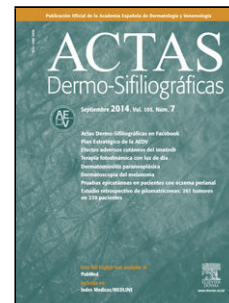


Journal Pre-proof

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

MA. Salinas-Santander AA. Lima-Galindo AA. Marques-Esparza JA. Ocampo-Garza J. Ocampo-Candiani



PII: S0001-7310(25)00500-9

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

Reference: AD 4444

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 24 July 2024

Accepted Date: 10 September 2024

Please cite this article as: Salinas-Santander M, Lima-Galindo A, Marques-Esparza A, Ocampo-Garza J, Ocampo-Candiani J, [[Artículo traducido]Asociación entre Vitiligo vulgaris y el polimorfismo rs7129973 del gen TYR en la población mexicana, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.07.005>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Refers to AD_4375

Brief Communication

Genetic Association of TYR rs7129973 With Vitiligo Vulgaris in Mexicans

[[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. Marques-Esparza^a, J. A. Ocampo-Garza^b, and J. Ocampo-Candiani^{b*}

^aDepartamento de Investigación, Facultad de Medicina Unidad Saltillo, Universidad Autónoma de Coahuila, Coahuila, Mexico.

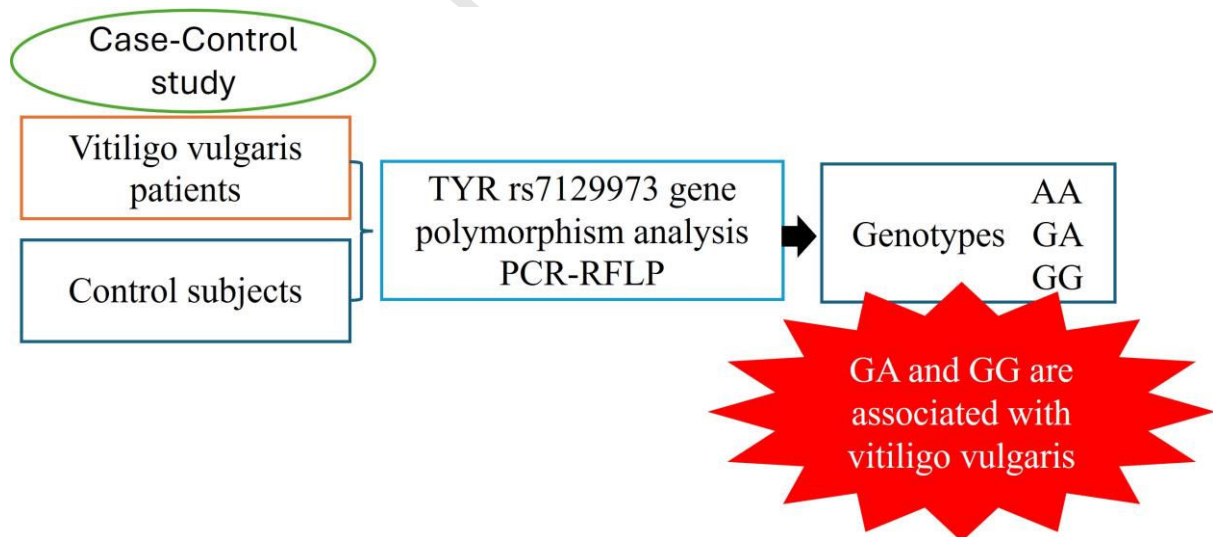
Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, Mexico

(*) Corresponding authors:

Mauricio Salinas-Santander (msalinsa@yahoo.com.mx);

Jorge Ocampo-Candiani (ocampo2000@yahoo.com.mx);

Graphical abstract



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 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.

Keywords: Vitiligo vulgaris, *TYR* gene polymorphism, rs7129973, Mexico.

Resumen

El vitíligo 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 vitíligo vulgar y el polimorfismo rs7129973 del gen *TYR* en población mexicana. Para esto, fueron analizados 84 pacientes con vitíligo vulgar y 90 sujetos control del noreste de México mediante PCR-RFLP para determinar la asociación entre vitíligo y rs7129973 *TYR*. Descubrimos que los portadores del alelo G (genotipos AG y GG) para rs7129973 *TYR* eran más prevalentes entre los pacientes que padecían vitíligo ($P < 0.05$). Esta variante genética no tuvo correlación con la edad de aparición, la actividad del vitíligo, los antecedentes familiares de vitíligo 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 vitíligo vulgar en la población mexicana.

Palabras clave: Vitíligo vulgar, polimorfismo del gen *TYR*, rs7129973, México

Introducción

El vitíligo es una enfermedad multifactorial caracterizada por la despigmentación de la piel causada por la falta de melanina.¹ Esta enfermedad tiene una prevalencia estimada de 0.5-2%² a nivel mundial. En México,

ocupa el tercer al quinto lugar entre los casos conocidos de dermatosis, siendo el vitíligo no segmentario (VNS) la presentación clínica más común (85–90 %).³

La patogenia del vitíligo 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 vitíligo, como lo sugieren los análisis de ligamiento y los estudios de genes candidatos.⁵ El mecanismo de pigmentación normal implica la participación de dos 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 tirosinasa,⁴ 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 parcial.⁶ Además, los estudios de asociación de todo el genoma sugieren una asociación significativa entre el vitíligo generalizado y los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en *TYR*, como rs1393350 y rs1847134.⁷ 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, sugiriendo un vínculo con la concentración de 25-hidroxivitamina D 25(OH)D en Suero.⁸ Sin embargo, este polimorfismo aún no ha sido asociado con el desarrollo del vitíligo. 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 vitíligo en una población mexicana.

Material y métodos

Sujetos

Se reclutaron pacientes con vitíligo vulgar y controles sanos sin antecedentes familiares de vitíligo 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 vitíligo (70 mujeres y 14 hombres) que cumplieran los criterios de inclusión: sujetos mexicanos mayores de 18 años de ambos sexos, con diagnóstico de vitíligo vulgar; y 90 controles sanos (74 mujeres y 16 hombres) mayores de 18 años sin antecedentes de vitíligo ni de enfermedades autoinmunes/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 absoluto.⁹ El precipitado de ADN se resuspendió en Tris-EDTA (pH 7.8) a una concentración final de 0.1-1.0 g/μL 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'-ACCTTGCTTCATCTTCTCTCTTGTA-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 anteriormente.¹⁰ 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 vitíligo en México (4%) y con una potencia estadística del 99,5% ($Z = 2,33$), lo que resultó en una muestra mínima de 84 sujetos.⁴ Para el análisis estadístico se utilizaron los programas SPSS v21.0 para Windows (IBM, IL; Estados Unidos) y Epi-INFO™ 7 (CDC, Estados Unidos). Para las comparaciones entre dos grupos se aplicaron las pruebas *t* de Student o U de Mann–Whitney. Para las comparaciones entre tres grupos, se utilizaron las pruebas ANOVA o H de Kruskal–Wallis, según la distribución 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 chi-cuadrado. Se utilizaron los siguientes modelos genéticos para evaluar la asociación entre el polimorfismo genético y el vitíligo vulgar: modelo dominante (AA vs GA + GG), modelo recesivo (GG vs AA + GA) y modelo alélico (A vs G). Las asociaciones entre el vitíligo 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 vitíligo 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 vitíligo vulgar según los signos clínicos de la enfermedad. La actividad, la edad de aparición de la enfermedad y los antecedentes familiares de vitíligo se muestran en la Tabla 1. En total, 43 pacientes (51,2%) tenían al menos 1 familiar con vitíligo, 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 (DMT2, 4,8%) y 24 (28,6%) tenían antecedentes personales de trastornos tiroideos (Tabla 2 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 vitíligo

Se investigó si la variante *TYR* rs7129973 está asociada con el vitíligo 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 vitíligo ($P = 0,870$). Además, la comparación de la frecuencia genotípica y alélica de *TYR* rs7129973 entre el vitíligo 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 vitíligo ($P = 0,004$) (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 vitíligo ($P = 0,499$), antecedentes familiares de vitíligo ($P = 0,270$) y antecedentes personales de enfermedad tiroidea ($P = 0,139$), no se observó ninguna relación con el genotipo *TYR* rs7129973 (Tabla 4).

Discusión

El vitíligo 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 tirosinasa.¹²

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 asociados.¹⁴ El gen de la tirosinasa (*TYR*) se localiza en el cromosoma 11q14.3 y codifica una proteína de 529 aminoácidos, codificada en 5 exones.¹⁵ Algunas variantes del gen *TYR* están asociadas con el desarrollo de albinismo oculocutáneo (OCA),¹⁶ 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 vitíligo generalizado.¹⁷ Otras variantes del gen *TYR* se han 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 británicos.⁷

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 (25[OH]D) en personas caucásicas,⁸ así como en la hiperpigmentación cutánea en mujeres embarazadas de Taiwán.¹⁰ Los estudios realizados sobre este tema destacan la frecuencia diferencial de algunos genotipos, por ejemplo, GA, común en personas alemanas (38,5%; $n = 2970$); 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 vitíligo (Tabla 3).

Hasta donde sabemos, ésta es la primera evaluación de los polimorfismos del gen *TYR* en una población latinoamericana con vitíligo vulgar. En este estudio, la presencia de los alelos G de *TYR* rs7129973 (AG y GG) se asoció directamente con el vitíligo ($P < 0,05$), 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 vitíligo (por ej. edad de aparición, actividad del vitíligo, antecedentes familiares de vitíligo y antecedentes personales de enfermedad tiroidea) (Tabla 4).

Conclusiones

Nuestro estudio sugiere que el polimorfismo rs7129973 del gen *TYR* está asociado con el desarrollo de vitíligo 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 vitíligo, los antecedentes familiares de vitíligo y los antecedentes personales de enfermedad tiroidea en los sujetos incluidos. Por último, este estudio refuerza el papel de la tirosinasa en el desarrollo del vitíligo.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

References

<BIBL>

<BIB>

1

S Salinas-Santander F M.

S Diaz-Garcia F D.

S Rojas-Martinez F A.

S Cantu-Salinas F C.

S Sanchez-Dominguez F C.

S Reyes-Lopez F M. <ET-AL>

AT Tumor necrosis factor-alpha -308G/A polymorphism is associated with active vitiligo vulgaris in a northeastern Mexican population

JT Exp Ther Med

V 3

D 2012

P 893-L 897

<original_ref>Salinas-Santander M., Diaz-Garcia D., Rojas-Martinez A., Cantu-Salinas C., Sanchez-Dominguez C., Reyes-Lopez M., Tumor necrosis factor-alpha -308G/A polymorphism is associated with active vitiligo vulgaris in a northeastern Mexican population, Exp Ther Med, 3, 2012, 893- 897</original_ref>

</BIB>

<BIB>

2

S Bergqvist F C.

S Ezzedine F K.

AT Vitiligo: a review

JT Dermatology

V 236

D 2020

P 571-L 592

<original_ref>Bergqvist C., Ezzedine K., Vitiligo: a review, Dermatology, 236, 2020, 571-592</original_ref>

</BIB>

<BIB>

3

S Peralta-Pedrero F M.L.

S Guerrero-Oliva F G.

S Morales-Sanchez F M.A.

S Chirino-Castillo F G.Q.

S Marin-Rivera F D.

S Nunez-Benitez F M.A.<ET-AL>

AT What is the quality of life of adults with vitiligo in Mexico?

JT Gac Med Mex

V 158

D 2022

P 393-L 400

<original_ref>Peralta-Pedrero M.L., Guerrero-Oliva G., Morales-Sanchez M.A., Chirino-Castillo G.Q.,
Marin-Rivera D., Nunez-Benitez M.A., What is the quality of life of adults with vitiligo in
Mexico?, Gac Med Mex, 158, 2022, 393- 400</original_ref>

</BIB>

<BIB>

4

S Said-Fernandez F S.L.

S Sanchez-Dominguez F C.N.

S Salinas-Santander F M.A.

S Martinez-Rodriguez F H.G.

S Kubelis-Lopez F D.E.

S Zapata-Salazar F N.A.<ET-AL>

AT Novel immunological and genetic factors associated with vitiligo: a review

JT Exp Ther Med

V 21

D 2021

P 312

<original_ref>Said-Fernandez S.L., Sanchez-Dominguez C.N., Salinas-Santander M.A., Martinez-Rodriguez
H.G., Kubelis-Lopez D.E., Zapata-Salazar N.A., Novel immunological and genetic factors
associated with vitiligo: a review, Exp Ther Med, 21, 2021, 312</original_ref>

</BIB>

<BIB>

5

S Spritz F R.A.

S Andersen F G.H.

AT Genetics of vitiligo

JT Dermatol Clin

V 35

D 2017

P 245-L 255

<original_ref>Spritz R.A., Andersen G.H., Genetics of vitiligo, Dermatol Clin, 35, 2017, 245-255</original_ref>

</BIB>

<BIB>

6

S Ghodsinejad Kalahrudi F V.

S Kamalidehghan F B.

S Arasteh Kani F A.

S Aryani F O.

S Tondar F M.

S Ahmadipour F F.<ET-AL>

AT Two novel tyrosinase (TYR) gene mutations with pathogenic impact on oculocutaneous albinism type 1 (OCA1)

JT PLOS ONE

V 9

D 2014

P e106656

<original_ref>Ghodsinejad Kalahrudi V., Kamalidehghan B., Arasteh Kani A., Aryani O., Tondar M., Ahmadipour F., Two novel tyrosinase (TYR) gene mutations with pathogenic impact on oculocutaneous albinism type 1 (OCA1), PLOS ONE, 9, 2014, e106656</original_ref>

</BIB>

<BIB>

7

S Jin F Y.

S Birlea F S.A.

S Fain F P.R.

S Gowan F K.

S Riccardi F S.L.

S Holland F P.J.<ET-AL>

AT Variant of TYR and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo

JT N Engl J Med

V 362

D 2010

P 1686-L 1697

<original_ref>Jin Y., Birlea S.A., Fain P.R., Gowan K., Riccardi S.L., Holland P.J., Variant of TYR and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo, N Engl J Med, 362, 2010, 1686-

1697</original_ref>

</BIB>

<BIB>

8

S Saturnus F R.

S Pilz F S.

S Graber F S.

S Kleber F M.

S Marz F W.

S Vogt F T.<ET-AL>

AT 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

JT Endocrinology

V 156

D 2015

P 39-L 47

<original_ref>Saturnus R., Pilz S., Graber S., Kleber M., Marz W., Vogt T., 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, 156, 2015,

39- 47</original_ref>

</BIB>

<BIB>

9

S Javadi F A.

S Shamaei F M.

S Mohammadi Ziazi F L.

S Pourabdollah F M.

S Dorudinia F A.

S Seyedmehdi F S.M.<ET-AL>

AT Qualification study of two genomic DNA extraction methods in different clinical samples

JT Tanaffos

V 13

D 2014

P 41-L 47

<original_ref>Javadi A., Shamaei M., Mohammadi Ziazi L., Pourabdollah M., Dorudinia A., Seyedmehdi S.M., Qualification study of two genomic DNA extraction methods in different clinical samples, Tanaffos, 13, 2014, 41- 47</original_ref>

</BIB>

<BIB>

10

S Zen F Y.-H.

S Wu F H.-J.

S Hsu F C.-L.

S Chang F J.-Y.

S Chung F F.-Y.

AT Distribution of melanogenesis-related single nucleotide polymorphisms in pregnant Taiwanese women

JT Genomic Med Biomark Health Sci

V 4

D 2012

P 90-L 93

<original_ref>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, 4, 2012, 90- 93</original_ref>

</BIB>

<BIB>

11

S Abdel-Malek F Z.A.

S Jordan F C.

S Ho F T.

S Upadhyay F P.R.

S Fleischer F A.

S Hamzavi F I.

AT The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment

JT Pigment Cell Melanoma Res

V 33

D 2020

P 778-L 787

<original_ref>Abdel-Malek Z.A., Jordan C., Ho T., Upadhyay P.R., Fleischer A., Hamzavi I., The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment, Pigment Cell Melanoma Res, 33, 2020, 778- 787</original_ref>

</BIB>

<BIB>

12

S Serre F C.

S Busuttil F V.

S Botto F J.M.

AT Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation

JT Int J Cosmet Sci

V 40

D 2018

P 328-L 347

<original_ref>Serre C., Busuttil V., Botto J.M., Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation, Int J Cosmet Sci, 40, 2018, 328- 347</original_ref>

</BIB>

<BIB>

13

S Riley F P.A.

AT The great DOPA mystery: the source and significance of DOPA in phase I melanogenesis

JT Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)

V 45

D 1999

P 951-L 960

<original_ref>Riley P.A., The great DOPA mystery: the source and significance of DOPA in phase I melanogenesis, Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 45, 1999, 951- 960</original_ref>

</BIB>

<BIB>

14

S Ahmad F I.

S Parveen F W.

S Noor F S.

S Udin F Z.

S Ali F A.

S Ali F I.<ET-AL>

AT Design and synthesis of novel dihydropyridine- and benzylideneimine-based tyrosinase inhibitors

JT Front Pharmacol

V 15

D 2024

P 1332184

<original_ref>Ahmad I., Parveen W., Noor S., Udin Z., Ali A., Ali I., Design and synthesis of novel dihydropyridine- and benzylideneimine-based tyrosinase inhibitors, Front Pharmacol, 15, 2024, 1332184</original_ref>

</BIB>

<BIB>

15

S Jagirdar F K.

S Smit F D.J.

S Ainger F S.A.

S Lee F K.J.

S Brown F D.L.

S Chapman F B.<ET-AL>

AT Molecular analysis of common polymorphisms within the human Tyrosinase locus and genetic association with pigmentation traits

JT Pigment Cell Melanoma Res

V 27

D 2014

P 552-L 564

<original_ref>Jagirdar K., Smit D.J., Ainger S.A., Lee K.J., Brown D.L., Chapman B., Molecular analysis of common polymorphisms within the human Tyrosinase locus and genetic association with pigmentation traits, Pigment Cell Melanoma Res, 27, 2014, 552- 564</original_ref>

</BIB>

<BIB>

16

S Opitz F S.

S Kasmann-Kellner F B.

S Kaufmann F M.

S Schwinger F E.

S Zuhlke F C.

AT Detection of 53 novel DNA variations within the tyrosinase gene and accumulation of mutations in 17 patients with albinism

JT Hum Mutat

V 23

D 2004

P 630-L 631

<original_ref>Opitz S., Kasmann-Kellner B., Kaufmann M., Schwinger E., Zuhlke C., Detection of 53 novel DNA variations within the tyrosinase gene and accumulation of mutations in 17 patients with albinism, Hum Mutat, 23, 2004, 630- 631</original_ref>

</BIB>

<BIB>

17

S Jin F Y.

S Ferrara F T.

S Gowan F K.

S Holcomb F C.

S Rastrou F M.

S Erlich F H.A.<ET-AL>

AT Next-generation DNA re-sequencing identifies common variants of TYR and HLA-A that modulate the risk of generalized vitiligo via antigen presentation

JT J Invest Dermatol

V 132

D 2012

P 1730-L 1733

<original_ref>Jin Y., Ferrara T., Gowan K., Holcomb C., Rastrou M., Erlich H.A., 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, 132, 2012, 1730-1733</original_ref>

</BIB>

</BIBL>

Journal Pre-proof

Tabla 1 Parámetros clínicos de los pacientes con vitíligo.

Sexo	[0,2-3]Actividad, <i>n</i> (%)		[0,4-5]Edad de inicio, <i>n</i> (%)		[0,6-7]Antecedentes familiares de vitíligo, <i>n</i> (%)	
	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	[0,2-3]DMT2		[0,4-5]Trastornos tiroideos	
	Sí, <i>n</i> (%)	No, <i>n</i> (%)	Sí, <i>n</i> (%)	No, <i>n</i> (%)
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)

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

Genotipo	Vitíligo (%)	Controles (%)	Prueba Chi-cuadrado	OR	IC 95	<i>P</i>	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)					
[0,1-8]							
[0,1-8]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)					

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; (*) valor *P* corregido; Pc: valor respaldado por la regresión logística.

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, <i>n</i> (%)	>30 años, <i>n</i> (%)	Prueba Chi-cuadrado	OR	IC 95%	<i>P</i>
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)				
[0,1-7]						
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, <i>n</i> (%)	No, <i>n</i> (%)	Prueba Chi-cuadrado	OR	IC 95%	<i>P</i>
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)				
[0,1-7]						
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, <i>n</i> (%)	No, <i>n</i> (%)	Prueba Chi-cuadrado	OR	IC 95%	<i>P</i>
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)			
[0,1-7]						
AA		16 (37.2)	14 (34.1)	0.09	0.88	0.36-2.14
GA + GG		27 (62.8)	27 (65.9)			0.770*
Enfermedad tiroidea	Sí, <i>n</i> (%)	No, <i>n</i> (%)	Prueba Chi-cuadrado	OR	IC 95%	<i>P</i>
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)				
[0,1-7]						
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)				

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; (*) valor *P* corregido.

GRAPHICAL ABSTRACT

ENGLISH	ESPAÑOL
Case-Control study	Estudio de casos y controles
Vitiligo vulgaris patients	Pacientes con vitíligo vulgar
Control subjects	Controles
TYR rs7129973 gene polymorphism análisis PCR-RFLP	Análisis del polimorfismo rs7129973 del gen TYR mediante PCR-RFLP
Genotypes AA GA GG	Genotipos AA GA GG
GA and GG are associated with vitiligo vulgaris	GA y GG están asociados con el vitíligo vulgar