



Research Article

Identification of Pathogenic Mutation c.286dupA in TYR gene in an Individual with Oculocutaneous Albinism using Exome Sequencing

Parto Hekmatpou¹ , Parnian Hekmatpou² , Farideh Jalali Mashayekhi³ , Sahar Bayat³ ,
Milad Gholami^{3*}

¹ Department of Biology, School of Science, University of Guilan, Rasht, Iran

² Department of Genetics, School of Biological Sciences, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

³ Department of Biochemistry and Genetics, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

* **Corresponding author:** Milad Gholami, Department of Biochemistry and Genetics, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. Email: mtu.q220@gmail.com

DOI: [10.61186/jams.28.1.78](https://doi.org/10.61186/jams.28.1.78)

How to Cite this Article:

Hekmatpou P, Hekmatpou P, Jalali Mashayekhi J, Bayat S, Gholami M. Identification of Pathogenic Mutation c.286dupA in TYR gene in an Individual with Oculocutaneous Albinism using Exome Sequencing. *J Arak Uni Med Sci*. 2025;**28**(1): 78-83. DOI: [10.61186/jams.28.1.78](https://doi.org/10.61186/jams.28.1.78)

Received: 21.12.2024

Accepted: 20.02.2025

Keywords:

Mutation;
Oculocutaneous albinism;
Whole exome sequencing;
TYR

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Oculocutaneous Albinism is a hereditary disease with an autosomal recessive pattern. The incidence of this disease is about 1 in every 17 thousand births. Most of the affected people in Iran are the result of consanguineous marriages. White hair, fair skin, and reduction of iris pigments are the main manifestations of this disease. Also, exposure to sunlight increases the susceptibility of these patients to skin cancer. This study aimed to investigate the genetic cause of a person with Oculocutaneous Albinism by whole exome sequencing.

Methods: A 6cc peripheral blood sample was obtained from a child with oculocutaneous Albinism with an autosomal recessive inheritance pattern. DNA extraction and whole exome sequencing were performed. After analyzing the exome sequencing data, the pathogenic mutation was identified. Then, the Sanger sequencing method was used to confirm and segregate.

Results: The affected case showed homozygous pathogenic mutation (NM_000372.5): c.286dupA p.(Met96AsnfsTer73) in exon 1 of the TYR gene. Oculocutaneous albinism IA was determined according to the mutated gene. Also, the parents of the affected person were heterozygous for the mutation.

Conclusions: The mutation causing oculocutaneous albinism was identified in the affected person using the high-efficiency whole exome sequencing method and then confirming the mutation through Sanger sequencing. Considering the parents' consanguineous marriage of the parents, this finding can be used for preventive measures in the future.

شناسایی جهش بیماری‌زا c.286dupA در ژن TYR در یک فرد مبتلا به زالی پوستی - چشمی با استفاده از روش توالی‌یابی اگزوم

پرتو حکمت‌پو^۱، پرنیان حکمت‌پو^۲، فریده جلالی مشایخی^۳، سحر بیات^۳، میلاد غلامی^{۳*}

^۱ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

^۲ گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، تهران، ایران

^۳ گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

* نویسنده مسئول: میلاد غلامی، دانشیار ژنتیک پزشکی، گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
ایمیل: mtu.q220@gmail.com

DOI: 10.61186/jams.28.1.78

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۰۷	چکیده مقدمه: آلبینیسم چشمی - پوستی، یک بیماری ارثی با الگوی مغلوب اتوزومی است. میزان بروز این بیماری در حدود ۱ در هر ۱۷ هزار تولد است. اغلب افراد مبتلا در ایران، حاصل ازدواج خویشاوندی می‌باشند. موی سفید، پوست روشن و کاهش رنگدانه‌های عنبیه از تظاهرات اصلی این بیماری است. همچنین در معرض نور خورشید بودن، استعداد ابتلا به سرطان پوست را در این افراد افزایش می‌دهد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی علت ژنتیکی یک فرد مبتلا به زالی چشمی - پوستی از طریق روش توالی‌یابی کل اگزوم بود. روش کار: از یک کودک مبتلا به آلبینیسم پوستی با الگوی توارث اتوزوم مغلوب، نمونه خون محیطی به مقدار ۶ سی‌سی تهیه، DNA استخراج و توالی‌یابی کل اگزوم انجام شد. پس از آنالیز داده‌های توالی‌یابی اگزوم، جهش بیماری‌زا شناسایی شد. سپس جهت تأیید و تفکیک در فرد مبتلا و والدین او از روش توالی‌یابی سنگر استفاده شد. یافته‌ها: فرد مبتلا جهش بیماری‌زا (NM_000372.5):c.286dupA p.(Met96AsnfsTer73) را در اگزوم شماره ۱ ژن TYR به صورت هموزیگوت نشان داد. با توجه به ژن جهش یافته نوع بیماری، آلبینیسم چشمی - پوستی IA تعیین شد. همچنین والدین فرد مبتلا برای جهش مذکور هتروزیگوت بودند. نتیجه‌گیری: با استفاده از روش توالی‌یابی کل اگزوم با کارایی بالا و سپس تأیید جهش از طریق توالی‌یابی سنگر، جهش مسبب بیماری آلبینیسم چشمی - پوستی در فرد مبتلا شناسایی شد. با توجه به ازدواج خویشاوندی والدین، ناقل بودن و خطر تکرار ۲۵ درصدی برای فرزندان آینده، از این یافته می‌توان برای اقدامات پیشگیرانه در آینده استفاده کرد.
تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.	ارجاع: حکمت‌پو پرتو، حکمت‌پو پرنیان، جلالی مشایخی فریده، بیات سحر، غلامی میلاد. شناسایی جهش بیماری‌زا c.286dupA در ژن TYR در یک فرد مبتلا به زالی پوستی - چشمی با استفاده از روش توالی‌یابی اگزوم. <i>مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک</i> ۱۴۰۴؛ ۲۸ (۱): ۷۸-۸۳.

مقدمه

آلبینیسم چشمی - پوستی، یک اختلال ارثی در تولید رنگدانه‌های پوست، مو و چشم است. سایر علائم شامل فوتوفوبیا، نیستاگموس و اختلال در بینایی است (۱، ۲). به طور کلی، از هر ۱۷ هزار نفر تولد، یک نفر در سراسر جهان با آلبینیسم چشمی متولد می‌شود که بر اساس نوع آلبینیسم و قومیت، میزان بروز آن متفاوت است که عمدتاً به دلیل پدیده ژنتیکی اثر بنیان‌گذار است (۳، ۴). این بیماری افراد بسیاری از گروه‌های قومی و مناطق جغرافیایی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. آلبینیسم چشمی - پوستی بر اساس ژن جهش‌یافته به انواع مختلفی تقسیم می‌شود که انواع ۱ و ۲ شایع‌ترین اشکال این بیماری هستند (۵). آلبینیسم چشمی - پوستی به

دلیل جهش در ژن‌های تولیدکننده ملانین ایجاد می‌شود. تا به امروز، ۸ ژن از جمله: *SLC24A5*, *OCA5*, *SLC45A2*, *TYRP1*, *OCA2*, *TYR* و *LRMDA* شناخته شده است که عامل آلبینیسم چشمی - پوستی غیرسندرمی با توارث مغلوب اتوزومی است (۶).

شایع‌ترین شکل آلبینیسم چشمی - پوستی در اثر جهش در ژن *TYR* یا تیروزیناز ایجاد می‌شود که تقریباً ۴۰ تا ۵۰ درصد از کل موارد بیماری را تشکیل می‌دهد (۷، ۸). ژن *TYR* بر روی کروموزوم شماره ۱۱ با طولی حدود ۶۵ هزار نوکلئوتید قرار دارد و متشکل از ۵ اگزون است که آنزیم تیروزیناز به دوپاکینون در مسیر بیوسنتز ملانین و همچنین در اکسیداسیون

1000Genome نسخه Clin Var .Phase3 نسخه ESP.05/2015 نسخه ESP6500SI-V2 و پایگاه داده ایرانوم فیلتر شدند. واریانتهایی که فراوانی آلی آنها کمتر از ۰/۰۱ درصد بود، برای آنالیز انتخاب شدند، سپس واریانتهای ناجور و بسیار نادر در نواحی کدکننده و اسپلایسینگ انتخاب شدند. جهت پیش‌بینی واریانتهای بیماری‌زای احتمالی از نرم‌افزارهای *insilico* مانند SIFT، Polyphen2، Mutation Taster استفاده شد.

واکنش PCR و توالی‌یابی سنگر

پس از آنالیز داده‌ها، جهت تفکیک و تأیید نقطه جهش، پرایمرها (F: GCTGTTTTGTACTGCCTGCT R: TCCTCCCTACTCTGACATCGT) با استفاده از سایت Primer3Plus برای اگزون شماره ۱ ژن TYR طراحی و خصوصیات پرایمرها از طریق سایت Primer Blast بررسی شد. جهت واکنش PCR، از مسترمیکس ۲ ایکس از شرکت آمپلیکون دانمارک استفاده شد. سپس برای انجام واکنش PCR نهایی: ۲۵ مایکرولیتر مسترمیکس، ۲۰ مایکرولیتر آب، ۲ مایکرولیتر DNA و ۱/۵ مایکرولیتر از پرایمر reverse و forward استفاده شد. واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز توسط دستگاه ترموسایکلر PegLab طبق شرایط ۹۵ درجه سانتی‌گراد ۳۰ ثانیه، ۵۸ درجه سانتی‌گراد ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد ۳۰ ثانیه برای ۳۵ سیکل انجام شد. کیفیت و اندازه محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲ درصد بررسی شد. سپس محصولات PCR با اندازه ۸۴۹ نوکلئوتید، با دستگاه ABI 3130XL (Applied Biosystems) توالی‌یابی شدند. در نهایت نتایج توالی‌یابی با استفاده از نرم‌افزار Chromas و سایت NCBI مورد بررسی و بلاست قرار گرفت.

یافته‌ها

پسر ۵ ساله با شجره‌نامه (شکل ۱) حاصل ازدواج خویشاوندی با تابلوی بالینی زالی پوستی-چشمی از بدو تولد توسط متخصص ژنتیک پزشکی تشخیص داده شد. علائم بیمار شامل: موی سفید، پوست و چشم کم رنگ، تاری دید، حساسیت به نور و نیستاگموس است. سابقه بیماری در شجره نامه فرد مبتلا وجود ندارد و پدر و مادر بدون علامت می‌باشند.

L-DOPA را برعهده دارد (۹). جهش‌های نقطه‌ای یا حذف‌شدگی به صورت هموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب در ژن TYR مسئول ایجاد آلبنیسم چشمی-پوستی نوع A1 است (۱۰، ۱۱). لذا با توجه به ناهمگون بودن ژنتیکی بیماری آلبنیسم چشمی-پوستی بررسی اینگونه بیماری‌ها با استفاده از روش‌هایی مانند توالی‌یابی نسل جدید به شناسایی علت دقیق و نوع بیماری کمک می‌کند. همچنین به دلیل تشابه علائم با دیگر بیماری‌های توارثی مانند نیستاگموس نوزادی مرتبط با جهش‌های ژن *FRMD7* تنها راه تشخیص افتراقی آزمایش ژنتیک است. در این مطالعه پسری ۵ ساله با علائم آلبنیسم چشمی-پوستی حاصل از یک ازدواج خویشاوندی با استفاده از روش توالی‌یابی کل اگزوم مورد بررسی قرار گرفت.

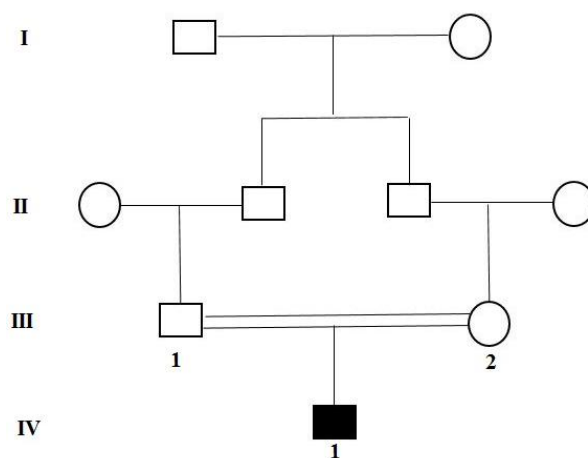
روش کار

نمونه‌گیری و استخراج DNA

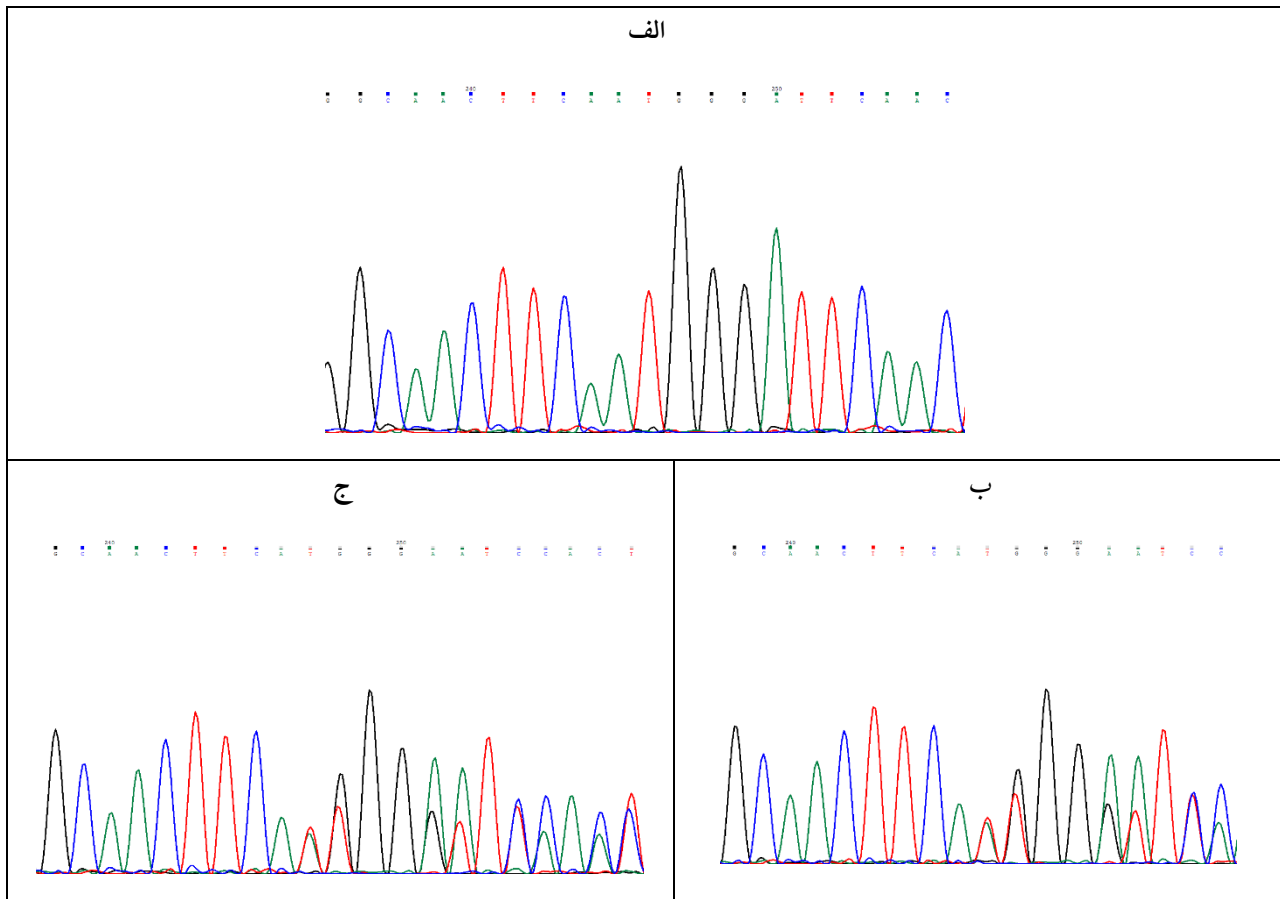
پس از اخذ کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک با کد IR.ARAKMU.REC.1403.273 از یک فرد مبتلا به آلبنیسم چشمی-پوستی حاصل ازدواج خویشاوندی و پدر و مادر او، ۶ سی‌سی خون محیطی جهت استخراج DNA با استفاده از روش *salting-out* اخذ شد. نمونه DN افراد مورد مطالعه از دیدگاه کیفی با استفاده از ژل آگارز ۱ درصد بررسی شد.

توالی‌یابی کل اگزوم

DNA فرد مبتلا از طریق توالی‌یابی کل اگزوم با استفاده از کیت NovaSeq 6000 و پلتفرم SureSelect Human All Exon V7 r2 بررسی شد. سپس فایل Fastq با استفاده از حذف آداپتورها و خوانش‌های با کیفیت کم کاهش ظرفیت داده شد و با نسخه ژنوم GRCh37 از سایت UCSC مورد تطابق قرار گرفت. خوانش‌های تکراری با استفاده از نرم‌افزار Picard نسخه 1.107 حذف شدند. در نهایت فایل BAM با استفاده از نرم‌افزار Samtools 0.1.18 ایجاد شد. SNPها و indel با استفاده از نرم‌افزار GATK Unified Genotyper خوانش شد. سپس واریانتهای با استفاده از نرم‌افزار ANNOVAR تفسیر و توسط ddSNP نسخه 142،



شکل ۱. شجره‌نامه فرد مبتلا به با الگوی توارث اتوزوم مغلوب: نسل سوم پدر و مادر فرد مبتلا (شماره ۱ و ۲)، نسل چهارم فرد مبتلا (شماره ۱) را نشان می‌دهد.



شکل ۲. نتایج کروماتوگرام توالی‌یابی سنگر: الف) جهش c.286dupA به صورت هموزیگوت در فرد مبتلا. ب و ج) جهش هتروزیگوت در پدر و مادر فرد مبتلا

جهش قبلا در کدون شماره ۹۶ این ژن گزارش شده بود (۱۲، ۱۳) و مطالعه ما برای دومین بار این نوع جهش را در ایران گزارش می‌کند. مطالعات مختلفی تاکنون در دنیا بر روی علت ژنتیکی آلپینسم چشمی-پوستی انجام شده است. در سال ۲۰۱۹، ۸ خانواده با سابقه آلپینسم چشمی-پوستی با استفاده از روش توالی‌یابی سنگر بررسی شدند. ۶ جهش بیماری‌زای بد معنی و ۲ جهش بی‌معنی در ژن *TYR* در افراد مبتلا شناسایی شد که یک مورد از جهش‌ها به صورت جدید و بدمعنی در اگزون شماره ۱ ایجاد شده بود، همچنین همه افراد مبتلا حاصل ازدواج خویشاوندی بودند (۱۴). در سال ۲۰۱۷ تعداد ۱۰ جهش از جمله c.286dupA، c.996G > A و c.230G > A در ژن *TYR* در آلپینسم چشمی-پوستی توسط Deilamani و Akbari از طریق توالی‌یابی در ۱۷ بیمار شناسایی شد. همه بیماران برای جهش‌های c.286dupA، p.M332I و p.R77Q در ژن *TYR* هموزیگوت بودند به جز یک بیمار که هتروزیگوت ترکیبی برای جهش p.R239W و p.M332I گزارش شد (۱۲).

جهش c.286dupA از مناطق اراک، کرمانشاه، شیراز و ایلام گزارش شد که نوع جهش با جهش مطالعه حاضر هم‌خوانی داشت و نشان از پدیده ژنتیکی اثر بنیان‌گذار است. سه خانواده پاکستانی از نظر بالینی و ژنتیکی در سال ۲۰۲۰ از طریق توالی‌یابی مورد بررسی قرار گرفتند که افراد مبتلا در هر سه خانواده ویژگی‌های پوستی و چشمی مشابهی داشتند افراد مبتلا

بر اساس آنالیزهای بیوانفورماتیکی یک واریانت درج شدگی بیماری‌زا در اگزون شماره ۱ ژن *TYR*: c.286dupA (NM_000372.5) شناسایی شد. این واریانت در پایگاه داده p.(Met96AsnfsTer73) varsome.com و بر اساس طبقه‌بندی رده‌زایی، بیماری‌زا گزارش شد. اسکور حفاظتی جهش مذکور، بر اساس برنامه phyloP100، ۵/۸۶ گزارش شد که حاکی از وقوع جهش در منطقه حفاظت شده اگزونی است. فراوانی آلی در gnomAD Exomes = 0.00000205 گزارش شده است. واریانت مذکور قبلا ۲ بار در مطالعات قبلی گزارش شده است (۱۲). همچنین بر اساس پایگاه داده UniProt، واریانت مذکور بیماری‌زا گزارش شد. نتایج توالی‌یابی سنگر، جهش درج‌شدگی را به صورت هموزیگوت در فرد مبتلا تأیید کرد (شکل ۲ الف). جهش شناسایی شده با استفاده از نرم‌افزارهای پیش‌بینی کننده *in silico* بیماری‌زا گزارش شد. همچنین در طبقه‌بندی ACMG با توجه به تفکیک جهش در والدین، بیماری‌زا تشخیص داده شد. ژن جهش‌یافته تشخیص بیماری زالی پوست-چشمی نوع 1A را نشان داد. پدر و مادر فرد مبتلا برای جهش الگوی هتروزیگوت را نشان دادند (شکل ۲ ب و ج).

بحث

در این مطالعه جهش در ژن *TYR* به صورت هموزیگوت در فرد مبتلا ۷۳ کدون بعد از نقطه جهش، منجر به ایجاد کدون خاتمه زود هنگام شد. این

قبل از تولد می‌توان استفاده کرد. با توجه به اینکه بیماری‌های تک ژنی مانند آلبینیسم چشمی- پوستی بعد از تولد بار مالی و روانی زیادی را به خانواده‌ها و دولت‌ها تحمیل می‌کند اینگونه اقدامات پیشگیرانه، کمک شایانی به کاهش بار مالی و روانی خانواده و دولت دارد. همچنین شایان ذکر است با توجه هتروژنی ژنتیکی بیماری آلبینیسم چشمی- پوستی، تعیین علت دقیق بیماری و دسته‌بندی بیماران، نیاز به استفاده از روش توالی‌یابی نسل بعد با توان بالا مانند توالی‌یابی کل اگزوم که قدرتمندترین روش شناسایی جهش در بیماری‌های توارثی است به ویژه در مواردی که یک تشخیص بالینی دقیق میسر نیست امری ضروری است.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، یک بیمار مبتلا به آلبینیسم چشمی- پوستی با استفاده از روش توالی‌یابی کل اگزوم و توالی‌یابی سنگر، مورد بررسی قرار گرفت. جهش درج‌شدگی، منجر به کدون خاتمه زودهنگام در اگزون شماره ۱ ژن TYR: c.286dup به صورت هموزیگوت در فرد مبتلا شناسایی شد. با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر و خطر ۲۵ درصدی تکرار بیماری در فرزندان آینده، افراد ناقل در خانواده می‌توانند از اقدامات پیشگیرانه مانند تشخیص ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی و قبل از تولد استفاده کنند.

تشکر و قدردانی

از فرد مبتلا و خانواده او که در این مطالعه شرکت کردند کمال تشکر را داریم. همچنین، نویسندگان مقاله از حمایت‌های معنوی دانشگاه علوم پزشکی اراک تشکر و قدردانی می‌کنند.

سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان در پژوهش و آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشته‌اند.

تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

References

- Marti A, Lasseaux E, Ezzedine K, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, Paya C, et al. Lessons of a day hospital: Comprehensive assessment of patients with albinism in a European setting. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2018;31(2):318-29. doi:10.1111/pcmr.12651
- Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:43. PMID: 17980020 doi: 10.1186/1750-1172-2-43
- Montoliu L, Grønskov K, Wei AH, Martínez-García M, Fernández A, Arveiler B, et al. Increasing the complexity: new genes and new types of albinism. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(1):11-8. PMID: 24066960 doi: 10.1111/pcmr.12167
- Kromberg JGR. Epidemiology of albinism. In: *Albinism in Africa*. Elsevier; 2018. p. 57-79. doi: 10.1016/B978-0-12-813316-3.00003-9
- Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, et al. Oculocutaneous Albinism Type 1. [May 16, 2013].

خانواده A و B واجد یک جهش جدید بدمعنی c.826T > C, [p.(Cys276Arg)] و یک جهش بی‌معنی قبلاً گزارش شده c.832C [p.(Arg278*)] > T, در ژن TYR بودند. هر دو جهش در حالت هموزیگوت در تمام اعضای مبتلا دو خانواده A و B در ژن TYR گزارش شدند. همچنین خانواده C جهش c.1331_1332insA را در ژن SLC45A2 نشان داد. به طور کلی، آنالیزهای مولکولی و insilico جهش‌های شناسایی شده در پروتئین TYR و SLC45A2 را بیماری‌زا گزارش کردند (۱۵).

Si و همکاران در سال ۲۰۲۳ یک پژوهش با هدف شناسایی علت ژنتیکی یک خانواده چینی با آلبینیسم چشمی- پوستی نوع یک انجام دادند. نتایج حاکی از شناسایی یک واریانت بد معنی c.107G > C در ژن TYR که سیستم‌تین را به سرین تبدیل می‌کند و یک نوع دیگر در اینترون، c.1037-7 T > A ژن TYR شناسایی شد که منجر به تغییر چارچوب فریم قرائت می‌شود. لذا واریانت‌های مذکور به صورت هتروزیگوت ترکیبی منجر بیماری شده‌اند (۱۶).

Sun و همکاران در سال ۲۰۱۷ با بررسی ژنتیکی ۱۷ بیمار حاصل ازدواج غیرخویشاوندی مبتلا به آلبینیسم چشمی- پوستی در چین، ۱۲ جهش در ژن TYR به ترتیب در ۱۰ بیمار شناسایی کردند. از این تعداد، دو بیمار دارای جهش‌های هموزیگوت و هشت بیمار واجد جهش‌های هتروزیگوت مرکب بودند. در بین ۱۲ جهش TYR، دو جهش بدمعنی c.819G > T (p.Q273H) و c.1198T > G (p.W400G) جدید بودند. نتایج این مطالعه طیف جهش ژن TYR را گسترش داد که به تشخیص قبل از تولد کمک می‌کند (۱۷).

لذا مطالعات مختلف نشان می‌دهد، آلبینیسم چشمی- پوستی از هتروژنی ژنی و جهشی گسترده‌ای برخوردار است و طیف گسترده‌ای از جهش‌ها به ویژه بی‌معنی و بدمعنی در بیماری‌زایی نقش دارند. در حال حاضر درمان مناسبی برای بیماران آلبینیسم چشمی- پوستی در دسترس نیست. شناسایی جهش‌های مسبب بیماری‌های تک ژنی علاوه بر اینکه به تایید و تشخیص کمک می‌کند، امکان استفاده از روش‌های پیشگیری را جهت مدیریت بهتر در فرزندان بعدی در دسترس قرار می‌دهد. لذا از اقدامات پیشگیرانه مانند تشخیص ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی و تشخیص

- Available from: <https://ab-expereince.info/wp-content/uploads/2014/04/Oculocutaneous-Albinism-Type-1-GeneReviews%20%ae-NCBI-Bookshelf.htm>
- Shakil M, Akbar A, Aisha NM, Hussain I, Ullah MI, Atif M, et al. Delineating novel and known pathogenic variants in TYR, OCA2 and HPS-1 genes in eight oculocutaneous albinism (OCA) Pakistani families. *Genes (Basel)*. 2022;13(3):503. PMID: 35328057 doi: 10.3390/genes13030503
 - Mauri L, Manfredini E, Del Longo A, Veniani E, Scarcello M, Terrana R, et al. Clinical evaluation and molecular screening of a large consecutive series of albino patients. *J Hum Genet*. 2017;62(2):277-90.
 - Preisling MN, Forster H, Gonser M, Lorenz B. Screening of TYR, OCA2, GPR143, and MC1R in patients with congenital nystagmus, macular hypoplasia, and fundus hypopigmentation indicating albinism. *Mol Vis*. 2011;17:939-48. PMID: 21541274

9. Park HY, Gilchrist BA. Signaling pathways mediating melanogenesis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1999;45(7):919-30. [pmid: 10643996](#)
10. Fryer JP, Oetting WS, Brott MJ, King RA. Alternative splicing of the tyrosinase gene transcript in normal human melanocytes and lymphocytes. *J Invest Dermatol*. 2001;117(5):1261-5. [pmid: 11710942](#) [doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01549.x](#)
11. Dhangar S, Panchal P, Ghatanatti J, Suralkar J, Shah A, Vundinti BR. Novel deletion of exon 3 in TYR gene causing Oculocutaneous albinism 1B in an Indian family along with intellectual disability associated with chromosomal copy number variations. *BMC medical genomics. BMC Med Genomics*. 2022;15(1):2. [pmid: 34980106](#) [doi: 10.1186/s12920-021-01152-1](#)
12. Deilamani FK, Akbari MT. Potential founder effect of tyrosinase gene mutations in oculocutaneous albinism families from west of Iran. *Journal of Human Genetics and Genomics*. 2017;1(1). [doi:10.5812/jhgg.63718](#)
13. Oetting WS, Mentink MM, Summers CG, Lewis RA, White JG, King RA. Three different frameshift mutations of the tyrosinase gene in type IA oculocutaneous albinism. *Am J Hum Genet*. 1991;49(1):199. [pmid: 1905879](#)
14. Shakil M, Harlalka GV, Ali S, Lin S, D'Atri I, Hussain S, et al. Tyrosinase (TYR) gene sequencing and literature review reveals recurrent mutations and multiple population founder gene mutations as causative of oculocutaneous albinism (OCA) in Pakistani families. *Eye (Lond)*. 2019;33(8):1339-46. [pmid: 30996339](#) [doi: 10.1038/s41433-019-0436-9](#)
15. Bibi N, Ullah A, Darwesh L, Khan W, Khan T, Ullah K, et al. Identification and computational analysis of novel TYR and SLC45A2 gene mutations in pakistani families with identical non-syndromic oculocutaneous albinism. *Front Genet*. 2020;11:749. [pmid: 32849781](#) [doi: 10.3389/fgene.2020.00749](#)
16. Si S, Jia X, Xu L, Qin Q, Wu J, Ji W, et al. Identification and characterization of the compound heterozygous variants of TYR gene in a northern Chinese family with Oculocutaneous albinism type 1. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2023;36(6):472-80. [pmid: 37403904](#) [doi: 10.1111/pcmr.13111](#)
17. Sun W, Shen Y, Shan S, Han L, Li Y, Zhou Z, et al. Identification of TYR mutations in patients with oculocutaneous albinism. *Mol Med Rep*. 2018;17(6):8409-13. [pmid: 29658579](#) [doi: 10.3892/mmr.2018.8881](#)