques et anomalies moléculaires observés dans les principaux types d'albinisme.

	Signes cutanés	Signes ophtalmologiques	Signes viscéraux	Gènes
AOC1a	Hypopigmentation sévère Peau blanc rosée, cheveux blancs Naevus achromiques	Photophobie, nystagmus, strabisme Transillumination Hypoplasie fovéale, BAV		TYR
AOC1b	Pigmentation = OCA1a Pigmentation à l'adolescence Ephélides, hâle possible	Photophobie, nystagmus, strabisme Transillumination Hypoplasie fovéale, BAV		TYR
AOC2	Hypopigmentation modérée Peau crème, cheveux jaunes Ephélides, naevus pigmentés	Photophobie, nystagmus modéré AV diminuée Nystagmus		OCA2
AOC3	Peau rouge, cheveux roux Pigmentation avec le temps Ephélides, naevus pigmentés	Atteinte modérée inconstante Nystagmus BAV modérée		TYRP1
AOC4	Phénotype variable AOC1 ou 2 Pigmentation brune des cheveux Ephélides, naevus	Phénotype variable Photophobie, nystagmus, strabisme Transillumination		MATP
AO1	Pigmentation normale	Photophobie, nystagmus, strabisme Transillumination Hypoplasie fovéale, BAV		OA1
Syndrome de Hermansky Pudlak	Hypopigmentation	Photophobie, nystagmus, strabisme Transillumination Hypoplasie fovéale, BAV	Coagulopathie	HPS1,3,4,5,6, ADTB3A, DTNPB1, BLOC1S3
Syndrome de Chediak-Higashi	Hypopigmentation Cheveux argentés	Photophobie, nystagmus, strabisme Transillumination Hypoplasie fovéale, BAV	Hémopathie Anomalie neurologique Déficit immunitaire	LYST1
Syndrome de Griscelli-Prunieras	Hypopigmentation Cheveux argentés	Photophobie, nystagmus, strabisme Transillumination Hypoplasie fovéale, BAV	Thrombopénie Anomalie neurologique Déficit immunitaire	RAB27, GS1

**Fig. 1.** Schéma des voies de synthèse des mélanines.

Les mélanines produites sont des polymères de deux types, les eumélanines et les phaeomélanines (fig. 1) [13] :

- les eumélanines sont des mélanines de haut poids moléculaire, de couleur brune ou noire. Leur couleur noire ou foncée est en rapport avec leur structure cyclique qui piège la lumière ;

- les phaeomélanines sont des mélanines de coloration jaune orangé, solubles dans les bases, ayant des teneurs élevées en azote et en soufre. Elles proviennent de la polymérisation oxydative des cystéinyldopas.

Une forte concentration de tyrosinase favorise l'eumélanogénèse. Les cellules épithéliales pigmentaires de l'œil ne produisent que de l'eumélanine [13].

La pigmentation mélanique constitutive est soumise à des régulations complexes au sein desquelles le facteur de transcription MITF (microphthalmia) est prépondérant [14].

L'équilibre entre synthèse d'eumélanines et de phaeomélanines est contrôlé en grande partie par le récepteur de type 1 à la mélanocortine (MCR1) localisé sur la membrane du mélanocyte. La stimulation de ce récepteur par l' α MSH (*melanocyte-stimulating hormone*), sécrétée par l'hypophyse,

stimule la synthèse d'eumélanine. Il existe chez la souris un antagoniste d'origine hypothalamique, la protéine agouti, qui bloque l'action de l' α -MSH et induit une synthèse de phaeomélanines. L'exposition solaire entraîne une augmentation de l'expression de facteurs paracrines (FGF2, endothéline 1, SCF) ainsi qu'une néosynthèse des mélanines par augmentation de l'expression et de l'activité de la tyrosinase. Les radiations UV ont aussi une action directe d'activation de la mélanogénèse et d'augmentation du nombre des mélanocytes [15].

Diagnostic non moléculaire

Les examens de laboratoire ne sont pas de pratique courante, mais peuvent être utilisés pour aider à déterminer le type d'albinisme en cause en complément des critères cliniques

(détaillés dans chaque forme, voir infra). La recherche de l'activité tyrosinase du bulbe capillaire [16], par incubation du bulbe pileux dans une solution de L tyrosine ou L Dopa, permet, selon qu'il développe ou non une pigmentation, de différencier les formes tyrosinase positive des formes tyrosinase négative. Cette réaction n'est fiable qu'après deux ans (fig. 2).

La biopsie cutanée peut se substituer à l'analyse du bulbe pileux pour l'étude fonctionnelle mais n'est utile en pratique que pour différencier un albinisme d'un piebaldisme ou d'une autre hypochromie. Les colorations histologiques standard montrent des mélanocytes normaux. L'étude en microscopie électronique permet d'évaluer le degré de maturation des mélanosomes. Dans les formes d'AOC1A, les mélanosomes restent à un stade précoce (I et II) ; dans l'AOC1B ils sont à un stade III. Ils sont presque matures dans l'AOC2 et l'AOC3 [4].

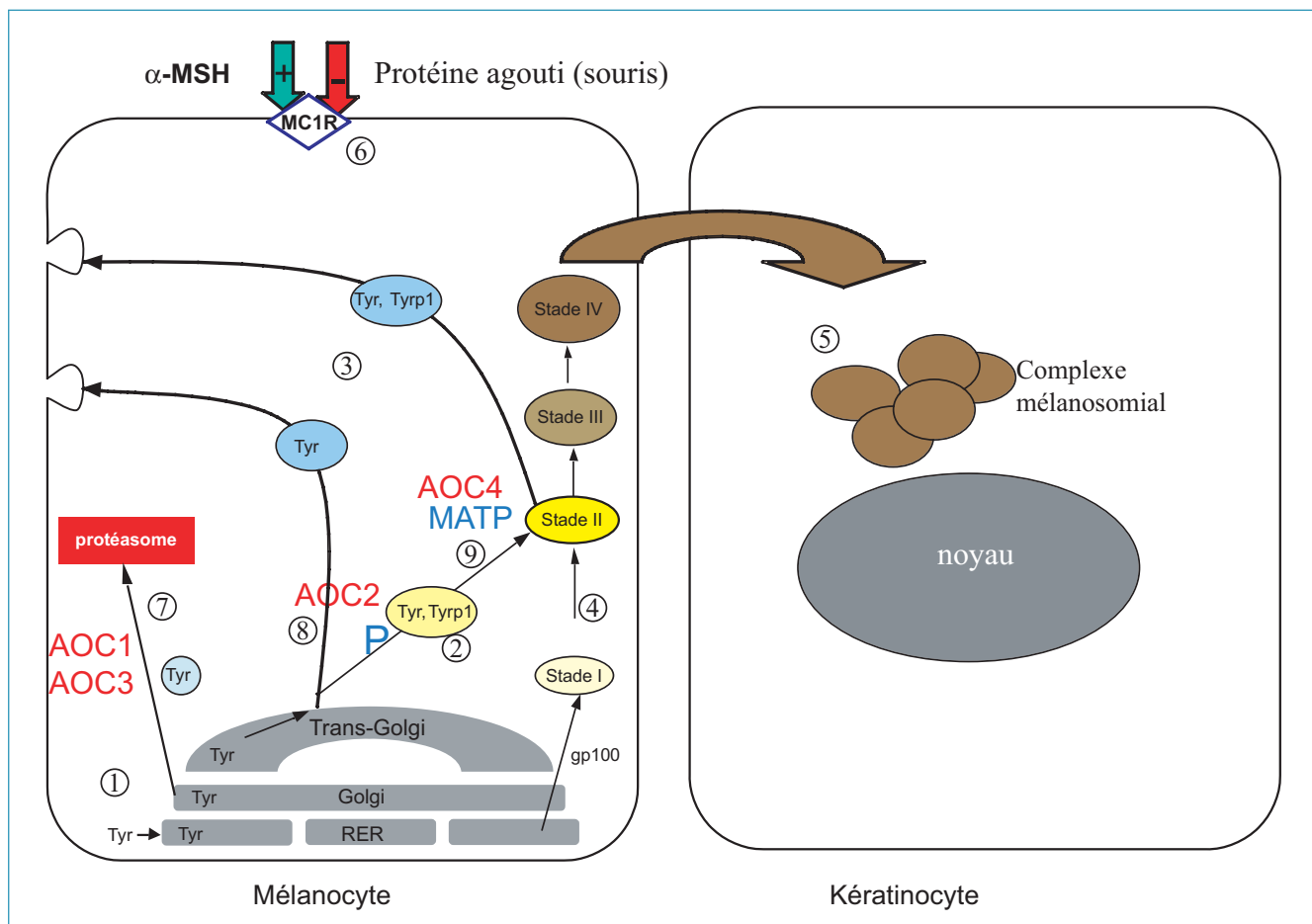


Fig. 2. Mélanogénèse et impact fonctionnel des gènes mutés dans les albinismes. (1) La maturation post-traductionnelle de la tyrosinase s'effectue dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER) puis dans l'appareil de Golgi. (2) La tyrosinase est transportée par voie endosomale jusqu'au mélanosome. (3) Les protéines transmembranaires P (AOC 2) puis MATP (AOC4) jouent un rôle important. (4) La structure vésiculaire amorphe (mélanosome stade I) mûrit en structure fibrillaire (stade II) sous l'influence de la gp100 après clivage de sa partie aminoterminal. Le complexe mélanogénique se forme au cours des étapes de maturation des mélanosomes de I à IV. (5) La mélanine est transférée dans les kératinocytes au sein des mélanosomes par endophagocytose. Les mélanosomes matures se regroupent au-dessus du noyau des kératinocytes basaux. (6) Le taux relatif eumélanine-phaéomélanine est contrôlé via le récepteur MC1R par l' α -MSH (mélanin stimulating hormone), et une inhibition existe chez la souris par la protéine Agouti. (7) Les anomalies moléculaires dans Tyr pour l'AOC1 et dans Tyrp1 pour l'AOC3 sont responsables d'une maturation anormale de la tyrosinase et de défauts de formation du complexe Tyr-Tyrp1 et entraînent une dégradation de la tyrosinase dans le protéasome associé au RER. (8) Dans l'AOC2 et l'AOC4, les anomalies fonctionnelles des protéines P et MATP sont responsables d'un défaut de transport de la tyrosinase et des protéines mélanosomiales avec relargage aberrant de vésicules contenant la tyrosinase seule (AOC2) ou associée à la Tyrp1 (AOC4).

Complications cutanées communes aux diverses formes d'albinisme

Les principales complications décrites incluent l'apparition de kératoses actiniques, de carcinomes basocellulaires et épidermoïdes au niveau des zones photo-exposées. Ces tumeurs secondaires à l'exposition solaire surviennent sur un fond d'héliodermie prématurée faite d'atrophie cutanée, de télangiectasies, de taches brunes [3].

Les carcinomes épidermoïdes sont les plus fréquents ; viennent ensuite les carcinomes basocellulaires, puis les mélanomes qui sont beaucoup plus rares. Les carcinomes épidermoïdes sont plus agressifs que dans la population générale avec un risque de dissémination secondaire élevé. Bien que rares, des cas de mélanomes ont été rapportés pour les deux formes d'AOCI et 2 [4, 17].

ASPECTS OPHTHALMOLOGIQUES

Les manifestations ophtalmologiques sont au premier plan dans les pays tempérés. L'albinisme serait à l'origine de 5 à 10 % des malvoyances dans le monde. La photophobie et les signes oculomoteurs ne sont pas spécifiques. Nystagmus, strabisme, torticolis oculaire, amétropie forte sont diversement associés et réalisent des tableaux cliniques variés.

Un des principaux signes est la mauvaise acuité visuelle. Cette malvoyance peut être profonde mais est plus souvent moyenne. La vision des couleurs est habituellement normale voire modérément perturbée dans certaines formes rares d'albinisme. Il n'y a pas d'anomalie du champ visuel lié à l'albinisme mais une réduction concentrique des isoptères peut être observée en rapport avec le nystagmus. Elle est d'une part d'origine fonctionnelle, et donc partiellement accessible à une prise en charge du nystagmus dès le plus jeune âge (verres filtrants, correction des amétropies associées quasi-constantes), et d'autre part d'origine organique, secondaire à une hypoplasie fovéale ainsi que des altérations structurelles et anatomiques des cônes (densité des cônes faible avec espacement 3 à 4 fois plus important que dans une fovea normale) et des voies visuelles sensorielles (anomalie de décussation des fibres visuelles temporales) et motrices [18]. Il semble exister un retard de maturation visuelle présent depuis la naissance chez les enfants albinos, conduisant à penser que le nystagmus, présent dès la naissance serait d'abord d'origine centrale avant de s'aggraver par la suite en rapport avec la mauvaise vision.

La photophobie est un autre des signes communs observés dans l'albinisme, et peut parfois être invalidante. Elle n'est pas toujours proportionnelle à l'importance de l'hypopigmentation irienne. Elle résulte de la réduction de filtration de la lumière secondaire au déficit en mélanine mais n'est pas spécifique de l'AOC et existe dans d'autres pathologies rétinienne.

Le nystagmus congénital, quasi constant, peut être découvert dans les premiers mois de vie quand il est ample ou bien au cours d'un examen de dépistage systématique. Il est typiquement horizontal avec un caractère pendulaire et influence l'acuité visuelle. Il s'accroît à l'éblouissement, diminue avec le port de la correction optique.

La plupart des personnes atteintes d'albinisme adoptent une posture de tête compensatoire qui permet de diminuer le nystagmus et d'améliorer la vision. Les amétropies associées sont surtout l'astigmatisme fort, l'hypermétropie moyenne ou forte. La myopie forte est plus rare mais peut être atteinte des valeurs de -10 dioptries. Tous les types de strabismes sont possibles. Le risque d'amblyopie strabique apparaît cependant faible [18].

L'examen de l'iris à la lampe à fente met en évidence l'un des principaux signes de l'albinisme : la transillumination. En raison du déficit en mélanine dans le stroma et dans l'épithélium postérieur de l'iris, la lumière réfléchiée par la rétine n'est pas filtrée et les patients atteints d'albinisme ont un aspect rose, diaphane de leur iris [18]. L'examen du fond d'œil montre une hypopigmentation de l'épithélium pigmenté de la rétine. La rétine apparaît jaunâtre sillonnée par les vaisseaux choroïdiens anormalement visibles. Le reflet fovéal physiologique est absent, témoin de l'hypoplasie fovéale ; la macula apparaît plus rouge que le reste de la rétine [18]. La mesure de l'angle kappa, angle formé entre l'axe pupillaire et l'axe visuel, varie selon la structure rétinienne et sa réfraction. Un angle kappa positif peut être considéré comme un autre signe clinique d'albinisme [19].

Les électrorétinogrammes sont le plus souvent normaux alors que les potentiels évoqués visuels peuvent mettre en évidence une asymétrie de réponse croisée lors de la stimulation monoculaire, signe assez spécifique de l'albinisme et témoin de l'anomalie de décussation des fibres temporales du nerf optique notamment dans les formes frustes de découverte tardive [20]. Il y a un retard de latence du côté de la stimulation car une partie des fibres temporales qui sont normalement directement décussées chez les patients atteints d'albinisme. La morphologie et l'épaisseur de la fovea peuvent être analysées par OCT (*Optical coherence tomography* ; réalisant une tomographie optique de la rétine) et confirmer ainsi une hypoplasie fovéale non évidente chez un patient avec AOC [21]. L'IRM fonctionnelle a pu révéler lors d'une stimulation monoculaire des motifs d'activation corticale différents chez les patients albinos par rapport aux sujets sains. [22]

Les AOC : données cliniques et génétiques

AOCI (MIM 203100)

Des mutations dans le gène *TYR* sont responsables de l'AOC de type 1, forme la plus sévère d'AOC, subdivisé en deux sous-types 1A et 1B. Dans l'albinisme de type 1A, forme la plus complète, l'individu sera incapable de produire la moindre pigmentation cutanéophanéarienne tout au long de sa vie. Les mélanocytes sont dépourvus de mélanine et les mélanosomes sont tous au stade de prémélanosomes I ou II. Le test sur bulbe de cheveux permet de classer cette forme comme tyrosinase négative [16]. Le diagnostic est en général évident dès la naissance. L'hypopigmentation est généralisée, définitive et indépendante de l'origine ethnique : la peau est rose, les cheveux, les cils et les sourcils sont blanc-neige. Ils peuvent tirer discrètement sur le jaune avec l'âge. Il n'y a pas de lésions cutanées pigmentées ; les nævus mélanocytaires sont achromiques [4].

Dans le cas d'une activité résiduelle de tyrosinase (AOC de type 1B ou albinisme jaune) [23], l'individu naît avec une peau et des phanères très blancs, des iris bleutés translucides puis développe une pigmentation pendant la première décennie : les cheveux deviennent blond clair voire blond foncé, la peau reste claire mais peut acquérir une pigmentation au soleil de même que des éphélides et des naevus. Les iris deviennent bleu plus foncé, gris ou même brun clair. Seuls quelques mélanosomes atteignent les stades III et IV de maturation, et la mélanine produite est essentiellement composée de phaeomélanine. Du fait de sa prévalence élevée chez les Amish, il a été nommé albinisme amish. La couleur de la peau et des cheveux est influencée par l'origine ethnique du sujet atteint. La production de DOPAquinone pourrait être responsable de l'aspect jaune ou blond des cheveux [24].

Il a été décrit une forme inhabituelle d'AOC avec hypopigmentation majeure dès la naissance puis apparition d'une pigmentation dans certaines régions anatomiques comme les bras et les jambes, zones les plus froides du corps. Cette forme implique une tyrosinase thermosensible qui devient inactive lorsque la température s'élève au delà de 35 °C [25].

La tyrosinase est l'enzyme qui catalyse les deux premières étapes de synthèse de la mélanine, étapes communes à la formation des deux sortes de pigments : eumélanine et phaeomélanine (fig. 1). Récemment, il a été démontré que la tyrosinase humaine avait un rôle de DHICA oxydase [26]. Un travail récent utilisant des souris transgéniques avec expression inductible du gène *TYR* (système Tet-on) a montré une correction partielle de l'anomalie de décoloration des projections chiasmatisques, anomalie typiquement observée chez le sujet atteint d'AOC. Ceci semble révéler le rôle de la tyrosinase dans le développement de la rétine et des voies optiques vers le cortex visuel [27].

Le gène *TYR* a été le premier gène d'albinisme humain cloné, dans la région 11q14.3, par Barton *et al.* en 1988 [28]. C'est l'homologue du gène murin *albino* ou *c*. Il s'étend sur 118 Kb et contient 5 exons ; plus de 50 % de la région codante du gène se trouve dans l'exon 1. Son promoteur et les régions régulatrices en 5' sont bien identifiés [29] et étudiés lors du diagnostic moléculaire. Il code pour une glycoprotéine membranaire de 529 acides aminés (aa), comprenant un peptide signal de 18 aa à l'extrémité amino-terminale, deux sites de liaison au cuivre, une région transmembranaire à l'extrémité carboxy-terminale, et un motif EGF (*epidermal growth factor*)-like. Il existe un pseudogène situé en 11p11.2, constitué des exons 4 et 5 de *TYR* et de régions adjacentes non codantes. Les séquences communes au gène *TYR* et au pseudogène *TYRL* diffèrent pour 2,6 % des bases seulement, ceci situant la duplication du premier gène il y a environ 24 millions d'années [30]. À ce jour, plus de 150 mutations et délétions ont été décrites dans ce gène ainsi que quelques polymorphismes (*Albinism database*, <http://albinismdb.med.umn.edu/>). Ces variants nucléotidiques se composent de mutations non-sens, faux-sens, insertions ou délétions de quelques bases entraînant un décalage du cadre de lecture, mutations d'épissage, et de rares cas de délétions de l'ensemble du gène [31-33]. Ils se répartissent tout au long du gène avec une prédominance sur la région codante pour le site B de liaison au cuivre. Il existe un pourcentage non négligeable de patients

pour lesquels une seule mutation de *TYR* a été identifiée, variant de 17 à 35 % selon les publications [34-36]. De ce fait, certains auteurs ont exploré de manière plus extensive les régions régulatrices en 5' du promoteur (4 Kb) sans pour autant trouver de nouvelle mutation ; en revanche ils ont étudié l'expression des différents allèles parentaux à partir de l'ARN de lymphocytes et ont trouvé un défaut d'expression de l'allèle non muté [37].

AOC2 (MIM 203200)

Des mutations dans le gène *OCA2* (anciennement appelé gène P) entraînent l'apparition d'un AOC de type 2, tyrosinase positive, avec une légère pigmentation des cheveux blanc à blond doré ou roux dès la naissance, une peau claire. L'évolution se fait vers des cheveux plus foncés (blond à brun-roux), des iris pigmentés bleus ou marron clair. L'atteinte oculaire pourra s'améliorer avec la pigmentation. La peau peut acquérir une faible pigmentation, avec formation d'éphélides, de lentigines et de naevus, mais ne bronze pas [4]. Certains enfants d'origine caucasienne ne sont pas distinguables du type 1A alors que d'autres, notamment les enfants d'origine africaine, ont la peau blanche mais les cheveux blonds jaunes. Le type brun plus pigmenté existe chez les Noirs-africains et chez les Afro-américains [6].

La protéine P est un composant intégré de la membrane des mélanosomes. Chez la souris elle a été identifiée comme protéine transporteuse ionique, responsable de la régulation du pH mélanosomal [38]. Le pH est considéré comme un facteur essentiel dans les différentes étapes de production de mélanine, et notamment le taux relatif de production d'eumélanine et phaeomélanine [39]. La protéine P serait également impliquée dans l'adressage de la tyrosinase au mélanosome et dans la stabilité du complexe mélanosomal [40,41] (fig. 3).

Le gène *OCA2* humain a été cloné en 1993 par Rinchik *et al.* [42] ; il s'étend sur 345 Kb en 12q13.1 et contient 25 exons



Fig. 3. Recherche de l'activité hydroxylase de la tyrosinase sur bulbe de cheveu. Visualisation de la pigmentation du bulbe entre lame et lamelle au microscope après incubation dans une solution contenant de la L-tyrosine. Bulbe d'un enfant présentant un AOC de type 2 avant (à gauche) et après incubation (à droite) : activité tyrosinase positive.

dont le premier n'est pas codant. Son homologue murin est le gène *p* ou *pink-eyed dilution*. Chez l'homme, il existe trois transcrits dont le plus long code pour un polypeptide de 838 aa. La structure de la protéine P, avec ses 12 domaines transmembranaires, est semblable à celle des protéines transportant de petites molécules (famille des transporteurs SLC13A). À ce jour plus de 60 mutations réparties sur l'ensemble du gène et une cinquantaine de polymorphismes ont été décrits [43]. Il s'agit de mutations non-sens, faux-sens, insertions ou délétions de quelques bases entraînant un décalage du cadre de lecture, et de mutations d'épissage. Il existe une délétion africaine récurrente de 2,7 Kb incluant l'exon 7 d'OCA2, dont la prévalence peut atteindre plus de 90 % des allèles mutés dans certaines populations [44]. Certains des variants polymorphiques sont associés à une prédisposition aux mélanomes malins dans la population générale [17].

AOC3 (MIM 203290)

L'albinisme oculo-cutané de type 3 ou albinisme roux mais aussi certaines formes d'albinisme brun sont liés à des mutations dans le gène *TYRP1* [45]. Il prévaut essentiellement chez les Noirs-africains et Afro-américains et c'est une forme tyrosinase positive d'albinisme. Les signes distincts d'AOC3 comportent une peau rouge brique, des cheveux roux à rouges et des yeux bleus à bruns [46]. Les individus naissent avec une très faible quantité de pigment, mais développent une pigmentation avec le temps. Des lentigines, éphélides, naevus peuvent aussi survenir. Le risque de lésions actiniques semble moins important que dans les autres types d'AOC [4].

On attribue à la protéine *TYRP1* diverses fonctions enzymatiques dont principalement une activité DHI et DHICA oxydase dans la partie distale du cycle de synthèse de l'e-

mélanine (fig. 1). Ainsi, en cas d'absence ou de fonctionnement anormal de *TYRP1* il y a blocage de formation d'eumélanine et seules les phaeomélanines sont synthétisées. Certains auteurs attribuent à *TYRP1* une activité tyrosine hydroxylase en collaboration avec la tyrosinase [26]. Elle aurait également un rôle de stabilisation de la tyrosinase et de modulation de son activité catalytique [47,48]. Enfin elle préviendrait la mort prématurée des mélanocytes due à la cytotoxicité médiée par la tyrosinase [49].

Le gène *TYRP1* a été cloné par Abbott *et al.* en 1991 [50] ; c'est l'homologue du gène *b* ou *brown* chez la souris ; il s'étend sur 17 Kb en 9p23. Il possède 8 exons, dont le premier est non codant. Il code pour la glycoprotéine membranaire la plus abondante du mélanosome, de 537 aa qui présente une grande homologie de structure avec la protéine tyrosinase (environ 50 % des aa) d'où son nom « *tyrosinase-related protein* ». Elle possède deux sites de liaison au cuivre, deux domaines riches en cystéine (comprenant 17 résidus cystéine), un domaine transmembranaire, une séquence signal amino-terminale et environ six sites de glycosylation. Longtemps considéré comme limité aux populations noires d'origine africaine ou afro-américaine, avec deux mutations récurrentes identifiées [45,51], l'OCA3 a été récemment diagnostiqué dans deux familles caucasiennes, avec la mise en évidence de trois nouvelles mutations [8,9]. Il est considéré comme la forme la plus rare d'AOC. Cependant, sa fréquence est peut-être sous estimée du fait de l'absence d'étude systématique de ce gène chez des patients AOC caucasiens (fig. 4).

AOC4 (MIM 606574)

L'albinisme oculo-cutané de type 4 est lié à des mutations dans le gène *AIM-1* (*antigen in melanoma-1*) ou *MATP* (*membrane associated transporter protein*) ou *SCL45A2* [52]. Le phénotype est variable allant d'une hypopigmentation sévère



Fig. 4. Hypopigmentation chez un enfant caucasien présentant un AOC de type 3.

sans amélioration à l'âge adulte, à une atteinte plus modérée avec repigmentation possible au cours du temps. Le gène *MATP* code pour un antigène de différenciation du mélanocyte fortement exprimé dans les lignées cellulaires de mélanome humain. L'homologue *b* du gène *MATP* chez le poisson medaka code pour une protéine formée de douze domaines transmembranaires ayant un rôle de transporteur dans le cycle de synthèse de la mélanine [53]. Dans les mélanocytes de souris mutantes *underwhite* (homologue murin de *MATP*), l'activité de la tyrosinase est diminuée à 20 % de la normale, et les mélanosomes sécrétés sont immatures. La protéine *MATP* semble avoir un rôle de transport de tyrosinase (et de *TYRP1*) vers les mélanosomes de type II, et dans le processus de maturation des mélanosomes [54] (fig. 3).

Le gène *MATP* a été cloné par Newton *et al.* en 2001 [52]. Il s'étend sur 40 Kb dans la région 5p13.3 et est constitué de 7 exons. Il code pour un polypeptide de 530 aa contenant 12 domaines transmembranaires putatifs, uniquement exprimé dans les mélanocytes. À ce jour, 24 mutations ont été identifiées dans certaines populations : un patient turc [55], 5 patients allemands [56], un patient coréen [57] et 26 patients japonais [10,58]. *MATP* est le gène le plus fréquemment impliqué dans les AOC tyrosinase positif au Japon [10]. On rapporte 8 polymorphismes (*Albinism Database*), dont certains -c.814G>A (p.Glu272Lys) et c.1122C>G (p.Phe374Leu) - sont associés avec des variations de pigmentation chez des individus normaux [59]. La distribution de l'allèle Phe374 et des haplotypes associés a été étudiée dans un grand échantillon de populations et les différences marquées qui ont été observées font suggérer que c'est un facteur important de l'hypopigmentation chez les Caucasiens, conséquence d'une adaptation à des taux plus bas d'ultraviolets [60], tout comme l'homologue du gène *golden* du zebrafish, *SLC24A5* [61].

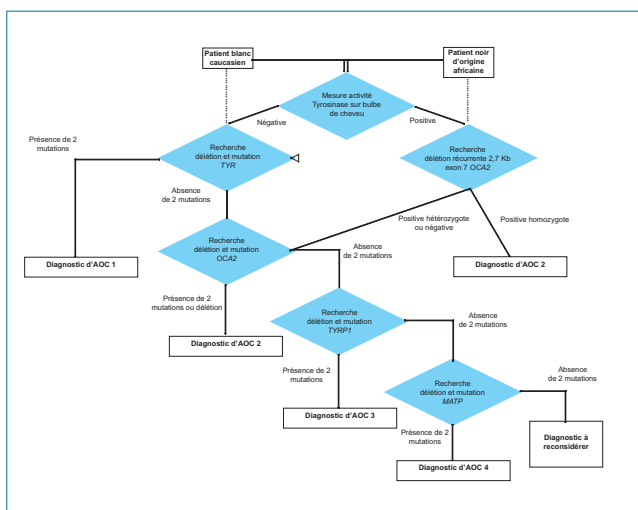


Fig. 5. Stratégie d'étude moléculaire de l'AOC non syndromique.

Stratégie d'analyse moléculaire

Des analyses de liaisons génétiques sont réalisées dans les familles informatives, c'est-à-dire avec plusieurs cas atteints et/ou une consanguinité parentale, afin d'éliminer un locus sans étudier le gène de manière exhaustive (recherche de délétions ou mutations par différentes techniques). Des marqueurs microsatellites polymorphes sont choisis pour chaque locus, au voisinage le plus proche du gène, et on étudie leur ségrégation dans les différents membres de la famille.

L'étude des quatre gènes de l'AOC se fait selon une stratégie d'étude moléculaire décrite dans la figure 5. Le test fonctionnel sur bulbe capillaire permet d'orienter vers les formes tyrosinase négative ou positive et donc vers l'étude du gène *TYR* ou des autres gènes responsables des formes tyrosinase positive. Les données cliniques et l'origine ethnique du patient vont également orienter l'analyse vers un gène ou l'autre. En pratique, le test d'activité tyrosinasique sur bulbe de cheveu peut rendre des résultats intermédiaires, comme une faible positivité, et l'on étudiera dans ces cas tout de même le gène *TYR* avant d'évoquer un diagnostic différentiel.

Certains variants de *TYR* sont à interpréter de manière délicate dans la mesure où on peut les observer à l'état homozygote chez des sujets non AOC. C'est le cas par exemple du variant thermosensible R402Q décrit comme un polymorphisme dans *Albinism Database* mais dont la pathogénicité a été démontrée par des études fonctionnelles *in vitro* [62]. S'agit-il d'une expressivité variable avec des patients porteurs de signes oculaires et cutanés *a minima*, ou le variant n'est-il pathogène qu'associé avec une autre mutation plus sévère ?

Par ailleurs, du fait du nombre relativement important de patients porteurs d'une seule mutation, la recherche d'une délétion intragénique est devenue systématique pour chacun des gènes de l'AOC en association avec la recherche de mutations. Il apparaît d'ailleurs de nouvelles délétions, notamment pour *OCA2*.

La technique indirecte de recherche de mutations type DHPLC (*Denaturing High Pressure Liquid Chromatography*) est peu rentable pour certains exons du gène *OCA2* du fait du nombre important de polymorphismes. Le séquençage direct est donc réalisé pour plusieurs exons du gène.

Le gène *MC1R* (*Melanocortin 1 receptor*) ou *MSHR* (*Melanocyte stimulating hormone receptor*) situé en 16q24.3 s'étend sur 2,4 Kb et possède un seul exon. Il code pour une protéine de 317 aa. Plusieurs variants alléliques de ce gène ont été associés de manière significative avec la variation de pigmentation de la peau et des cheveux chez des individus normaux, notamment les variants RHC (*red hair colour*) chez les individus roux [51,63,64]. Ces variants seraient aussi associés avec un risque accru de cancer cutané (mélanome ou carcinome basocellulaire et épidermoïde) [65,66]. Chez le patient caucasien porteur de deux mutations dans *TYRP1* que nous avons analysé, le phénotype des cheveux avec reflets dorés est peut-être lié au variant identifié dans *MC1R* (c.178G > T/p.Val60Leu) [8]. D'autres variants agissent comme des modificateurs du phénotype albinos, responsables d'une pigmentation rouge inhabituelle des cheveux dans l'AOC de type 2 [8,67]. Les gènes *MC1R* et

SLC24A5 [61] sont les deux principaux gènes décrits comme étant responsables des variations de pigmentation de la peau et des cheveux chez des individus normaux ; cependant leur étude n'est pas systématiquement réalisée dans le cadre du diagnostic de l'AOC.

Prise en charge thérapeutique

PHOTOPROTECTION CUTANÉE

Une photoprotection efficace dès le plus jeune âge permet de limiter le développement de carcinomes cutanés. Une éducation thérapeutique des parents et des enfants atteints doit être entreprise pour une photoprotection adéquate (pour les UVB mais aussi les UVA qui traversent le verre). En particulier, l'accent doit être mis sur la protection vestimentaire. L'utilité du port de vêtements limitant le passage UV pour lesquels il existe des marques spécialisées pour vêtements d'été, et de chapeaux à larges bords doit être bien assimilée en priorité. De plus, les patients doivent être incités à utiliser en permanence des topiques antisolaire anti-UVA et anti-UVB à haute protection sur les zones laissées par nécessité photo-exposées. À l'adolescence, l'éducation doit être renforcée et une surveillance clinique annuelle de dépistage de lésions précancéreuses et cancéreuses cutanées est recommandée [4,68].

FAVORISER LE DÉVELOPPEMENT VISUEL

Les problèmes ophtalmologiques sont dus au nystagmus, au strabisme, à l'hypoplasie de la fovéa et aux anomalies de développement des voies optiques. L'amblyopie fonctionnelle liée à la photophobie et aux amétropies peut être améliorée par des mesures précoces (correction optique totale, protection solaire de la rétine par le port de chapeaux, verres filtrants, lentilles teintées, corrections optiques). Les signes fonctionnels peuvent ainsi diminuer de façon significative et on peut noter une amélioration du comportement visuel. L'acuité visuelle centrale est difficile à tester et impossible à améliorer dans la majorité des cas. Des enregistrements du nystagmus ont montré une amélioration des tracés de la poursuite qui devient plus lisse [18,69].

D'autres moyens permettent une amélioration de la qualité visuelle :

- les aides visuelles pour les amblyopes et les additions optiques de près chez l'enfant scolarisé (verres bifocaux ou progressifs) [69] ;
- une prise en charge précoce du strabisme, dès les premiers mois de vie, est nécessaire ;
- le placement rétro-équatorial des muscles droits horizontaux peut permettre une diminution de l'amplitude du nystagmus (avec cependant le risque de voir apparaître un strabisme et certain degré d'ophtalmoplégie) et peut procurer une amélioration de la vision subjective même chez les patients avec hypoplasie fovéale. Il nécessite une analyse oculomotrice préalable des mécanismes de compensation,

un enregistrement électro-oculographique [70]. Il est indiqué le plus tard possible afin de ne pas induire de strabisme sauf chez le jeune enfant quand le torticolis est majeur ou associé à un fort astigmatisme difficile à compenser optiquement.

L'éducation est également primordiale : elle consiste d'abord à informer les personnels ayant en charge le suivi éducatif de l'enfant, de son handicap visuel, permettant de prendre des mesures simples qui amélioreront le confort quotidien et l'intégration [4]. L'enfant doit être placé le plus près possible du tableau. Les textes doivent être adaptés (contraste, format). L'institut pour enfants malvoyants peut déléguer un éducateur spécialisé qui aidera les enseignants dans leur classe. Le handicap visuel doit être signalé dans le dossier scolaire de l'enfant. L'enfant peut avoir un aménagement de son emploi du temps, des documents agrandis lors des tests d'évaluation nationaux et des examens du brevet et du baccalauréat. La vie quotidienne peut également être améliorée par des mesures et objets adaptés aux personnes mal voyantes [4,68]. Il existe une association française pour l'AOC (association Genespoir, 3 rue de la Paix, 35000 Rennes).

Conseil génétique

Le mode de transmission de l'AOC non syndromique est autosomique récessif. Il convient d'exclure des formes syndromiques d'AOC. Le diagnostic d'AOC reste le plus souvent clinique. La caractérisation des mutations délétères chez la personne atteinte peut permettre de confirmer le type d'AOC, mais est surtout utile au conseil génétique. Si les deux mutations sont caractérisées (homozygotie ou hétérozygotie composite), on propose dans le cadre du conseil génétique de rechercher les mutations à l'état hétérozygote chez chacun des deux parents. Il convient d'informer le couple qui a donné naissance à un enfant atteint d'albinisme du mode de transmission héréditaire et du risque de récurrence qui est de 25 % pour une prochaine grossesse avec un risque identique pour les filles et les garçons. La proposition d'un diagnostic prénatal avec interruption médicale de grossesse en cas de récurrence d'un fœtus atteint peut être discutée en fonction de la gravité de la maladie chez l'enfant atteint, liée essentiellement à l'atteinte oculaire et en fonction du vécu psychologique de la maladie. L'AOC non syndromique n'est pas une forme engageant le pronostic vital mais le phénotype de dépigmentation et le handicap visuel peuvent présenter un véritable problème d'intégration sociale pour le sujet atteint et pour sa famille. Dans les régions fortement ensoleillées, ce problème est exacerbé par les difficultés de prévention et, par ailleurs, en Afrique, par les croyances à propos des albinos [68,71].

Le diagnostic prénatal ne se fait plus par biopsie fœtale avec étude de la fonction tyrosinase, mais par choriocentèse ou amniocentèse et recherche des mutations par biologie moléculaire.

Conclusion

Les différents types d'AOC ont été décrits initialement en fonction des phénotypes cliniques mais cette classification est abandonnée au profit d'une classification moléculaire basée sur la connaissance des gènes responsables des différentes formes. On observe d'ailleurs une hétérogénéité clinique pour des mutations dans un même gène, notamment pour le gène *MATP*, et il est probable que certains AOC à forme fruste sont sous-diagnostiqués. La pratique du diagnostic moléculaire est délicate et doit savoir se baser sur la clinique et sur les examens complémentaires, comme le test du bulbe de cheveu, sans toutefois leur attribuer un caractère absolu. La fréquence des différents types pourra être précisée au fur et à mesure des investigations moléculaires et modifiera peut-être la stratégie d'étude génétique. Enfin, on peut suspecter la responsabilité d'autres gènes pour des cas non encore résolus au niveau moléculaire ou l'éventualité d'un digénisme (maladie liée à des mutations dans deux gènes différents) pour des patients porteurs d'une seule mutation.

Références

- King RA, Hearing VJ, Creel D, Oetting WS. Albinism. In: CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, and DV Valle, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: Mc Graw-Hill; 1995. p.4353-92.
- Tomita Y, Suzuki T. Genetics of pigmentary disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;131C:75-81.
- Lookingbill DP, Lookingbill GL, Leppard B. Actinic damage and skin cancer in albinos in northern Tanzania: findings in 164 patients enrolled in an outreach skin care program. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:653-8.
- Okulicz JF, Shah RS, Schwartz RA, Janniger CK. Oculocutaneous albinism. *J Eur Acad Dermatol Veneréol* 2003;17:251-6.
- Zemel E, Loewenstein A, Lei B, Lazar M, Perlman I. Ocular pigmentation protects the rabbit retina from gentamicin-induced toxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1875-84.
- Lee ST, Nicholls RD, Schnur RE, Guida LC, Lu-Kuo J, Spinner NB, *et al.* Diverse mutations of the P gene among African-Americans with type II (tyrosinase-positive) oculocutaneous albinism (OCA2). *Hum Mol Genet* 1994;3:2047-51.
- Okoro AN. Albinism in Nigeria. A clinical and social study. *Br J Dermatol.* 1975;92:485-92.
- Rooryck C, Roudaut C, Robine E, Musebeck J, Arveiler B. Oculocutaneous albinism with TYRP1 gene mutations in a Caucasian patient. *Pigment Cell Res* 2006;19:239-42.
- Forsheo T, Khaliq S, Tee L, Smith U, Johnson CA, Mehdi S, *et al.* Identification of novel TYR and TYRP1 mutations in oculocutaneous albinism. *Clin Genet* 2005;68:182-4.
- Inagaki K, Suzuki T, Shimizu H, Ishii N, Umezawa Y, Tada J, *et al.* Oculocutaneous albinism type 4 is one of the most common types of albinism in Japan. *Am J Hum Genet* 2004;74:466-71.
- Bharti K, Nguyen MT, Skuntz S, Bertuzzi S, Arnheiter H. The other pigment cell: specification and development of the pigmented epithelium of the vertebrate eye. *Pigment Cell Res* 2006;19:380-94.
- Kwon BS. Pigmentation genes: the tyrosinase gene family and the pmel 17 gene family. *J Invest Dermatol* 1993;100:134S-40S.
- Tobin D, Quinn AG, Ito S, Thody AJ. The presence of tyrosinase and related proteins in human epidermis and their relationship to melanin type. *Pigment Cell Res* 1994;7:204-9.
- Vance KW, Goding CR. The transcription network regulating melanocyte development and melanoma. *Pigment Cell Res* 2004;17:318-25.
- Imokawa G. Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pigment Cell Res* 2004;17:96-110.
- Kugelman TP, Van Scott EJ. Tyrosinase activity in melanocytes of human albinos. *J Invest Dermatol* 1961;37:73-6.
- Jannot AS, Meziani R, Bertrand G, Gerard B, Descamps V, Archimbaud A, *et al.* Allele variations in the OCA2 gene (pink-eyed-dilution locus) are associated with genetic susceptibility to melanoma. *Eur J Hum Genet* 2005;13:913-20.
- Summers CG. Vision in albinism. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996;94:1095-155.
- Merrill KS, Lavoie JD, King RA, Summers CG. Positive angle kappa in albinism. *J Aapos* 2004;8:237-9.
- Guillery RW. Why do albinos and other hypopigmented mutants lack normal binocular vision, and what else is abnormal in their central visual pathways? *Eye* 1996;10(Pt 2):217-21.
- Meyer CH, Lapolice DJ, Freedman SF. Foveal hypoplasia in oculocutaneous albinism demonstrated by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2002;133:409-10.
- Schmitz B, Kasmann-Kellner B, Schafer T, Krick CM, Gron G, Backens M, *et al.* Monocular visual activation patterns in albinism as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 2004;23:40-52.
- Giebel LB, Tripathi RK, Strunk KM, Hanifin JM, Jackson CE, King RA, *et al.* Tyrosinase gene mutations associated with type IB ("yellow") oculocutaneous albinism. *Am J Hum Genet* 1991;48:1159-67.
- Oetting WS, King RA. Molecular basis of oculocutaneous albinism. *J Invest Dermatol* 1994;103:131S-6S.
- King RA, Townsend D, Oetting W, Summers CG, Olds DP, White JG, *et al.* Temperature-sensitive tyrosinase associated with peripheral pigmentation in oculocutaneous albinism. *J Clin Invest* 1991;87:1046-53.
- Olivares C, Jimenez-Cervantes C, Lozano JA, Solano F, Garcia-Borron JC. The 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA) oxidase activity of human tyrosinase. *Biochem J* 2001;354:131-9.
- Gimenez E, Lavado A, Giraldo P, Cozar P, Jeffery G, Montoliu L. A transgenic mouse model with inducible Tyrosinase gene expression using the tetracycline (Tet-on) system allows regulated rescue of abnormal chiasmatic projections found in albinism. *Pigment Cell Res* 2004;17:363-70.
- Barton DE, Kwon BS, Francke U. Human tyrosinase gene, mapped to chromosome 11 (q14---q21), defines second region of homology with mouse chromosome 7. *Genomics* 1988;3:17-24.
- Oetting WS. The tyrosinase gene and oculocutaneous albinism type 1 (OCA1): A model for understanding the molecular biology of melanin formation. *Pigment Cell Res* 2000;13:320-5.
- Giebel LB, Strunk KM, Spritz RA. Organization and nucleotide sequences of the human tyrosinase gene and a truncated tyrosinase-related segment. *Genomics* 1991;9:435-45.
- Coupry I, Taine L, Goizet C, Soriano C, Mortemousque B, Arveiler B, *et al.* Leucodystrophy and oculocutaneous albinism in a child with an 11q14 deletion. *J Med Genet* 2001;38:35-8.
- Goizet C, Coupry I, Rooryck C, Taine L, Dormoy V, Lacombe D, *et al.* Molecular characterization of an 11q14.3 microdeletion associated with leukodystrophy. *Eur J Hum Genet* 2004;12:245-50.
- Schnur RE, Sellinger BT, Holmes SA, Wick PA, Tatsumura YO, Spritz RA. Type I oculocutaneous albinism associated with a full-length deletion of the tyrosinase gene. *J Invest Dermatol* 1996;106:1137-40.
- King RA, Pietsch J, Fryer JP, Savage S, Brott MJ, Russell-Eggitt I, *et al.* Tyrosinase gene mutations in oculocutaneous albinism 1 (OCA1): definition of the phenotype. *Hum Genet* 2003;113:502-13.
- Oetting WS, King RA. Molecular basis of albinism: mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Hum Mutat* 1999;13:99-115.
- Opitz S, Kasmann-Kellner B, Kaufmann M, Schwinger E, Zuhlke C. Detection of 53 novel DNA variations within the tyrosinase gene and

- accumulation of mutations in 17 patients with albinism. *Hum Mutat* 2004;23:630-1.
37. Oetting WS, Fryer JP, Shriram S, King RA. Oculocutaneous albinism type 1: the last 100 years. *Pigment Cell Res* 2003;16:307-11.
38. Brilliant M, Gardner J. Melanosomal pH, pink locus protein and their roles in melanogenesis. *J Invest Dermatol*. 2001;117:386-7.
39. Ancans J, Tobin DJ, Hoogduijn MJ, Smit NP, Wakamatsu K, Thody AJ. Melanosomal pH controls rate of melanogenesis, eumelanin/pheomelanin ratio and melanosome maturation in melanocytes and melanoma cells. *Exp Cell Res* 2001;268:26-35.
40. Potterf SB, Furumura M, Sviderskaya EV, Santis C, Bennett DC, Hearing VJ. Normal tyrosine transport and abnormal tyrosinase routing in pink-eyed dilution melanocytes. *Exp Cell Res* 1998;244:319-26.
41. Lamoreux ML, Zhou BK, Rosembat S, Orlov SJ. The pink-eyed-dilution protein and the eumelanin/pheomelanin switch: in support of a unifying hypothesis. *Pigment Cell Res* 1995;8:263-70.
42. Rinchik EM, Bultman SJ, Horsthemke B, Lee ST, Strunk KM, Spritz RA, et al. A gene for the mouse pink-eyed dilution locus and for human type II oculocutaneous albinism. *Nature* 1993;361:72-6.
43. Oetting WS, Garrett SS, Brott M, King RA. P gene mutations associated with oculocutaneous albinism type II (OCA2). *Hum Mutat* 2005;25:323.
44. Puri N, Durbam-Pierre D, Aquaron R, Lund PM, King RA, Brilliant MH. Type 2 oculocutaneous albinism (OCA2) in Zimbabwe and Cameroon: distribution of the 2.7-kb deletion allele of the P gene. *Hum Genet* 1997;100:651-6.
45. Boissy RE, Zhao H, Oetting WS, Austin LM, Wildenberg SC, Boissy YL, et al. Mutation in and lack of expression of tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) in melanocytes from an individual with brown oculocutaneous albinism: a new subtype of albinism classified as "OCA3". *Am J Hum Genet* 1996;58:1145-56.
46. Kromberg JG, Castle DJ, Zwane EM, Bothwell J, Kidson S, Bartel P, et al. Red or rufous albinism in southern Africa. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1990;11:229-35.
47. Sarangarajan R, Boissy RE. Tyrp1 and oculocutaneous albinism type 3. *Pigment Cell Res* 2001;14:437-44.
48. Manga P, Sato K, Ye L, Beermann F, Lamoreux ML, Orlov SJ. Mutational analysis of the modulation of tyrosinase by tyrosinase-related proteins 1 and 2 in vitro. *Pigment Cell Res* 2000;13:364-74.
49. Luo D, Chen H, Jimbow K. Cotransfection of genes encoding human tyrosinase and tyrosinase-related protein-1 prevents melanocyte death and enhances melanin pigmentation and gene expression of Lamp-1. *Exp Cell Res* 1994;213:231-41.
50. Abbott C, Jackson IJ, Carritt B, Povey S. The human homolog of the mouse brown gene maps to the short arm of chromosome 9 and extends the known region of homology with mouse chromosome 4. *Genomics* 1991;11:471-3.
51. Manga P, Kromberg JG, Box NF, Sturm RA, Jenkins T, Ramsay M. Rufous oculocutaneous albinism in southern African Blacks is caused by mutations in the TYRP1 gene. *Am J Hum Genet* 1997;61:1095-101.
52. Newton JM, Cohen-Barak O, Hagiwara N, Gardner JM, Davisson MT, King RA, et al. Mutations in the human orthologue of the mouse underwhite gene (uw) underlie a new form of oculocutaneous albinism, OCA4. *Am J Hum Genet* 2001;69:981-8.
53. Fukamachi S, Shimada A, Shima A. Mutations in the gene encoding B, a novel transporter protein, reduce melanin content in medaka. *Nat Genet* 2001;28:381-5.
54. Costin GE, Valencia JC, Vieira WD, Lamoreux ML, Hearing VJ. Tyrosinase processing and intracellular trafficking is disrupted in mouse primary melanocytes carrying the underwhite (uw) mutation. A model for oculocutaneous albinism (OCA) type 4. *J Cell Sci* 2003;116:3203-12.
55. Ritland K, Newton C, Marshall HD. Inheritance and population structure of the white-phased "Kermode" black bear. *Curr Biol* 2001;11:1468-72.
56. Rundshagen U, Zuhlke C, Opitz S, Schwinger E, Kasmann-Kellner B. Mutations in the MATP gene in five German patients affected by oculocutaneous albinism type 4. *Hum Mutat* 2004;23:106-10.
57. Suzuki T, Inagaki K, Fukai K, Obana A, Lee ST, Tomita Y. A Korean case of oculocutaneous albinism type IV caused by a D157N mutation in the MATP gene. *Br J Dermatol* 2005;152:174-5.
58. Inagaki K, Suzuki T, Ito S, Suzuki N, Adachi K, Okuyama T, et al. Oculocutaneous albinism type 4: six novel mutations in the membrane-associated transporter protein gene and their phenotypes. *Pigment Cell Res* 2006;19:451-3.
59. Graf J, Hodgson R, van Daal A. Single nucleotide polymorphisms in the MATP gene are associated with normal human pigmentation variation. *Hum Mutat* 2005;25:278-84.
60. Yuasa I, Umetsu K, Harihara S, Kido A, Miyoshi A, Saitou N, et al. Distribution of the F374 allele of the SLC45A2 (MATP) gene and founder-haplotype analysis. *Ann Hum Genet* 2006;70:802-11.
61. Lamason RL, Mohideen MA, Mest JR, Wong AC, Norton HL, Aros MC, et al. SLC24A5, a putative cation exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans. *Science* 2005;310:1782-6.
62. Berson JF, Frank DW, Calvo PA, Bieler BM, Marks MS. A common temperature-sensitive allelic form of human tyrosinase is retained in the endoplasmic reticulum at the nonpermissive temperature. *J Biol Chem* 2000;275:12281-9.
63. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet* 1995;11:328-30.
64. Flanagan N, Healy E, Ray A, Philips S, Todd C, Jackson IJ, et al. Pleiotropic effects of the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene on human pigmentation. *Hum Mol Genet*. 2000;9:2531-7.
65. Duffy DL, Box NF, Chen W, Palmer JS, Montgomery GW, James MR, et al. Interactive effects of MC1R and OCA2 on melanoma risk phenotypes. *Hum Mol Genet* 2004;13:447-61.
66. Sturm RA, Duffy DL, Box NF, Chen W, Smit DJ, Brown DL, et al. The role of melanocortin-1 receptor polymorphism in skin cancer risk phenotypes. *Pigment Cell Res* 2003;16:266-72.
67. King RA, Willaert RK, Schmidt RM, Pietsch J, Savage S, Brott MJ, et al. MC1R mutations modify the classic phenotype of oculocutaneous albinism type 2 (OCA2). *Am J Hum Genet* 2003;73:638-45.
68. Lund PM. Oculocutaneous albinism in southern Africa: population structure, health and genetic care. *Ann Hum Biol* 2005;32:168-73.
69. Collins B, Silver J. Recent experiences in the management of visual impairment in albinism. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1990;11:225-8.
70. Hertle RW, Anninger W, Yang D, Shatnawi R, Hill VM. Effects of extraocular muscle surgery on 15 patients with oculo-cutaneous albinism (OCA) and infantile nystagmus syndrome (INS). *Am J Ophthalmol* 2004;138:978-87.
71. Aquaron R. Consideration of African albinos. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1295-8.