

**BASES MOLECULARES DA PIGMENTAÇÃO HUMANA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Bárbara Emilyn Cavalhero Boranga
Henrique Cavalheiro Aguiar
Indira Freire Balganon
Maria Mariana de Campos Silva

Orientadora: Prof^a Dra Karen Barbosa Müller

São Paulo
2021

RESUMO

A base genética diretamente ligada aos traços pigmentares da pele, olhos e cor do cabelo, é um tema que gera grande curiosidade, tanto por parte da população quanto dos cientistas, principalmente no que se diz respeito ao entendimento da diversidade que podemos observar deste fenótipo na espécie humana. Estudos associados a alelos específicos em todo o genoma têm sido realizados, e é impressionante notar que em questão de poucos anos a compreensão da genética molecular da pigmentação humana, progrediu de perguntas simples sobre: “Que tipo e quantos genes estão relacionados com a diversidade de cores e tons de pele, cor de cabelo ou cor dos olhos?” para a identificação real e complexa de vários *loci* e polimorfismos específicos que são responsáveis pelo surgimento destas características. Os principais fatores determinantes das cores são a quantidade de melanina que está presente nas células, e qual o tipo de melanina presente. Este trabalho visa apresentar uma revisão da literatura sobre os aspectos genéticos relacionados à determinação da pigmentação humana, desde os mecanismos já conhecidos até aquilo que ainda são incertezas, além de discutir aspectos éticos e sociais acerca da aplicação de tecnologias de edição genética visando a modificação da pigmentação humana.

PALAVRAS - CHAVE: genótipo, fenótipo, pigmentação, poligenes, genética, melanócitos, melanina.

INTRODUÇÃO

A pigmentação na espécie humana é uma característica fenotípica determinada através de interações entre fatores genéticos, fatores ambientais, idade, doenças, hormônios, exposições à radiação ultravioleta (STURM; LARSSON, 2009; PNEUMAN *et al.*, 2012). A melanina é responsável por pigmentar a pele, além de absorver radicais livres gerados no citoplasma pela ação da luz visível ou radiação ionizante (CHANG, 2012; JABLONSKI; CHAPLIN, 2010). A pigmentação da pele é o fenótipo mais visível do corpo humano, sendo a coloração da pele um dos fatores mais variáveis dentre os indivíduos da espécie humana, e as diferenças na pigmentação constituem um dos principais e mais enigmáticos fenótipos conhecidos (MIOT *et al.*, 2007). Há poucos estudos na literatura que contemplem, de forma global, dados sobre as bases genéticas e evolutivas da pigmentação humana, e seus respectivos aspectos culturais relacionados com os padrões de cores (COSTIN; HEARING, 2007), porém compreender todo este mecanismo é um tema que desperta curiosidade.

A cor da pele é principalmente influenciada pela produção de melanina, um pigmento castanho denso, de alto peso molecular que, quando sintetizado em grande quantidade, seu aspecto predomina como mais concentrado (MOSHER *et al.*, 1999). A pigmentação, de uma forma bem ampla, é resultante do processo da síntese de melanina, o qual ocorre nos melanócitos. Este processo biológico é chamado de melanogênese e engloba uma detalhada sequência de eventos que resultam neste fenótipo, a pigmentação (VIDEIRA; MOURA; MAGINA, 2013).

No que diz respeito às variações que o processo da pigmentação pode apresentar, observa-se que há relação com as características da melanina produzida pelo organismo. Fatores como tamanho, número e densidade de melanossomos e pH do ambiente melanossomal impactam diretamente neste

fenótipo. A categorização da melanina ocorre em dois subtipos principais, a eumelanina e a feomelanina, sendo que peles escuras estão associadas a uma quantidade maior de eumelanina e apresentam maior proteção contra os danos causados pela radiação ultravioleta (NAN *et al.*, 2009).

Em humanos, a cor da pele depende da atividade melanogênica dentro dos melanócitos, da taxa de síntese de melanina, bem como do tamanho, número, composição e distribuição de partículas do citoplasma dos melanócitos, (melanossomas), além da natureza química da melanina que elas contêm (SULAIMON; KITCHELL, 2008).

A expressão de diferentes genes, que atuam em diferentes fases do processo da melanogênese, como a estabilização e o transporte de enzimas durante a síntese, a produção e a manutenção dos melanossomos e o balanço entre a síntese de diferentes tipos de melanina, são peças chave neste processo sofisticado de pigmentação, cujo resultado apresenta uma ampla variabilidade (PEREIRA *et al.*, 2006).

A trajetória sobre o conhecimento referente a pigmentação humana se tornou mais significativa a partir do momento em que houve a identificação, por diversos estudos e pesquisas, de genes associados a este mecanismo, inclusive quando se trata sobre a susceptibilidade de doenças resultantes de falhas neste processo (FERNANDEZ *et al.*, 2009).

Tendo em vista a importância dos diferentes fenótipos resultantes da pigmentação na espécie humana, não só da pele, como a dos olhos e cabelo, este trabalho visa apresentar uma revisão da literatura sobre os aspectos genéticos relacionados a determinação da pigmentação humana, destacando os mecanismos já conhecidos e descritos, e aquilo que ainda são incertezas sobre as bases moleculares determinantes da pigmentação de forma geral. Além disso, serão apresentados aspectos éticos e sociais acerca da aplicação de tecnologias de edição genética visando a modificação da pigmentação humana.

METODOLOGIA

Esta revisão se baseou na busca por artigos científicos que apresentam dados sobre o tema proposto, através do emprego dos seguintes descritores: genótipo, pigmentação humana, olhos, cabelo, pele e poligenes. Estes termos foram utilizados nas principais bases de dados online, isto é, *Pubmed*, *Scielo*, *Google Acadêmico* e *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), tanto em língua portuguesa quanto inglesa.

Como se trata de uma revisão que visou caracterizar tudo que se sabe sobre a temática central, não houve filtro de seleção para ano de publicação. Os únicos critérios aplicados na seleção dos artigos foi o idioma da publicação (língua portuguesa ou inglesa) e artigos que abordassem dados em humanos ou outros mamíferos.

REVISÃO DE LITERATURA

A pigmentação na espécie humana tem como base células especializadas chamadas melanócitos, que estão localizadas na região da epiderme, folículos capilares, olhos (úvea), ouvido interno (cóclea), ossos, coração e cérebro de humanos. Sua função primordial é a síntese de melanina. Os melanócitos são derivados dos melanoblastos cuja formação se dá a partir de uma evolução embrionária da crista neural e, sendo assim, esses melanoblastos migram para regiões como a epiderme e os folículos capilares, como também a úvea dos olhos através do mesênquima, e evoluem para melanócitos. Desta forma, melanócitos e seu principal produto de síntese, a

melanina, são diretamente responsáveis pelas características da coloração humana (ALALUF, 2002).

O processo de melanogênese (síntese de melanina) é demasiado complexo, e existem diversos caminhos e agentes reguladores que interagem entre si no interior do melanócito, e que cooperam com outros tipos de células cutâneas (DEL BINO *et al.*, 2018). A melanina é sintetizada no interior dos melanócitos, em organelas especializadas chamadas melanossomos, que são organelas semelhantes aos lisossomos produzidos pelo complexo golgiense e pelo retículo endoplasmático rugoso, que os tornam maduros e pigmentados, (vesículas cheias de melanina, localizadas dentro de células chamadas de queratinócitos), que através de reações enzimáticas convertem a tirosina, um aminoácido não essencial, em melanina (WHITEMAN *et al.*, 1999).

Quando localizados na junção dérmico-epiderme, os melanócitos interfoliculares são conectados através de seus dendritos, a aproximadamente 40 queratinócitos (os queratinócitos são o tipo celular mais comum da pele, compondo a maioria da epiderme) e então, a partir desta junção, tem-se como resultado uma unidade denominada: epidérmico-melânica (SEIJI *et al.*, 1963).

Com a função de atuar como o principal colaborador no processo de pigmentação, a melanina é expressa em duas formas, e o modo com que ela se apresenta depende da função das enzimas melanossomais e da disponibilidade de substratos. As principais apresentações são: feomelanina (coloração amarelo-avermelhada) e eumelanina (coloração marrom-preta) (ALALUF *et al.*, 2003).

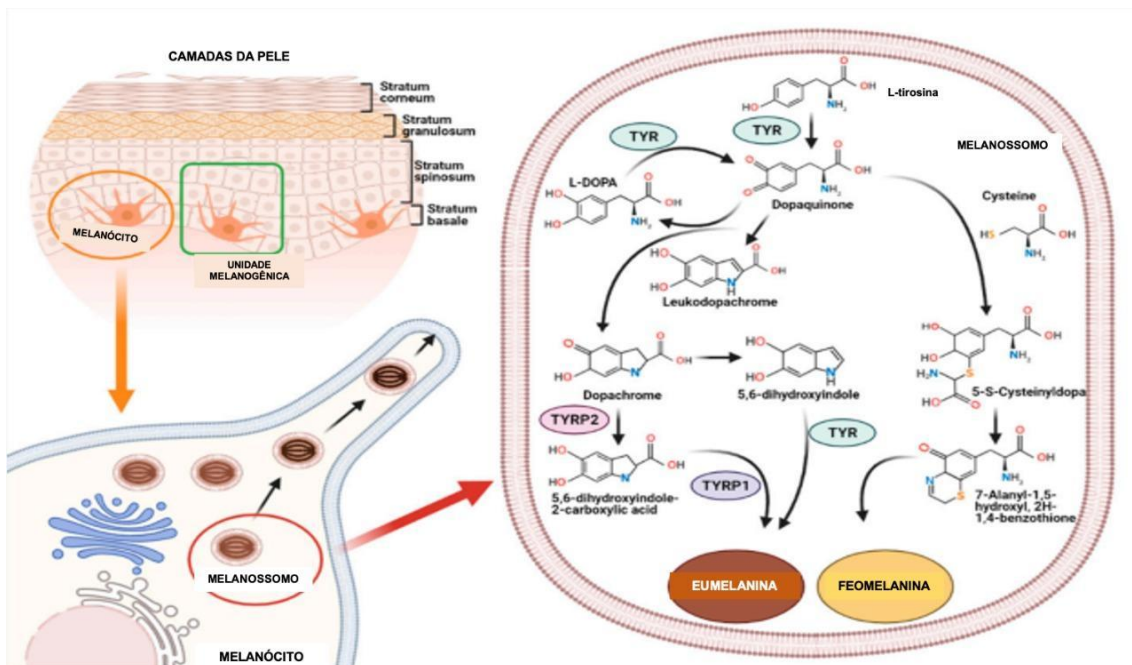
A melanina é resultante da fusão de polímeros com distintas propriedades físico-químicas, que são enzimaticamente derivadas, após uma sequência de etapas do aminoácido tirosina. Esta molécula de melanina, após um longo processo de expressão e maturação, será transferida para os queratinócitos da pele, local onde ela fica disposta mais nitidamente nas camadas basais (REES *et al.*, 2000).

A tirosinase (TYR) é uma enzima-chave no processo de melanogênese e que atua ainda nas primeiras etapas da síntese, quando ocorre a hidroxilação da tirosina para L-3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA), e que sequencialmente será oxidada a DOPAquinona (SHOSUKE *et al.*, 2013).

. Esta última, por sua vez, sofre modificações e por meio de uma cascata bioquímica tem-se a formação do primeiro pigmento, a eumelanina (Figura 1).

A velocidade dessas reações é regulada por proteínas relacionadas à tirosina tipo 1 (TRP1) e tipo 2 (TRP2), bem como por meio físico-químico (presença de íons metálicos, pH alcalino). A DOPAquinona se liga com a cisteína e com a glutatona para começar o processo feomelanogênese para por fim formar o pigmento amarelo-avermelhado, a feomelanina (SHOSUKE *et al.*, 2013).

Figura 1 - Representação de um melanócito, de sua unidade melanogênica e da síntese de melanina pelos melanosomas (à esquerda) e esquema da cascata bioquímica do processo de melanogênese (à direita)



Fonte: Adaptado pelos autores, de Hushcha, 2021.

Existe uma grande variação de cor, quantidade e tipo de pigmento de melanina aparente dentro das populações humanas. Os dois principais tipos de melanina, eumelanina e feomelanina, são derivados do DOPAquinona, e os compostos contidos em cada melanócito dependente da presença de outras enzimas melanogênicas e da disponibilidade de cisteína (SHOSUKE; WAKAMATSU, 2008).

Mais de 125 genes já foram identificados como participantes da regulação do processo de pigmentação humana. Eles regulam processos como a diferenciação, a sobrevivência de melanócitos, biogênese e a função do melanossoma que requerem uma série de enzimas específicas e proteínas estruturais para amadurecer e produzir a melanina (SLOMINSK *et al.*, 2011).

Dentre as proteínas estruturais essenciais, tem-se a pMel17/gp100 e a MART1; ambas são necessárias para a maturação de melanossomas L-tirosina (estimula a síntese de melanossomas e provoca aumento da formação de dendritos) (SLOMINSK *et al.*, 1989) e L-DOPA, (estimulador da atividade da tirosinase e pigmentação da melanina) além de servirem como substratos e intermediários da melanogênese. Estas proteínas também são descritas como agentes bioreguladores atuando como reguladoras positivas das enzimas de melanogênese e como reguladoras das funções dos melanócitos (por exemplo, de proliferação celular) (SLOMINSK *et al.*, 2011).

Existem quatro estágios de maturação dos melanócitos onde observa-se um grau crescente de teor de pigmento no interior das células. Saindo do retículo endoplasmático, os melanossomos de estágio I correspondem a pré-melanócitos esféricos, onde a matriz interna, formada pela proteína estrutural pMel17/gp100, começa a se formar. Os melanossomos de estágio II são organelas ovóides, contendo fibras longitudinais organizadas, mas sem a presença de melanina. Já os melanossomos de estágio III mostram depósitos de melanina ao longo das estrias que contém em sua estrutura, e a atividade tirosinase é máxima. Os melanossomos estágio IV são opacos, cheios de melanina e não têm mais atividade de tirosinase (SETTY *et al.*, 2008).

Para ser possível uma explicação molecular de como os alelos que já foram geneticamente associados à cor da pele, cabelo e olhos podem determinar o fenótipo de pigmentação de um indivíduo, esses alelos devem estar sujeitos à investigação funcional. Isso pode incluir testes bioquímicos para possíveis diferenças entre versões normais e variantes de proteínas codificadas, alterações em elementos regulatórios que afetam os níveis de expressão de transcrição genética ou estabilidade do mRNA como também estabilidade pós-translacional (BEAUMOUNT *et al.*, 2007).

A genética da pigmentação da pele

O genoma humano contém significativas variações genéticas. Os genes e seus polimorfismos desempenham um papel importante no processo da determinação da pigmentação da pele e, aqueles que estão diretamente ligados à produção de melanina, portanto, tem papel chave na pigmentação da pele, são os genes *SLC24A5*, *TYR* e *ASIP* (COSTIN; HEARING, 2007).

O gene *SLC24A5* está localizado no braço longo do cromossomo 15 (*locus* 15q21.1) e pertence à família de solutos dependentes de potássio. Este gene desempenha uma forte influência nas variações de pigmentos tanto da pele como também de cabelos e olhos (LAMASON *et al.*, 2005; SABETI *et al.*, 2007). Há estudos que identificaram este gene em humanos como responsável por codificar a proteína NCKX5 (LAMASON *et al.*, 2005; WILSON *et al.*, 2013). Esta proteína é responsável pelo transporte de solutos que estão presentes nos melanosomos, atuando em canais iônicos e regulando o pH dentro da organela (WILSON *et al.*, 2013)

Até o momento, não se conhece todas as funções do gene *SLC24A5*, mas duas funções já identificadas e que devem ser destacadas são: sua interferência na variação da pigmentação através de mecanismos que afetam os níveis de esteróis celulares (WILSON *et al.*, 2013), e a codificação da

proteína NCKX5 que é responsável pelo transporte de Íons cálcio e potássio para os melanossomos, realizando a troca por sódio (LAMASON *et al.*, 2005).

A melanina é regulada principalmente pela presença do cálcio dentro dos melanossomos, e estudos comprovam a atuação da proteína NCKX5 nessa absorção de cálcio, além de identificarem que o gene *SLC24A5* é mais expresso nas células da derme. Logo, pode-se concluir que o gene *SLC24A5* é imprescindível para a regulação da atividade das células produtoras de melanina (ALTIMIMI; SCHNETKAMP, 2007; WILSON *et al.*, 2013).

Já foi descrito um polimorfismo de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism* – SNP) na porção codificadora do gene *SLC24A5*, caracterizando-se pela troca de uma Guanina por uma Adenina no éxon três (rs1426654), o que resulta na troca do aminoácido Alanina por Treonina na posição 111 (Ala111Tre) da proteína NCKX5 (LAMASON *et al.*, 2005; JACKSON, 2006). Com essa alteração, ocorre uma redução da troca iônica transmembrana nos indivíduos que apresentam o alelo variante, tendo como consequência uma menor maturação da melanina e consequentemente 'de feomelanina, resultando em um fenótipo de tons claros tanto de pele quanto de olhos e cabelo.

E o contrário dessa situação, que corresponde a altas taxas de expressão desta proteína, está associada a fenótipos de tons mais escuros, e a presença do alelo selvagem do gene (LAMASON *et al.*, 2005; TULLY, 2007; GINGER *et al.*, 2008). Outro fator a ser considerado é o silenciamento do gene *SLC24A5*, que está associado à interação dos fatores da via da melanogênese e que corresponde por cerca de 25-38% da variação na coloração da pele humana (WILSON *et al.*, 2013).

Segundo Soejima e Koda (2006), os heteromorfismos associados ao gene *SLC24A5* têm grande importância na alteração da pigmentação da pele, e sua diferença de tonalidades é proporcional à diferença entre seus respectivos alelos. A tonalidade mais pigmentada é proveniente da presença da variante G,

enquanto o alelo variante A tem predomínio de pigmentos mais claros, quando se considera o SNP rs1426654 (LAMASON *et al.*, 2005; NORTON *et al.*, 2006).

O gene *TYR* se localiza no braço longo do cromossomo 11 (*locus* 11q14-q21) e tem como principal função a codificação da enzima tirosinase, responsável por desempenhar um papel chave na síntese da melanina e de outros compostos polifenólicos (AUTON *et al.*, 2015). A quantidade de melanina sintetizada pelo corpo está diretamente ligada à quantidade de tirosinase em atividade, sendo assim, a regulação negativa desta enzima diminui ou inibe a produção de melanina. Segundo Kalahroudi (2014), a ausência da melanina se manifesta em quadros clínicos relacionados a uma sensibilidade à luz visível, a ação de fatores externos e com uma predisposição ao desenvolvimento de melanomas.

Além de mutações no gene *TYR* resultarem na manifestação de doenças, a presença de certos SNPs não patogênicos neste *locus* estão associados a diferenciação de tonalidade de pele (LÓPEZ; ALONSO, 2014). O SNP rs1126809 é uma variante do tipo *missense*, caracterizada pela troca de uma Guanina por uma Adenina no éxon 4 do gene, e que resulta na substituição do aminoácido Arginina por Glutamina na posição 402 da tirosinase (Arg402Gin) (HALABAN *et al.*, 2000; OETTING *et al.*, 2009).

O alelo variante A deste polimorfismo é responsável pela síntese da proteína alterada. Estudos indicam que essa variante está associada com a pigmentação mais clara da pele, gerando a presença de sardas, sensibilidade da pele ao sol, e conseqüentemente uma capacidade diferenciada de bronzeamento (ZHANG *et al.*, 2013). Já o alelo G codifica a enzima do tipo selvagem, presente em sua maioria, em indivíduos de pele negra (OETTING *et al.*, 2009).

O gene *ASIP* se expressa em diversos tecidos, e influencia na pigmentação através da inibição da diferenciação e maturação dos melanoblastos, além de ser capaz de bloquear a expressão dos genes-*SLC24A5* e *TYR*. O gene *ASIP* está localizado no cromossomo 20 (*locus*

20q11.2-q12) e codifica a proteína sinalizadora de agouti (chamada de ASIP), composta por 132 aminoácidos e que é responsável pela distribuição de melanina. A proteína ASIP quando ligada ao receptor de melanocortina, o MC1R, atua no bloqueio da cascata de produção de eumelanina, o que resulta na síntese de feomelanina, e conseqüentemente em uma pigmentação mais clara da pele (KWON *et al.*, 1994; WILSON *et al.*, 1995; SUZUKI *et al.*, 1997; KANETSKY *et al.*, 2002; BONILA *et al.*, 2005).

O SNP rs6058017 em *ASIP*, que ocorre na região 3'UTR do gene, é uma substituição de Guanina por Adenina na posição 8818. A variante A resulta no bloqueio da síntese da eumelanina, conseqüentemente quando está presente maior será a síntese de feomelanina (MANNE; ARGESSON; SIRACUSA, 1995; ABERDAM *et al.*, 1998; VOISEY; KELLY; VAN DAAL, 2003).

Já a variante G, quando expressa normalmente, vai resultar em uma maior produção de pigmentos escuros, conseqüentemente parece estar mais presente em indivíduos com pigmentação mais escura da pele (KANETSKY *et al.*, 2002; BONILA *et al.*, 2005).

Falhas na síntese de melanina podem resultar em um quadro clínico bastante conhecido, denominado albinismo, cujos pacientes têm chances nulas ou muito baixas de transformar a tirosina em melanina. Trata-se de uma condição genética de padrão autossômico recessivo que leva os indivíduos portadores de mutações em homozigose a terem uma pele muito clara, com impacto também na cor dos cabelos (Figura 2) promovendo cabelos brancos ou bem claros (ROCHA; MOREIRA, 2007).

Existem diferentes subtipos de albinismos, sendo o albinismo oculocutâneo 1 e 2 (do inglês *Oculocutaneous albinism*, OCA 1 e 2), os mais prevalentes em pessoas que possuem mutações nos genes *TYR*, *OCA2*, *TYRP1* e *SLC45A2* (GRONSKOV; EK; BRONDUM, 2007; ZUHLKE; STELL; KASMANN, 2007; JAMES; BERGER; ELSTON, 2011).

Figura 2. Ampla variabilidade fenotípica entre homens com albinismo.



Fonte: MARCON; MAIA, 2019.

Uma característica importante a ser analisada é a definição exata do gene que contém a mutação, pois só a partir disto é possível caracterizar qual o tipo de albinismo em questão. Mutações no gene *TYR* resultam no quadro de OCA 1, já quando a alteração ocorre no gene *OCA2* (*locus* 15q11,2-q12), o indivíduo portador manifesta o quadro de OCA 2 (MANGA *et al.*, 2001; STURM *et al.*, 2001; ALALUF *et al.*, 2003).

Clinicamente é um impasse diferenciar as formas de OCA 1 e 2. O paciente albino tirosinase-positivo é mais fácil de ser notado depois que o indivíduo atinge sua fase adulta, sendo essa a melhor fase de uma possível distinção entre os tipos mais prevalentes desta patologia (ROCHA; MOREIRA, 2007).

A genética da pigmentação do cabelo

Tobin (2008) destaca que a melanogênese pode ser dividida em 2 características principais: I - a biogênese dos melanossomas e II - os processos bioquímicos que convertem a fenilalanina/L-tirosina em melanina, e ambos os processos sofrem um significativo controle genético. O autor aponta ainda que a estrutura dos melanossomas tem conexão direta com o tipo principal de melanina a ser produzida por eles. Por exemplo, cabelos marrom/preto apresentam uma matriz fibrilar mais ordenada, com maior quantidade de melanossomas eletro-densos (Tabela 1). Este tipo de melanossoma é chamado de verdadeiro ou eumelanossoma e a melanina proveniente dele é a “melanina verdadeira”, ou eumelanina.

Deste modo, cabelos castanhos apresentam melanossomas um pouco menores (e menos eletro-densos) do que aqueles presentes em cabelos pretos, e o fio de cabelo loiro manifesta melanossomas pouquíssimo melanizados. Já os melanócitos do cabelo ruivo, produzem feomelanossomas que tem como característica uma matriz fibrilar desordenada, além disso a melanina é inserida de forma irregular, como “manchas” aleatórias, como se não fosse conduzida pela estrutura do melanossoma.

Tabela 1: Tipos de melanina e sua respectiva abundância em cada tom de cor de cabelo.

Cor de cabelo	Tipo e quantidade de melanina
Marrom/Preto	Quantidade grande de eumelanina
Castanho	Quantidade moderada de eumelanina
Loiro	Quantidade bem reduzida de eumelanina
Ruivo	Quantidade grande de feomelanina e pouca eumelanina

Fonte: Dados adaptados pelos autores, de MedlinePlus.

Melanócitos do folículo capilar integram três ciclos diferentes: fase anágena, na qual se dá o crescimento em si deste folículo e acredita-se que é nesse momento que o melanócito é ativado, fase catágena ou fase de transição onde queratinócitos sofrem diferenciação e se proliferam formando, assim, a estrutura do folículo, e fase telógena ou fase de repouso, que se dá pela parada temporária de crescimento até que o ciclo se inicie novamente (BUFFOLI *et al.*, 2013).

No entanto, para que os melanócitos exerçam seu papel, é necessária a liberação do hormônio estimulador de melanócito (MSH), processo diretamente controlado pelo eixo hipotálamo-hipófise e que culmina na seguinte sequência: o hormônio corticotropina (CRH) é produzido principalmente pelo hipotálamo, e quando é liberado estimula o receptor (CRH-R) presente na hipófise fazendo com que aconteça a produção e secreção de MSH, de proopiomelanocortina (POMC - derivado de peptídeo) e de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (KONO *et al.*, 2001).

A estrutura capilar, segundo Pavan e Sturm (2019), é formada por queratinócitos cuja base são células especializadas da papila dérmica que geram sinais com o objetivo de controlar a atividade dos melanócitos, e de modular a formação de pigmento, promovendo assim, a coloração do fio de cabelo (Figura 3). A síntese do melanócito envolve diversos genes como o *EDNRB*, *MITF*, *HPS5*, *FGF5*, *SOX5* e *TWIST2*, e por este fato, a pigmentação é um dos aspectos fenotípicos com maior contribuição hereditária. Além de genes reguladores da produção melanocítica, há, ainda, aqueles envolvidos no próprio processo de pigmentação do folículo capilar como é o caso dos genes: *MC1R*, *OCA2*, *KITLG*, *CHR6*, *TYR* e *SLC24A4* e, inclusive, alguns deles são genes que atuam tanto na pigmentação do cabelo quanto na pigmentação da pele e olhos (SULEM *et al.*, 2007).

Figura 3 - Impacto da quantidade de eumelanina e feomelanina em cada tom de cor de cabelo



Fonte: DOI = 10.1073/iti 4117114

Alterações no processo de pigmentação capilar também podem ocorrer, como é o caso do piebaldismo, uma síndrome rara de padrão autossômico dominante, que tem como característica principal a presença de manchas brancas no tronco ventral, nas extremidades do corpo e mecha branca na parte frontal do couro cabeludo (Figura 4). Esta síndrome, resultante da ausência total ou parcial de melanócitos nestes locais, é causada por diferentes mutações no gene *KIT*, que podem ser: mutações do tipo *missense*, deleções, inserções, mutações em diferentes sítios de *splicing* ou mutações *nonsense*. Alterações cromossômicas estruturais do tipo inversão pericêntrica também podem ser observadas e, assim, o tipo de mutação terá ligação direta com a intensidade fenotípica desse distúrbio (OISO *et al.*, 2012).

Figura 4 - Membros de uma família brasileira com manifestação de Piebaldismo



Fonte: Junior Style, 2020.

Sua incidência é igual para homens e mulheres e em diferentes raças, e certos achados clínicos favorecem o diagnóstico de piebaldismo: manchas despigmentadas e simétricas desde o nascimento, presença de madeixas brancas na área frontal da cabeça, relativa estabilidade desde o aparecimento, pode apresentar manchas brancas com pontos hiperpigmentados, e presença deste mesmo padrão em outros membros da família (AGARWAL; OJHA, 2012; OISO *et al.*, 2012).

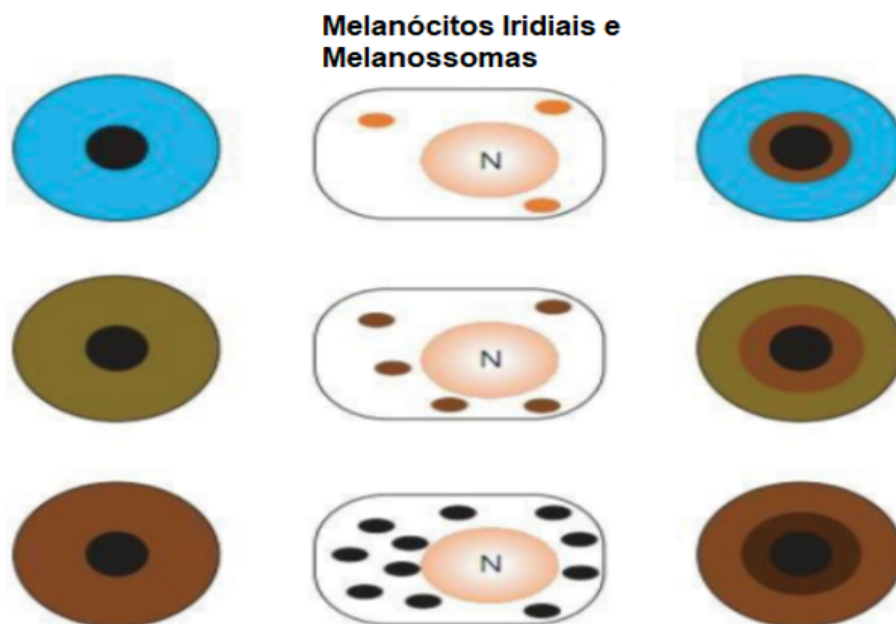
A genética da pigmentação dos olhos

A região ocular é composta por dois tecidos imprescindíveis, o conectivo e o muscular. Eles são responsáveis pelo controle da entrada da luz, que incide através de sua abertura central (a pupila), o que possibilita a formação da imagem na retina. Essa região é subdividida em cinco camadas, sendo denominadas: borda anterior da camada mais externa, estroma, esfíncter,

músculos dilatadores e a constituição interna, que é composta por um epitélio posterior pigmentado. O fenótipo de coloração dos olhos observado na espécie humana pode ser das seguintes cores: azul, verde, amarelo, mel, castanho claro e castanho escuro; podendo ainda haver variações dentre estas mencionadas (STURM; FRUDAKIS, 2004).

Os melanócitos encontrados na região ocular possuem origens embrionárias distintas; os melanócitos estromais, que têm a mesma origem embrionária dos melanócitos dérmicos, e os melanócitos que se concentram no epitélio pigmentado da íris, que são de origem neuroectodérmica. A coloração na íris varia em função da quantidade de melanócitos presentes (Figura 5). Na coloração castanha observa-se uma abundância de melanócitos e de melanina na camada basal anterior e no estroma, enquanto na coloração azul essas camadas contêm baixa quantidade de melanina (STURM; LARSSON, 2009).

Figura 5 - Pigmentação dos olhos. Diferenças entre os tipos e quantidades de melanossomos nos melanócitos dos olhos mais claros aos mais escuros, paralelo à superfície do olho.



Fonte: Adaptado pelos autores, de Sturm e uFrudakis (2004).

As camadas da íris possuem origens embrionárias ectodérmicas e mesodérmicas, e são formadas de dentro para fora, ou seja, do seu interior para o seu exterior, por um epitélio pigmentado de coloração escura, músculos dilatadores e esfíncteres pupilares. A densidade do estroma associado ao conteúdo da melanina são um dos fatores primordiais sobre a determinação da coloração da íris em si (SCHIAFFINO, 2010).

Atualmente são conhecidos seis diferentes SNPs, em seis diferentes genes, que foram analisados e relacionados com a determinação da pigmentação da íris, são eles: *HERC2* rs12913832, *OCA2* rs1800407, *SLC24A4* rs12896399, *TYR* rs1393350, *SLC45A2* rs16891982 e *IRF4* rs12203592) (KASTELIC *et al.*, 2013).

Um trabalho publicado recentemente (WALSH *et al.*, 2011) foi reportado dados referente aos seis marcadores, designando o conjunto por “sistema *IrisPlex*”, um sistema de genotipagem multiplex que se baseia no fenótipo e genótipo de indivíduos em uma determinada região, que prevê se o indivíduo, o qual se submeteu a amostra biológica tem olhos azuis, castanhos ou de cor intermediária, pode ser considerado um sistema credível e de fácil aplicação das necessidades nas ciências forenses.

O *OCA2* (*locus* 15q12-q13.1), codifica uma proteína com 12 domínios, denominada proteína P, a qual se encarrega no transporte de ânions e na regulação do pH melanossomal. No intron 1 do *OCA2*, se encontram três polimorfismos de nucleotídeo único, que correlacionam e se associam a pigmentação dos olhos (STURM *et al.*, 2008; VISSER *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2013), o gene *OCA2* foi considerado o gene com a maior relevância quanto a íris de coloração azul e marrom (BRANICKI *et al.*, 2008a, 2008b).

O SNP rs1800407, quando encontrado no exón 13 do gene *OCA2*, causa uma troca do tipo Arg419Gln na sequência polipeptídica da proteína P, equivale à alteração de uma citosina por uma timina (DONELLY *et al.*, 2012), esta troca permite o aumento da penetrância do fenótipo de olhos azuis (associados ao SNP rs12913832) (STURM *et al.*, 2008; WALSH, *et al.*, 2011).

O polimorfismo rs12913832 do gene *HERC2* (*locus* 15q13.1), consiste na substituição de uma Adenina por uma Guanina, no intron 86 do gene. Esta alteração explica, em boa parte, toda a associação entre a cor azul/castanha nos olhos. Em relação ao alelo G, ele é prevalente em indivíduos europeus e em seus descendentes do leste europeu, e trata-se do polimorfismo associado ao fenótipo azul da íris (MENGEL-FROM *et al.*, 2010; PNEUMAN *et al.*, 2012; WALSH *et al.*, 2012; ALLWOOD; HARBISON, 2013; KASTELIC *et al.*, 2013).

A determinação das cores mais claras dos olhos, isto é, o azul e o verde, também é resultado de uma substituição de Timina por Guanina no gene *SLC24A4* (rs12896399, *locus* 14q32.12) (ALLWOOD; HARBISON, 2013).

Outro polimorfismo associado à cor clara dos olhos e também relacionado a ausência de sardas é o SNP rs1393350 em *TYR*, região altamente polimórfica nos europeus (FRUDAKIS *et al.*, 2003; SHRIVER *et al.*, 2003).

O polimorfismo rs1220359 no gene *IRF4* (*locus* 6p25.3), variação localizada no íntron 4 do gene, está associado às células da pigmentação. Sua expressão acontece nos melanócitos da pele e é ativada por um fator de transcrição, o *MITF* (*locus* 3p13), que é considerado o regulador primário dos melanócitos. *IRF4* e *MITF*, em cooperação, comandam a expressão do gene *TYR*, através da ligação de ambos na região promotora do gene. Este processo impacta diretamente no primeiro passo da melanogênese, influenciando amplamente no padrão de pigmentação humana, tanto de pele quanto de olhos e cabelos (PRAETORIUS *et al.*, 2013).

Já considerando o polimorfismo rs16891982, se baseia na alteração de uma citosina por uma guanina, esta alteração acontece posição 374 do exão 5 do gene *SLC45A2* (*locus* 5p13.2), o que resulta na substituição de uma leucina por uma fenilalanina. Devido a evidências insuficientes quanto à sua funcionalidade, este polimorfismo ainda não se encontra totalmente explicado.

Sendo assim, o alelo C foi associado a fenótipos de pigmentação de tom clara (cabelos loiros, olhos azuis e pele clara), isso relacionado aos estudos de populações com diferentes linhagens genéticas (FRACASSO *et al.*, 2017).

Observar uma variação na coloração da íris em um mesmo indivíduo é um fenômeno possível, denominado de heterocromia (Figura 6). Este fenótipo pode se manifestar de forma, neste último caso observa-se a presença de cores diferentes em um mesmo olho do indivíduo. Esta alteração, em sua maioria, é de caráter benigno, porém pode haver correlação com alguma doença de base em curso, que requer tratamento específico, e sendo assim, deve-se entender o contexto e o curso clínico desse sinal. Seus subtipos são basicamente divididos em três, são eles: central, setorial e completo.

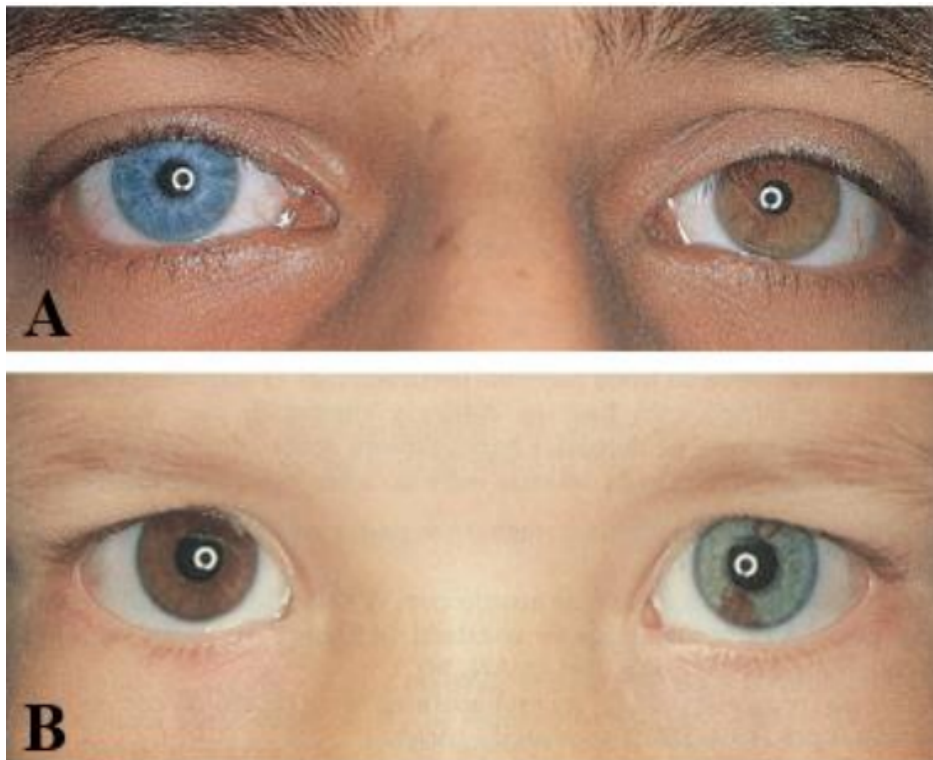
As causas de heterocromia variam desde alterações genéticas e congênitas, ou seja, podem ser relacionadas em alguns casos a síndromes específicas (a saber, síndrome de Sturge-Weber, de Waardenburg, de Parry-Romberg e síndrome de Horner congênita), ou também podem estar associadas a causas adquiridas, como por exemplo, decorrente de lesões, traumas oculares presença de corpos estranhos intraoculares, uso de certas medicações tópicas, siderose ocular, irites ou uveítes (síndrome uveítica de Fuchs), dentre outras (SILVA *et al.*, 2021).

A heterocromia pode ser resultado de mutações em certos genes. Mutações no gene *EYCL3* (*locus* 15q11.2-q12), indica a quantidade de melanina que o olho apresentará, e resulta na cor castanha (dominante) e cor azul (recessiva). Já alterações no gene *EYCL1* (*locus* 19p13.1-q13.11), responsável pela produção mediana de melanina na íris, é responsável pela reflexão da cor verde (dominante) e azul (recessiva) (CENTRO DE EDUCAÇÃO BÁSICA FRANCISCO DE ASSIS, 2017).

As mutações causadoras de heterocromia podem ocorrer em alguma das primeiras etapas do desenvolvimento embrionário, em um dos genes responsáveis pela coloração dos olhos. As células que se originaram desta primeira célula mutante receberão a mutação e, portanto, irão expressar o perfil

mutante. Porém, os dois olhos não serão da mesma cor, caso um deles seja formado a partir das células descendentes mutantes e o outro a partir de células que não carregam a mutação (AMABIS; MARTHO, 2008).

Figura 6 - Alterações pigmentares da íris presentes na Síndrome de Waardenburg: A – Heterocromia completa e B – Heterocromia parcial;



Fonte: Adaptado pelos autores, de Dias, 1990.

DISCUSSÃO ÉTICA, MORAL E SOCIAL ACERCA DA PIGMENTAÇÃO HUMANA

A edição genética tem sido considerada uma revolução na biotecnologia por conta da sua capacidade de alterar o gene, inserindo ou deletando trechos específicos do DNA, o que possibilita realizar alterações genéticas tanto nas

células germinativas quanto nas células somáticas (FURTADO, 2018). A técnica de *CRISPR/Cas9* possibilitou aos pesquisadores alterar os níveis de expressão de um gene por meio de seus fatores de transcrição, através da técnica de junção do agente modificador de expressão gênica com a proteína passiva Cas9 (KHADEMPAR, 2018).

Com isso, este tema tem levantado questionamentos de diferentes tipos, principalmente no que diz respeito à possibilidade de alterar genes envolvidos com o padrão de pigmentação humana, promovendo debates com temáticas sobre eugenia e seu possível impacto nas gerações futuras e no efeito de uma seletividade humana.

Sharma e Scott (apud *International Summit*, 2015) propõem questionamentos sobre se existiria fundamento para o consentimento de escolha do bebê por exemplo, ou quem decidirá se a criança será produzida pela tecnologia ou, até mesmo, se isso acarretará em um padrão “*design babies*” – os bebês projetados em laboratório. A verdade é que até os dias atuais ainda não conseguiram responder a tais questões.

Em 2015, foi realizado um Comitê Internacional para discutir sobre a ética do uso da tecnologia de edição de genes e mesmo dentre grandes nomes da pesquisa científica mundial, há divergências de posicionamento. Segundo John Harris, integrante do Comitê, a tecnologia só deverá ser usada a partir do momento que existir benefício tanto individual quanto para a sociedade como um todo. Já para Hille Haker, os riscos imprevisíveis e a possibilidade de se alterar os genes interferirá no respeito moral humano, uma vez que embriões poderão ser vistos como propriedades ou bens (*International Summit*, 2015).

Ainda que não se tenha nenhuma aprovação, em novembro de 2018, o médico chinês He Jiankui divulgou que aplicou a técnica de edição de genes *CRISPR/Cas9 in vitro*, em dois embriões. Ele realizou a alteração no gene que codifica o receptor de quimiocina tipo 5 (CCR5) e que, juntamente com o receptor de proteína G, funciona como co-receptor para o vírus HIV, e, portanto, a edição gênica feita proporciona uma maior resistência das crianças

em questão contra a infecção por HIV. Segundo Pieczynski e Kee (2020) o médico Jiankui aborda que a edição genética em células germinativas para designer de bebês está por vir.

Ormond e colaboradores (2019) apresentaram em um trabalho o posicionamento de alguns especialistas em tecnologia de edição, que afirmam que há uma pequena distância entre edição de genes e uma droga nova, principalmente se tratando de edição em células somáticas, uma vez que a Agência FDA (*Food and Drug Administration*) regulamenta este tipo de procedimento da mesma maneira, e que colocar muita carga nas questões éticas acaba tratando a tecnologia de edição genética com excepcionalismo. O autor expõe ainda que, mesmo nas fertilizações *in vitro*, criopreservação e cirurgias pré-natais aplicar a técnica de edição gênica pode trazer intercorrências e riscos para a mãe e para o feto, gerando até mesmo abortos e partos prematuros.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho buscou evidenciar os aspectos genéticos da pigmentação humana da pele, cabelo e olho com propósito de expor suas complexidades e inter-relações.

Foram descritos ainda os diversos genes que implicam na regulação e quantidade de melanina nos melanócitos presentes na pele, cabelos e olhos. Portanto, a pigmentação da raça humana é fundamentada nesses poligenes que, por sua vez, exteriorizam os mais variáveis fenótipos. Com isso, mutações em diferentes locais e genes podem gerar distúrbios de pigmentação que promovem fenótipos diferentes do majoritário padrão, como é o caso do piebaldismo, heterocromias e albinismo, citados nesta revisão.

Constataram-se ainda debates éticos expressivamente divergentes e controversos quanto ao caminho da tecnologia de edição genética, ou seja, quanto desse todo seria uma evolução terapêutica e quanto seria eugenia. De acordo com o que foi descrito, uma linha tênue os separa.

Então será que decidir a cor dos olhos, cabelo ou pele do seu bebê é algo já tão próximo? Ou será que é tão simplista no sentido de que já se tem tecnologia para intervir em genes? Espera-se impulsionar pensamento crítico do quanto se conhece de moralidade, justiça e igualdade visando provocar curiosidade e interesse acerca dos caminhos da ciência.

AGRADECIMENTOS

À Deus, sempre presente, que sempre nos concede forças para vencer os obstáculos da vida, e que sempre nos ampara para seguir diante das horas difíceis.

À nossa orientadora Profa Dra Karen Barbosa Müller, que nos ajudou com suas precisas e incisivas pontuações, a escolha de sua participação veio com a seguinte certeza: a confiança em seu julgamento como profissional e por sua essência.

Aos nossos pais que verdadeiramente estiveram sempre presentes e ao nosso lado nos incentivando a continuar.

À todas as outras pessoas que direta ou indiretamente colaboraram com o sucesso deste trabalho.

REFERÊNCIAS

ABERDAM, E. *et al.* Involvement of microphthalmia in the inhibition of melanocyte lineage differentiation and of melanogenesis by agouti signal protein. **J Biol Chem.** v. 273, n. 31, p. 19560-19565, 1998. DOI: 10.1074/jbc.273.31.19560. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9677380/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

AGARWAL, S; OJHA, A. Piebaldism: A brief report and review of the literature. **Indian Dermatol Online Journal**, v. 3, n. 2, p. 144-147, mai./2012. DOI: 10.4103/2229-5178.96722. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23130293/>. Acesso em: 20 out. 2021.

ALALUF, S. *et al.* Ethnic Variation in Tyrosinase and TYRP1 Expression in Photoexposed and Photoprotected Human Skin. **Pigment Cell Research**, v. 16 n.1, p. 35-42, 2003. DOI: 10.1034/j.1600-0749.2003.00005. x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519123/>. Acesso em: 7 out. 2021.

ALALUF, S *et al.* Ethnic Variation in Melanin Content and Composition in Photoexposed and Photoprotected Human Skin. **Pigment Cell Research**, v. 15, n. 2, p. 112-118, 2002. DOI: 10.1034/j.1600-0749.2002.1o071. x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11936268/>. Acesso em: 22 jul. 2021.

ALLWOOD, J.S.; HARBISON, S. SNP model development for the prediction of eye colour in New Zealand. **Forensic Sci Int Genet**, v. 7, n. 4, p. 444-452, 2013. DOI:10.1016/j.fsigen.2013.03.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23597786/>. Acesso em: 03 nov. 2021.

ALTIMIMI, H. F.; SCHNETKAMP, P. P. Na⁺/Ca²⁺-K⁺ exchangers (NCKX): functional properties and physiological roles. **Channels**. v.1, n. 2, p.62-69, 2007. DOI: 10.4161/chan.4366. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18690016/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

AMABIS, J. M.; MARTHO, G. R. *Biologia*. São Paulo: **Editora Moderna**, 2008.

AUTON, A. *et al.* A global reference for human genetic variation. **Nature**, v. 526, n. 7571, p. 68-74, 2015. DOI: 10.1038/nature15393. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17616515/>. Acesso em: 8 out. 2021.

BEAUMONT, K. *et al.* Receptor Function, Dominant Negative Activity and Phenotype Correlations for MC1R Variant Alleles. **Human Molecular Genetics**, v. 16, n. 18, p. 2249-2260, 2007. DOI: 10.1093/hmg/ddm177. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17616515/. Acesso em: 8 out. 2021.

BONILLA, C. *et al.* The 8818G allele of the agouti signaling protein (ASIP) gene is ancestral and is associated with darker skin color in African Americans. **Hum Genet.** v. 116, n. 5, p. 402-406, 2005. DOI: 10.1007/s00439-004-1251-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15726415/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

BRANICKI, W. *et al.* Interactions between HERC2, OCA2 and MC1R may influence human pigmentation phenotype. **Annals of human genetics**, v. 73, n. 2, p. 160-70, 2009. DOI:10.1111/j.1469-1809.2009.00504. x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19208107/>. Acesso em: 03 nov. 2021.

BRANICKI W. *et al.* Association of Polymorphic Sites in the OCA2 Gene with Eye Colour Using the Tree Scanning Method. **Annals of Human Genetics**, v. 72, n. 2, p.184-92, 2008a. D:10.1111/j.1469-1809.2007.00407.x. 28. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18093281/>. Acesso em: 27 nov. 2021.

BRANICKI W. *et al.* The OCA2 gene as a marker for eye colour prediction. **Forensic Science International: Genetics Supplement Series**, v. 1. n. 1, p. 536-7, 2008b. DOI:10.1016/j.fsigss.2007.10.062. 29. Disponível em: [https://www.fsigeneticssup.com/article/S1875-1768\(08\)00093-0/fulltext](https://www.fsigeneticssup.com/article/S1875-1768(08)00093-0/fulltext). Acesso em: 27 nov. 2021.

BUFFOLI, B. *et al.* The human hair: from anatomy to physiology. **The International Society of Dermatology**. v. 53, n. 3, p. 331-341, 2014. DOI: 10.1111/ijd.12362. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372228/>. Acesso em: 5 set. 2021.

CENTRO DE EDUCAÇÃO BÁSICA FRANCISCO DE ASSIS-EFA (Brasil). Genética do Olho. Rio Grande do Sul: Centro de Educação Básica Francisco de Assis-EFA, 2017. Disponível em: <https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br> . Acesso em: 24 nov. 2021.

CERQUEIRA, C. C. S. *et al.* Implications of the Admixture Process in Skin Color Molecular Assessment. **Plos One**. v. 9, n. 5, p.1-7, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0096886. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24809478/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

CHANG, T. Natural Melanogenesis Inhibitors Acting Through the Down-Regulation of Tyrosinase Activity. **Materials**. v. 5, n. 9, p. 1661-1685, 2012. DOI: 10.3390/ma5091661. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1996-1944/5/9/1661>. Acesso em: 05 nov. 2021.

CHI, AN. *et al.* Proteomic and Bioinformatic Characterization of the Biogenesis and Function of Melanosomes. **Journal of Proteome Research**, v. 5, n. 11, p. 3135-3144, 2006. DOI:10.1021/pr060363j. Disponível em: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17081065/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

Committee on Science, Technology, and Law; Policy and Global Affairs; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. International Summit on Human Gene Editing: A Global Discussion. Olson S, editor. Washington (DC): National Academies Press (US); 2016 Jan 1. PMID: 26866205.

COSTIN, G. E; HEARING, V. J. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. **Faseb J**. v. 2, n. 9, p. 76-94, 2007. DOI: 10.1096/fj.06-6649rev. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242160/>. Acesso em: 20 out. 2021.

DEL BINO, S.; DUVAL, C.; BERNERD, F. Clinical and Biological Characterization of Skin Pigmentation Diversity and Its Consequences on UV Impact. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 9, p. 2668, set. /2018. DOI: 10.3390/ijms19092668. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163216/>. Acesso em: 26 set. 2021.

DONNELLY M. P. *et al.* A global view of the OCA2-HERC2 region and pigmentation, **Hum Genet**, v. 131, n. 5, p. 683-696, 2012. DOI: 10.1007/s00439-011-1110-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22065085/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

DURSO, D. F. *et al.* Association of Genetic Variants with Self Assessed Color Categories in Brazilians. **Plos One**. v. 9, n. 1, p.1-8, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0083926. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24416183/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

FERNANDEZ, L. *et al.* Pigmentation-related genes and their implication in malignant melanoma susceptibility. **Experimental Dermatology**, v. 18, n. 7, p. 634-642, 2009. DOI:10.1111/j.1600-0625.2009.00846.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0625.2009.00846.x>. Acesso em: 05 nov. 2021.

FRACASSO, N. C. A. *et al.* Haplotypes from the SLC45A2 gene are associated with the presence of freckles and eye, hair and skin pigmentation in Brazil. **Leg Med (Tokyo)**, v. 25, n. ,p. 43-51, 2017. DOI: 10.1016/j.legalmed.2016.12.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457509/>. Acesso em: 26 nov. 2021.

FRUDAKIS, T. *et al.* Sequences associated with human iris pigmentation. **Genetics**, v. 165, n. 4, p. 2071-2083, 2003. DOI:10.1093/genetics/165.4.2071. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14704187/>. Acesso em: 04 nov. 2021.

FULLER, B. B.; SPALDING, D. T.; SMITH, D. R. Regulation of the catalytic activity of pre-existing tyrosinase in block and Caucasian human melanocyte cell cultures. **Exp Cell Res**, v. 262, p. 197-208, 2001.

GINGER, R. S. *et al.* SLC24A5 encodes a trans-Golgi network protein with potassium-dependent sodium-calcium exchange activity that regulates human epidermal melanogenesis. **J Biol Chem**. v. 283, n. 9, p. 5486-5495, 2008. DOI: 10.1074/jbc.M707521200. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166528/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

GRONSKOV, K.; EK, J.; BRONDUM, K. N. Oculocutaneous albinism. **Orphanet J Rare Dis**, v. 2, n. 43, 2007. DOI: 10.1186/1750-1172-2-43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17980020/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

HALABAN, R. *et al.* Endoplasmic reticulum retention is a common defect associated with tyrosinase-negative albinism. **Proc Natl Acad Sci USA**. v. 97, n. 11, p. 5889-5894, 2000. DOI: 10.1073/pnas.97.11.5889. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10823941/>. Acesso em: 21 nov. 2021.

HARTONG, D.T.; BERSON, E.L.; DRYJA T.P. Retinose pigmentada unilateral secundária a trauma: relato de caso. **The Lancet**, v. 368, n. 9549, p. 1795-1809, 2006. DOI:10.1590/S0004-27492012000300013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673606697407>.

Acesso em: 21 nov. 2021.

HILL, HELENE Z. E GERORGE J. HILL. UVA, Pheomelanin and Melanoma Carcinogenesis. **Pigment Cell Research**, v. 13, p. 140-144, 8 junho de 2000, j.1600-0749.13. s8.25.x. Acesso em 25 de outubro de 2021.

HUSHCHA, Y. *et al.* MicroRNAs in the Regulation of Melanogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 3, jun./2021.

DOI: 10.3390/ijms22116104. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34198907/>. Acesso em: 14 nov. 2021.

In This Issue. Genetic variations in ion channels influence human hair color. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.114, n.41, p.803-804, 2017. DOI:10.1073/iti4117114. Disponível em:

<https://www.pnas.org/content/114/41/10803>. Acesso em: 17 nov. 2021.

JABLONSKI, N. G.; CHAPLIN, G. Human skin pigmentation as an example of adaptive evolution. **Proc Am Philos Soc**. v. 156, n. 1, p. 45-57, 2010. DOI: 10.1073/pnas.0914628107. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3024016/> Acesso em: 05 nov. 2021.

JACKSON, I. J. Identifying the genes causing human diversity. **Eur J Hum Genet**. v. 14, n. 9, p. 979- 980, 2006. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201659. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16723996/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

JAMES, W. D.; BERGER, T. G.; ELSTON, D. M. Andrews' diseases of the skclinical dermatology. **Saunders Elsevier**, 2011.DOI:

10.1016/j.abd.2019.09.023. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 22 nov. 2021.

KALAHROUDI, V. G. *et al.* Two Novel Tyrosinase (TYR) Gene Mutations with Pathogenic Impact on Oculocutaneous Albinism Type 1 (OCA1). **Plos One**. v. 9, n. 9, p.1-10, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0106656. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25216246/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

KANETSKY, P. A *et al.* A polymorphism in the agouti signaling protein gene is associated with human pigmentation. **Am J Hum Genet**. v. 70, n. 3, p. 770-775, 2002. DOI: 10.1086/339076. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11833005/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

KASTELIC V. *et al.* Prediction of eye color in the Slovenian population using the IrisPlex SNPs. **Croat Med J**, v.54, n.4, p.381-386, 2013. DOI:10.3325/cmj.2013.54.381. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23986280/>. Acesso em: 03 nov. 2021.

KAYSER, M. *et al.* Three genome-wide association studies and a linkage analysis identify HERC2 as a human iris color gene. **Am J HUM Genet**, v. 82, n.2, p.411-423, 2008.

KHADEMPAR, S. *et al.* CRISPR–Cas9 in genome editing: Its function and medical applications. **J Cell Physiol**, v. 234, n. 5, p. 5751-5761, mai./2019. DOI: 10.1002/jcp.27476. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30362544/>. Acesso em: 02 nov. 2021.

KONO, M. *et al.* In situ expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) and proopiomelanocortin (POMC) genes in human skin. **The FASEB Journal**, v. 15, n.12, p. 2297-9, ago./2001. DOI: 10.1096/fj.01-0254fje. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511529/>. Acesso em: 7 set. 2021.

KRISHAN, K.; KANCHAN, T.; SINGH, B. Human Genome Editing and Ethical Considerations. **Sci Eng Ethics**, v. 22, n. 2, p. 597-599, ago./2020. DOI: 10.1007/s11948-015-9675-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26154417/>. Acesso em: 07 nov. 2021.

KWON, H. Y. *et al.* Molecular structure and chromosomal mapping of the human homolog of the agouti gene. **Proc Natl Acad Sci**, v. 91, n. 21, p. 9760-9764, 1994. DOI: 10.1073/pnas.91.21.9760. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7937887/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

LAMASON, R. L. SLC24A5, a Putative Cation Exchanger, Affects Pigmentation in Zebrafish and Humans. **Science**, v. 310, n. 5755, p.1782-1786, 2005. DOI: 10.1126/science.1116238. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16357253/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

LIU, X. Z.; NEWTON, V. E.; READ, A.P. Waardenburg syndrome type 2: phenotypic findings and diagnostic criteria. **Am J Med Genet**, v.55, n.1, p. 95-100, 1995. DOI:10.1002/ajmg.1320550123. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.1320550123>. Acesso em: 22 nov. 2021.

LIU, F.; WEN, B; KAYSER, M. Colorful DNA polymorphisms in humans. **Semin Cell Dev Biol**, v. 24, n. 6-7, p. 562-575, 2013. DOI:10.1016/j.semcdb.2013.03.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23587773/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

LÓPEZ, S.; ALONSO, S. **Evolution of Skin Pigmentation Differences in Humans**. 2014. Tese (Mestrado) – Curso Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS, 2014.

MANGA, P. *et al.* In Southern Africa, brown oculocutaneous albinism (Boca) maps to the OCA 2 locus on chromosome15q: P-gene mutations identified. **Am J Hum Genet**, v. 68, p.782-7, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/KmSWk6MzkQFHQxBrzvhhFqx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 25 nov. 2021.

MANNE, J.; ARGESON, A. C.; SIRACUSA, L. D. Mechanisms for the pleiotropic effects of the agouti gene. **Proc Natl Acad Sci**, v. 92, n. 11, p. 4721-4724, 1995. DOI: 10.1073/pnas.92.11.4721. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7761389/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

MARÇON, C. R; MAIA, M. Albinism: epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors. **An Bras Dermatol**, v. 94, p. 503-520, 2019. DOI: 10.1016/j.abd.2019.09.023 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31777350>. Acesso em: 22 nov. 2021.

MEDLINEPLUS. **Is hair color determined by genetics?** Disponível em: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/traits/haircolor/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

MENGEL-FROM, J. *et al.* Human eye colour and HERC2, OCA2 and MATP. **Forensic Sci Int Genet**, v. 4, n. 5, p. 323-8, 2010. DOI:10.1016/j.fsigen.2009.12.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20457063/>. Acesso em: 04 nov. 2021.

MIOT, L. D.B; MIOT, H. A; SILVA, M. G; MARQUES, M. E A. Estudo comparativo morfofuncional de melanócitos em lesões de melasma. **An Bras Dermatol**, v. 82, p.529-64, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/gnfdb3Lp8fzRWqptsjfYtqr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 25 out. 2021.

NAN, H.; KRAFT, P.; QURESHI, A. A. *et al.* Genome-wide association study of tanning phenotype in a population of European ancestry. **J Invest Dermatol**, v. 129, n. 9, p. 2250-2257, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/gnfdb3Lp8fzRWqptsjfYtqr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 25 out. 2021.

NORTON, H. L. *et al.* Genetic Evidence for the Convergent Evolution of Light Skin in Europeans and East Asians. **Molecular Biology And Evolution**. v. 24, n. 3, p.710-722, 2006. DOI: 10.1093/molbev/msl203. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17182896/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

OETTING, W. S. *et al.* The R402Q tyrosinase variant does not cause autosomal recessive ocular albinism. **Am J Med Genet A**, v. 149A, n. 3, p. 466-469, 2009. DOI: 10.1002/ajmg.a.32654 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19208379/>. Acesso em: 21 nov. 2021.

OISO, N *et al.* Piebaldism. **Journal of Dermatology**, v. 40, n. 5, p. 330-335, mai. /2012. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2012.01583. x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670867/>. Acesso em: 22 out. 2021.

PAVAN, W.J.; STURM, R.A. The Genetics of Human Skin and Hair Pigmentation. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 31, n. 20, p. 41-72, ago. /2019. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118-015230. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100995/>. Acesso em: 10 set. 2020.

PIECZYNSKI, J.; KEE, H.L. “Designer babies?!” A CRISPR-based learning module for undergraduates built around the CCR5 gene. **Biochemistry and Molecular Biology Education**, v. 49, n. 1, p. 80-93, . DOI: 10.1002/bmb.21395. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32777177/>. Acesso em: 08 nov. 2021.

PEREIRA, T *et al.* Natural selection and molecular evolution in primate PAX9 gene, a major determinant of tooth development. **PNAS**, v. 103, n. 15, p. 5676–5681, 2006. DOI:10.1073/pnas.0509562103. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/103/15/5676.short>. Acesso em 04 nov. 2021

PNEUMAN, A *et al.* Verification of eye and skin color predictors in various populations. **Leg Med (Tokyo)**, v. 14, n. 2, p. 78-83, 2012. DOI:10.1016/j.legalmed.2011.12.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284939/>. Acesso em: 04 nov. 2021.

PRAETORIUS, C *et al.* A Polymorphism in IRF4 Affects Human Pigmentation through a Tyrosinase-Dependent MITF/TFAP2A Pathway. **Cell**, v. 155, n. 5, p. 1022-1033, 2013. DOI:10.1016/j.cell.2013.10.022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286741301298>. Acesso em: 04 nov. 2021.

REES, JONATHAN L. “The Melanocortin 1 Receptor (MC1R): More than Just Red Hair. “ **Pigment Cell Research**, v. 13, n. 3, p. 135-140, 2000. DOI: 10.1034/j.1600-0749.2000.130303. x. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10885670/ Acesso em: 14 out. 2021.

ROCHA, L. M.; MOREIRA, L. M. A. "Diagnóstico Laboratorial do Albinismo Oculocutâneo". **Jornal Braileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, p. 25-30, 2007. DOI: 10.1590/S1676-24442007000100006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/KmSWk6MzkQFHQxBrzvhhFxq/?lang=pt#>
Acesso em: 10 nov. 2021.

ROMANÍ, J. *et al.* Dermatology. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, v. 103, n.10, p.945-946, 2012. DOI: 10.1016 / j. adengl.2012.07.022.
Disponível em: <https://www.actasdermo.org/en-book-review-articulo-S157821901200323X>.
Acesso em: 21 nov. 2021.

SABETI, P. C. *et al.* Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations. **Nature**, v. 449, n. 7164, p. 913-918, 2007. DOI: 10.1038/nature06250. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943131/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

SCHIAFFINO M. V. Signaling pathways in melanosome biogenesis and pathology. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 42, n.7, p. 094-1104, 2010. DOI:10.1016/j.biocel.2010.03.023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381640/>. Acesso em: 03 nov. 2021.

SEIJI, MAKOTO, *et al.* "On the site of Melanin Formation in Melanocytes". **The Journal of Biochemistry**, vol. 54 no. 5, nov. 1963, pp. 465-467, DOI: 10.1093/Disponível em: <https://academic.oup.com/jb/article-abstract/54/5/465/769229?redirectedFrom=fulltext> Acesso em: 03 nov. 2021.

SETTY, SUBBA RAO GANGI, *et al.* "Cell-Specific ATP7 A Transport Sustains Copper-Dependent Tyrosinase Activity in Melanosomes. " **Nature**, v. 454, n. 7208, p. 1142-1146, 2008. DOI: 10.1038/nature07163. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650808/. Acesso em: 11 aug. 2021.

SHOSUKE, I. *et al.* Neutral PH and Copper Ions Promote Eumelanogenesis after the Dopachrome Stage. **Pigment Cell & Melanoma Research**, v. 26, n. 6,

1 nov. 2013, DOI: 10.1111/pcmr.12137 Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23844795/, Acesso em: 8 Sept. 2021.

SHOSUKE, I.; WAKAMATSU, K. Chemistry of Mixed Melanogenesis-Critical Roles of Dopaquinone. **Photochemistry and Photobiology**, v. 84, n. 3, p. 582-592, 2008. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2007.00238.x. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18435614/, Acesso em 16 Sept 2021

SHRIVER, M. D. *et al.* Skin pigmentation, biogeographical ancestry and admixture mapping. **Hum Genet**, v.112, n. 4, p. 387-399, 2003. DOI:10.1007/s00439-002-0896-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12579416/>. Acesso em: 04 nov. 2021.

SILVA, L. *et al.* Heterochromia: a review of conditions that may affect iris pigmentation. **Rev. bras.oftalmol.**, v. 80, n. 6, e 0050, Nov. 2021.

SLOMINSKI, A. *et al.* L-Tyrosine and L-Dihydroxyphenylalanine as Hormone-like Regulators of Melanocyte Functions. **Pigment Cell & Melanoma Research**, v. 25, n. 1, p. 14-27, 2011 DOI: 10.1111/j.1755-148x.2011.00898x. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21834848/ Acesso em 18 nov. 2021.

SOEJIMA, M.; KODA, Y. Population differences of two coding SNPs in pigmentation-related genes SLC24A5 and SLC45A2. **International Journal Of Legal Medicine**, v. 121, n. 1, p.36-39, 2006. DOI: 10.1007/s00414-006-0112-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16847698/>. Acesso em: 10 nov. 2021.

SORANZ, J. F. *et al.* Retinose pigmentar: relato de caso. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, [S. l.], v. 18, n. Supl., p. 22, 2016. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/29701>. Acesso em: 21 nov. 2021.

STURM R.A.; FRUDAKIS T.N. Eye colour: portals into pigmentation genes and ancestry. **Trends Genet**, v. 20, n. 8, p. 327-32, 2004.

DOI:10.1016/j.tig.2004.06.010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15262401/>. Acesso em: 03 nov. 2021.

STURM R.A.; LARSSON M. Genetics of human iris colour and patterns. **Pigment Cell Melanoma Res**, v. 22, n. 5, p. 544-62, 2009. DOI:10.1111/j.1755-148X.2009.00606.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19619260/>. Acesso em: 03 nov. 2021.

STURM, R. A. *et al.* A single SNP in an evolutionary conserved region within intron 86 of the HERC2 gene determines human blue-brown eye color. **The American Journal of Human Genetics**, v. 82, n. 2, p. 424-431, 2008. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.11.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18252222/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

SULAIMON, S. S; KITCHELL, B. E. The biology of melanocytes. **Vet Dermatol**, V. 14, p. 57-65, 2003. DOI: 10.1046/j.1365-3164.2003.00327.x. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/gnfdb3Lp8fzRWqptsjfYtqr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 25 out. 2021.

SULEM, P. *et al.* Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. **Nature Genetics**, v. 39, n. 12, p. 43-52, out./2007. DOI:10.1038/ng.2007.13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17952075/>. Acesso em: 02 set. 2021.

SUZUKI, I. *et al.*, Agouti signaling protein inhibits melanogenesis and the response of human melanocytes to alpha-melanotropin. **J Invest Dermatol**, v. 108, n. 6, p. 838-842, 1997. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12292572. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9182807/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

THE JUNIOR STYLE. **Piebaldism: A Family Trait And A Reason To Learn To Love Oneself.** Disponível em: <https://juniorstyle.net/piebaldism-a-family-trait-and-a-reason-to-learn-to-love-one-self/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

TOBIN, D.J. Human hair pigmentation-biological aspects. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 30, n. 4, p. 233-257, ago. /2008. DOI:

10.1111/j.1468-2494.2008.00456.x. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18713071/>. Acesso em: 29 ago. 2021.

TULLY, G. Genotype versus phenotype: human pigmentation. **Forensic Sci Int Genet**, v. 1, n. 2, p. 105-110, 2007. DOI: 10.1016/j.fsigen.2007.01.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19083738/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

VIDEIRA, I. F.; MOURA, D. F.; MAGINA, S. Mechanisms regulating melanogenesis. **An Bras Dermatol**, v. 88, n. 1, p. 76-83, 2013. DOI: 10.1590/s0365-05962013000100009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23539007/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

VISSER, M.; KAYSER, M.; PALSTRA, R. J. HERC2 rs12913832 modulates human pigmentation by attenuating chromatin-loop formation between a long-range enhancer and the OCA2 promoter. **Genome Res**, v. 22, n. 3, p. 446-455, 2012. DOI:10.1101/gr.128652.111. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22234890/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

VOISEY, J.; KELLY, G.; VAN DAAL, A. Agouti signal protein regulation in human melanoma cells. **Pigment Cell Res**, v. 16, n. 1, p. 65-71, 2003. DOI: 10.1034/j.1600-0749.2003.00007.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519127/>. Acesso em: 04 nov. 2021.

WALSH S. *et al.* IrisPlex: A sensitive DNA tool for accurate prediction of blue and brown eye colour in the absence of ancestry information. **Forensic Science International: Genetics**, v. 5, n. 3, p. 170-180, 2011. DOI:10.1016/j.fsigen.2010.02.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1872497310000323>. Acesso em: 04 nov. 2021.

WALSH, S. *et al.* DNA-based eye colour prediction across Europe with the IrisPlex system. **Forensic Sci Int Genet**, v. 6, n. 3, p. 330-340, 2012. DOI: 10.1016/j.fsigen.2011.07.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21813346/>. Acesso em: 04 nov. 2021.

WHITEMAN, DAVID C, *et al.* Determinants of Melanocyte Density in Adult Human Skin. **Archives of Dermatological Research**, vl. 291, n. 9, p. 511-516, 1999, DOI:10.1007/s004030050446. Disponível em: link.springer.com/article/ Acesso em: 15 out. 2021.

WILSON, B. D. *et al.* Structure and function of ASP, the human homolog of the mouse agouti gene. **Hum Mol Genet**, v. 4, n. 2, p. 223-230, 1995. DOI: 10.1093/hmg/4.2.223. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7757071/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

WILSON, S. *et al.* NCKX5, a natural regulator of human skin colour variation, regulates the expression of key pigment genes MC1R and alpha-MSH and alters cholesterol homeostasis in normal human melanocytes. **Adv Exp Med Biol**, v. 961, p. 95-107, 2013. DOI: 10.1007/978-1-4614-4756-6_9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23224873/>. Acesso em: 05 nov. 2021.

YAMAGUCHI, Y. *et al.* "The Regulation of Skin Pigmentation." **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 38, p. 27557-27561, 2007. DOI: 10.1074/jbc.r700026200. Disponível em: www.jbc.org/content/282/38/27557.full.html. Acesso em: 9 ago. 2021.

ZHANG, M. *et al.* Genome-wide association studies identify several new loci associated with pigmentation traits and skin cancer risk in European Americans. **Hum Mol Genet**, v. 22, n. 14, p. 2948-2959, 2013. DOI: 10.1093/hmg/ddt142. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23548203/>. Acesso em: 21 nov. 2021.

ZUHLKE, C.; STELL, A.; KASMANN, B. N. Genetics of oculocutaneous albinism. **Ophthalmologe**, v. 104, p. 674-80, 2007. DOI: 10.1016/j.abd.2019.09.023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 22 nov. 2021.