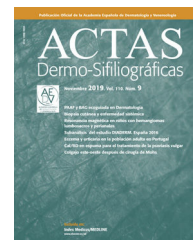




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



COMUNICACIÓN BREVE

[Artículo traducido] Asociación entre *Vitiligo vulgaris* y el polimorfismo rs7129973 del gen *TYR* en la población mexicana



M.A. Salinas-Santander^{a,*}, A.A. Lima-Galindo^b, A.A. Marqués-Esparza^a,
J.A. Ocampo-Garza^b y J. Ocampo-Candiani^{b,*}

^a Departamento de Investigación, Facultad de Medicina Unidad Saltillo, Universidad Autónoma de Coahuila, Coahuila, México

^b Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido el 24 de julio de 2024; aceptado el 10 de septiembre de 2024

PALABRAS CLAVE

Vitiligo vulgar;
Polimorfismo del gen
TYR;
rs7129973;
México

KEYWORDS

Vitiligo vulgaris;
TYR gene
polymorphism;
rs7129973;
Mexico

Resumen El vitiligo es una enfermedad multifactorial caracterizada por la despigmentación de la piel. Existen varios componentes genéticos involucrados en su desarrollo, sin embargo, aún no se ha explorado la participación del polimorfismo rs7129973 del gen *TYR*. Nuestro objetivo fue evaluar la asociación entre el vitiligo vulgar y el polimorfismo rs7129973 del gen *TYR* en población mexicana. Para esto, fueron analizados 84 pacientes con vitiligo vulgar y 90 sujetos control del noreste de México mediante PCR-RFLP para determinar la asociación entre vitiligo y rs7129973 *TYR*. Descubrimos que los portadores del alelo G (genotipos AG y GG) para rs7129973 *TYR* eran más prevalentes entre los pacientes con vitiligo ($P < 0,05$). Esta variante genética no tuvo correlación con la edad de aparición, la actividad del vitiligo, los antecedentes familiares de vitiligo ni con los antecedentes personales de enfermedad tiroidea ($P > 0,05$). Por lo tanto, podemos concluir que el polimorfismo rs7129973 *TYR* constituye un factor de riesgo para el desarrollo de vitiligo vulgar en la población mexicana.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Genetic association of *TYR* rs7129973 with *Vitiligo vulgaris* in Mexicans

Abstract Vitiligo is a multifactorial disease characterized by skin depigmentation. Although there are several genetic components involved in its development, the participation of the *TYR* rs7129973 gene polymorphism has not yet been explored. Our objective was to evaluate the association between *Vitiligo vulgaris* and the *TYR* rs7129973 gene polymorphism in a Mexican population. Therefore, a total of 84 *Vitiligo vulgaris* patients and 90 control subjects from northeastern Mexico were analyzed through PCR-RFLP to determine the association between

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.09.032>

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: msalinsa@yahoo.com.mx (M.A. Salinas-Santander), ocampo2000@yahoo.com.mx (J. Ocampo-Candiani).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.07.005>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

vitiligo and *TYR* rs7129973. We found that the carriers of *TYR* rs7129973 G alleles (AG and GG genotypes) were more prevalent among patients with vitiligo ($P < 0.05$). However, this genetic variant had no correlation with the age of onset, vitiligo activity, family history of vitiligo, and personal history of thyroid disease ($P > 0.05$). Thereby, we can conclude that the *TYR* rs7129973 polymorphism constitutes a risk factor for the development of *Vitiligo vulgaris* in the Mexican population.

© 2024 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El vitiligo es una enfermedad multifactorial caracterizada por la despigmentación de la piel causada por la falta de melanina¹. Esta enfermedad tiene una prevalencia estimada del 0,5-2% a nivel mundial². En México, ocupa del tercer al quinto lugar entre los casos conocidos de dermatosis, con el vitiligo no segmentario como la presentación clínica más común (85-90%)³.

La patogenia del vitiligo no se conoce por completo, aunque se cree que su naturaleza es poligénica y multifactorial (factores genéticos, ambientales, metabólicos y respuestas autoinmunes)⁴. Varios genes y regiones genómicas se han asociado con la susceptibilidad al vitiligo, como indican los análisis de ligamiento y los estudios de genes candidatos⁵. El mecanismo de pigmentación normal implica la participación de 2 tipos celulares importantes en la piel: los melanocitos y los queratinocitos. La melanina, sintetizada en los melanocitos, es un pigmento natural derivado de la catálisis de la tirosina por la enzima tirosinasa⁴, codificada en el gen *TYR*, 11q14-q21. Por lo tanto, las mutaciones patogénicas heredadas o adquiridas en este gen pueden dar lugar a albinismo oculocutáneo completo o parcial⁶. Además, los estudios de asociación de todo el genoma señalan una asociación significativa entre el vitiligo generalizado y los polimorfismos de un solo nucleótido en *TYR*, como rs1393350 y rs1847134⁷. Por otro lado, en los últimos años se ha explorado la participación de la variante del gen *TYR* rs7129973 en la pigmentación de la piel y se indica un vínculo con la concentración de 25-hidroxivitamina D en el suero⁸. Sin embargo, este polimorfismo aún no ha sido asociado con el desarrollo del vitiligo. Por lo tanto, el objetivo de este estudio de casos y controles ha sido investigar si realmente existe alguna relación entre el polimorfismo rs7129973 del gen *TYR* (cambio A→G en la región intrónica del gen *TYR*) con el vitiligo en una población mexicana.

Material y métodos

Sujetos

Se reclutaron pacientes con vitiligo vulgar y controles sanos sin antecedentes familiares de vitiligo en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de Monterrey (México), desde mayo de 2023 hasta mayo de 2024. En total, fueron incluidos 84 pacientes con vitiligo (70 mujeres y 14 hombres) que cumplían los

criterios de inclusión: sujetos mexicanos mayores de 18 años de ambos sexos, con diagnóstico de vitiligo vulgar, y 90 controles sanos (74 mujeres y 16 hombres) mayores de 18 años sin antecedentes de vitiligo ni de enfermedades autoinmunes ni inflamatorias. Todos los pacientes fueron evaluados por un dermatólogo. Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González-UANL (código DE19-00013). Todos los participantes dieron su consentimiento informado previo por escrito.

Aislamiento de ADN

Se utilizó una extracción con fenol-cloroformo para aislar ADN genómico de la sangre venosa periférica de cada individuo, seguida de precipitación con etanol absoluto⁹. El precipitado de ADN se resuspendió en Tris-EDTA (pH 7,8) a una concentración final de 0,1-1,0 g/ μ L y se almacenó a -20°C hasta su uso para el análisis genético.

Genotipado

La frecuencia alélica de *TYR* rs7129973 se caracterizó mediante PCR-RFLP utilizando un termociclador Labnet Multigene OPTIMAX TC9610 (Labnet International; NJ, EE. UU.). Los cebadores para *TYR* rs7129973 (5'-AACGTTAGCTCCAATGCTAACATAC-3' y 5'-ACCTTGCTTCATCTCTCTCTGTA-3') se obtuvieron de IDT (Coralville; IA, EE. UU.). En el análisis de restricción se utilizó la endonucleasa HpyCH4III (New England Biolabs; MA, EE. UU.), según protocolos publicados anteriormente¹⁰. Todos los productos digeridos se analizaron por electroforesis en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio y se visualizaron en un transiluminador UV de alto rendimiento modelo 2 UVP (Upland; CA, EE. UU.).

Análisis estadístico

El tamaño de muestra se estimó con base en la prevalencia del vitiligo en México (4%) y con una potencia estadística del 99,5% ($Z = 2,33$), lo que resultó en una muestra mínima de 84 sujetos⁴. Para el análisis estadístico se utilizaron los programas SPSS v. 21.0 para Windows (IBM, IL; EE. UU.) y Epi-INFO[®] 7 (CDC, EE. UU.). Para las comparaciones entre 2 grupos se aplicaron las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney. Para las comparaciones entre 3 grupos, se utilizaron las pruebas ANOVA o H de Kruskal-Wallis, según la distribución

Tabla 1 Parámetros clínicos de los pacientes con vitiligo

Sexo	Actividad, n (%)		Edad de inicio, n (%)		Antecedentes familiares de vitiligo, n (%)	
	Activo	Estable	<30 años	>30 años	Con	Sin
Femenino	43 (51,2)	27 (32,1)	44 (52,4)	26 (31,0)	39 (46,4)	31 (36,9)
Masculino	9 (10,7)	5 (6,0)	9 (10,7)	5 (6,0)	4 (4,8)	10 (11,9)

Tabla 2 Comorbilidades

Sexo	DMT2		Trastornos tiroideos	
	Sí, n (%)	No, n (%)	Sí, n (%)	No, n (%)
Femenino	4 (4,8)	66 (78,6)	21 (25,0)	49 (58,3)
Masculino	0 (0)	14 (16,7)	3 (3,6)	11 (13,1)

DMT2: diabetes mellitus de tipo 2.

paramétrica o no paramétrica. Para las comparaciones por pares se emplearon las pruebas *post hoc* de Tukey, Bonferroni, Tamhane y Dunnett T3.

El equilibrio de Hardy-Weinberg se evaluó para los alelos mediante una prueba de bondad de ajuste, mientras que la dependencia genotípica entre pacientes y sujetos control se determinó mediante una prueba de χ^2 . Se utilizaron los siguientes modelos genéticos para evaluar la asociación entre el polimorfismo genético y el vitiligo vulgar: modelo dominante (AA vs. GA+GG), modelo recesivo (GG vs. AA+GA) y modelo alélico (A vs. G). Las asociaciones entre el vitiligo y el polimorfismo genético se detectaron mediante análisis de regresión logística. Los *odds ratios* se calcularon a partir de tablas de contingencia 2×2. Se consideró significativo un valor de $P < 0,05$ tras la corrección de Bonferroni.

Resultados

Parámetros clínicos

La edad de los participantes era de $41,3 \pm 9,2$ años (mediana 42,5; rango 51,0) para los pacientes con vitiligo y de $38,2 \pm 12,0$ años (mediana 35,5; rango 44,0) para los controles sanos ($P = 0,090$). Los 84 pacientes incluidos en este estudio fueron diagnosticados de vitiligo vulgar según los signos clínicos de la enfermedad. La actividad, la edad de aparición de la enfermedad y los antecedentes familiares de vitiligo se muestran en la [tabla 1](#). En total, 43 pacientes (51,2%) tenían al menos un familiar con vitiligo y en 53 (63,1%) de los pacientes, la edad de aparición de la enfermedad fue ≤ 30 años.

De los pacientes incluidos, 4 tenían diabetes mellitus tipo 2 (4,8%) y 24 (28,6%) tenían antecedentes personales de trastornos tiroideos ([tabla 2](#)), de los cuales el hipotiroidismo y el hipotiroidismo subclínico representaban el 23,8% y el 4,8%, respectivamente.

Asociación entre TYR rs7129973 y vitiligo

Se investigó si la variante TYR rs7129973 está asociada con el vitiligo en una muestra de pacientes mexicanos

y controles sanos. Los resultados de nuestra evaluación no mostraron ninguna desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg para los controles ($P = 0,534$) ni para los pacientes con vitiligo ($P = 0,870$). Además, la comparación de la frecuencia genotípica y alélica de TYR rs7129973 entre el vitiligo y los sujetos de control reveló que los genotipos con el alelo A presentaban una mayor frecuencia en toda la cohorte. Por el contrario, se observó una asociación clara entre los genotipos con el alelo G y la presencia de vitiligo ($P = 0,004$) ([tabla 3](#)). Asimismo, se observó que 53 sujetos tenían una edad de aparición < 30 años, y no se observó ninguna relación significativa entre esta variable y el genotipo (AA: $23,63 \pm 13,81$ / GA: $22,87 \pm 13,37$; $P = 0,898$ / GG: $23,54 \pm 10,50$; $P = 0,982$ / GA+GG: $23,04 \pm 12,65$; $P = 0,933$). Además, al estratificar por edad de aparición ($P = 0,646$), actividad del vitiligo ($P = 0,499$), antecedentes familiares de vitiligo ($P = 0,270$) y antecedentes personales de enfermedad tiroidea ($P = 0,139$), no se observó ninguna relación con el genotipo TYR rs7129973 ([tabla 4](#)).

Discusión

El vitiligo es un trastorno cutáneo multifactorial caracterizado por la despigmentación de la piel, causada por una disfunción de los melanocitos, generalmente de origen genético e inmunológico^{4,11}. Algunos de los genes estudiados están implicados en la homeostasis de los melanocitos y en la melanogénesis, ambos procesos esenciales para la síntesis de melanina; entre ellos se encuentra, por ejemplo, el gen de la tirosinasa¹².

La tirosinasa (TYR) está directamente involucrada en la oxidación de L-DOPA a dopacromo y melanina¹³ y constituye una diana terapéutica para trastornos por hiperpigmentación y problemas cutáneos asociados¹⁴. El gen de la tirosinasa (TYR) se localiza en el cromosoma 11q14.3 y codifica una proteína de 529 aminoácidos, codificada en 5 exones¹⁵. Algunas variantes del gen TYR están asociadas con el desarrollo de albinismo oculocutáneo¹⁶, mientras que los polimorfismos rs1042602 (S192Y) y el rs1126809 (R402Q), que son comúnmente no sinónimos y observados en personas europeas, podrían estar implicados en el vitiligo generalizado¹⁷. Otras variantes del gen TYR se han

Tabla 3 Frecuencia del genotipo *TYR* rs7129973 en pacientes con vitíligo y controles sanos

Genotipo	Vitíligo (%)	Controles (%)	Prueba χ^2	OR	IC 95	P	Pc
AA	30 (35,7)	51 (56,7)	8,16			0,017	0,018
GA	41 (48,8)	32 (35,6)	5,65	2,18	1,14-4,16	0,017*	0,018
GG	13 (15,5)	7 (7,8)	5,13	3,16	1,134-8,79	0,024*	0,028
GA+ GG	54 (64,3)	39 (43,3)	7,67	2,35	1,28-4,36	0,006*	0,018
AA	30 (35,7)	51 (56,7)					
GG	13 (15,5)	7 (7,8)	2,53	2,17	0,82-5,74	0,112*	0,479
AA+ GA	71 (84,5)	83 (92,2)					
Alelos							
A	101 (60,1)	134 (74,4)	8,13	0,52	0,33-0,82	0,004*	0,005
G	67 (39,9)	46 (25,6)					

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; Pc: valor respaldado por la regresión logística.

* Valor P corregido.

Tabla 4 Genotipo *TYR* rs7129973, edad de inicio, actividad del vitíligo, antecedentes familiares de vitíligo y antecedentes personales de enfermedad tiroidea

Edad de inicio	<30 años, n (%)	>30 años, n (%)	Prueba χ^2	OR	IC 95%	P
AA	17 (32,1)	13 (41,9)	0,87			0,646
GA	27 (50,9)	14 (45,2)				
GG	9 (17,0)	4 (12,9)				
AA	17 (32,1)	13 (41,9)	0,83	1,53	0,61-3,83	0,363*
GA + GG	36 (67,9)	18 (58,1)				
Actividad del vitíligo	Sí, n (%)	No, n (%)	Prueba χ^2	OR	IC 95%	P
AA	21 (40,4)	9 (28,1)	1,39			0,499
GA	24 (46,1)	17 (53,1)				
GG	7 (13,5)	6 (18,8)				
AA	21 (40,4)	9 (28,1)	1,30	0,58	0,22-1,49	0,255*
GA + GG	31 (59,6)	23 (71,9)				
Antecedentes familiares de vitíligo	Sí, n (%)	No, n (%)	Prueba χ^2	OR	IC 95%	P
AA	16 (37,2)	14 (34,1)	2,62			0,270
GA	18 (41,9)	23 (56,1)				
GG	9 (20,9)	4 (9,8)				
AA	16 (37,2)	14 (34,1)	0,09	0,88	0,36-2,14	0,770*
GA + GG	27 (62,8)	27 (65,9)				
Enfermedad tiroidea	Sí, n (%)	No, n (%)	Prueba χ^2	OR	IC 95%	P
AA	10 (41,7)	20 (33,3)	3,95			0,139
GA	8 (33,3)	33 (55,0)				
GG	6 (25,0)	7 (11,7)				
AA	10 (41,7)	20 (33,3)	0,52	1,42	0,52-3,81	0,471*
GA + GG	14 (58,3)	40 (66,7)				

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

* Valor P corregido.

asociado en este sentido mediante estudios de ligamiento del genoma completo, entre las cuales rs10830236, rs11018528, rs10765198, rs1847134, rs1393350 y rs1806319 se observan ampliamente en pacientes norteamericanos y británicos⁷.

La variante intrónica rs7129973 del gen *TYR* está implicada en la pigmentación de la piel y en variaciones de la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D en personas caucásicas⁸, así como en la hiperpigmentación cutánea en mujeres embarazadas de Taiwán¹⁰. Los estudios

realizados sobre este tema destacan la frecuencia diferencial de algunos genotipos, por ejemplo, GA, común en personas alemanas (38,5%; $n=2.970$) y AA, común en mujeres taiwanesas con melasma (58,9%; $n=56$). En nuestro estudio, el genotipo más común fue AA (46,6%; $n=174$); sin embargo, el genotipo GA (48,8%) se observó con mayor frecuencia en sujetos con vitiligo (tabla 3).

Hasta donde sabemos, esta es la primera evaluación de los polimorfismos del gen *TYR* en una población hispanoamericana con vitiligo vulgar. En este estudio, la presencia de los alelos G de *TYR* rs7129973 (AG y GG) se asoció directamente con el vitiligo ($P < 0,05$), tanto en el análisis de los diferentes genotipos como en el análisis considerando el modelo genético dominante (tabla 3). Por otra parte, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con los polimorfismos del gen *TYR* y los parámetros clínicos de dichos pacientes con vitiligo (por ejemplo, edad de aparición, actividad del vitiligo, antecedentes familiares de vitiligo y antecedentes personales de enfermedad tiroidea) (tabla 4).

Conclusiones

Nuestro estudio señala que el polimorfismo rs7129973 del gen *TYR* está asociado con el desarrollo de vitiligo vulgar en la población mexicana, principalmente en aquellos portadores de variantes del alelo G. Además, estos polimorfismos no mostraron correlación con la edad de aparición, la actividad del vitiligo, los antecedentes familiares de vitiligo ni los antecedentes personales de enfermedad tiroidea en los sujetos incluidos. Por último, este estudio refuerza el papel de la tirosinasa en el desarrollo del vitiligo.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Salinas-Santander M, Diaz-Garcia D, Rojas-Martínez A, Cantu-Salinas C, Sánchez-Domínguez C, Reyes-López M, et al. Tumor necrosis factor- α –308G/A polymorphism is associated with active vitiligo vulgaris in a northeastern Mexican population. *Exp Ther Med*. 2012;3:893–7.
- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A review. *Dermatology*. 2020;236:571–92.
- Peralta-Pedrero ML, Guerrero-Oliva G, Morales-Sánchez MA, Chirino-Castillo GQ, Marín-Rivera D, Núñez-Benítez MA, et al. What is the quality of life of adults with vitiligo in Mexico? *Gac Med Mex*. 2022;158:393–400.
- Said-Fernández SL, Sánchez-Domínguez CN, Salinas-Santander MA, Martínez-Rodríguez HG, Kubelis-López DE, Zapata-Salazar NA, et al. Novel immunological and genetic factors associated with vitiligo: A review. *Exp Ther Med*. 2021;21:312.
- Spritz RA, Andersen GH. Genetics of vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35:245–55.
- Ghodsinejad Kalahroudi V, Kamalidehghan B, Arasteh Kani A, Aryani O, Tondar M, Ahmadipour F, et al. Two novel tyrosinase (*TYR*) gene mutations with pathogenic impact on oculocutaneous albinism type 1 (OCA1). *Plos One*. 2014;9:e106656.
- Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Gowan K, Riccardi SL, Holland PJ, et al. Variant of *TYR* and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo. *N Engl J Med*. 2010;362:1686–97.
- Saternus R, Pilz S, Graber S, Kleber M, Marz W, Vogt T, et al. A closer look at evolution: Variants (SNPs) of genes involved in skin pigmentation, including *EXOC2* *TYR*, *TYRP1*, and *DCT*, are associated with 25(OH)D serum concentration. *Endocrinology*. 2015;156:39–47.
- Javadi A, Shamaei M, Mohammadi Ziazi L, Pourabdollah M, Dorudinia A, Seyedmehdi SM, et al. Qualification study of two genomic DNA extraction methods in different clinical samples. *Tanaffos*. 2014;13:41–7.
- Zen Y-H, Wu H-J, Hsu C-L, Chang J-Y, Chung F-Y. Distribution of melanogenesis-related single nucleotide polymorphisms in pregnant Taiwanese women. *Genomic Med Biomark Health Sci*. 2012;4:90–3.
- Abdel-Malek ZA, Jordan C, Ho T, Upadhyay PR, Fleischer A, Hamzavi I. The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020;33:778–87.
- Serre C, Busuttill V, Botto JM. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. *Int J Cosmet Sci*. 2018;40:328–47.
- Riley PA. The great DOPA mystery: The source and significance of DOPA in phase I melanogenesis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1999;45:951–60.
- Ahmad I, Parveen W, Noor S, Udin Z, Ali A, Ali I, et al. Design and synthesis of novel dihydropyridine- and benzylideneimine-based tyrosinase inhibitors. *Front Pharmacol*. 2024;15:1332184.
- Jagirdar K, Smit DJ, Ainger SA, Lee KJ, Brown DL, Chapman B, et al. Molecular analysis of common polymorphisms within the human Tyrosinase locus and genetic association with pigmentation traits. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27:552–64.
- Opitz S, Kasman-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.
- Jin Y, Ferrara T, Gowan K, Holcomb C, Rastrou M, Erlich HA, et al. Next-generation DNA re-sequencing identifies common variants of *TYR* and *HLA-A* that modulate the risk of generalized vitiligo via antigen presentation. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1730–3.