



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Factor nuclear eritroide similar al factor 2 en el vitíligo

V. Romano-Lozano^a, A. Cruz-Avelar^b y M.L. Peralta Pedrero^{a,b,*}



^a Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México, México

^b Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Recibido el 2 de marzo de 2021; aceptado el 22 de febrero de 2022

Disponibile en Internet el 11 de marzo de 2022

PALABRAS CLAVE

Vitíligo;
Nrf2;
Respuesta
antioxidante

KEYWORDS

Vitiligo;
Nrf2;
Antioxidant response

Resumen El vitíligo es un trastorno pigmentario en el que se ha evidenciado el estrés oxidativo como parte de la patogenia. Se conocen vías encargadas de proteger a los melanocitos del daño causado por las especies reactivas de oxígeno, como por ejemplo la vía del factor nuclear eritroide similar al factor 2 (Nrf2).

El Nrf2 es un factor de transcripción que cuando el organismo se encuentra en homeostasis permanece inhibido, pero en presencia de estrés oxidativo permite la codificación de enzimas antioxidantes de fase II.

En el vitíligo se evidencian anomalías en la localización y función del Nrf2, así como polimorfismos que aumentan el riesgo de esta enfermedad. Así mismo, se han investigado múltiples moléculas que actúan en el Nrf2 buscando encontrar tratamientos emergentes útiles para el vitíligo.

Se realizó una búsqueda de artículos en español e inglés en las bases de datos PubMed, Ovid, Scopus y Web of Science Clarivate, utilizando las palabras clave «Vitiligo AND nuclear factor erythroid derived 2 like 2 OR NRF2» sin restricción de tiempo. Se incluyeron todos los estudios *in vitro*, revisiones narrativas, series de casos, estudios de cohorte y ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados que abordaban específicamente el tema del Nrf2 asociado a vitíligo.

© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 in Vitiligo

Abstract Vitiligo is a pigmentary disorder, in which oxidative stress has been evidenced as part of the pathogenesis. Pathways responsible for protecting melanocytes from damage caused by reactive oxygen species are known as the nuclear factor erythroid factor 2 (Nrf2) pathway.

Nrf2 is a transcription factor that remains inhibited when the organism is in homeostasis, but in the presence of oxidative stress it allows the encoding of phase II antioxidant enzymes.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luisa.peraltap@gmail.com (M.L. Peralta Pedrero).

In vitiligo there are abnormalities in the location and function of Nrf2 as well as polymorphisms that increase the risk of this disease. Currently, multiple molecules that act on Nrf2 have been investigated in order to find useful emerging treatments for vitiligo.

A search for articles in Spanish and English was carried out in the PubMed, Ovid, Scopus and Web of Science Clarivate databases, using the keywords "Vitiligo AND nuclear factor erythroid derived 2 like 2 OR NRF2" without time restriction. All *in vitro* studies, narrative reviews, case series, cohort studies, and randomized and non-randomized clinical trials that specifically addressed the issue of Nrf2 associated with vitiligo were included.

© 2022 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 un trastorno cutáneo multifactorial, caracterizado por manchas acrómicas de aparición y evolución variable, secundario a la pérdida de la función de los melanocitos. Afecta aproximadamente al 1% de la población a nivel mundial. Su etiología exacta no es del todo conocida, pero se ha evidenciado que el estrés oxidativo favorece que se desencadene la lesión diana en las células productoras del pigmento de la piel, comprometiendo la supervivencia y función de estas. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) pueden alterar el metabolismo, la proliferación y la diferenciación celular de los melanocitos, lo que induce la activación de la respuesta inmune y la generación de un ambiente proinflamatorio causante de daño celular^{1,2}.

La capacidad de los melanocitos de adaptarse al entorno y la presencia de moléculas antioxidantes y oxidantes para mantener el equilibrio en el medio son requisitos indispensables para la supervivencia de las células. Existen vías encargadas de proteger a los melanocitos del daño celular, como la vía del factor nuclear eritroide similar al factor 2 (Nrf2), que es un potente regulador redox celular³.

Patogenia del vitiligo

Se han propuesto 4 teorías para explicar la patogenia del vitiligo: la genética, la inmunológica, la del estrés oxidativo y la de generación de mediadores inflamatorios. Ninguna de estas teorías por sí sola es suficiente para explicar el origen del vitiligo, aunque en la actualidad se acepta su naturaleza autoinmune y su etiología multifactorial^{4,5}. Se refiere que el 20% de los pacientes con vitiligo tienen al menos un pariente de primer grado afectado. Se ha reportado un riesgo relativo de presentar vitiligo en los parientes de primer grado de 7 a 10 veces mayor que en la población general. Los gemelos monocigóticos tienen una tasa de concordancia del 23%, lo que nos muestra que los factores ambientales son indispensables para el desarrollo de la enfermedad. Se han identificado alrededor de 50 *loci* genéticos diferentes asociados a la regulación inmunológica innata y adaptativa, la melanogénesis y la apoptosis celular, los que confieren riesgo para desarrollar vitiligo. Un ejemplo de esto es el gen TYR, que codifica una tirosinasa que funciona como autoantígeno en estos pacientes. Otro ejemplo es el gen NALP1, que

codifica la proteína 1 rica en repeticiones de leucina -NACHT-, que es una proteína reguladora del sistema inmunológico innato y también se ha visto asociada al desarrollo de vitiligo y otras enfermedades y síndromes autoinmunes⁴.

Vitiligo y estrés oxidativo

Se ha señalado al estrés oxidativo como el posible evento inicial para la destrucción de melanocitos. El sistema antioxidante en los melanocitos de los pacientes con vitiligo se encuentra desequilibrado, con marcadores de estrés oxidativo elevados y agotamiento significativo de los mecanismos antioxidantes⁶; lo anterior se ha relacionado con una mayor sensibilidad intrínseca de los melanocitos a estímulos externos prooxidantes. Además, en los bordes de las manchas y de la piel no lesionada de pacientes con vitiligo, se ha detectado una disminución de la adhesión entre los melanocitos y los queratinocitos que se asocia al fenómeno de Koebner. Las mitocondrias de pacientes con vitiligo parecen ser inductores clave del estrés oxidativo, ya que presentan alteraciones en el potencial transmembrana y en los canales de calcio en la membrana celular, que desencadenan la apoptosis celular y la oxidación; además, se ha documentado que el retículo endoplásmico de los melanocitos en estos pacientes se encuentra dilatado y alberga algunas moléculas, como la calreticulina, que se expresan bajo un estado de estrés oxidativo. La sobreproducción de ROS estimula a los melanocitos a secretar exosomas con antígenos específicos de melanocitos. Estos antígenos son presentados a las células dendríticas, que activan las células T auxiliares y causan disfunción de células T reguladoras. Las células T CD8 de las lesiones con vitiligo producen citocinas como el IFN- γ , que activan vías como la de JAK-STAT y que finalmente conducen a la secreción de múltiples citocinas proinflamatorias⁴.

Definición y estructura del factor nuclear eritroide similar al factor 2

El Nrf2 es un factor de transcripción que forma parte de la familia de las proteínas cap-n-collar. El gen que codifica este factor de transcripción se encuentra en el cromosoma 2q31 y consta de 5 exones y 4 intrones^{1,7}.

El factor de transcripción Nrf2 está formado por 5 dominios denominados «Neh» y un dominio llamado cremallera de leucina (bZIP); estos dominios tienen funciones

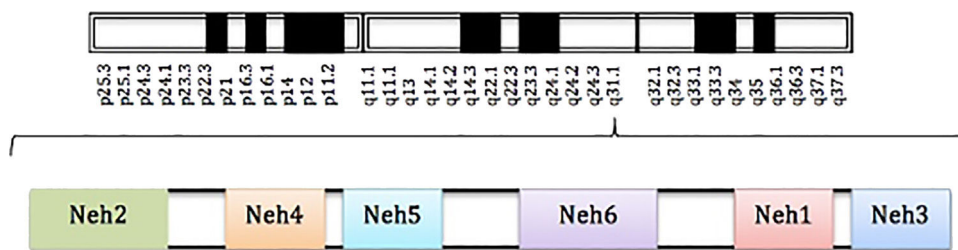


Figura 1 Localización del gen que codifica el Nrf2 (cromosoma 2q31) y la estructura de la proteína de transcripción.

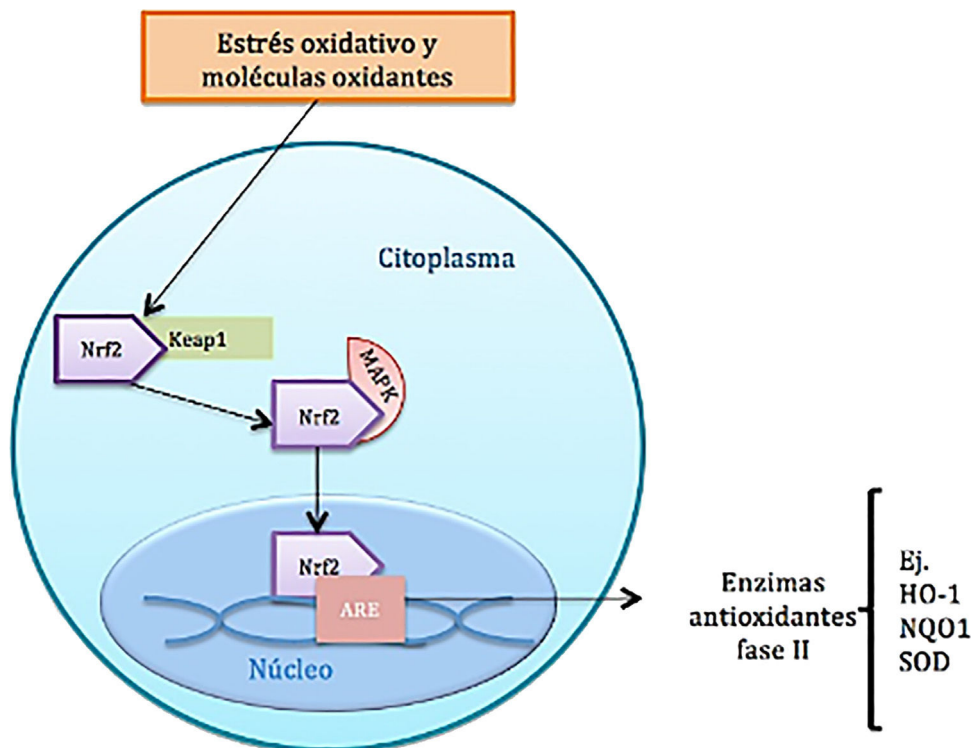


Figura 2 Función del factor de transcripción Nrf2.

específicas y a su vez albergan motivos formados por aminoácidos y residuos de lisina. De los dominios nombrados, el Neh2 se ha propuesto como el principal, ya que es fundamental en la activación o inhibición de este factor de transcripción (fig. 1)³.

Función del factor nuclear eritroide similar al factor 2

En condiciones homeostáticas, la actividad del Nrf2 se encuentra constantemente inhibida por su unión a una proteína citoplasmática llamada proteína 1 asociada a ECH parecida a Kelch (Keap1), que es una subunidad adaptadora de la ubiquitina ligasa E3 que se encarga de adicionar cadenas de ubiquitina al Nrf2 como marcaje para que este sea degradado por el proteosoma. La vida media del Nrf2 en condiciones normales es de 20 min; sin embargo, bajo estrés oxidativo, los oxidantes se unen a sensores de cisteína del Keap1, provocando un cambio conformacional en el mismo que permite que el Nrf2 se disocie de la proteína inhibidora, se estabilice y se trasloque al núcleo⁸. Una vez está en el

núcleo celular, forma un complejo mediante heterodimerización con proteínas fibrosarcoma musculoaponeuróticas. Estos heterodímeros reconocen elementos de respuesta a los antioxidantes (ARE) localizados en la región promotora del ADN de genes, que codifican enzimas antioxidantes de fase II, como por ejemplo la hemoxygenasa 1, la superóxido dismutasa, la NADH quinina oxidorreductasa 1, la subunidad catalítica de glutamato cisteína ligasa y la subunidad moduladora de glutamil cisteína ligasa, además de proteínas antioxidantes no enzimáticas, como la tiorredoxina o ferritina; estas moléculas actúan neutralizando las ROS a través de reacciones de eliminación y reducción (fig. 2)⁸⁻¹⁰ (tabla 1).

Algunas otras proteínas como las que forman parte de las vías de las proteínas cinasas activadas por mitógenos, como la ERK, la JNK, la p62 y la fosfatidilinositol 3-cinasa, son importantes reguladoras del Nrf2 antes de su activación o su degradación, ya que participan en la disociación de Nrf2 de Keap1 y la posterior traslocación nuclear del mismo^{8,11}.

Otros mecanismos de acción adicionales para la activación del Nrf2 son la acetilación/desacetilación de histonas,

Tabla 1 Descripción de aportaciones de estudios sobre el funcionamiento del Nrf2

Autor/año	País	NEGR	Tipo de estudio	Aportaciones
Königsberg Fainstein ³ , 2007	México	5 D	Revisión narrativa	Mecanismo de regulación y activación del Nrf2
Schallreuter et al. ⁶ , 1991	Alemania	NA	Estudio de biología Molecular	Moléculas oxidantes en pacientes con vitíligo
Song et al. ⁷ , 2016	China	3b B	Casos y controles	Polimorfismo en el gen Nrf2 que afecta la susceptibilidad al vitíligo
Gęgotek y Skrzydlewska ⁹ , 2015	Polonia	5 D	Revisión narrativa	Acción del Nrf2 en el metabolismo celular
Mou et al. ¹³ , 2018	China	NA	Estudio de biología molecular	Disminución de la expresión de Nrf2 secundaria al aumento de HMGB1
Jian et al. ¹⁴ , 2014	China	4 C	Transversal	Expresión celular del Nrf2 y traslocación del Nrf2 en respuesta al H ₂ O ₂
He et al. ¹⁵ , 2017	China	NA	Estudio de biología molecular	Desregulación de la vía Nrf2-p62 en los melanocitos de vitíligo
Kim et al. ¹⁶ , 2014	Corea	NA	Estudio de biología molecular	Molécula PAR-2 y su acción al alza de la traslocación nuclear de Nrf2
Guan et al. ¹⁷ , 2008	China	3b B	Casos y controles	Polimorfismo en el gen Nrf2 que afecta la susceptibilidad al vitíligo

HMGB1: proteína de alta movilidad del grupo 1; H₂O₂: peróxido de hidrógeno; NA no aplica, cumple con uno de los 11 criterios de causalidad de Bradford Hill (plausibilidad biológica); NEGR: nivel de evidencia y grado de la recomendación de acuerdo con la escala *Centre for Evidence-Based Medicine* de Oxford; Nrf2: factor nuclear eritroide similar al factor 2; PAR-2: receptor 2 activado por proteasa.

la fosforilación de la molécula Bach1 y la participación del marcador de autofagia celular^{12,13}.

Factor nuclear eritroide similar al factor 2 y vitíligo

La localización del factor de transcripción Nrf2 en los melanocitos de pacientes con vitíligo se ha mostrado principalmente a nivel citoplasmático, al contrario de pacientes sanos, en los cuales la mayor proporción de Nrf2 se localiza en el núcleo; además, el Nrf2 en pacientes sanos expuestos al peróxido de hidrógeno presenta una mayor elevación en comparación con pacientes enfermos. Lo anterior evidencia que la traslocación nuclear de Nrf2 en respuesta al estrés oxidativo está relativamente reducida en pacientes con vitíligo, causando desbalance en el sistema redox¹⁴. Por lo cual, se han investigado métodos para aumentar la activación de Nrf2. En estudios recientes, se identificó la glucógeno cinasa 3 beta sintetasa como un nuevo regulador de Nrf2 que estimula la acumulación nuclear del factor de transcripción, a través de la fosforilación del mismo¹³. Otro estudio realizado en pacientes asiáticos demostró que la inhibición de la proteína de alta movilidad del grupo 1, una molécula que es liberada por células del sistema inmune ante el estrés oxidativo y que en condiciones normales actúa como un mediador proinflamatorio, mejora la expresión de Nrf2 de forma significativa¹³.

Además del sistema antioxidante clásico, el mecanismo de autofagia celular puede proteger a los melanocitos del estrés oxidativo. Este mecanismo consiste en la agrupación de orgánulos y proteínas intracelulares en autofagosomas para su degradación, es controlado por la vía Nrf2-p62 y en pacientes con vitíligo se encuentra disregulado a la baja¹⁵.

No solo en las células productoras de pigmento se han observado alteraciones en la función del Nrf2, también en los queratinocitos de pacientes con vitíligo se ha visto un aumento de la apoptosis celular y alteraciones en la viabilidad celular, por lo que Kim et al. investigaron la estimulación del receptor 2 activado por proteasa en los queratinocitos de 8 pacientes con vitíligo estable no segmentario. El estudio reportó que este receptor puede activar y hacer que el Nrf2 se vuelva más estable a través de la degradación acelerada de Keap1, permitiendo la posterior inducción de enzimas de la fase II, además de que la expresión del receptor 2 activado por proteasa y de Nrf2 era menor en la piel lesionada en comparación con la piel no lesionada de un mismo paciente con vitíligo¹⁶.

Además de las anomalías en la localización y función del factor de transcripción, se han encontrado polimorfismos en la región del gen promotor de Nrf2, como la sustitución de T por C en la posición 653, la sustitución de G por T en la posición 617 y la sustitución de C por A en la posición 650. Estos polimorfismos aumentan el riesgo de desarrollar vitíligo^{7,17}.

Moléculas que actúan sobre el factor nuclear eritroide similar al factor 2 en pacientes con vitíligo

Los fenoles como el monobencil éter de hidroquinona y el 4-terciaril butil fenol son moléculas citotóxicas que mostraron aumentar la traslocación nuclear y la activación del Nrf2 de melanocitos en prepucios neonatales y de 2 personas con vitíligo estable⁷. En contraste, la glicirricina, que es un compuesto natural de las raíces y rizomas del regaliz, reduce el estrés oxidativo a través de la activación del

Tabla 2 Descripción de estudios con moléculas con efecto sobre el funcionamiento del Nrf2

Autor/año	País	NEGR	Tipo de estudio	Aportaciones
Mou et al. ¹ , 2019	China	NA	Estudio de biología molecular	La glicirricina como protector del estrés oxidativo en los melanocitos a través de la activación de la vía Nrf2
Jiang et al. ² , 2019	China	NA	Estudio de biología molecular	La berberina como estimulante de la traslocación nuclear del Nrf2 y los niveles totales de Nrf2 en sangre
Ma et al. ⁸ , 2018	China	NA	Estudio de biología molecular	Qué es la baicaleína y su regulación al alza de la vía de señalización de Nrf2
Arowojolu et al. ¹⁰ , 2017	Estados Unidos	NA	Estudio de biología molecular	Acción de 4-TBP y MBEH sobre el Nrf2 (aumento del Nrf2 posterior al estrés oxidativo producido por 4-TBP y MBEH)
Kim et al. ¹¹ , 2017	Corea del Sur	4 C	Transversal	4-TBP e HQ como causa de la disminución de la activación de la vía del Nrf2
Ben-Yehuda Greenwald et al. ¹² , 2017	Suiza	NA	Estudio de biología molecular	Yodo y yoduro como activadores de la vía Nrf2
Tsuji et al. ¹⁸ , 2017	Japón	NA	Estudio de biología molecular	PAPLAL como inductor de la traslocación nuclear de Nrf2
Jung et al. ¹⁹ , 2017	Corea	NA	Estudio de biología molecular	La afezelina como activador de la vía de señalización de Nrf2-ARE <i>in vitro</i>
Chang et al. ²⁰ , 2017	China	NA	Estudio de biología molecular	Dosis altas de simvastatina como activadora del Nrf2
Vanderweil et al. ²¹ , 2017	Estados Unidos	1b A	Ensayo clínico	Simvastatina para el tratamiento del vitiligo
Fang et al. ²² , 2020	China	NA	Estudio de biología molecular	Molécula de hidrógeno como activador de la vía de señalización Nrf2-ARE
Yang et al. ²³ , 2020	China	NA	Estudio de biología molecular	Extracto de jengibre como activador de la vía de señalización Nrf2
Yuan et al. ²⁴ , 2020	China	NA	Estudio de biología molecular	Derivado de la planta <i>Paeonia lactiflora</i> como activador de la vía de señalización Nrf2
Zhang et al. ²⁵ , 2020	China	NA	Estudio de biología molecular	Extracto de origen vegetal como activador de la vía Nrf2
Du et al. ²⁶ , 2021	China	NA	Estudio de biología molecular	Ácido fólico y su acción en la vía de señalización Nrf2
Zhang et al. ²⁷ , 2019	China	NA	Estudio de biología molecular	Extracto de <i>Ginkgo biloba</i> como activador de la vía de señalización Nrf2-ARE

ARE: elementos de respuesta a los antioxidantes; HQ: hidroquinona; MBEH: monobencil éter de hidroquinona; NA no aplica, cumple con uno de los 11 criterios de causalidad de Bradford Hill (plausibilidad biológica procedente de investigación básica); NEGR: nivel de evidencia y grado de la recomendación de acuerdo con la escala *Centre for Evidence-Based Medicine* de Oxford; Nrf2: factor nuclear eritroide similar al factor 2; PAPLAL: solución de nanopartículas de paladio y platino; 4-TBP: 4-tertiaril butil fenol.

Nrf2 y el aumento de la expresión de la hemooxigenasa 1 en macrófagos¹. La berberina es un alcaloide de isoquinolina natural con actividad antioxidante que ejerce su acción mediante la activación de la vía Nrf2-ARE² (tabla 2).

Las nanopartículas metálicas como el paladio y el platino ejercen actividades catalíticas antioxidantes, por lo que en Japón se creó una emulsión que contiene las 2 sustancias y es utilizada para el tratamiento del vitiligo y el envejecimiento de la piel, actuando a través de la inducción de la traslocación de Nrf2 al núcleo con regulación al alza de la vía Nrf2-NADH quinina oxidoreductasa 1 y de forma secundaria induciendo la producción de superóxido dismutasa 1¹⁸.

Otras sustancias que se han probado en melanocitos epidérmicos humanos de personas con vitiligo son los flavonoides; un ejemplo de esto es la afezelina, que ha demostrado inhibir significativamente la muerte celular inducida por el peróxido de hidrógeno, la producción de ROS y la peroxidación de lípidos en los melanocitos, provocando la inactivación de la vía de señalización glucógeno cinasa 3 beta sintetasas y permitiendo una mayor activación de la vía Nrf2-ARE¹⁹.

En el año 2004 se reportó que un paciente con vitiligo e hipercolesterolemia mostraba repigmentación rápida de la piel después de recibir dosis altas de simvastatina.

Recientemente, se realizó un ensayo clínico aleatorizado con simvastatina oral en pacientes con vitiligo no segmentario que no mostró beneficio del tratamiento; sin embargo, estudios *in vitro* han mostrado a la simvastatina como una molécula que puede ser útil para activar el mecanismo de autofagia celular, mejorar la viabilidad celular y potenciar la actividad de las enzimas antioxidantes²⁰. Es probable que los hallazgos dispares entre los estudios *in vivo* e *in vitro* sean secundarios a una dosificación limitada de simvastatina en humanos por el riesgo de complicaciones como la rabdomiólisis. Otro estudio reportó que la atorvastatina junto con fototerapia UVB pueden ser útiles para disminuir la propagación de las lesiones en pacientes con vitiligo activo. Estos resultados fueron dependientes de la dosis de medicamento administrada²¹.

Algunos fitoquímicos como el extracto de cinamaldehído se reportan como estimuladores de la traslocación nuclear de Nrf2 y reguladores al alza de la expresión de hemooxigenasa 1 en la línea celular HaCat de los queratinocitos, a través de la modificación oxidativa o covalente de su represor citosólico Keap1, o por fosforilación del Nrf2⁹.

Un estudio más reciente evaluó el efecto de la molécula de hidrógeno en la vía del Nrf2-ARE en células bajo estrés oxidativo. Se encontró que dicha molécula es capaz de regular de forma drástica la expresión de Nrf2 citosólico y nuclear, además de promover la traslocación de Nrf2 al núcleo y mejorar la expresión de genes diana del Nrf2. Se concluyó que la molécula de hidrógeno puede ejercer un efecto antioxidante en los melanocitos al promover la activación de la vía Nrf2-ARE²².

Actualmente se han estudiado nuevos extractos de hierbas que parecieran tener un efecto antioxidante, como el 6-Shogaol, que es un compuesto activo del jengibre, que demostró ser útil para proteger a los melanocitos del estrés oxidativo ocasionado por el peróxido de hidrógeno mediante la activación de la vía Nrf2 y la expresión aumentada del mismo²³. Otro derivado de plantas es la Paeoniflorina, que es un compuesto químico derivado de la planta *Paeonia lactiflora* que parece tener la capacidad de disminuir la apoptosis celular, mejorar la viabilidad celular y activar la vía del factor Nrf2, entre otras funciones²⁴. La apigenina, una aglicona de origen vegetal, también ha sido estudiada como regulador del estrés oxidativo²⁵. Recientemente se reportó el ácido fólico como activador efectivo de la vía del Nrf2²⁶.

Otros compuestos que podrían activar el Nrf2 serían los esteroides vegetales, los carbonitrilos, los suplementos dietéticos que contienen ácido elálgico o *Ginkgo biloba*, el tratamiento con solución yodada y algunos fármacos como el ketoconazol^{9,12,27}.

Conclusiones

El Nrf2 es fundamental para el mantenimiento redox celular a través de la estimulación de enzimas antioxidantes fase II. Se han encontrado múltiples variaciones en la localización celular, la estructura y la función de este factor de transcripción, lo que puede estar muy relacionado con el inicio de enfermedades como el vitiligo. Es importante investigar cómo funciona y cómo puede estimularse este factor de transcripción, ya que su conocimiento contribuirá a tener

nuevas alternativas terapéuticas para personas con vitiligo. Por el momento, el nivel de evidencia no es suficiente para establecer recomendaciones, sin embargo, es conocimiento que contribuye al entendimiento de la enfermedad y potenciales alternativas de tratamiento a futuro²⁸.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Martha Morales, jefe de Enseñanza e Investigación, y al Dr. Fermín Jurado Santa-Cruz, director del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, por su apoyo en la redacción de este trabajo.

Bibliografía

- Mou K, Pan W, Han D, Wen X, Cao F, Miao Y, et al. Glycyrrhizin protects human melanocytes from H2O2-induced oxidative damage via the Nrf2-dependent induction of HO-1. *Int J Mol Med.* 2019;44:253–61, <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4200>.
- Jiang W, Li S, Chen X, Zhang W, Chang Y, He Y, et al. Berberine protects immortalized line of human melanocytes from H2O2-induced oxidative stress via activation of Nrf2 and Mitf signaling pathway. *J Dermatol Sci.* 2019;94:236–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.03.007>.
- Königsberg Fainstein M. Nrf2: la historia de un nuevo factor de transcripción que responde a estrés oxidativo. *REB.* 2007;26:18–25 [consultado 4 Oct 2021]. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/publicaciones/ampb/numeros/2007/01/g_HisNuevoFactor.pdf.
- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A review. *Dermatology.* 2020;236:571–92, <http://dx.doi.org/10.1159/000506103>.
- Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, Slominski A, Elasiuty YE, Kemp EH, et al. Vitiligo pathogenesis: Autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol.* 2008;17:139–40, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00666.1.x>.
- Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991;97:1081–5, <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12492612>.
- Song P, Li K, Liu L, Wang X, Jian Z, Zhang W, et al. Genetic polymorphism of the Nrf2 promoter region is associated with vitiligo risk in Han Chinese populations. *J Cell Mol Med.* 2016;20:1840–50, <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.12874>.
- Ma J, Li S, Zhu L, Guo S, Yi X, Cui T, et al. Baicalin protects human vitiligo melanocytes from oxidative stress through activation of NF-E2-related factor2 (Nrf2) signaling pathway. *Free Radic Biol Med.* 2018;129:492–503, <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.421>.
- Gęgotek A, Skrzydlewska E. The role of transcription factor Nrf2 in skin cells metabolism. *Arch Dermatol Res.* 2015;307:385–96, <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-015-1554-2>.
- Arowojolu OA, Orlow SJ, Elbuluk N, Manga P. The nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (NRF2) antioxidant response promotes melanocyte viability and reduces toxicity of the vitiligo-inducing phenol monobenzone. *Exp Dermatol.* 2017;26:637–44, <http://dx.doi.org/10.1111/exd.13350>.
- Kim H, Park CS, Lee AY. Reduced Nrf2 activation in PI3K phosphorylation-impaired vitiliginous keratinocytes increases

- susceptibility to ROS-generating chemical-induced apoptosis. *Environ Toxicol.* 2017;32:2481–91, <http://dx.doi.org/10.1002/tox.22461>.
12. Ben-Yehuda Greenwald M, Frušić-Zlotkin M, Soroka Y, Ben-Sasson S, Bianco-Peled H, Kohen R. A novel role of topical iodine in skin: Activation of the Nrf2 pathway. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:238–48.
 13. Mou K, Liu W, Miao Y, Cao F, Li P. HMGB1 deficiency reduces H₂O₂-induced oxidative damage in human melanocytes via the Nrf2 pathway. *J Cell Mol Med.* 2018;22:6148–56, <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.13895>.
 14. Jian Z, Li K, Song P, Zhu G, Zhu L, Cui T, et al. Impaired activation of the Nrf2-ARE signaling pathway undermines H₂O₂-induced oxidative stress response: A possible mechanism for melanocyte degeneration in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2221–30, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2014.152>.
 15. He Y, Li S, Zhang W, Dai W, Cui T, Wang G, et al. Dysregulated autophagy increased melanocyte sensitivity to H₂O₂-induced oxidative stress in vitiligo. *Sci Rep.* 2017;10:42394, <http://dx.doi.org/10.1038/srep42394>.
 16. Kim JY, Kim DY, Son H, Kim YJ, Oh SH. Protease-activated receptor-2 activates NQO-1 via Nrf2 stabilization in keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2014;74:48–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.11.010>.
 17. Guan CP, Zhou MN, Xu AE, Kang KF, Liu JF, Wei XD, et al. The susceptibility to vitiligo is associated with NF-E2-related factor2 (Nrf2) gene polymorphisms: A study on Chinese Han population. *Exp Dermatol.* 2008;17:1059–62, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00752.x>.
 18. Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Takemura M, Kanemaru T, Ichihashi M, Furue M. Palladium and platinum nanoparticles activate AHR and NRF2 in human keratinocytes-implications in vitiligo therapy. *J Invest Dermatol.* 2017;137:1582–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.02.981>.
 19. Jung E, Kim JH, Kim MO, Lee SY, Lee J. Melanocyte-protective effect of afzelin is mediated by the Nrf2-ARE signalling pathway via GSK-3 β inactivation. *Exp Dermatol.* 2017;26:764–70, <http://dx.doi.org/10.1111/exd.13277>.
 20. Chang Y, Li S, Guo W, Yang Y, Zhang W, Zhang Q, et al. Simvastatin protects human melanocytes from H₂O₂-induced oxidative stress by activating Nrf2. *J Invest Dermatol.* 2017;137:1286–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.020>.
 21. Vanderweil SG, Amano S, Ko WC, Richmond JM, Kelley M, Senna MM, et al. A double-blind, placebo-controlled, phase-II clinical trial to evaluate oral simvastatin as a treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:150–1.e3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.06.015>.
 22. Fang W, Tang L, Wang G, Lin J, Liao W, Pan W, et al. Molecular hydrogen protects human melanocytes from oxidative stress by activating Nrf2 signaling. *J Invest Dermatol.* 2020;140:2230–41.e9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2019.03.1165>.
 23. Yang L, Yang F, Teng L, Katayama I. 6-shogaol protects human melanocytes against oxidative stress through activation of the nrf2-antioxidant response element signaling pathway. *Int J Mol Sci.* 2020;21:3537, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21103537>.
 24. Yuan J, Lu Y, Wang H, Feng Y, Jiang S, Gao X, et al. Paeoniflorin resists H₂O₂-induced oxidative stress in melanocytes by *JNK/Nrf2/HO-1* pathway. *Front Pharmacol.* 2020;11:536, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.00536>.
 25. Zhang B, Wang J, Zhao G, Lin M, Lang Y, Zhang D, et al. Apigenin protects human melanocytes against oxidative damage by activation of the Nrf2 pathway. *Cell Stress Chaperones.* 2020;25:277–85, <http://dx.doi.org/10.1007/s12192-020-01071-7>.
 26. Du P, Zhang S, Li S, Yang Y, Kang P, Chen J, et al. Folic acid protects melanocytes from oxidative stress via activation of Nrf2 and inhibition of HMGB1. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:1608586, <https://doi.org/10.1155/2021/1608586>.
 27. Zhang S, Yi X, Su X, Jian Z, Cui T, Guo S, et al. Ginkgo biloba extract protects human melanocytes from H₂O₂-induced oxidative stress by activating Nrf2. *J Cell Mol Med.* 2019;23:5193–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.14393>.
 28. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chil Infectol.* [Internet]. 2014;31:705–18 [consultado 10 Feb 2022]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000600011&lng=es; <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>.