

# Trazando el mapa genético del vitiligo:

gen *HLA-G* y su relación  
con el curso de la enfermedad

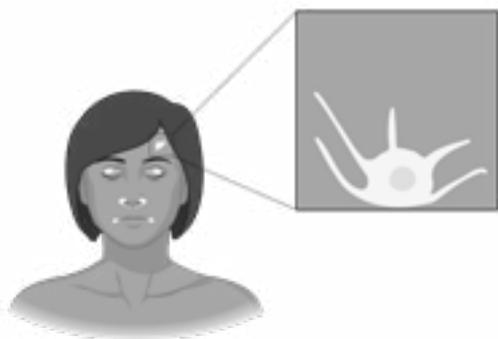
Denisse Stephania Becerra-Loaiza  
Antonio Quintero-Ramos  
José Alonso Aguilar-Velázquez

## ¿Qué relación tienen los genes con el vitiligo?

El vitiligo, o también conocido como “jiricua”, es una enfermedad de la piel que posee un carácter crónico de curso impredecible y no



es contagiosa. Se clasifica en dos tipos, vitiligo segmental (V-S) y no segmental (V-NS), donde ambos se caracterizan por la pérdida de la pigmentación de la piel que resulta en la aparición de manchas blancas (máculas hipopigmentadas), aunque solamente en el V-NS están distribuidas simétricamente (figura 1). Las manchas blancas suelen aparecer en zonas de traumatismo continuo y pliegue o flexión, puntas de manos y pies, codos, alrededor de ojos y boca, así como en los genitales. Aunque el V-NS afecta aproximadamente al 1% de la población a nivel mundial, tiene gran impacto psicológico debido a la estigmatización social ocasionada por la falsa creencia de ser una enfermedad contagiosa, provocando estrés y baja autoestima en las personas que viven con esta condición, por lo que se le define como una psicodermatosis [1].



**Figura 1.** Representación de las máculas hipopigmentadas (manchas blancas) características del vitiligo no-segmental. Elaboración propia con Biorender.com

El diagnóstico rutinario de V-NS se basa en observar con una lámpara de luz ultravioleta las áreas donde han aparecido parches o manchas blancas en la piel. Lamentablemente, hoy en día no existe un tratamiento universal para revertir el proceso de despigmentación y la aparición de manchas. En cuanto a la causa de la enfermedad, permanece desconocida hasta el momento, no obstante, se han propuesto diferentes factores que pueden explicar el origen de esta enfermedad; por ejemplo, factores am-

bientales, hereditarios y procesos de autoinmunidad (cuando el sistema inmunológico se confunde y ataca por error a las células y tejidos propios en lugar de tolerarlos) [1].

Entre los factores genéticos, se ha descrito la posible relación entre el V-NS y el gen *HLA-G*, que tiene amplia relevancia inmunológica y está asociado a un amplio espectro de enfermedades autoinmunes y distintos tipos de cáncer. En este artículo se describen las características del gen *HLA-G*, así como los hallazgos de un estudio reciente en población mexicana donde se analizó una sección del gen para determinar si está asociado a la aparición o al curso del V-NS.

## Antígeno leucocitario humano G (*HLA-G*)

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) es una familia de genes llamados *HLA* (por las siglas en inglés de antígenos leucocitarios humanos), que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6 (figura 2) y sirven como moldes para crear ARN mensajeros (ARNm), y que a su vez proveen las instrucciones para codificar proteínas que ayudan al sistema inmunológico a diferenciar entre lo propio y lo extraño. Dentro de estos genes se encuentra *HLA-G* (figura 2), que se clasifica como una molécula no clásica porque anula la respuesta inmunológica al unirse a receptores que inhiben la respuesta de un tipo de células llamadas “asesinas naturales”. *HLA-G* es de suma importancia porque posee propiedades que son primordiales en la tolerancia inmunológica. Su expresión y funcionalidad es determinada por factores genéticos, como es el caso de los cambios en el ADN donde está implicada solamente una unidad de la molécula (nucleótido); estas modificaciones son mejor conocidas como variantes de nucleótido único (SNVs, por *single nucleotide variants*) y están presentes en al menos el 1% de la población. Las SNVs pueden existir en regiones específicas dentro del gen que codifica para esta molécula e influyen en los posibles efectos perjudiciales en el organismo, si falla este punto de control de tolerancia y reconocimiento de lo propio y extraño [2].

La cantidad expresada del gen *HLA-G* es influenciada por SNVs en regiones reguladoras que no se traducen en proteínas y que se encuentran adyacentes a la región codificante del gen, como por ejemplo en la región reguladora (5'URR, a la izquierda del gen) o en la región no traducida (3'UTR, a la derecha del segmento codificante del gen) (figura 2). Estas regiones reguladoras son altamente variables, ya que presentan mayor número de SNVs que la región codificante [3].

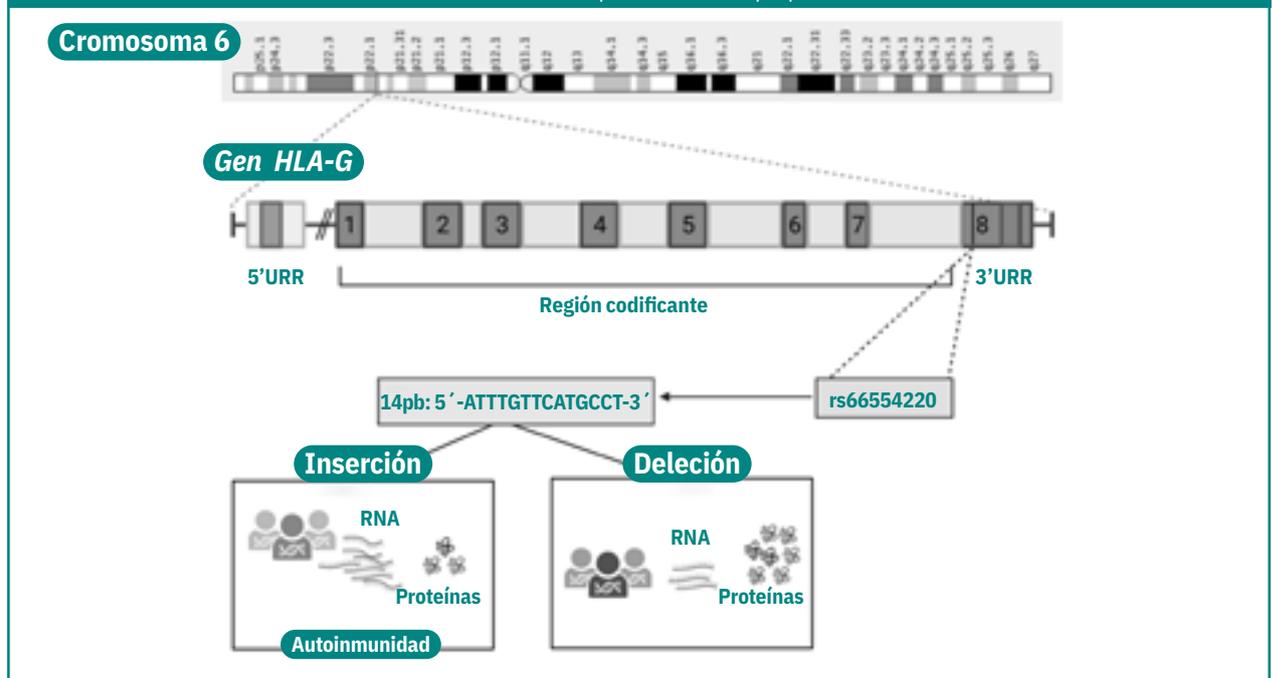
Particularmente, en la región no traducida 3'UTR se encuentra una SNV que consiste en la inserción (variante +) o deleción (variante -) de 14 pares de bases (5'-ATTTGTTTCATGCCT-3') en la porción terminal del gen en el exón 8 (octavo segmento codificante dentro del gen) (figura 2). A esta variante se le denomina rs66554220 y afecta la estabilidad del ARN mensajero, lo que provoca una disminución o aumento de la producción de las diferentes formas de la proteína. Se ha reportado que la variante rs66554220 está asociada a distintos tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes. La región del gen *HLA-G* donde se ubica rs66554220 es crucial, dado que puede encontrarse en combinación con otras SNVs importantes para que factores modificadores, como el estrés, ayuno, hipoxia,

hormonas o moléculas, que movilizan al ejército del sistema inmunológico (citocinas) ejerzan su efecto y así puedan regular la expresión del gen y los niveles de la proteína [3, 4]. En la literatura científica se ha reportado que los individuos que portan en su material genético la inserción (+14 pb) en doble dosis (que manifiestan la inserción en ambos cromosomas, uno heredado de cada progenitor), presentan ARN mensajeros más estables, pero al mismo tiempo expresan menos cantidades de la proteína *HLA-G*, lo cual se ha asociado con otras enfermedades autoinmunes. Contrariamente, la deleción (-14 pb) resulta en mayores niveles de expresión de esta molécula en los individuos portadores (figura 2) [4].

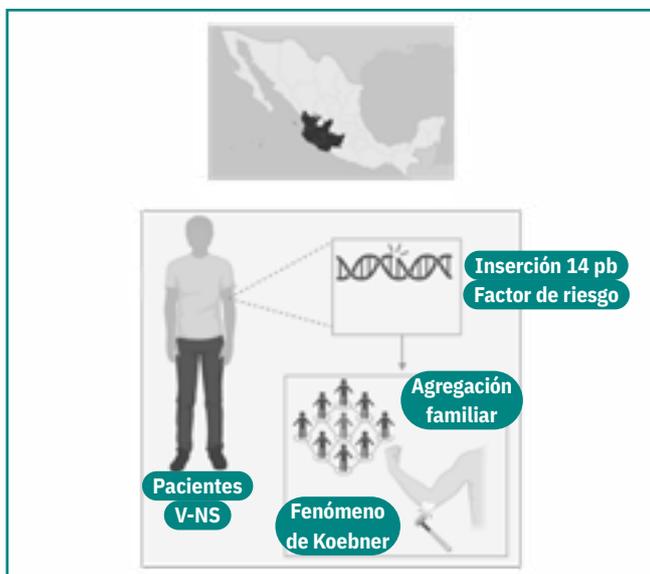
### Asociación de la variante rs66554220 del gen *HLA-G* en personas con V-NS

De manera reciente, se estudió por primera vez en población mexicana la asociación de la SNV rs66554220 en pacientes con V-NS [5], resaltando que en la población del occidente de México esta variante no es un factor de riesgo para V-NS, aunque podría estar relacionada con el curso clínico de la enfermedad. En ese sentido, se propuso a la variante de "inserción" (+14

**Figura 2.** Características del gen *HLA-G*, como son a) su ubicación dentro del cromosoma 6, b) estructura del gen, c) secuencia de la inserción/deleción producida por la SNV rs66554220 y d) las consecuencias producidas por la inserción o deleción de la secuencia de 14 pb. Elaboración propia con *Biorender.com*



pb) como un factor genético de riesgo en aquellos pacientes que tienen familiares con V-NS (agregación familiar), y presencia del fenómeno de Koebner (aparición de las manchas blancas después de herirse o golpearse) (figura 3). Además, esta SNV puede ser un factor modificador de otras características clínicas, como son el inicio de la enfermedad y su evolución. Por tanto, el gen *HLA-G* puede ayudar a definir estrategias novedosas para conocer el curso o la evolución clínica de los pacientes con vitiligo no segmental [5].



**Figura 3.** Representación de los resultados de Becerra-Loaiza y colaboradores. 2023. Se observa que en el occidente de México la inserción de 14 pb es un factor genético de riesgo en los pacientes con otros familiares con la enfermedad y en presencia del fenómeno de Koebner. Elaboración propia con *Biorender.com*

## Conclusiones

Aunque los resultados reportados por Becerra-Loaiza y colaboradores [5] indican que no hay asociación de la SNV rs66554220 del gen *HLA-G* con el riesgo de V-NS, se observó que rs66554220 está asociada con el pronóstico (evolución) de la enfermedad y sus variantes clínicas. Por lo tanto, las diferentes combinaciones de variantes en el gen *HLA-G* podrían estar asociadas con diferentes expresiones clínicas de la enfermedad, pero también las diferencias genéticas entre grupos étnicos (europeos, asiáticos, africanos, nativos americanos, etc.) y enfermedades subyacentes pueden ser beneficiosas o perjudiciales. Finalmente, las diferentes SNVs en *HLA-G* podrían ayudar a definir nuevas estrategias para controlar la respuesta inmune en pacientes con enfermedades autoinmunes, como V-NS.

## Referencias

1. Jan NA, Masood S. Vitiligo. *StatPearls Publishing*; 2023.
2. Martín-Villa JM, Vaquero-Yuste C, Molina-Alejandro M, Juárez I, Suárez-Trujillo F, López-Nares A, *et al.* HLA-G: Too much or too little? Role in cancer and autoimmune disease. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.796054>
3. Amodio G, Gregori S. HLA-G genotype/expression/disease association studies: Success, hurdles, and perspectives. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01178>
4. Zaborek-Lyczba M, Lyczba J, Mertowska P, Mertowski S, Hymos A, Podgajna M, *et al.* The HLA-G immune checkpoint plays a pivotal role in the regulation of immune response in autoimmune diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(24):13348. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222413348>
5. Becerra-Loaiza DS, Ochoa-Ramírez LA, Velarde-Félix JS, Sánchez-Zazueta JG, Quintero-Ramos A. Association of the HLA-G rs66554220 variant with non-segmental vitiligo and its clinical features in Northwestern Mexico population. *Postepy Dermatol Alergol* [Internet]. 2023;40(2):246-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5114/ada.2023.127642>

**Denisse Stephanía Becerra-Loaiza** Laboratorio de Inmunología, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Doctorado en Genética Humana, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Departamento de Aparatos y Sistemas II, Universidad Autónoma de Guadalajara.

**Antonio Quintero-Ramos** Laboratorio de Inmunología, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Unidad de Investigación Biomédica 02, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara.

**José Alonso Aguilar-Velázquez** Laboratorio de Investigación en Ciencias Morfológico-Forenses y Medicina Molecular, Departamento de Morfología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Contacto: [josealonso.aguilarvelazquez@academicos.udg.mx](mailto:josealonso.aguilarvelazquez@academicos.udg.mx)