

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA
EN MÉXICO**

HOSPITAL “DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES”

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL
TÍTULO EN:**

OFTALMOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS:

**MUTACIONES EN EL GEN GPR143 EN
PACIENTES CON ALBINISMO OCULAR Y
EVALUACIÓN DE LOS HALLAZGOS
MACULARES EN PACIENTES AFECTADOS
Y SUS MADRES PORTADORAS MEDIANTE
OCT.**

AUTOR:

**DR. HUGO ERNESTO SEPÚLVEDA
VÁZQUEZ**





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTOR

DR. HUGO ERNESTO SEPÚLVEDA VÁZQUEZ

JURADO

DRA. CRISTINA VILLANUEVA MENDOZA

PRESIDENTE

DR. GERARDO GARCÍA AGUIRRE

SECRETARIO

DR. ABELARDO A. RODRÍGUEZ REYES

VOCAL

DR. MARCO PEDRO HERNÁNDEZ ABREGO

VOCAL

DRA. MATILDE RUBIO LEZAMA

VOCAL

México, D.F., Agosto de 2011

DEDICATORIAS

A Dios, porque cada día me ha dado la oportunidad de aprender, vivir y disfrutar.

A mis padres quienes me han apoyado para llegar a donde estoy y por todos sus consejos.

A mis hermanos y amigos que siempre están ahí para mí.

A mis sinodales por estar siempre dispuestos a apoyarme durante la residencia y en la realización de esta tesis.

A los pacientes del Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes” de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México

INDICE

SÍNTESIS DEL PROYECTO	4
INTRODUCCIÓN	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	16
HIPÓTESIS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	25

SÍNTESIS DEL PROYECTO

El albinismo ocular tipo 1 (OA1) también conocido como Nettleship-Falls representa la forma más común de albinismo ocular, los varones afectados presentan reducción grave de la agudeza visual, nistagmo, estrabismo, fotofobia, translucidez de iris, hipopigmentación de la retina, hipoplasia foveolar y un curso anormal de las vías ópticas, resultando en la pérdida de la visión estereoscópica. Los cambios cutáneos por lo general son leves o están ausentes mientras se trate de albinismo ocular (1).

El albinismo ocular, es un padecimiento genéticamente determinado con un patrón de herencia ligado al cromosoma X. Las madres de los pacientes pueden ser portadoras del padecimiento sin necesariamente presentar la enfermedad. Se ha reportado que en las mujeres portadoras el fondo retiniano, especialmente en la periferia, muestra un mosaico de la pigmentación, como reconoció por primera vez Vogt en 1942 (2).

El producto proteico del OA1 humanos es una glicoproteína integral de la membrana conocida como GPR143, que se expresan exclusivamente por los melanocitos y el epitelio pigmentado de la retina. Las acciones estructurales y funcionales de dicha proteína guardan una similitud con los receptores acoplados a proteína G (3,4).

Se ha evaluado la arquitectura de la fovea en pacientes pediátricos con presencia de albinismo y se ha comprobado la utilidad en la evaluación con tomografía de coherencia óptica (OCT), y mas actualmente con los nuevos equipos de OCT con

dominio espectral que permiten obtener imágenes en niños que presentan nistagmo (5).

Con la exploración tridimensional con el OCT, el interior de las capas de la retina incluyendo la de las células ganglionares y de fibras nerviosas se muestra que se extienden de manera intacta a través de la fovea sin relevo. Anomalías inusuales similares de la fovea se encontraron en el examen de los ojos de los niños con albinismo oculocutáneo u ocular. Estos niños presentaron iris ligeramente hipopigmentados, se demostró la pérdida de la depresión foveal y persistencia del interior de las capas de la retina en dicho segmento.

El desplazamiento centrípeto normal de los elementos interiores de la retina como la capa de Henle que se irradia desde la foveola estuvo ausente en todos los casos (6-10).

Hasta el momento no existen reportes de evaluaciones con OCT a madres portadoras e hijos afectados simultáneamente, por lo que el objetivo del estudio es explorar a dichos pacientes con este estudio estructural y realizar la evaluación del gen GPR143 para determinar la frecuencia de la mutación en pacientes mexicanos con las características clínicas de albinismo ocular.

INTRODUCCIÓN

El albinismo es un conjunto de condiciones congénitas y hereditarias que afectan a los humanos y que globalmente se caracterizan por la ausencia o disminución de pigmento (melanina) en la piel, los ojos y el cabello.

Se ha reportado que aproximadamente uno de cada 17,000 personas tiene alguna variedad de albinismo (15). Hay dos principales tipos de albinismo, denominados albinismo oculocutáneo (OCA) y albinismo ocular (OA). La primera esta determinada por la disminución o ausencia de pigmento que afecta a la piel, el cabello y los ojos (OCA); en la segunda la afectación es principalmente en los ojos (OA). A su vez, cada uno de estas variedades puede subdividirse, según el gen que esté afectado. El albinismo oculocutáneo es mas frecuente que el albinismo ocular (11-16).

Albinismo oculocutáneo (OCA)

Existen cuatro tipos principales de albinismo oculocutáneo, denominados OCA1, OCA2, OCA3 y OCA4 y otros tipos menos frecuentes que combinan la falta de pigmento con otras alteraciones orgánicas como son el síndrome de Hermansky-Pudlak y el síndrome de Chediak-Higashi (16).

OCA1 tiene un prevalencia aproximada de 1 por cada 40,000 personas en la mayoría de las poblaciones, pero es mucho menos comun en afroamericanos. Se ha observado que en un 17% de casos de personas con OCA1 no es posible localizar la mutación o alteración en el gen de la tirosinasa, sugiriéndose que

dichas alteraciones deben corresponden a las secuencias reguladoras de la expresión de dicho gen (17).

Albinismo ocular

El albinismo ocular tipo 1 (OA1) también conocido como Nettleship-Falls representa la forma más común de albinismo ocular y se transmite como un rasgo ligado al X, los varones afectados presentan reducción grave de la agudeza visual, nistagmo, estrabismo, fotofobia, translucidez de iris, hipopigmentación de la retina, hipoplasia foveolar y un curso anormal de las vías ópticas, resultando en la pérdida de la visión estereoscópica (1). Los cambios cutáneos por lo general son leves o están ausentes. A pesar de esto, el examen histopatológico de la piel puede ser útil en el diagnóstico de la enfermedad, debido a la aparición típica de melanosomas gigantes (macromelanosomas), lo que sugiere que el albinismo ocular es en realidad un trastorno oculocutáneo de la biogénesis de melanosomas (18).

El producto proteico del OA1 humanos es una glicoproteína integral de la membrana conocida como GPR143, esta se expresan exclusivamente por los melanocitos y el epitelio pigmentado de la retina (3,4). Las acciones estructurales y funcionales de dicha proteína guardan una similitud con los receptores acoplados a proteína G. De hecho, OA1 muestra siete dominios transmembrana y homologías con los miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, incluso con los residuos de los receptores acoplados a proteína G, que

son altamente conservados en la mayoría de los receptores acoplados a proteína G, algunos de los cuales son el sitio de mutaciones que causan albinismo (19-21). El gen GPR143 está localizado en el brazo corto (p) del cromosoma X en la posición 22.3 (3,4). (Figura 1).

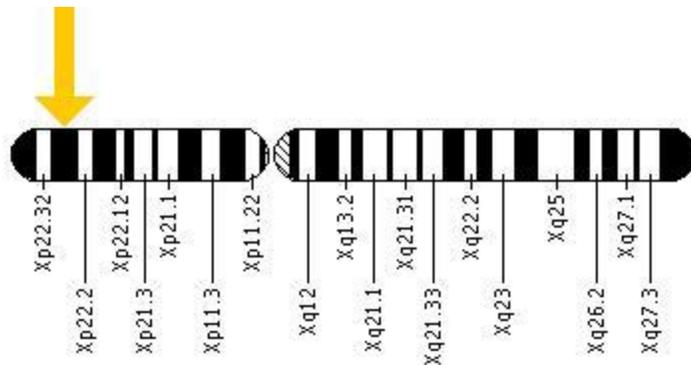


Figura 1. Localización del Gen GPR 143 en el cromosoma X.

Por otra parte, GPR143 se une a la proteína Gi heterotrimérica, Go y a las proteínas Gq, como se demuestra en ensayos de inmunoprecipitación, así mismo se localiza junto con las proteínas Gi en melanocitos humanos normales (19).

Sin embargo, a diferencia de receptores acoplados a proteína G canónica, OA1 (GPR143) no se localiza en la superficie celular, sino que es exclusivamente detectable en la membrana de los organelos intracelulares, es decir, en endosomas tardíos/lisosomas y melanosomas (3,4,19). Además, recientemente se ha identificado dos señales independientes de clasificación que son necesarios y suficientes para la localización intracelular de OA1 en melanocíticos y las células no melanocíticas (22-24). Estos hallazgos apoyan la idea de que GPR143 es un receptor acoplado a proteína G residente de los lisosomas y

melanosomas, y que, de acuerdo con su topología se ha establecido con una orientación del C-terminal hacia el citoplasma (19,21), un ligando que presuntamente debe existir en el lumen del organelo. La vía descendente provocada por OA1 (GPR143) sigue siendo misteriosa y sólo se puede suponer sobre la base de la presencia de macromelanosomas con lo cual la resultante pérdida de función del receptor en pacientes humanos, así como en un modelo de ratón que presentaba la enfermedad, lo que sugiere un defecto en la biogénesis del organelo (24).

Aunque los ojos parecen más afectados que la de la piel en el albinismo ocular, el EPR representa un tejido difícil para estudiar la biogénesis de los melanosomas, debido a la corta ventana prenatal de tiempo de la melanogénesis en vivo, y la mala capacidad de melanogénesis en las células cultivadas de ojos post-natales. En contraste, los melanocitos de la piel tienen una constante actividad en la producción de melanosomas tanto in vivo como en los cultivos, por lo cual las líneas celulares de melanocitos han sido ampliamente utilizados para descubrir vías que conducen a la morfogénesis de los orgánulos en las células de pigmento (25,26).

Albinismo ocular, patrón de herencia y madres portadoras.

El albinismo ocular, es un padecimiento con un patrón de herencia ligado al cromosoma X resesivo. Las madres de los pacientes pueden ser portadoras del padecimiento sin necesariamente presentar la enfermedad. Se ha reportado que las mujeres portadoras muestran en la retina, especialmente en la periferia, un patrón en mosaico de la pigmentación, como reconoció por primera vez Vogt en 1942 (2). Estos hallazgos apoyan la teoría de la inactivación del cromosoma X

propuesta por Lyon en 1962 (27). El nistagmo es uno de los síntomas presentes. De hecho, es probable que el albinismo ocular haya sido subdiagnosticado en reportes previos de pacientes con nistagmo, especialmente en aquellos que se referían con un patrón hereditario ligado al X. Ejemplos de lo anterior podemos observarlos en la familia estudiada por Waardenburg y Van den Bosch (1956) y Engelhard (1915) como una familia con nistagmo hereditario (28,29). Una de las familias estudiadas por Fialkow et al. (1967) había sido comunicada por Lein et al. (1956) como nistagmo ligado al sexo (30,31).

Francois y Deweer (1953) realizaron esquemas de fondo de ojo de las portadoras heterocigotas para llegar a una estimación del número de células presentes en el momento de lyonización. Dichos dibujos indican la variación apreciable en el número y tamaño de las áreas pigmentadas, un hallazgo que se espera dentro de las consideraciones de la hipótesis de Lyon (32). Por otro lado mediante microscopia electrónica, O'Donnell demostró que la piel, así como los ojos muestra macromelanosomas en los varones afectados y en las mujeres portadoras. Creel demostró proyecciones ópticas anormales similares a las del albinismo total. Por lo tanto, la decusación anormal es una consecuencia de la falta de pigmento ocular y no es específica de todos los desperfectos en particular (33).

Liu informó el caso de una familia china de 6 generaciones de con un fenotipo de la variante de albinismo ocular segregada con herencia recesiva ligada a X. En los 8 varones afectados había nistagmo e hipoplasia foveal, y solo en 4 se presentó disminución de la agudeza visual. Tres de los varones afectados y una mujer portadora presentaban manchas pigmentarias en la retina. Ninguna de las mujeres portadoras tenía nistagmo y la pigmentación de la piel y el cabello era

normal en todos los miembros de la familia examinados (34). Signos menores pueden estar presentes en el 80% a 90% de los heterocigotos. Por lo tanto, la ausencia de los signos en la madre portadora no excluye del diagnóstico de albinismo ocular ligado al cromosoma X (2,32).

Alteraciones clínicas e hipoplasia foveolar en albinismo ocular

El albinismo ocular tipo 1 es un padecimiento con patrón de herencia ligada al cromosoma X que causa alteraciones oculares características que pueden incluir nistagmo, disminución de la agudeza visual, hipopigmentación de la retina, hipoplasia foveal, translucidez del iris, transparencia de la macula, fotofobia, y decusación anormal de vía neuronal (fibras nerviosas anormales en el quiasma) (35-37).

La disminución de la agudeza visual es variable, va desde 20/25 a 20/200 (35,36). Es posible que con la disminución de la pigmentación, la luz que penetra al globo ocular es más propensa a la dispersión y la imagen retiniana resultante es degradada, al mismo tiempo la hipoplasia foveal causa déficit de la visión central, debido a que los conos se encuentran muy espaciados entre ellos en la macula (36-38).

El nistagmo se observa frecuentemente, por lo general se manifiesta entre los 2 o 3 meses de edad y a menudo disminuye con el desarrollo, y con la visión de cerca como resultado de la convergencia (35). El nistagmo probablemente es debido a la hipoplasia foveal (se encuentra ausente la depresión foveal en la microscopía de luz) y a las vías aberrantes visuales (36). Por otro lado, el astigmatismo, y otros

errores de refracción son comunes y podrían conducir a un cierto grado de ambliopía y disminución de la agudeza visual. Debido a la alteración de las vías ópticas, los pacientes con albinismo ocular son propensos a presentar estrabismo y pérdida de la visión estereoscópica (36).

El término hipoplasia se refiere a un órgano o tejido incompleto o subdesarrollado, habitualmente como resultado de una disminución en el número de células (5). Por lo tanto se entiende por hipoplasia foveal aquella displasia de retina congénita en la que existe un desarrollo deficiente de la fovea la cual se presenta al examen oftalmoscópico como ausencia del reflejo foveal característico, incluso puede observarse vascularización en el área donde normalmente no hay vasos.

Según Wang JH (39), la inmadurez foveal podría estar caracterizada por cuatro marcadores histológicos: 1. Ausencia de la depresión foveal. 2. Presencia de la Capa de Chievitz. 3. Largo y ancho de cada cono de la fovea 4. El número y capas de núcleo en la fovea. En su estudio encontraron que la capa de Chievitz aparece a la 6ta semana de vida intrauterina y persiste después del nacimiento hasta los 3 años de edad. Por esto concluyen que el desarrollo completo de la fovea humana ocurre alrededor de los 4 años (5,39)

Evaluación retiniana mediante Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Se ha evaluado la arquitectura de la fovea mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes pediátricos con albinismo y se ha comprobado la utilidad del estudio en la evaluación con, y mas actualmente con los nuevos

equipos de OCT con dominio espectral que facilitan obtener imágenes en niños que presentan nistagmo.

La hipoplasia foveal en pacientes con albinismo oculocutáneo se asocia a la ausencia de todas las características morfológicas de la fovea en OCT de dominio espectral (SD-OCT). Aunque los OCT convencionales (TD-OCT time domain) han demostrado pérdida del contorno de la fovea (5,6), la imagen de alta resolución y tridimensional logrado con el SD-OCT permite la exploración bajo anestesia de un segmento de la retina y evaluar de manera segura la ausencia de la morfología foveal.

Con la exploración tridimensional con el OCT, el interior de las capas de la retina incluyendo la de las células ganglionares y de fibras nerviosas se muestra que se extienden de manera intacta a través de la fovea sin relevo. Anomalías inusuales similares de la fovea se encontraron en el examen de los ojos de los niños con albinismo oculocutáneo u ocular. Estos niños presentaron iris ligeramente hipopigmentados, se demostró la pérdida de la depresión foveal y persistencia del interior de las capas de la retina en dicho segmento.

El desplazamiento centripeto normal de los elementos interiores de la retina como la capa de Henle que se irradia desde la foveola estuvo ausente en todos los casos (6).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es posible encontrar alteraciones estructurales en el OCT en las madres portadoras de albinismo ocular?

¿Hay diferencias de los hallazgos encontrados mediante OCT entre los pacientes afectados y las madres portadoras?

¿Existe una correlación entre los hallazgos clínicos y los cambios maculares en el OCT de los pacientes?

¿Qué proporción de pacientes con albinismo ocular y madres portadoras presentan mutaciones en el gen GPR143?

JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de albinismo ocular puede ser difícil en algunos pacientes, sobre todo si no presentan cambios de pigmentación en el iris. Por lo tanto los hallazgos de las alteraciones foveolares mediante el estudio de OCT pueden ser útiles para establecer el diagnóstico. Las madres portadoras no siempre se pueden identificar desde el punto de vista clínico por lo que el estudio molecular del gen responsable puede establecer esta condición con seguridad.

No existe en México un estudio previo, en el que se haga la correlación de los cambios de la fovea de pacientes con albinismo ocular mediante OCT y la identificación de la mutación responsable de la patología.

OBJETIVOS

General:

- Describir los hallazgos maculares mediante OCT y frecuencia de la mutación del gen GPR143 en pacientes con albinismo ocular y madres portadoras.

Específicos:

- Identificar mediante técnicas moleculares las mutaciones del gen GRP 143 en pacientes con diagnóstico clínico de albinismo ocular.
- Evaluar hallazgos del OCT encontrados en la macula de pacientes con albinismo ocular.
- Evaluar hallazgos del OCT encontrados en la macula de madres portadoras.
- Correlacionar hallazgos clínicos y microestructurales maculares en pacientes con albinismo ocular.
- Determinar si existe relación entre los hallazgos del OCT en los pacientes afectados y las madres portadoras.

HIPÓTESIS

General

- Los pacientes con albinismo ocular y madres portadoras que presenten mutación del gen GPR 143 presentaran alteraciones maculares a la evaluación con el OCT.

Alternativa

- Los pacientes con albinismo ocular y madres portadoras que presenten mutación del gen GPR 143 no se observaran alteraciones maculares a la evaluación con el OCT.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de Investigación Clínica, de tipo Prospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico clínico confirmado de albinismo ocular, de cualquier edad y sexo que firmen consentimiento informado.
- Madres biológicas de los pacientes con albinismo ocular.

Criterios de exclusión

- Se excluirán temporalmente pacientes que hayan sido transfundidos en los últimos tres meses.
- Pacientes con opacidad de medios que no permita la toma de OCT.

Criterios de eliminación

- Pacientes que deseen continuar en el estudio.

Metodología

Se recolectaran pacientes con el diagnóstico clínico confirmado de albinismo ocular, encontrados en las bases de datos de ingresos y consulta de los servicios de Genética y de Retina y vítreo del Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes” de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México. Se contactara a los pacientes y se les invitara a participar en el estudio. Se solicitara que estén de acuerdo y firmen el consentimiento informado para dicho estudio.

Se realizara toma de la agudeza visual con cartilla de Snellen y su equivalente en escala logMAR. Se realizara evaluación clínica de pacientes afectados y madres portadoras. Se realizara toma de fotografía de fondo de ojo.

Se tomaran una muestra de sangre extraída de vena periférica, y se colocara en 2 tubos de ensayo por paciente. Se enviaron muestras a laboratorio de biología molecular del Instituto Conde de Valenciana para análisis del gen GPR 143.

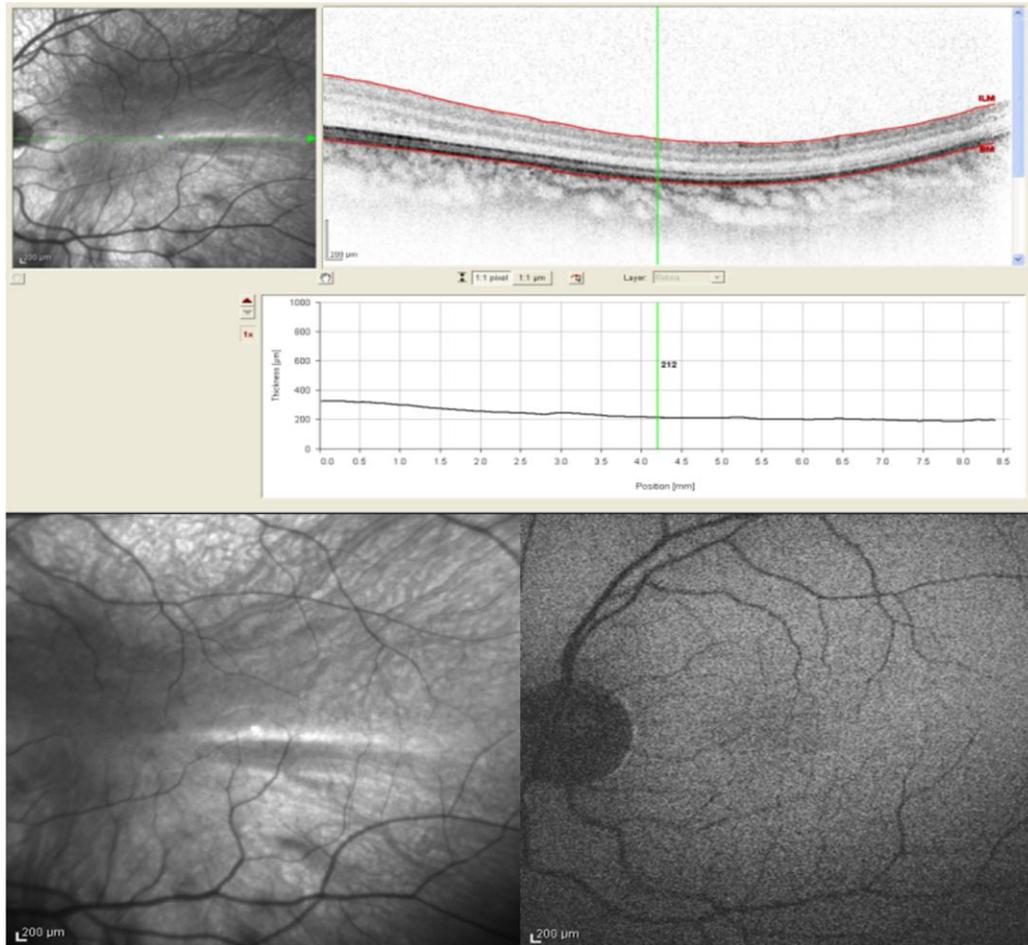
Se realizara OCT cubo macular 200 x 200 en el OCT-Cirrus de Zeiss, en ambos ojos a cada paciente y madre portadora, esto realizado por experto y por una sola persona para que no exista variación del explorador. Se evaluarán hallazgos clínicos y por OCT por retinólogo experto. Se capturarán datos.

RESULTADOS

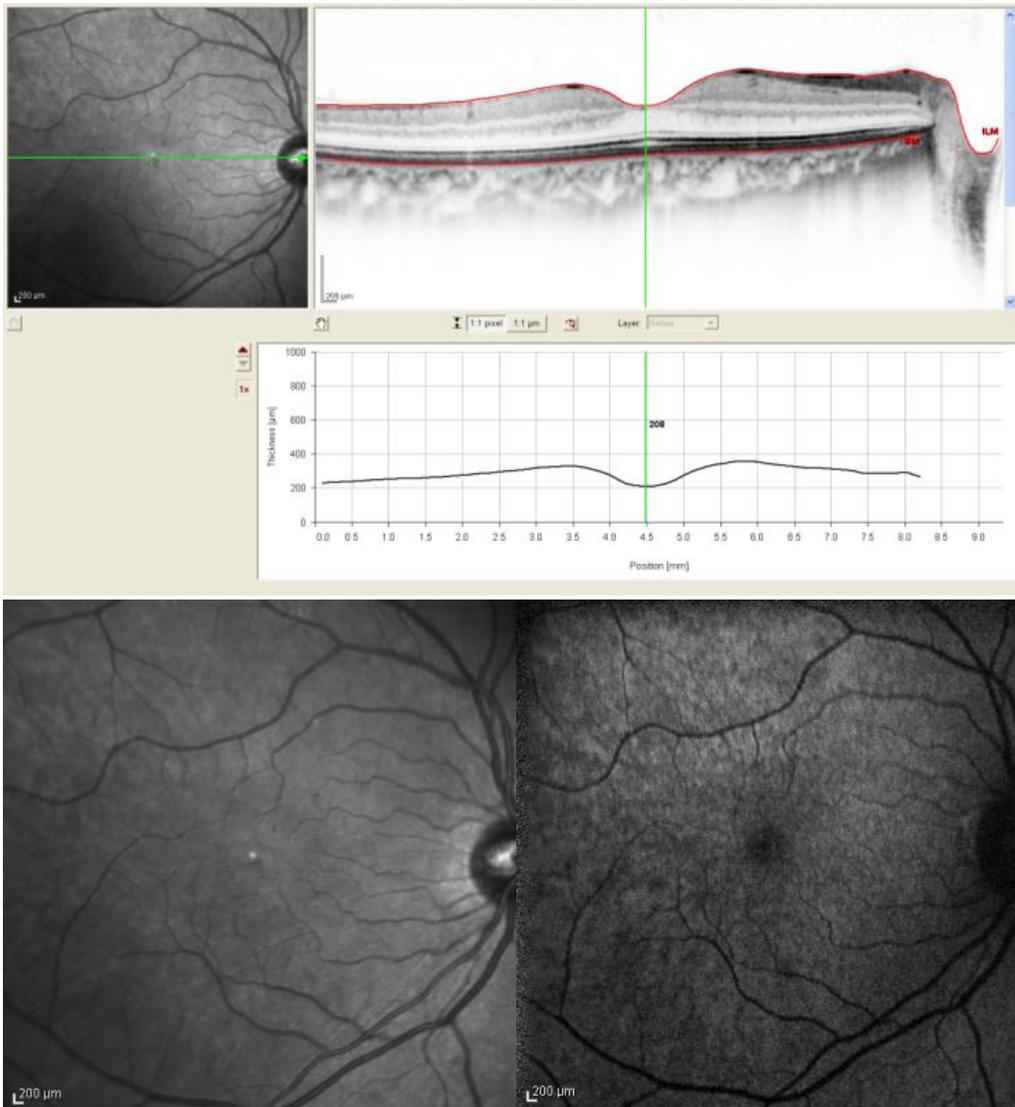
Se estudiaron 5 pacientes, los cuales presentaron nistagmos, fondo coroideo e hipoplasia macular, el promedio de edad fue de 9 años (3-17), la agudeza visual mejor corregida fue de 20/80 a 20/200 (0.60-1.00 logMAR). Las imágenes obtenidas mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) de dominio espectral en pacientes con albinismo ocular revelaron las siguientes anomalías: presencia de capas internas retinianas en la fovea (donde normalmente se encuentran ausentes) y un grosor macular promedio de 266 micras (DE 42.28). En la secuencia de nucleótidos del gen GPR 143 se identificó una mutación puntual idéntica en 2 pacientes, que consistía en la sustitución de una Adenina por una Guanina en la posición +3 del intron 3.

Las posibles madres portadoras presentaron una edad promedio de 32 años de edad (26-38), se encontró una agudeza visual mejor corregida de 20/20 a 20/32 (0.00-0.20 logMAR), en donde no fue observable cambios en la retina mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) de dominio espectral, el promedio de grosor macular fue de 245 micras

(DE 32.10). No se observó un patrón característico cuando se realizaron tomas de autofluorescencia o infrarrojo durante la examinación con tomografía de coherencia óptica.



En la ilustración 1 observamos el OCT macular de un paciente con albinismo ocular. A) OCT Macular en un corte central que muestra un espesor de 212 micras y la presencia de capas internas retinianas. B) Infrarrojo. C) Autofluorescencia no característica.



En la ilustración 2 observamos el OCT macular de una madre probable portadora. A) OCT Macular en un corte central que muestra un espesor de 208 micras y con características normales. B) Infrarrojo. C) Autofluorescencia.

DISCUSIÓN

La patogenicidad de la mutación puntual del gen GPR 143 está siendo actualmente sometida a evaluaciones y análisis mediante un largo número de control de alelos. Nuestros resultados sugieren que la tomografía de coherencia óptica (OCT SPECTRALIS) de dominio espectral puede ser una herramienta útil para la valoración retiniana en pacientes con albinismo, sin embargo actualmente no se han encontrado cambios microestructurales a nivel macular en madres posiblemente portadoras del padecimiento.

CONCLUSIONES

La mutación del gen GPR143 puede encontrarse en pacientes con albinismo ocular 143, y actualmente se está analizando mediante un control de alelos para determinar la patogenicidad de la mutación en la sustitución de una Adenina por una Guanina en la posición +3 del intron 3.

La tomografía de coherencia óptica (OCT SPECTRALIS) es una herramienta útil para la valoración retiniana en pacientes con albinismo. No se observó alteración en las madres posiblemente portadoras a nivel macular.

BIBLIOGRAFÍA

1. King, R.A., Hearing, V.J., Creel, D.J. and Oetting, W.S. (1995) Albinism. In Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S. and Valle, D. (eds), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th edn. McGraw-Hill, Inc, New York, Vol. III, Chapter 147, pp. 4353–4392.
2. Vogt, A. *Die Iris: Albinismus solum bulbi. Atlas Spalt-Lampen-Mikroskopie* (pub.) (3rd ed.) 1942
3. Schiaffino, M.V., Baschiroto, C., Pellegrini, G., Montalti, S., Tacchetti, C., De Luca, M. and Ballabio, A. (1996) The ocular albinism type 1 gene product is a membrane glycoprotein localized to melanosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 9055–9060.
4. Samaraweera, P., Shen, B., Newton, J.M., Barsh, G.S. and Orlow, S.J. (2001) The mouse ocular albinism 1 gene product is an endolysosomal protein. *Exp. Eye Res.*, 72, 319–329.
5. Vedantham V. Isolated foveal hypoplasia detected by optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol* 2005; 53:276-277.
6. Gabriel T. Chong, MD; Sina Farsiu, PhD; Sharon F. Freedman, MD; Neeru Sarin, MBBS; Anjum F. Koreishi, BS; Joseph A. Izatt, PhD; Cynthia A. Toth, MD Abnormal Foveal Morphology in Ocular Albinism Imaged With Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(1):37-44.
7. Quevedo, W.C., Fitzpatrick, T.B., Szabo, G. and Jimbow, K. (1987) Biology of melanocytes. Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z., Wolff, K., Freedberg, I.M. and

- Austen, K.F. (eds), *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill, New York, Vol. 1, pp. 224–251.
8. Orlow, S.J. (1995) Melanosomes are specialized members of the lysosomal lineage of organelles. *J. Invest. Dermatol.*, 105, 3–7.
 9. Dell'Angelica, E.C., Mullins, C., Caplan, S. and Bonifacino, J.S. (2000) Lysosome-related organelles. *FASEB J.*, 14, 1265–1278.
 10. Raposo, G. and Marks, M.S. (2002) The dark side of lysosome-related organelles: specialization of the endocytic pathway for melanosome biogenesis. *Traffic*, 3, 237–248.
 11. Raposo, G., Tenza, D., Murphy, D.M., Berson, J.F. and Marks, M.S. (2001) Distinct protein sorting and localization to premelanosomes, melanosomes, and lysosomes in pigmented melanocytic cells. *J. Cell Biol.*, 152, 809–824.
 12. Seiji, M., Shimao, K., Birbeck, M.S. and Fitzpatrick, T.B. (1963) Subcellular localization of melanin biosynthesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 100, 497–533.
 13. Marks, M.S. and Seabra, M.C. (2001) The melanosome: membrane dynamics in black and white. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2, 738–748.
 14. King, R.A., Hearing, V.J., Creel, D.J. and Oetting, W.S. (1995) Albinism. In Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S. and Valle, D. (eds), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th edn. McGraw-Hill, Inc, New York, Vol. III, Chapter 147, pp. 4353–4392.
 15. Witkop CJ: Albinism: hematologic-storage disease, susceptibility to skin cancer, and optic neuronal defects shared in all types of oculocutaneous and ocular albinism. *Ala J Med Sci* 1979, 16:327-330.

16. King RA, Hearing VJ, Creel DJ, Oetting WS: Albinism. In *The Metabolic and Molecular bases of inherited Disease* Edited by: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D. New York, McGraw-Hill, Inc.; 1995:4353-4392.
17. Lee ST, Nicholls RD, Schnur RE, Guida LC, Lu-Kuo J, Spinner NB, Zackai EH, Spritz RA: Diverse mutations of the P gene among African-Americans with type II (tyrosinase-positive) oculocutaneous albinism (OCA2). *Hum Mol Genet* 1994, 3:2047-2051.
18. O'Donnell, F.E., Jr, Hambrick, G.W., Jr, Green, W.R., Iliff, W.J. and Stone, D.L. (1976) X-linked ocular albinism. An oculocutaneous macromelanosomal disorder. *Arch. Ophthalmol.*, 94, 1883-92.
19. Schiaffino, M.V., d'Addio, M., Alloni, A., Baschiroto, C., Valetti, C., Cortese, K., Puri, C., Bassi, M.T., Colla, C., De Luca, M. et al. (1999) Ocular albinism: evidence for a defect in an intracellular signal transduction system. *Nat. Genet.*, 23, 108–112.
20. d'Addio, M., Pizzigoni, A., Bassi, M.T., Baschiroto, C., Valetti, C., Incerti, B., Clementi, M., De Luca, M., Ballabio, A. and Schiaffino, M.V. (2000) Defective intracellular transport and processing of OA1 is a major cause of ocular albinism type 1. *Hum. Mol. Genet.*, 9, 3011–3018. *3500 Human Molecular Genetics*, 2008, Vol. 17, No. 22
21. Sone, M. and Orlow, S.J. (2007) The ocular albinism type 1 gene product, OA1, spans intracellular membranes 7 times. *Exp. Eye Res.*, 85, 806–816.
22. Staleva, L. and Orlow, S.J. (2006) Ocular albinism 1 protein: trafficking and function when expressed in *Saccharomyces cerevisiae*. *Exp. Eye Res.*, 82, 311–318.

23. Innamorati, G., Piccirillo, R., Bagnato, P., Palmisano, I. and Schiaffino, M.V. (2006) The melanosomal/lysosomal protein OA1 has properties of a G protein-coupled receptor. *Pigment Cell Res.*, 19, 125–135.
24. Piccirillo, R., Palmisano, I., Innamorati, G., Bagnato, P., Altimare, D. and Schiaffino, M.V. (2006) An unconventional dileucine-based motif and a novel cytosolic motif are required for the lysosomal and melanosomal targeting of OA1. *J. Cell Sci.*, 119, 2003–2014.
25. Incerti, B., Cortese, K., Pizzigoni, A., Surace, E.M., Varani, S., Coppola, M., Jeffery, G., Seeliger, M., Jaissle, G., Bennett, D.C. et al. (2000) Oa1 knock-out: new insights on the pathogenesis of ocular albinism type 1. *Hum. Mol. Genet.*, 9, 2781–2788.
26. Lopes, V.S., Wasmeier, C., Seabra, M.C. and Futter, C.E. (2007) Melanosome maturation defect in Rab38-deficient retinal pigment epithelium results in instability of immature melanosomes during transient melanogenesis. *Mol. Biol. Cell*, 18, 3914–3927.
27. Lyon, M. F. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am. J. Hum. Genet.* 14: 135-148, 1962.
28. Waardenburg, P. J.; Van den Bosch, J. X-chromosomal ocular albinism in Dutch family. *Ann. Hum. Genet.* 21: 101-122, 1956.
29. Engelhard, C. F. Eine Familie mit hereditaerem Nystagmus. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 28: 319-338, 1915.
30. Fialkow, P. J.; Giblett, E. R.; Motulsky, A. G. Measurable linkage between ocular albinism and Xg. *Am. J. Hum. Genet.* 19: 63-69, 1967.

31. Lein, J. N.; Stewart, C. T.; Moll, F. C. Sex-linked hereditary nystagmus. *Pediatrics* 18: 214-217, 1956
32. Francois, J.; Deweer, J. P. Albinisme oculaire lie au sexe et alterations caracteristiques du fond d'oeil chez les femmes heterozygotes. *Ophthalmologica* 126: 209-221, 1953.
33. Creel, D.; O'Donnell, F. E., Jr.; Witkop, C. J., Jr. Visual system anomalies in human ocular albinos. *Science* 201: 931-933, 1978.
34. Liu, J. Y.; Ren, X.; Yang, X.; Guo, T.; Yao, Q.; Li, L.; Dai, X.; Zhang, M.; Wang, L.; Liu, M.; Wang, Q. K. Identification of a novel GPR143 mutation in a large Chinese family with congenital nystagmus as the most prominent and consistent manifestation. *J. Hum. Genet.* 52: 565-570, 2007.
35. King RA, Hearing VJ, Creel D, Oetting WS. Albinism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 7th ed. New York, NY: McGraw Hill; 1995:4353-4392.
36. Harvey PS, King RA, Summers CG. Spectrum of foveal development in albinism detected with optical coherence tomography. *J AAPOS*. 2006;10(3):237-242.
37. Biswas S, Lloyd IC. Oculocutaneous albinism. *Arch Dis Child*. 1999;80(6):565- 569.
38. Seo JH, Yu YS, Kim JH, Choung HK, Heo JW, Kim SJ. Correlation of visual acuity with foveal hypoplasia grading by optical coherence tomography in albinism. *Ophthalmology*. 2007;114(8):1547-1551.
39. Wang JH, Wang DB, Du GP. The development of human eye fovea. *Chin Med J* 2001; 114(12): 48-54