



ARTIGO ORIGINAL

Associação entre as variantes do gene *CTLA4* +49A/G (rs231775) e CT60 (rs3087243) com vitiligo: estudo em população mexicana^{☆,☆☆}



Mauricio Andrés Salinas-Santander ^{id a,*}, Víctor de Jesús Suárez-Valencia ^{id a}, Mayela del Ángel-Martínez ^{id a}, David Emmanuel Kubelis-Lopez ^{id b}, Natalia Aranza Zapata-Salazar ^{id b}, Jorge Alejandro Ocampo-Garza ^{id b} e Jorge Ocampo-Candiani ^{id b}

^a Departamento de Pesquisa, Faculdade de Medicina Unidad Saltillo, Universidad Autónoma de Coahuila, Saltillo, México

^b Serviço de Dermatologia, Hospital Universitario Dr José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México

Recebido em 5 de julho de 2021; aceito em 20 de outubro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

CTLA4, variantes gênicas;
População mexicana;
Vitiligo

Resumo

Fundamentos: O vitiligo é caracterizado por resposta autoimune direcionada aos melanócitos, resultando na despigmentação da pele. Existem vários componentes genéticos envolvidos no desenvolvimento do vitiligo, dos quais vários polimorfismos genéticos são atualmente considerados fatores de risco. Por exemplo, as variantes do gene do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (*CTLA4*) +49A/G (rs231775) e CT60 (rs3087243) foram associadas à predisposição para doenças autoimunes em diferentes populações; entretanto, seu envolvimento no desenvolvimento do vitiligo permanece controverso.

Objetivo: Avaliar a associação entre vitiligo e as variantes do gene *CTLA4*+49A/G (rs231775) e CT60 (rs3087243) em população mexicana.

Métodos: 116 pacientes com vitiligo e 117 indivíduos controles do nordeste do México foram incluídos no estudo, com análise por PCR-RFLP para determinar as variantes do gene *CTLA4*+49A/G (rs231775) e CT60 (rs3087243).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.10.012>

[☆] Como citar este artigo: Salinas-Santander MA, Suárez-Valencia VJ, del Ángel-Martínez M, Kubelis-Lopez DE, Zapata-Salazar NA, Ocampo-Garza JA, et al. Association between the *CTLA4*+49A/G (rs231775) and CT60 (rs3087243) gene variants with vitiligo: Study on a Mexican population. An Bras Dermatol. 2022;97:710-5.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Dr. José E. González University Hospital, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

* Autor para correspondência.

E-mail: msalinsa@yahoo.com (M.A. Salinas-Santander).

Resultados: Não foi observada diferença estatística para ambos os polimorfismos gênicos entre pacientes com vitiligo e controles ($p > 0,05$). Além disso, quando os parâmetros de atividade e história familiar de vitiligo, história pessoal de doenças autoimunes ou sexo foram analisados, não foram observadas diferenças ($p > 0,05$).

Conclusão: Como sugerido pela análise de uma população do nordeste mexicano, as variantes do gene *CTLA4*+49A/G (rs231775) e CT60 (rs3087243) não constituem fator de risco no desenvolvimento do vitiligo.

© 2022 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O vitiligo é um distúrbio autoimune caracterizado pela perda seletiva de melanócitos, que resulta na despigmentação da pele, e afeta cerca de 0,5% a 2% da população mundial, com prevalência global de aproximadamente 0,06% a 8,8%.^{1,2} O desenvolvimento do vitiligo tem forte componente genético, e vários polimorfismos genéticos têm sido associados à resposta autoimune e melanogênese tipicamente observadas nessa doença.² Durante esse processo, os melanócitos são destruídos pelas células T, que constituem um dos principais mediadores da resposta autoimune, criando áreas de despigmentação.³ Um membro da superfamília de imunoglobulinas, o gene do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (*CTLA4*), encontrado no *locus* 2q33,⁴ codifica um receptor-chave inibitório cuja função é a de um potente regulador negativo da resposta das células T durante a fase de *priming* da resposta imune.⁵ Portanto, o *CTLA4* tem sido associado a várias doenças autoimunes, como doença autoimune da tireoide, doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, diabetes tipo 1,⁶ psoríase,⁷ doença de Behçet⁸ e alopecia areata, embora a associação com esta última permaneça controversa.⁹

Dois variantes genéticas do *CTLA4* foram associadas ao desenvolvimento do vitiligo: +49A/G (rs231775), uma variação *missense* do éxon 1 que leva à substituição de treonina por alanina no códon 17 (T17A); e CT60 A/G (rs3087243), localizado a 236 pb *downstream* de *CTLA4* 3'-UTR.¹⁰ Entretanto, essas variantes e sua associação com o vitiligo variam amplamente e parecem ser fortemente dependentes da população analisada.¹⁰⁻¹²

Assim, o presente estudo avaliou se as variantes do gene *CTLA4*+49 A/G e CT60 A/G estão associadas ao vitiligo em uma população mexicana.

Material e métodos

Amostra

Pacientes com vitiligo e controles saudáveis foram recrutados do Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário Dr. José Eleuterio Gonzalez, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL; Monterrey, México). Os indivíduos eram originários da região nordeste do México, incluindo os estados de Coahuila, Nuevo León, San Luis Potosí, Tamaulipas e Zacatecas. Um total de 116 pacientes com vitiligo (62 mulheres e 54 homens; média de idade de $43,06 \pm 16,34$ anos) e 117 controles saudáveis (75 mulheres e 42 homens; média de idade de $29,01 \pm 12,67$ anos) foram incluídos neste estudo. Todos os pacientes foram avaliados por um dermatologista. A atividade do vitiligo foi determinada pelo intervalo de tempo entre a manifestação de novas áreas despigmentadas (vitiligo com estabilidade da lesão >1 ano) ou aumento das já existentes. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário

Dr. José Eleuterio Gonzalez – UANL (código DE08-008). Todos os participantes forneceram seu consentimento informado.

Isolamento de DNA

O DNA genômico foi isolado do sangue venoso periférico dos pacientes com vitiligo e controles. As amostras foram centrifugadas e a camada leucoplacquetária foi processada para isolamento do DNA seguindo o método de *salting-out* – com o *pellet* de DNA ressuspenso em Tris-EDTA (Ph 7,8) à concentração final de 0,1-1,0 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$.

Genotipagem das variantes de *CTLA4* +49A/G (rs231775) e CT60 (rs3087243)

A frequência alélica das variantes do gene *CTLA4* rs231775 e rs3087243 foi caracterizada por PCR-RFLP em termociclador MJ Mini PTC1148 (Bio-Rad, Hercules; CA, EUA). Os *primers* de oligonucleotídeos para *CTLA4* rs231775 (5'-CCA CGG CTT CCT TTC TCG TA-3' e 5'-AGT CTC ACT CAC CTT TGC AG-3') e *CTLA4* rs3087243 (5'-ATG AGT CAG CTT TGC ACC AGC CAT TAC-3' e 5'-GAG GTG AAG AAC CTG TGT TAA ACA GCA TG-3') foram obtidos com IDT (IA; EUA).

De acordo com um protocolo publicado anteriormente, as enzimas *BbvI* e *NlaIII* (New England Biolabs, MA; EUA) foram usadas na análise de restrição.¹³ Os fragmentos do *amplicon* foram resolvidos por eletroforese em gel de agarose a 2,5%, corados com brometo de etídio e observados em um transiluminador UVP modelo 2UV High Performance (Upland, CA, EUA).

Análise estatística

O tamanho da amostra foi definido com base na incidência relatada de vitiligo no México (4%).² Considerando um poder estatístico de 99,0% ($Z = 2,33$), um mínimo de 84 indivíduos é suficiente para análise genética precisa. O *software* SPSS v21.0 para Windows (IBM, IL; EUA) e o programa estatístico Epi-INFO™ 7 (CDC, EUA) foram utilizados na análise estatística. O teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg foi obtido para os alelos usando teste de ajuste, enquanto a dependência genotípica entre pacientes e controles foi determinada com teste de χ^2 . O OR foi calculado a partir de tabelas de contingência 2×2 . Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo para todos os testes.

Resultados

Parâmetros clínicos

Os 116 pacientes com vitiligo incluídos neste estudo foram classificados em quatro categorias de acordo com a apresentação clínica da doença: 101 (87,07%) vitiligo vulgar (VV), 12 (10,35%)

Tabela 1 Parâmetros clínicos dos pacientes com vitiligo

Tipo de vitiligo	Sexo, n (%)		Atividade do vitiligo, n (%)		Fenômeno de Koëbner, n (%)	Idade de início	
	Feminino	Masculino	Ativo	Estável		Antes dos 30 anos, n (%)	Após os 30 anos, n (%)
Vitiligo vulgar (VV)	56 (48,28%)	45 (38,79%)	45 (38,79%)	56 (48,28%)	32 (27,59%)	61 (52,59%)	40 (34,48%)
Vitiligo universal (VU)	1 (0,86%)	1 (0,86%)	-	2 (1,72%)	-	1 (0,86%)	1 (0,86%)
Vitiligo focal (VF)	4 (3,45%)	8 (6,90%)	3 (2,59%)	9 (7,76%)	2 (1,72%)	6 (5,17%)	6 (5,17%)
Vitiligo segmentar (VS)	1 (0,86%)	-	1 (0,86%)	-	-	1 (0,86%)	-

Tabela 2 Doenças autoimunes associadas ao vitiligo

Tipo de Vitiligo	Doenças autoimunes, n (%)				
	Tireoide	AA	DM2	HTN	Atopia
Vulgar (VV)	19 (16,38)	3 (2,59)	10 (8,62)	18 (15,52)	3 (2,59)
Universal (VU)	-	-	-	-	1 (0,86)
Focal (VF)	2 (1,72)	1 (0,86)	-	1 (0,86)	-
Segmentar (VS)	-	-	-	-	1 (0,86)

AA, alopecia areata; DM2, diabetes mellitus tipo 2; HTN, hipertensão arterial; VV, vitiligo vulgar; VU, vitiligo universal; VF, vitiligo focal; VS, vitiligo segmentar.

vitiligo focal (VF), 2 (1,72%) vitiligo universal (VU) e 1 (0,86%) vitiligo segmentar (VS; [tabela 1](#)). A idade de início, o aparecimento das lesões cutâneas após trauma (fenômeno de Koëbner) e as comorbidades comuns são apresentadas nas tabelas 1 e 2. Aproximadamente 47% dos pacientes tinham pelo menos um familiar com vitiligo; a idade de início antecedeu os 30 anos para 58,48% dos pacientes.

Dos pacientes com vitiligo, 21 (18,1%) tinham história pessoal de alterações tireoidianas ([tabela 2](#)); hipotireoidismo foi a mais prevalente (8,6%). Entretanto, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2, 8,62%) e hipertensão arterial (HTN, 16,38%) foram as comorbidades mais encontradas nesses pacientes.

Correlação entre variantes do gene *CTLA4* e vitiligo

O estudo investigou se as variantes do gene *CTLA4*+49A/G (rs231775) e CT60 (rs3087243) estavam associadas ao vitiligo em amostra de pacientes e controles saudáveis mexicanos. Nenhum desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg foi detectado para qualquer um dos polimorfismos de *CTLA4* avaliados ([rs231775: pacientes com vitiligo Pearson 0,889, razão de verossimilhança 0,889 e teste exato de Fisher 1; controles Pearson 0,885, razão de verossimilhança 0,885 e teste exato de Fisher 1], [rs3087243: pacientes com vitiligo Pearson 0,837, razão de verossimilhança 0,837 e teste exato de Fisher 1; controles Pearson 0,721, razão de verossimilhança 0,721 e teste exato de Fisher 0,85]).

A comparação dos genótipos e/ou frequências alélicas de *CTLA4*+49A/G (rs231775) e CT60 (rs3087243) entre a coorte de casos e controles revelou que o genótipo AG heterozigoto (rs231775 e rs3087243) teve maior frequência em toda a coorte; entretanto, não foi observada correlação estatística entre os polimorfismos avaliados e o risco de desenvolver vitiligo ($p > 0,05$; [tabela 3](#)). Além disso, não foi encontrada nenhuma associação entre genótipos e atividade do vitiligo, história familiar, história pessoal de doenças autoimunes ou sexo nos pacientes analisados ($p > 0,05$; [tabela 4](#)).

Discussão

O vitiligo é uma doença complexa, na qual os melanócitos são destruídos progressiva e seletivamente.¹⁴ Múltiplos fatores internos e externos têm sido associados ao desenvolvimento do vitiligo, incluindo alterações autoimunes, fatores genéticos, trauma epidérmico, estresse emocional e infecções, entre outros fatores de risco, que podem agir independentemente uns dos outros ou em combinação.^{2,15} Além disso, acredita-se que o vitiligo possa ter padrão de herança não mendeliana, penetrância incompleta, múltiplos *loci* de suscetibilidade e heterogeneidade genética.¹⁶

O vitiligo tem sido associado a múltiplas variantes genéticas, muitas das quais estão envolvidas nas vias da resposta imune, principalmente em relação às regiões gênicas de classe I e classe II do antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês *human leukocyte antigen*) do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês *major histocompatibility complex*) e genes candidatos não MHC.¹⁷ Em relação a esses últimos, o gene *CTLA4* codifica um correceptor de células T expresso por células T CD4+ e CD8+, que está envolvido na ativação de células T; além disso, esse correceptor é um regulador negativo crítico da resposta das células T, desempenhando assim papel de proteção essencial contra a autoimunidade.¹⁸ A resposta autoimune mediada pelas células T CD8+ é fundamental durante o processo de despigmentação do vitiligo, pois essas células são diretamente responsáveis pela destruição dos melanócitos, criando as áreas de despigmentação da pele típicas da doença.³

A associação entre as variantes do gene *CTLA4*+49G/A e CT60 e o desenvolvimento de diferentes doenças autoimunes foi sugerida anteriormente.^{19,20} Entretanto, os resultados foram inconsistentes em doenças dermatológicas; por exemplo, em casos de psoríase, sua participação ou falta de influência foi relatada.²¹ Uma condição semelhante foi observada durante o desenvolvimento da alopecia areata (AA), na qual um estudo de associação anterior propôs o envolvimento de polimorfismos do

Tabela 3 Frequências alélicas e genotípicas das variantes do gene *CTLA4* +49A/G (rs231775) e CT60 (rs3087243) em pacientes com vitiligo e controles saudáveis

Genótipo	Vitiligo, n (%)	Controle, n (%)	χ^2	OR	IC95%	p-valor
Todos os tipos de vitiligo	rs231775					
AA	42 (36,2)	33 (28,2)	2,034			0,362
AG	55 (47,4)	59 (50,4)				
GG	19 (16,4)	25 (21,4)				
AG + GG	55 (47,4) + 19 (16,4)	59 (50,4) + 25 (21,4)	1,709	1,445	0,831-2,511	0,191
Alelos						
A	139 (59,9)	125 (53,4)	2,001	1,303	0,902-1,881	0,157
G	93 (40,1)	109 (46,6)	2,001	0,767	0,531-1,108	0,157
Vitiligo ativo						
AA	20 (40,8)	33 (28,2)	3,135			0,209
AG	18 (36,7)	59 (50,4)				
GG	11 (22,5)	25 (21,4)				
AG + GG	18 (36,7) + 11 (22,5)	59 (50,4) + 25 (21,4)	2,527	1,756	0,874-3,527	0,112
Alelos						
A	58 (59,2)	125 (53,4)	0,928	1,264	0,784-2,039	0,335
G	40 (40,8)	109 (46,6)	0,928	0,791	0,491-1,275	0,335
Vitiligo estável						
AA	22 (32,8)	33 (28,2)	2,605			0,272
AG	37 (55,2)	59 (50,4)				
GG	8 (12,0)	25 (21,4)				
AG + GG	37 (55,2) + 8 (12,0)	59 (50,4) + 25 (21,4)	0,436	1,244	0,650-2,382	0,509
Alelos						
A	81 (60,4)	125 (53,4)	1,708	1,333	0,866-2,051	0,191
G	53 (39,6)	109 (46,6)	1,708	0,750	0,488-1,155	0,191
Vitiligo vulgar						
AA	37(36,6)	33 (28,2)	1,947			0,378
AG	47 (46,5)	59 (50,4)				
GG	17 (16,9)	25 (21,4)				
AG + GG	47 (46,5) + 17 (16,9)	59 (50,4) + 25 (21,4)	1,767	1,472	0,831-2,605	0,184
Alelos						
A	121 (59,9)	125 (53,4)	1,853	1,303	0,890-1,907	0,173
G	81 (40,1)	109 (46,6)	1,853	0,768	0,525-1,124	0,173
Todos os tipos de vitiligo	rs3087243					
AA	26 (22,4)	20 (17,1)	1,488			0,475
AG	59 (50,9)	59 (50,4)				
GG	31(26,7)	38 (32,5)				
AG + GG	59 (50,9) + 31 (26,7)	59 (50,4) + 38 (32,5)	1,040	1,401	0,732-2,683	0,308
Alelos						
A	111 (47,8)	99 (42,3)	1,443	1,251	0,868-1,803	0,230
G	121 (52,2)	135 (57,7)	1,443	0,799	0,555-1,152	0,230
Vitiligo ativo						
AA	13 (26,5)	20 (17,1)	1,995			0,369
AG	21 (42,9)	59 (50,4)				
GG	15 (30,6)	38 (32,5)				
AG + GG	21 (42,9) + 15 (30,6)	59 (50,4) + 38 (32,5)	1,931	1,751	0,790-3,883	0,165
Alelos						
A	47 (48,0)	99 (42,3)	0,895	1,257	0,783-2,018	0,344
G	51 (52,0)	135 (57,7)	0,895	0,796	0,496-1,278	0,344
Vitiligo estável						
AA	13 (19,4)	20 (17,1)	1,519			0,469
AG	38 (56,7)	59 (50,4)				
GG	16 (23,9)	38 (32,5)				
AG + GG	38 (56,7) + 16 (23,9)	59 (50,4) + 38 (32,5)	0,154	1,168	0,539-2,531	0,694
Alelos						
A	64 (47,8)	99 (42,3)	1,027	1,247	0,814-1,911	0,311
G	70 (52,2)	135 (57,7)	1,027	0,802	0,523-1,229	0,311

Tabela 3 (Continuação)

Genótipo	Vitiligo, n (%)	Controle, n (%)	χ^2	OR	IC95%	p-valor
Vitiligo vulgar						
AA	21 (20,8)	20 (17,1)	1,039			0,595
AG	53 (52,5)	59 (50,4)				
GG	27 (26,7)	38 (32,5)				
AG + GG	53 (52,5) + 27 (26,7)	59 (50,4) + 38 (32,5)	0,486	1,273	0,645-2,513	0,486
Alelos						
A	95 (47,0)	99 (42,3)	0,979	1,211	0,829-1,769	0,322
G	107 (53,0)	135 (57,7)	0,979	0,826	0,565-1,207	0,322

Tabela 4 Correlação entre os polimorfismos do gene *CTLA4* +49A/G (rs231775) e CT60 (rs3087243) com a atividade de vitiligo, história familiar, história pessoal de doenças autoimunes e sexo

	+49A/G (rs231775)				CT60 (rs3087243)				p-valor
	AA	AG	GG	p-valor	AA	AG	GG	p-valor	
<i>Atividade do vitiligo</i>									0,335
Ativo	20	18	11	0,108	13	21	15		
Estável	22	37	08		13	38	16		
<i>História familiar de vitiligo</i>									0,617
Sim	20	24	11	0,562	12	26	17		
Não	22	31	08		14	33	14		
<i>História pessoal de doenças autoimunes</i>									0,802
Sim	17	19	11	0,202	12	23	12		
Não	25	36	08		14	36	19		
<i>Sexo</i>									0,695
Feminino	20	31	11	0,634	12	33	17		
Masculino	22	24	08		14	26	14		

CTLA4 como fator de risco em seu desenvolvimento em uma população europeia;²² no entanto, outro estudo revelou que esses polimorfismos eram irrelevantes para o desenvolvimento dessa doença em uma população mexicana.⁹

Na América Latina, as variantes genéticas do *CTLA4* só foram correlacionadas com o desenvolvimento de obesidade no nordeste do Brasil,²³ diabetes *mellitus* tipo 1 no Chile,²⁴ desenvolvimento do inibidor do FVIII em pacientes com hemofilia tipo A (HA) na Argentina,²⁵ leishmaniose cutânea difusa na Venezuela²⁶ e vírus da hepatite C²⁷ e artrite reumatoide no México.²⁸

Embora a participação, ou falta de influência, de ambos os polimorfismos genéticos tenha sido relatada para o vitiligo, um estudo de metanálise, incluindo 1.252 casos em quatro populações europeias, três asiáticas e duas turcas revelou que a variante do gene *CTLA4* CT60 A/G confere suscetibilidade ao vitiligo apenas na população europeia.¹⁰

Em estudos anteriores, observamos o papel de variantes genéticas do TNF- α ²⁹ e PTPN22 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059620300921> - bib0195)³⁰ como fatores de risco no desenvolvimento de formas ativas de vitiligo em população mexicana. Ambos os genes estão relacionados com a regulação de mecanismos imunológicos. No entanto, a influência das variantes do gene *CTLA4* no desenvolvimento do vitiligo não foi analisada em pacientes mexicanos. Talvez sem surpresa, este estudo não mostrou diferença significativa na presença dos polimorfismos rs231775 ou rs3087243 na correlação com o desenvolvimento de vitiligo, sugerindo que

essas variantes genéticas não constituem fator de risco para a doença em população do nordeste mexicano.

Conclusão

As variantes do gene *CTLA4* rs231775 e rs3087243 não constituem fator de risco para o desenvolvimento de vitiligo na população do nordeste mexicano. Além disso, essas variantes genéticas não têm correlação com a história pessoal de doenças autoimunes, história familiar de vitiligo ou o sexo dos pacientes.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Mauricio Salinas-Santander: Concepção, desenho e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; revisão crítica da literatura e revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Víctor Suárez-Valencia: Análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; revisão crítica da literatura e revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Mayela del Ángel-Martínez: Interpretação dos dados; redação do manuscrito; revisão crítica da literatura e revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

David Kubelis-Lopez: Interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Natalia Zapata-Salazar: Interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Jorge Ocampo-Garza: Revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Jorge Ocampo-Candiani: Revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Os autores expressam sua gratidão aos participantes deste estudo. Agradecimentos ao Dr. Daniel Díaz por sua gentil assistência na edição e revisão deste manuscrito.

Referências

- Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris JE, Parsad D, et al. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15011.
- Said-Fernandez SL, Sanchez-Dominguez CN, Salinas-Santander MA, Martinez-Rodriguez HG, Kubelis-Lopez DE, Zapata-Salazar NA, et al. Novel immunological and genetic factors associated with vitiligo: A review. *Exp Ther Med*. 2021;21:312.
- Riding RL, Harris JE. The Role of Memory CD8(+) T Cells in Vitiligo. *J Immunol*. 2019;203:11-9.
- Ling V, Wu PW, Finnerty HF, Agostino MJ, Graham JR, Chen S, et al. Assembly and annotation of human chromosome 2q33 sequence containing the CD28 CTLA4, and ICOS gene cluster: analysis by computational, comparative, and microarray approaches. *Genomics*. 2001;78:155-68.
- Buchbinder E, Hodi FS. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade. *J Clin Invest*. 2015;125:3377-83.
- Ihara K, Ahmed S, Nakao F, Kinukawa N, Kuromaru R, Matsuura N, et al. Association studies of CTLA-4 CD28, and ICOS gene polymorphisms with type 1 diabetes in the Japanese population. *Immunogenetics*. 2001;53:447-54.
- Singh TP, Schon MP, Wallbrecht K, Michaelis K, Rinner B, Mayer G, et al. 8-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy acts via inhibition of the IL-23/Th17 axis and induction of Foxp3+ regulatory T cells involving CTLA4 signaling in a psoriasis-like skin disorder. *J Immunol*. 2010;184:7257-67.
- Galil SMA, Hagrass HA. The role of CTLA-4 exon-1 49 A/G polymorphism and soluble CTLA-4 protein level in egyptian patients with Behçet's disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:513915.
- Salinas-Santander MA, Cantu-Salinas CS, Ocampo-Candiani J, Suarez-Valencia VJ, Ramirez-Guerrero JG, Sanchez-Dominguez CN. CTLA4+49AG (rs231775) and CT60 (rs3087243) gene variants are not associated with alopecia areata in a Mexican population from Monterrey Mexico. *An Bras Dermatol*. 2020;95:283-8.
- Song GG, Kim JH, Lee YH. The CTLA-4+49 A/G CT60 A/G and PTPN22 1858 C/T polymorphisms and susceptibility to vitiligo: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013;40:2985-93.
- Gouda NS, Fawzy MS, Toraih EA. Impact of cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 codon 17 variant and expression on vitiligo risk. *J Clin Lab Anal*. 2021;35:e23777.
- Deeba F, Syed R, Quareen J, Waheed MA, Jamil K, Rao H. CTLA-4 A49G gene polymorphism is not associated with vitiligo in South Indian population. *Indian J Dermatol*. 2010;55:29-32.
- Sun L, Meng Y, Xie Y, Zhang H, Zhang Z, Wang X, et al. CTLA4 variants and haplotype contribute genetic susceptibility to myasthenia gravis in northern Chinese population. *PLoS One*. 2014;9:e101986.
- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236:571-92.
- Sandoval-Cruz M, Garcia-Carrasco M, Sanchez-Porras R, Mendoza-Pinto C, Jimenez-Hernandez M, Munguia-Realpozo P, et al. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev*. 2011;10:762-5.
- Al-Shobaili HA. Update on the genetics characterization of vitiligo. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2011;5:167-79.
- Spritz RA, Andersen GH. Genetics of Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35:245-55.
- Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018;131:58-67.
- Wang K, Zhu Q, Lu Y, Lu H, Zhang F, Wang X, et al. CTLA-4+49 G/A Polymorphism Confers Autoimmune Disease Risk: An Updated Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017;21:222-7.
- Ni J, Qiu LJ, Zhang M, Wen PF, Ye XR, Liang Y, et al. CTLA-4 CT60 (rs3087243) polymorphism and autoimmune thyroid diseases susceptibility: a comprehensive meta-analysis. *Endocr Res*. 2014;39:180-8.
- Liang J, Zhang S, Luo Q, Li W, Tian X, Zhang F, et al. Lack of association between cytotoxic T-lymphocyte antigen-4+49A/G polymorphism and psoriasis and vitiligo: A meta-analysis of case-control studies. *Gene*. 2015;568:196-202.
- John KK, Brockschmidt FF, Redler S, Herold C, Hanneken S, Eigelshoven S, et al. Genetic variants in CTLA4 are strongly associated with alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 2011;131:1169-72.
- Santos LOD, Bispo AVS, Barros JV, Laranjeira RSM, Pinto RDN, Silva JA, et al. CTLA-4 gene polymorphisms are associated with obesity in Turner Syndrome. *Genet Mol Biol*. 2018;41:727-34.
- Pizarro AC, Salas PF, Loeff WT, Pérez BF, Vásquez OK. Distribución de polimorfismos del gen del antígeno-4 del linfocito T citotóxico en población chilena con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Chil Endocrinol Diabetes*. 2015;8:5.
- Marchione VD, Radic CP, Abelleiro MM, Primiani L, Neme D, Candela M, et al. El polimorfismo CTLA4 p.Thr17Ala (c.49A>G) se asocia con el desarrollo de inhibidor en pacientes argentinos con hemofilia A severa. *Hematología*. 2016;20:6.
- Fernandez-Mestre M, Sanchez K, Balbas O, Gendzekhzadze K, Ogando V, Cabrera M, et al. Influence of CTLA-4 gene polymorphism in autoimmune and infectious diseases. *Hum Immunol*. 2009;70:532-5.
- Enciso-Vargas M, Ruiz-Madrigal B, Munoz-Valle JF, Morales-Balderas OY, Hernandez-Nazara ZH, Martinez-Lopez E, et al. Association of -319 C/T and +49 A/G polymorphisms of CTLA-4 gene in patients with hepatitis C virus infection. *Med Clin (Barc)*. 2018;150:251-6.
- Munoz-Valle JF, Valle Y, Padilla-Gutierrez JR, Parra-Rojas I, Rangel-Villalobos H, Mercado MV, et al. The +49A>G CTLA-4 polymorphism is associated with rheumatoid arthritis in Mexican population. *Clin Chim Acta*. 2010;411:725-8.
- Salinas-Santander M, Diaz-Garcia D, Rojas-Martinez A, Cantu-Salinas C, Sanchez-Dominguez C, Reyes-Lopez M, et al. Tumor necrosis factor-alpha -308G/A polymorphism is associated with active vitiligo vulgaris in a northeastern Mexican population. *Exp Ther Med*. 2012;3:893-7.
- Garcia-Melendez ME, Salinas-Santander M, Sanchez-Dominguez C, Gonzalez-Cardenas H, Cerda-Flores RM, Ocampo-Candiani J, et al. Protein tyrosine phosphatase PTPN22 +1858C/T polymorphism is associated with active vitiligo. *Exp Ther Med*. 2014;8:1433-7.