

# Relación del polimorfismo *TaqI* del gen del receptor de la vitamina D con la lepra lepromatosa en población mexicana

Jesús Salvador Velarde Félix, Biol, D en C Gen Hum,<sup>(1,3)</sup> Silvestre Guadalupe Cázarez Salazar, QFB,<sup>(1)</sup>  
Rafael Castro Velázquez, Dermatol,<sup>(2,3)</sup> José Guadalupe Rendón Maldonado, QFB, D Patol Exper,<sup>(4)</sup>  
Héctor Rangel Villalobos, Biol, D en C Gen Hum.<sup>(5)</sup>

Velarde-Félix JS, Cázarez-Salazar SG, Castro-Velázquez R, Rendón-Maldonado JG, Rangel-Villalobos H.  
Relación del polimorfismo *TaqI* del gen del receptor de la vitamina D con la lepra lepromatosa en población mexicana.  
Salud Publica Mex 2009;51:59-61.

Velarde-Félix JS, Cázarez-Salazar SG, Castro-Velázquez R, Rendón-Maldonado JG, Rangel-Villalobos H.  
Association between the *TaqI* polymorphism of Vitamin D Receptor gene and lepromatous leprosy in a Mexican population sample.  
Salud Publica Mex 2009;51:59-61.

## Resumen

**Objetivo.** Determinar la relación del polimorfismo *TaqI* del gen del receptor de la vitamina D (RVD) con la lepra lepromatosa (LL) en individuos originarios de Sinaloa, México. **Material y métodos.** Se amplificó un fragmento de 740 pb del gen RVD en muestras de ADN de 71 pacientes con LL y 144 controles en el Hospital General de Culiacán durante el periodo 2004-2007. El polimorfismo se identificó mediante la endonucleasa *TaqI*. **Resultados.** Se observó un aumento de relevancia estadística del genotipo TT en pacientes con LL en comparación con los controles ( $p=0.040$ ;  $RM=1.82$ ). **Conclusión.** Se demuestra un nexo entre el genotipo TT y la susceptibilidad a la LL.

Palabras clave: polimorfismo; lepra lepromatosa; población mexicana; México

## Abstract

**Objective.** To establish the association of the vitamin D receptor gene *TaqI* polymorphism with lepromatous leprosy (LL) in individuals from Sinaloa, Mexico. **Material and Methods.** A 740 bp fragment was amplified from the VDR gene in DNA samples of 71 patients with LL and 144 controls in the Hospital General de Culiacán during 2004-2007. Polymorphism was identified through *TaqI* endonuclease. **Results.** A significant increase in the genotype TT of the VDR gene was observed in patients when compared to controls ( $p=0.040$ ;  $OR=1.82$ ). **Conclusions.** Our data support the association between the TT genotype and susceptibility to LL in this Mexican population.

Key words: polymorphism; lepromatous leprosy; mexican population; Mexico

- (1) Centro de Medicina Genómica del Hospital General de Culiacán Dr. Bernardo J. Gastélum, Servicios de Salud de Sinaloa. Culiacán, Sinaloa, México.
- (2) Centro Dermatológico de Sinaloa Dr. Jesús Rodolfo Acedo Cárdenas, Servicios de Salud de Sinaloa. Culiacán, Sinaloa, México.
- (3) Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa. Culiacán, Sinaloa, México.
- (4) Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa. Culiacán, Sinaloa, México.
- (5) Centro de Investigación en Genética Molecular, Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara (CUCiénega-UdeG). Guadalajara, México.

**Fecha de recibido:** 25 de abril de 2008 • **Fecha de aceptado:** 25 de agosto de 2008  
Solicitud de sobretiros: Dr. Jesús Salvador Velarde Félix. Centro de Medicina Genómica del Hospital General de Culiacán Bernardo J. Gastélum. Juan Aldama y Nayarit s/n. col. Rosales. 80230 Culiacán, Sinaloa, México.  
Correo electrónico: jsvelfe@hotmail.com

La lepra es una enfermedad granulomatosa crónica secundaria a *Mycobacterium leprae*, que infecta sobre todo a macrófagos tisulares y células de Schwann.<sup>1</sup> Clínicamente se presenta en la forma de lepra tuberculoide (LT), caracterizada por inmunidad celular, citocinas tipo Th1, carga bacilar reducida y lesiones localizadas, o bien como lepra lepromatosa (LL), reconocible por tener una respuesta humoral y un perfil de citocinas Th2, ser progresiva y mostrar un número elevado de bacterias en la lesión.<sup>2</sup> Los sitios más afectados son la piel, nervios periféricos, mucosas, ojos, testículos, vías respiratorias superiores, músculos y huesos.<sup>1</sup>

En México, durante el periodo de 2002 a 2006, se notificaron 1 340 nuevos pacientes con lepra, de los cuales 19.6% se registró en Sinaloa, entidad que representó el primer lugar nacional.<sup>3</sup> La gran prevalencia de la enfermedad puede deberse a diversos factores, como los genéticos o los socioeconómicos, entre otros más.

De la predisposición genética o la resistencia a la lepra se han publicado diversos estudios en diferentes poblaciones. En México, Gorodezky y colaboradores encontraron un nexo entre el alelo HLA-DR3 y la LT;<sup>4</sup> empero, hasta la fecha no se ha investigado la relación del gen RVD con la lepra.

El gen RVD se localiza en el cromosoma 12q12-14; el codón 352 del exón 9 es polimórfico y puede existir como ATC o ATT. Con la sustitución de C por T se pierde un sitio de restricción a *TaqI* y los alelos resultantes se designan como "T" para el alelo silvestre y corresponden a la ausencia del sitio de corte, mientras que "t" es el alelo que confiere el sitio de corte. Los tres genotipos posibles son: TT, Tt y tt y se vinculan con la resistencia del cáncer de próstata,<sup>5</sup> urolitiasis grave,<sup>6</sup> susceptibilidad a varias enfermedades infecciosas,<sup>7</sup> y otras afecciones.

En el caso de la lepra, el genotipo tt se ha relacionado con LT (frecuencia de 21.5% en individuos de la India), en tanto que el TT se ha vinculado con LL (frecuencia de 52.4%);<sup>8</sup> estos datos difieren de los publicados para Malawi, donde el genotipo tt que se vincula con la susceptibilidad a la lepra muestra una frecuencia de 6%.<sup>9</sup>

En Sinaloa se desconocen la prevalencia y el posible nexo del polimorfismo en pacientes con LL. Éste podría ser el punto de partida para contribuir a dilucidar las bases genéticas y los factores de riesgo de esta enfermedad.

## Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles no pareados en el Hospital General de Culiacán Dr. Bernardo J. Gastélum entre los años 2004 y 2007 en el que se incluyó a un grupo de 71 pacientes (47 varones y 24 mujeres, con límites de edad de 24 a 88 y media de 55.76 años)

con LL, según la clasificación de Ridley-Jopling,<sup>10</sup> así como a un grupo de 144 controles (68 varones y 76 mujeres, con límites de edad de 18 a 62 y una media de 29.17 años) donadores del banco de sangre del Hospital General de Culiacán. Todos los participantes eran sinaloenses y firmaron una carta de consentimiento informado. El comité de ética de dicho hospital aprobó el protocolo. El ADN genómico se obtuvo de sangre periférica a partir del método CTAB-DTAB.<sup>11</sup>

Los genotipos se identificaron mediante la actividad de la endonucleasa de restricción *TaqI*, previa amplificación por PCR de un fragmento de 740 pb<sup>5</sup> y se establecieron mediante el método de conteo las frecuencias alélicas y genotípicas. A partir de pruebas exactas se determinó si la distribución de genotipos se hallaba en equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) en ambos grupos de estudio. Para vincular los genotipos con la enfermedad se utilizó el estadístico de Pearson (ji cuadrada) y se calculó la razón de momios (RM) con intervalos de confianza del 95%. Las diferencias significativas se determinaron con valores de  $p \leq 0.05$ . Se empleó el programa DeFinetti (<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

## Resultados

Se establecieron las frecuencias alélicas y genotípicas en pacientes y controles (cuadro I). La distribución de genotipos en los controles estuvo en EHW, si bien en los pacientes se evidenció un ligero desequilibrio ( $p = 0.0236$ ) ya que se observó una menor frecuencia del genotipo Tt (19%) respecto del valor esperado por el modelo de

**Cuadro I**  
**DISTRIBUCIÓN DEL POLIMORFISMO *TaqI* DEL GEN DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D EN PACIENTES CON LEPRA LEPROMATOSA Y CONTROLES. ESTUDIO REALIZADO EN EL HOSPITAL GENERAL DE CULIACÁN DURANTE EL PERIODO 2004-2007**

	Pacientes n=71 (%)	Controles n=144 (%)	Valor p
<b>Genotipos</b>			
TT	44 (61.97%)	68 (47.22%)	
Tt	19 (26.77%)	61 (42.36%)	0.56113
tt	8 (11.26%)	15 (10.42%)	
<b>Alelos</b>			
T	107 (75.35%)	197 (68.40%)	0.14
t	35 (24.64%)	91 (31.59%)	

Hardy-Weinberg (26.37%), en contraste con una frecuencia mayor del genotipo tt (8 contra 4.31%). Aunque las comparaciones no mostraron diferencias significativas para la frecuencia alélica ( $p=0.136$ ) ni genotípica global ( $p=0.561$ ), se observó una mayor prevalencia del alelo T en quienes padecen la enfermedad (41%) en comparación con quienes no la sufren ( $RM=1.412$ ;  $IC95\%=0.896-2.227$ ). De manera similar, se demostró una mayor prevalencia del genotipo TT en los pacientes ( $p=0.0417$ ;  $RM=0.549$ ;  $IC95\%=0.307-0.981$ ), a diferencia del genotipo Tt cuya frecuencia es mayor en los controles ( $p=0.0238$ ;  $RM=0.481$ ;  $IC95\%=0.254-0.912$ ).

## Discusión

En este estudio se investigó la distribución del polimorfismo *TaqI* del gen RVD y su relación con LL en pacientes originarios del estado de Sinaloa; se encontró evidencia de un nexo tanto del alelo T como del genotipo TT con la LL, debido al aumento del alelo T de 41% y del genotipo TT, que fue más frecuente en grado notable en los pacientes. El caso contrario fue el del genotipo Tt, cuya frecuencia significativamente elevada en controles sugiere que podría jugar un papel de genotipo protector, afirmación que se apoya en un ligero desequilibrio de HW (19 contra 26.37%).

El polimorfismo *TaqI* se encuentra en notable desequilibrio de ligamiento con los polimorfismos *BsmI* y *ApaI* del intrón 8 del gen RVD,<sup>5,12</sup> de tal manera que los individuos con el haplotipo BA<sub>t</sub> tienen mayores niveles de Vitamina D (VD).<sup>5</sup>

La VD posee una amplia gama de funciones inmunológicas<sup>13</sup> y diversos estudios han demostrado que este polimorfismo se vincula con diferentes enfermedades micobacterianas,<sup>8,14,15</sup> además de que altera el crecimiento de *M. tuberculosis* en células humanas *in vitro*.<sup>16</sup>

La relación entre los genotipos TT y Tt del gen RVD en el desarrollo y la protección, respectivamente, evidencia la posible participación de la VD en la respuesta inmunitaria al *Mycobacterium leprae*, aunque sería interesante realizar estudios de los haplotipos formados por los polimorfismos *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* y su correlación con los niveles de VD en sujetos con LL y LT con objeto de explicar la respuesta clínica. Sin embargo, no se descarta un desequilibrio de ligamiento con genes contiguos, como el de la colágena y la proteína G, por lo que se requieren más estudios enfocados en identificar sus posibles funciones en la inmunidad contra *M. leprae* ([http://vega.sanger.ac.uk/Homo\\_sapiens/contigview?region=AC121338.6.1.58272](http://vega.sanger.ac.uk/Homo_sapiens/contigview?region=AC121338.6.1.58272)).

## Agradecimientos

Los autores agradecen el financiamiento para el proyecto Sin-2005-CO1-02 suministrado por el CONACYT-FO-MIX, tanto como los comentarios al manuscrito de Luis E. Figuera y Luis A. Ochoa.

## Referencias

- López-Antuñano F. Diagnóstico y tratamiento de la lepra. *Salud Publica Mex* 1998;40:1-10.
- Eden W, Gonzalez NM, de Vries RR, Convit J, van Rood JJ. HLA-linked control of predisposition to lepromatous leprosy. *J Infect Dis* 1985; 151:9-14.
- Anuario de Morbilidad 2007. Sistema Único de Información Epidemiológica. México: Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, 2007.
- Gorodezky C, Flores J, Arevalo N, Castro LE, Silva A, Rodriguez O. Tuberculoid leprosy in Mexicans is associated with HLA-DR3. *Lepr Rev* 1987; 58: 401-406.
- Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996;56:4108-4110.
- Seyhan S, Javascaoglu I, Kilickrslan H, Dogan HS, Kordan Y. Association of vitamin D receptor gene *TaqI* polymorphism with recurrent urolithiasis in children. *Int J Urol* 2007; 14: 1060-1062.
- Hill AV. Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases. *Annu Rev Genet* 2006;40:469-486.
- Roy S, Frodsham A, Saha B, Hazra SK, Mascie-Taylor CG, Hill AV. Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type. *J Infect Dis* 1999;179:187-191.
- Fitness J, Floyd S, Warndorff DK, Sichali L, Mwaungulu L, Crampin AC, et al. Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:330-340.
- Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1966;34:255-273.
- Gustincich S, Manfioletti G, Del Sal G, Schneider C, Carninci P. A fast method for high-quality genomic DNA extraction from whole human blood. *Biotechniques* 1991; 11:298-302.
- Bornman L, Campbell SJ, Fielding K, Bah B, Sillah J, Gustafson P, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa: a case-control and family study. *J Infect Dis* 2004; 190: 1631-1641.
- Rigby WF. The immunobiology of vitamin D. *Immunol Today* 1988;9:54-58.
- Gelder CM, Hart KW, Williams OM, Lyons E, Welsh KI, Campbell IA, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to *Mycobacterium malmoense* pulmonary disease. *J Infect Dis* 2000; 181:2099-2102.
- Selvaraj P, Chandra G, Jawahar MS, Rani MV, Rajeshwari DN, Narayanan PR. Regulatory role of vitamin D receptor gene variants of *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*, and *Fok I* polymorphisms on macrophage phagocytosis and lymphoproliferative response to *Mycobacterium tuberculosis* antigen in pulmonary tuberculosis. *J Clin Immunol* 2004;24:523-532.
- Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'Riordan J, et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 1986;57:159-163.