



Biomédica

ISSN: 0120-4157

biomedica@ins.gov.co

Instituto Nacional de Salud

Colombia

Sanabria, Diana; Groot, Helena; Guzmán, Julio; Lattig, María Claudia  
Una mirada al albinismo oculocutáneo: reporte de mutaciones en el gen TYR en cinco individuos  
colombianos

Biomédica, vol. 32, núm. 2, junio, 2012, pp. 1-24

Instituto Nacional de Salud

Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84323395014>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ISSN 0120-4157

# Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

## PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

### Citación provisional:

**Sanabria D, Groot H, Guzmán J, Lattig MC.** Una mirada al albinismo oculocutáneo: reporte de mutaciones en el gen TYR en cinco individuos colombianos. *Biomédica*. 2012;32(2).

Recibido: 03-06-11

Aceptado: 30-12-11

Publicación en línea: 30-01-12

**Una mirada al albinismo oculocutáneo: reporte de mutaciones en el gen  
*TYR* en cinco individuos colombianos**

**Albinismo oculocutáneo: reporte de mutaciones**

**An overview of oculocutaneous albinism: report of *TYR* gene mutations in  
five Colombian individuals**

Diana Sanabria<sup>1</sup>, Helena Groot<sup>1</sup>, Julio Guzmán<sup>2</sup>, María Claudia Lattig<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Ciencias, Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad de los Andes, Bogotá D.C., Colombia

<sup>2</sup> Centro de Investigación y Desarrollo, Facultad de Optometría, Fundación Universitaria del Área Andina, Bogotá D.C., Colombia

**Correspondencia**

María Claudia Lattig, Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes, carrera 1 No.18<sup>a</sup>-12, bloque M, Bogotá D.C., Colombia.

Teléfono: 3394949, ext. 3230; fax: 3394949 ext. 2771

[mlattig@uniandes.edu.co](mailto:mlattig@uniandes.edu.co)

**Aporte de cada autor al trabajo:**

Diana Sanabria: realizó la parte de genética molecular y redacción del manuscrito

Helena Groot: colaboración en todas las etapas del proyecto

Julio Guzmán: médico oftalmólogo quien realizó la parte de evaluación de los lentes cosmoprótesicos.

María Claudia Lattig: Diseño de la parte experimental y redacción del manuscrito

**Introducción.** El albinismo oculocutáneo es un desorden hereditario autosómico recesivo relacionado con la pigmentación. Sus manifestaciones clínicas incluyen hipopigmentación en piel, cabello y ojos, hipoplasia en la fovea y baja visión. A nivel mundial, hasta el momento, han sido reportadas aproximadamente 230 mutaciones en el gen *TYR* que causan albinismo oculocutáneo tipo 1. Este gen codifica para la tirosinasa, enzima principal de la biosíntesis de melanina.

**Objetivos.** Identificar mutaciones en el gen *TYR* responsables del albinismo oculocutáneo tipo 1 en cinco individuos colombianos; cuatro de ellos pertenecen a una misma familia y el otro individuo es un caso aislado no relacionado con la familia. Asimismo, se pretende evaluar un sistema oftálmico que permite corregir problemas de refracción, disminuir el *nystagmus* y la fotofobia en uno de los casos.

**Materiales y métodos.** Secuenciación de los cinco exones del gen *TYR* en los cinco individuos de estudio y búsqueda de portadores en la familia. Evaluación clínica oftalmológica e implementación del sistema correctivo.

**Resultados.** Se encontraron las mutaciones G47D y 1379 del TT en la familia; en el individuo aislado se encontró que es heterocigoto compuesto para la mutación G47D y la mutación D42N. La implementación del sistema óculo-visual logró incrementar la agudeza visual y disminuir el *nystagmus*.

**Conclusiones.** Por ser el primer estudio en albinismo de este carácter en el país, estos resultados marcan una pauta para estudios posteriores de tamizaje molecular de albinismo población colombiana.

**Palabras clave:** albinismo ocular, mutación, monofenol monooxigenasa, Colombia

**Introduction.** Oculocutaneous albinism is a pigment-related inherited disorder characterized by hypopigmentation of the skin, hair and eyes, foveal hypoplasia and low vision. To date, 230 mutations in the *TYR* gene have been reported as responsible for oculocutaneous albinism type 1 worldwide. *TYR* gene encodes the enzyme tyrosinase involved in the metabolic pathway of melanin synthesis.

**Objectives.** Identify mutations in the *TYR* gene responsible for oculocutaneous albinism type 1 in five Colombian individuals; four of them belong to a single family and the fifth one is an isolated case not related to the family. Test a newfangled ophthalmic system to correct refraction defects, decrease *nystagmus* movements and photophobia in a patient with oculocutaneous albinism in one of the patients.

**Materials and methods.** Sequencing of the five exons in the *TYR* gene and search for possible carriers in the family. Clinical ophthalmological evaluation and implementation of an oculo-visual system.

**Results.** We identified the G47D and 1379delTT mutation in the family, the isolated case was a compound heterozygote for the G47D and D42N mutations. The oculo-visual corrective system was able to increase visual acuity and to diminish the *nystagmus*.

**Conclusions.** This is the first study in Colombia where albinism mutations are reported enabling future molecular screening studies in our Colombian population.

**Keywords:** Albinism, ocular; mutation, monophenol monooxygenase, Colombia

El albinismo oculocutáneo (Oculocutaneous Albinism, OCA) es una condición clínica y genéticamente heterogénea. Se caracteriza por ser un desorden de herencia autosómica recesiva, definido clínicamente por la ausencia parcial o total de melanina; pigmento producido en los melanocitos que se encuentran en pelo, piel y ojos (1-3). La ausencia de melanina en la zona uveal del ojo (iris, coroides y cuerpo ciliar) y en el epitelio pigmentario de la retina, ocasiona hipoplasia en la fovea y a su vez un enrutamiento erróneo de las fibras del nervio óptico en el quiasma durante el desarrollo embrionario (4,5). Lo anterior se traduce en una reducción considerable de la agudeza visual además de errores de refracción de la luz (miopía, astigmatismo e hipermetropía) (6), y un movimiento de carácter oscilatorio horizontal involuntario denominado *nystagmus* que reduce la capacidad para enfocar un punto fijo, contribuyendo a la baja visión característica de individuos con albinismo (7).

Hasta el momento, el albinismo oculocutáneo ha sido clasificado clínicamente en cuatro tipos; (OCA1 A/B), (OCA2), (OCA3) y (OCA4). El (OCA1A) (MIM 203100) es el más severo, caracterizándose por una carencia total en la producción de melanina y dando como resultado color blanco en el cabello, pestañas, cejas y piel. El iris es de color azul claro casi rosa y totalmente translucido. Los otros tipos de son más difíciles de determinar a nivel clínico, siendo el diagnóstico molecular una herramienta indispensable para la correcta caracterización de este desorden (8).

El albinismo oculocutáneo ha sido reportado en casi todas las poblaciones humanas con una frecuencia promedio de 1 en 17.000 personas, es decir que aproximadamente uno de cada setenta pacientes es portador de mutaciones en genes implicados. Por otro lado, el OCA1 presenta una prevalencia de

aproximadamente 1 en 40.000 pacientes en la mayoría de poblaciones humanas (9). En Colombia se han reportado casos de albinismo oculocutáneo en poblaciones indígenas como los Kuna del Chocó (10) y en municipios de Antioquia como Marinilla (11) y Santuario (12,13), que se caracterizan por tener poblaciones con una alta endogamia. En los departamentos de Cundinamarca y Boyacá, no se han encontrado reportes en la literatura hasta el momento. El gen tirosinasa (*TYR*, MIM 606933), localizado en el cromosoma 11q14.3 (14), es el que está comprometido en el OCA1 A y B. Este gen está compuesto por 5 exones que codifican para una proteína de 529 aminoácidos denominada enzima tirosinasa (15). Esta enzima es una proteína que utiliza cobre como cofactor y está encargada de catalizar la conversión de tirosina a L-dihidroxyfenilalanina (DOPA) y de DOPA a DOPAquinona en la ruta metabólica de la biosíntesis de la melanina (16). Hasta el momento han sido reportadas aproximadamente unas 230 mutaciones en el gen *TYR* como responsables de OCA1. Dentro de estas mutaciones existen aquellas que ocasionan una disrupción total en la estructura o en la función de esta enzima y son responsables del OCA tipo 1A. Mientras que las mutaciones donde la enzima es parcialmente funcional son responsables de OCA tipo 1B, permitiendo la acumulación de pigmento en el transcurso de la vida (9). En ambos tipos se ha reportado que la mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos, es decir que contienen dos mutaciones diferentes en el gen *TYR*, y en menor frecuencia se encuentran casos en estado homocigoto. En algunos casos, únicamente se ha encontrado una mutación en un alelo, lo que sugiere que mutaciones en otros genes podrían estar implicadas en esta condición y que de



alguna forma están interactuando con el gen *TYR*. Por otra parte, es usual hallar mutaciones fundadoras o propias de ciertas poblaciones (17,18). Este trabajo se desarrolló con el propósito de identificar mutaciones en el gen *TYR* que sean responsables del OCA1 en cinco individuos. Igualmente, se pretende evaluar un sistema correctivo óculo-visual en uno de los individuos. Según el conocimiento de los autores, hasta el momento no existen reportes de mutaciones implicadas en albinismo oculocutáneo en casos colombianos, siendo este el inicio de estudios genéticos para OCA en el país.

## **Materiales y métodos**

### **Casos de estudio**

En este trabajo se estudiaron en total cinco individuos con albinismo oculocutáneo, de los cuales cuatro pertenecen a una misma familia. La individuo propósito es una mujer de 24 años de edad, habitante de la ciudad de Bogotá, con diagnóstico primario de OCA1A; piel y el cabello blanco, ojos violeta y *nystagmus*. A este individuo, además del estudio molecular le fue evaluado un sistema oftálmico para mejorar la calidad visual. El segundo individuo es un niño de 12 años de edad, primo en tercer grado de la individuo propósito, habitante de la ciudad de Bogotá, con diagnóstico primario de OCA1B; cabello rubio, piel blanca, ojos azules y *nystagmus*. Por otro lado, en el municipio de Ciénega-Boyacá, de donde es oriundo el padre de la individuo propósito, residen dos mujeres hermanas de 52 y 53 años, quienes tienen cabello blanco, piel hipopigmentada, ojos claros y *nystagmus*. El quinto individuo, hombre de 22 años, habitante de la ciudad de Bogotá, sin parentesco familiar con los cuatro pacientes anteriores y con diagnóstico primario de albinismo oculocutáneo tipo 1A; piel y cabello blanco, ojos violeta y *nystagmus*.

### ***Análisis molecular***

Para realizar la búsqueda de mutaciones en el gen *TYR* se tomó una muestra de aproximadamente 10 ml de sangre periférica a los cinco pacientes y al mayor número de familiares que dieron su consentimiento/asentimiento informado previo para participar en este estudio. El ADN genómico fue extraído mediante la técnica de “salting out” utilizando el kit Corpogen<sup>TM</sup> DNA 2000 (Corpogen, Colombia) siguiendo las especificaciones de manufactura. Se amplificaron los 3 primeros exones del gen *TYR* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) empleando los cebadores que se muestran en el cuadro 1 y utilizando las siguientes condiciones de PCR: Un ciclo inicial de denaturación a 95 °C por 5 minutos, seguido de 30 ciclos que constan de una denaturación a 95 °C por 45 segundos, anillamiento a 60 °C por 45 segundos y extensión a 72 °C por un minuto. Al terminar los 30 ciclos se realizó una extensión final a 72 °C por 4 minutos. La reacción se llevó a un volumen final de 25µl (12,5µl de GoTaq® Green Master Mix (Promega, USA), 50-100 ng ADN genómico, 0,2 µM de cada cebador). Dada la alta homología que los exones IV y V presentan con el pseudogen *TYRL*, se emplearon los cebadores propuestos por Chaki y colaboradores (19). Los productos amplificados fueron enviados a secuenciar a MacroGen Sequencing Service (MacroGen, Korea). Una vez se obtuvieron las secuencias, se compararon con la secuencia referencia del gen *TYR* (NG\_008748.1) disponible en GenBank. Después de identificar las mutaciones en el paciente propósito y en los otros cuatro pacientes, se procedió a identificar los portadores en el grupo familiar que participo en el estudio mediante secuenciación o análisis de perfil de restricción (RFLP) con la enzima *HaeIII*.

### ***Evaluación clínica oftalmológica e implementación del sistema de corrección óculo-visual***

A la individuo propósito se le realizó un diagnóstico ocular el cual evalúa fotofobia, defectos refractivos, transiluminación del iris, movimientos anormales del globo ocular (*nystagmus*, estrabismo) y disminución en la agudeza visual e hipoplasia foveal. Para elaborar el sistema óculo-visual de la paciente se implementó la fórmula de corrección de la miopía en lentes de contacto blandos cosmoprotésicos de la casa comercial Keratos para ambos ojos, simulando la presencia de un iris opaco con pupila transparente, en la cara posterior (figura 1). Para la corrección del astigmatismo, se implementaron anteojos con filtro UV y la respectiva fórmula.

### **Resultados**

#### ***Análisis molecular***

La individuo propósito es heterocigoto compuesto para las mutaciones G47D y la 1379delTT en el gen *TYR* (figura 2a y 2b). Ambas mutaciones han sido reportadas en la literatura. Por el lado paterno se identificó la sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 140 localizado en el primer exón, la cual resulta en un cambio en el aminoácido 47 de glicina por ácido aspártico (G47D) (20). Por el lado materno se identificó una delección de dos timinas en el nucleótido 1379 ubicado en el exón V (1379delTT). Esta mutación cambia el marco de lectura produciendo una proteína no funcional (21).

La figura 3 corresponde al árbol genealógico de la familia en cuestión, donde se muestran los individuos que portan las mutaciones G47D y 1379delTT. Por el lado paterno del propósito (VI-29), se encontró que el padre (V-19) y la abuela (IV-11) son portadores de la mutación G47D. Al individuo con OCA1B

(VI-1) solo se le encontró una copia de la mutación G47D, sin presentar más mutaciones en ninguno de los cinco exones del gen *TYR*. Dado que la línea paterna de la individuo propósito es oriunda del municipio de Ciénega-Boyacá, se decidió realizar una visita donde se tuvo conocimiento de dos hermanas albinas. Luego de indagar con familiares del individuo propósito y de las dos hermanas con albinismo, se sospechó de un posible parentesco familiar que fue confirmado al revisar las partidas de bautizo. Se trata de una raíz parental (II-3 y II-4) que data del año 1850. En el árbol genealógico las hermanas se ubicaron en las posiciones V-8 y V-9. Al amplificar y secuenciar el gen *TYR*, se encontró que las dos presentan la mutación G47D en estado homocigoto.

La búsqueda de la mutación 1379delTT en la línea materna de la propósito arrojó como resultado que los familiares IV-19, V-20, V-23 y VI-30 y VI-36 son portadores. En el árbol genealógico se puede observar que el tío abuelo (IV-19) es portador y descendiente de un ancestro (II-5) quien por tradición oral de la familia se dice que tuvo albinismo. De este hecho se pueden inferir dos cosas interesantes: la primera es que posiblemente el ancestro sí tuvo albinismo, y la segunda es que muy probablemente el abuelo fallecido (IV-20), fue también portador de esta mutación, por lo tanto la pudo heredar a la madre (V-20) y ella a su hija que es la propósito (VI-29).

El quinto individuo, aunque no está relacionado con la familia anterior, también presentó la mutación G47D en estado heterocigoto, quien además tiene otra mutación reportada en la literatura como D42N (22) (Figura 2c). La mutación D42N es una sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 124 ubicado en el primer exón y traduce un cambio en el aminoácido 42 de ácido aspártico por asparagina. Este paciente también presenta un polimorfismo reportado

como Y/S192 que consiste en una sustitución de citocina por adenina en el nucleótido 575 del primer exón del gen *TYR*. Este polimorfismo genera un cambio sinónimo de serina por tirosina en el aminoácido 192 sin alterar la viabilidad de la proteína (23).

### ***Análisis del haplotipo asociado con la mutación G47D***

Diferentes estudios basados en análisis de haplotipos en población judío sefardita (24) y en población puertorriqueña (25,26), han demostrado que la mutación G47D en ambas poblaciones parece tener el mismo origen ancestral. Con el fin de explorar si la mutación G47D en nuestra población también está asociada al haplotipo judío-sefardita se analizaron dos de los cuatro sitios polimórficos del gen tirosinasa utilizados en los estudios anteriores. El primer sitio polimórfico denominado Y/S192, localizado en el primer exón del gen fue observado por secuenciación. El segundo polimorfismo, ubicado en el nucleótido -199 de la región promotora, contiene una variación de tipo SNP (Single Nucleotide Polymorphism) de C/A que se puede diferenciar mediante la enzima de restricción *TaqI* (25).

Individuos albinos con la mutación G47D e individuos no albinos portadores de la mutación, que han sido estudiados en poblaciones judío-sefardita y puertorriqueña presentan la variante S (serina) en el codón 192 y la variante C en el polimorfismo -199 (25). En el estudio presente, la propósito y sus familiares que tienen la mutación G47D, y el quinto individuo, también presenta la variante S en el codón 192 y la variante C en la posición -199 en estado homocigoto. Respecto al individuo con OCA1B, se encontró que es heterocigoto para la variante Y/S192 y homocigoto para la variante C en la posición -199. De lo anterior se sugiere que la mutación G47D reportada en

casos colombianos puede tener el mismo origen ancestral de la encontrada en los judíos-sefarditas y en los puertorriqueños. Sin embargo es necesario realizar un estudio de haplotipos del gen *TYR* más profundo para poder concluir esta posibilidad de forma contundente.

### ***Evaluación clínica oftalmológica e implementación del sistema de corrección óculo-visual***

A la paciente propósito se le realizó un examen oftalmológico completo donde se concluye que presenta un *nystagmus* congénito y no refiere sensación subjetiva de movimiento del campo visual u oscilopsia. La nistagmoscopia evidenció la presencia de un *nystagmus* horizontal pendular en la mirada horizontal, inconstante, que se hacía constante en las miradas arriba y abajo, y más aún en las laterales. En cuanto a la condición refractiva, presentó un grado importante de astigmatismo miópico compuesto: OD. (ojo derecho) -3.75 dioptrías de miopía -6.00 de astigmatismo en 0° y agudeza visual de 20/400; OI (ojo izquierdo) -3.00 de miopía, -6.10 de astigmatismo en 120°, y una agudeza visual de 20/400.

Como resultado del uso del sistema óculo-visual se logró una agudeza visual final de 20/80 en ambos ojos y una disminución considerable del *nystagmus* en términos de amplitud y frecuencia de los movimientos. La paciente manifestó experimentar mejor agudeza visual, haciendo lectura a mayor distancia que sin el sistema. No obstante, expresó la sensación de campo visual reducido lateralmente. Tiempo después la paciente fue valorada para contemplar la posibilidad de corregir los errores refractivos mediante una intervención quirúrgica con láser en ambos ojos, LASEK (Laser Assisted Subepithelial Keratomileusis). Actualmente la paciente se encuentra en el periodo de

cicatrización que tarda dos años. Una vez transcurra este tiempo será valorada nuevamente para determinar los resultados definitivos de la cirugía e implementar de nuevo el lente de contacto cosmoprotésico sin correcciones refractivas.

## **Discusión**

Según el conocimiento de los autores, este es el primer trabajo donde se reportan mutaciones relacionadas con albinismo oculocutáneo en Colombia. Las mutaciones G47D y 1379delTT han sido reportadas en diferentes lugares del mundo y ambas son responsables de OCA1A, bien sea en forma homocigota o heterocigota compuesta. La mutación G47D ha sido reportada en población de judíos marroquíes y sefarditas (26), en las Islas Canarias y Puerto Rico (24), México, Cuba y en caucásicos de origen no-hispano residentes en Estados Unidos (8,27,28). Mientras que la mutación 1379delTT ha sido únicamente reportada en población Bengali occidental en la India (21,22). El encontrar mutaciones que ya han sido reportadas en otras poblaciones humanas genera un indicio de posibles eventos pasados de migración. Este es el caso de la mutación G47D y la población judío marroquí y judío sefardita. Esta población tuvo varias oleadas de emigración hacia el norte de África y al sur de Europa en el siglo VII y en el siglo XIV, y llegaron a América en el siglo XV huyendo de las persecuciones. Algunos de ellos se convirtieron al cristianismo. Las Islas Canarias y Puerto Rico hacían parte de los lugares que visitaron en sus viajes de exploración (29), de esta forma probablemente trajeron consigo la mutación G47D. Esta mutación se ha encontrado asociada a un mismo haplotipo genético en las poblaciones de Puerto Rico, islas canarias y judío sefardita, por tanto se concluye que muy probablemente la mutación

G47D tuvo origen en la población judío sefardita/marroquí y se dispersó en las oleadas de emigración a estas poblaciones. En este estudio los resultados de los análisis parciales para este haplotipo sugieren que la mutación G47D colombiana, hace parte de este mismo ancestro común. No obstante aún quedan interrogantes que se espera sean resueltos acerca de, si la mutación G47D es una mutación antigua que fue traída a nuestro país cuando los judíos sefarditas/marroquíes fueron expulsados de España y empezaron sus viajes exploratorios, o si por el contrario esta es una mutación que apareció *de-novo* en nuestro país. Por otro lado, tanto la mutación 1379 del TT como la mutación D42N, únicamente han sido reportadas en población de Bengali occidental, donde aún no se han realizado estudios haplotípicos, dejando muchos interrogantes acerca de cómo llegaron estas mutaciones a nuestro país o si se originaron espontáneamente en nuestra población.

Respecto al problema oftalmológico que presentan los pacientes, hasta el presente no se han difundido tratamientos para el albinismo que permitan generar pigmento o mejorar significativamente la capacidad visual, pero es posible tomar medidas preventivas y correctivas. Al respecto, la Organización Nacional para el Albinismo y la Hipopigmentación de Estados Unidos (NOAH – por sus siglas en inglés) (30), sugiere evitar la exposición al sol, o aplicar protectores solares de factor alto. En cuanto a los ojos, es muy recomendado usar anteojos con protección UV y emplear fórmulas oftálmicas en los casos donde se presentan problemas de refracción, incluso es posible corregirlos mediante cirugía laser como es el caso de la paciente de este estudio (31). El método óculo-visual propuesto en este trabajo, plantea corregir defectos refractivos y crear una barrera artificial para moderar la entrada de luz al ojo,



generando un mejor contraste de las imágenes. Esta función la suele cumplir el pigmento presente en el iris y en las pestañas, y que está ausente en pacientes albinos. La barrera es ensamblada en lentes cosmoprotésicos, que son diseñados con una máscara opaca, cuya función es disminuir la intensidad de la luz actuando igual que anteojos de sol, pero con la ventaja de ser menos llamativos y permitir la combinación con fórmula correctiva de errores de refracción (32). Todo ello contribuye a atenuar el *nystagmus* mejorando así la agudeza visual. Este es un primer reporte del uso de lentes cosmoprotésicos en un paciente con albinismo oculocutáneo evidenciando una mejoría de la capacidad visual. Aunque cabe aclarar, el resultado depende de cada paciente y de factores como su disciplina y su capacidad de adaptación al tratamiento en sí, en especial a la reducción del campo visual.

### **Agradecimientos**

Agradecemos a todas las personas que participaron en este estudio y que hicieron posible la realización del mismo.

### **Conflicto de interés**

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses en esta publicación.

### **Financiación**

El presente proyecto fue financiado por el proyecto fondo de profesores asistentes de la Universidad de los Andes otorgado a Maria Claudia Lattig y por fondos del grupo OPTOS de la Fundación Universitaria del Área Andina adscrito a Colciencias.

## Referencias

1. **Zhao H, Boissy RE.** Distinguishing between the catalytic potential and apparent expression of tyrosinase activities. *Am J Med Sci.* 1994;308:322-30.
2. **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;16:327-30.
3. **Gronskov K, Ek J, Brondum-Nielsen K.** Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:43.
4. **Meyer CH, Lapolice DJ, Freedman SF.** Foveal hypoplasia in oculocutaneous albinism demonstrated by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:409-10.
5. **Creel D.** Problems of ocular miswiring in albinism, Duane's syndrome, and Marcus Gunn phenomenon. *Int Ophthalmol Clin.* 1984;24:165-76.
6. **Creel DJ, Summers CG, King RA.** Visual anomalies associated with albinism. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1990;11:193-200.
7. **Abadi RV.** Mechanisms underlying nystagmus. *J R Soc Med.* 2002;95:231-4.
8. **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.
9. **King RA, Hearing VJ, Creel D, Oetting WS.** Albinism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle DY, editor. *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* Séptima edición ed. New-York: McGraw-Hill; 1995. p. 4353-92.

10. **Sinclair FG.** El albinismo entre los amerindios de Panamá. *Scientia* (Panama). 1989;4:41-50.
11. **Soto-Calderon ID.** Evaluación histórica y genética del origen de Marinilla y su zona de influencia. Medellín: Universidad de Antioquia; 2003.
12. **Tirado-Muñoz MC.** Estudio de la isonimia en el albinismo de la población de El Santuario. Medellín: Universidad de Antioquia; 1987.
13. **Bravo-Aguilar ML.** Estudio genético epidemiológico del albinismo como un pro regional de El Santuario 1990. [Tesis]. Medellín: Universidad de Antioquia; 1990.
14. **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.
15. **Kwon BS, Haq AK, Kim GS, Pomerantz SH, Halaban R.** Cloning and characterization of a human tyrosinase cDNA. *Prog Clin Biol Res*. 1988;256:273-82.
16. **Cooksey CJ, Garratt PJ, Land EJ, Pavel S, Ramsden CA, Riley PA, et al.** Evidence of the indirect formation of the catecholic intermediate substrate responsible for the autoactivation kinetics of tyrosinase. *J Biol Chem*. 1997;272:26226-35.
17. **Oetting WS, Fryer JP, Shriram S, King RA.** Oculocutaneous albinism type 1: the last 100 years. *Pigment cell research/sponsored by the European Society for Pigment Cell Research and the International Pigment Cell Society*. 2003;16:307-11.

18. **Oetting WS, Garrett SS, Brott M, King RA.** P gene mutations associated with oculocutaneous albinism type II (OCA2). *Hum Mutat.* 2005;25:323.
19. **Chaki M, Mukhopadhyay A, Ray K.** Determination of variants in the 3'-region of the tyrosinase gene requires locus specific amplification. *Hum Mutat.* 2005;26:53-8.
20. **Oetting WS, King RA.** Molecular basis of albinism: mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Hum Mutat.* 1999;13:99-115.
21. **Sundaresan P, Sil AK, Philp AR, Randolph MA, Natchiar G, Namperumalsamy P.** Genetic analysis of oculocutaneous albinism type 1 (OCA1) in Indian families: two novel frameshift mutations in the TYR Gene. *Mol Vis.* 2004;10:1005-10.
22. **Chaki M, Mukhopadhyay A, Chatterjee S, Das M, Samanta S, Ray K.** Higher prevalence of OCA1 in an ethnic group of eastern India is due to a founder mutation in the tyrosinase gene. *Mol Vis.* 2005;11:531-4.
23. **Giebel LB, Spritz RA.** RFLP for MboI in the human tyrosinase (TYR) gene detected by PCR. *Nucleic Acids Res.* 1990;18:3103.
24. **Gershoni-Baruch R, Rosenmann A, Droetto S, Holmes S, Tripathi RK, Spritz RA.** Mutations of the tyrosinase gene in patients with oculocutaneous albinism from various ethnic groups in Israel. *Am J Hum Gen.* 1994;54:586-94.
25. **Oetting WS, Witkop CJ, Jr., Brown SA, Colomer R, Fryer JP, Bloom KE, et al.** A frequent tyrosinase gene mutation associated with type I-A

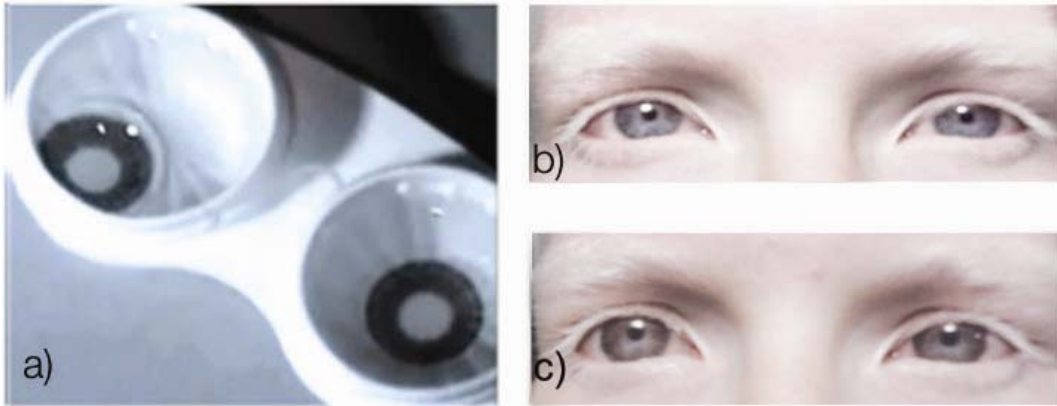
(tyrosinase-negative) oculocutaneous albinism in Puerto Rico. *Am J Hum Gen.* 1993;52:17-23.

26. **Santiago Borrero PJ, Rodriguez-Perez Y, Renta JY, Izquierdo NJ, Del Fierro L, Munoz D, et al.** Genetic testing for oculocutaneous albinism type 1 and 2 and Hermansky-Pudlak syndrome type 1 and 3 mutations in Puerto Rico. *J Invest Dermatol.* 2006;126:85-90.
27. **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.
28. **Hutton SM, Spritz RA.** Comprehensive analysis of oculocutaneous albinism among non-Hispanic caucasians shows that OCA1 is the most prevalent OCA type. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2442-50.
29. **Ladero-Quesada MA, Valdeón BJ, Alcalá-Galve J.** Judíos Sefarditas Conversos: La expulsión de 1492 y sus consecuencias. Valladolid: Ambito Editores S.A.; 1995.
30. **Wilson R.** The National Organization for Albinism and Hypopigmentation (NOAH). *Insight.* 1993;18:8.
31. **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.
32. **Gauthier CA, Grant T, Holden BA.** Clinical performance of two opaque, tinted soft contact lenses. *J Am Optom Assoc.* 1992;63:344-9.

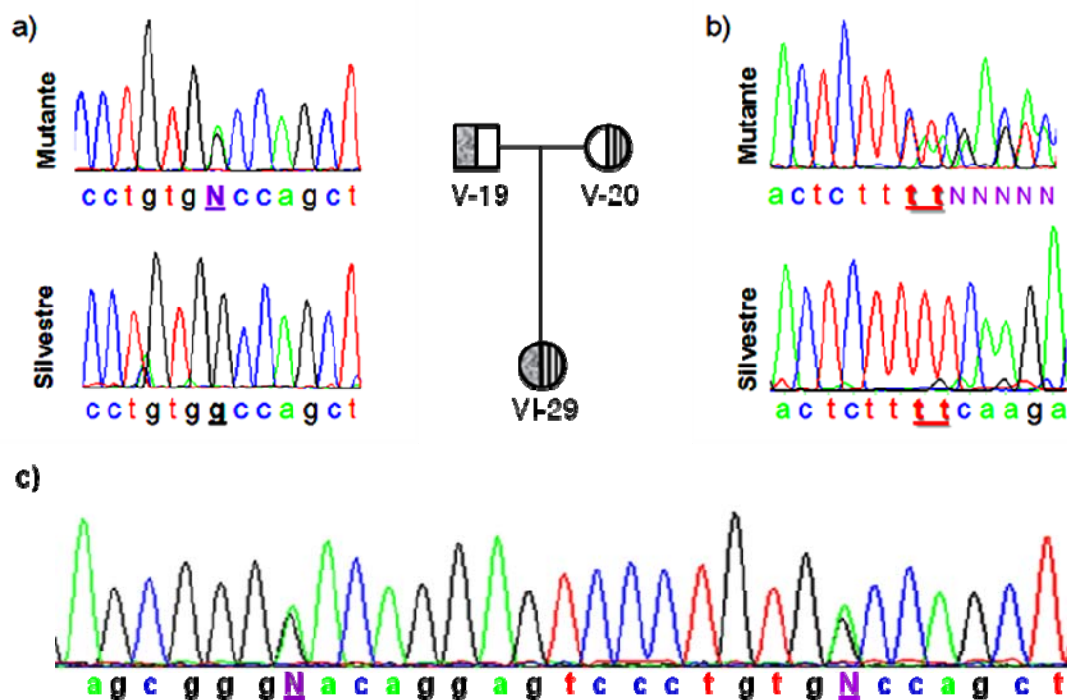
**Cuadro 1.** Secuencias de cebadores empleados para amplificar los tres primeros exones del gen *TYR*.

<b>Exón</b>		<b>cebador 5'-3'</b>	<b>Longitud de fragmento (pb)</b>
I-A	F	agtgttgatgctggaggtg	336
	R	caagtggatgattggacaga	
I-B	F	tggagaaggaatgctgtcca	353
	R	agtctgagctgatggatgc	
1-C	F	acagagagacgactcttgg	317
	R	caccgcaacaagaagagtct	
1-D	F	gattttgcccatgaagcacc	293
	R	taccctgcctgaagaagtga	
II	F	ggagttccaacatttctgcc	370
	R	cctcctaggactttggataag	
III	F	cacactgggtatccagaatg	382
	R	cacatttgataggcaccctc	

**Figura 1.** a) Lentes de contacto cosmoprotésicos dentro de estuche blanco. b) Ojos sin lentes de contacto cosmoprotésicos. c) Ojos con lentes de contacto cosmoprotésicos.



**Figura 2.** Mutaciones en el gen *TYR*. a) Cromatograma de la secuencia del propósito donde se observa la mutación G47D de origen paterno. b) Cromatograma de la secuencia del propósito donde se observa la mutación 1379delTT proviene de la línea materna. c) Cromatograma de secuencia del quinto individuo (caso aislado) donde se observan las mutaciones D42N y G47D, correspondientes al nucleótido 124 y al nucleótido 140 respectivamente.





**Figura 3:** Árbol genealógico de la familia con OCA1 donde se muestran los individuos que portan las mutaciones G47D y 1379delTT

