



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ORIGINAL

Características fenotípicas e histológicas de los pacientes con melanoma cutáneo en función de los polimorfismos del MC1R

J.A. Avilés^{a,*}, P. Lázaro^a, L.P. Fernández^b, J. Benítez^b, M. Ibarrola-Villava^{b,c}
y G. Ribas^{b,c}

^a Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Grupo de Genética Humana, Programa de Genética del Cáncer Humano, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España

^c Departamento de Hematología y Oncología Médica, Fundación Investigación Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

Recibido el 13 de enero de 2011; aceptado el 27 de abril de 2011

Accesible en línea el 6 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Etiopatogenia;
Predisposición
genética;
Receptor de
melanocortina-1

Resumen

Introducción: El receptor de la melanocortina-1 (MC1R) es un importante determinante del riesgo de melanoma debido a su función en la producción de melanina en respuesta a la exposición solar.

Objetivos: Analizar las características fenotípicas e histológicas de los pacientes con melanoma cutáneo portadores de mutaciones del MC1R asociadas a riesgo de melanoma y la influencia de la exposición solar en la aparición del melanoma.

Material y métodos: Se incluyeron 224 pacientes diagnosticados de melanoma atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (septiembre de 2004 -diciembre de 2009). Se realizó la secuenciación genómica del ADN del MC1R mediante PCR.

Resultados: El 58% presentaba al menos una de las siguientes variantes de MC1R (V60L, V92M, I155T, R160W, D294H, R163Q). Estos pacientes presentaban antecedentes de quemaduras solares ($p=0,018$), melanomas localizados en áreas de exposición solar intermitente ($p=0,019$), con predominio del tipo histológico de extensión superficial. Estas asociaciones fueron especialmente significativas en los portadores de las variantes R160W y D294H. Los portadores de R160W presentaron además melanomas asociados a nevus melanocíticos ($p=0,028$).

Conclusión: Los resultados obtenidos sugieren que puede existir una relación entre la expresión de determinadas variantes de MC1R y los hábitos de exposición solar, antecedentes de quemadura y tipo de piel del paciente, así como una mayor frecuencia de melanomas de extensión superficial y melanomas asociados a nevus en portadores de ciertas mutaciones de MC1R.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaavilesizquierdo@gmail.com (J.A. Avilés).

KEYWORDS

Melanoma;
Etiology;
Genetic
predisposition;
Melanocortin-1
receptor

Phenotypic and Histologic Characteristics of Cutaneous Melanoma in Patients With *Melanocortin-1 Receptor Polymorphisms*

Abstract

Background: The melanocortin-1 receptor (MC1R) is an important risk factor for melanoma due to its role in the production of melanin in response to sun exposure.

Objectives: To analyze the phenotypic and histologic characteristics of cutaneous melanoma in patients carrying mutations in *MC1R* and assess the influence of sun exposure on the occurrence of melanoma.

Material and methods: A total of 224 patients with a diagnosis of melanoma seen in the Department of Dermatology at Hospital General Universitario Gregorio Marañón in Madrid, Spain between September 2004 and December 2009 were included in the study. The genomic sequence of *MC1R* was analyzed by polymerase chain reaction.

Results: At least one of the following *MC1R* variants was present in 58% of the patients: V60L, V92M, I155T, R160W, D294H, and R163Q. Carriers of those variants had a history of sunburn ($P = .018$) and melanomas located on areas with intermittent sun exposure ($P = .019$), and the majority had a diagnosis of superficial spreading melanoma. These associations were especially significant in patients with the R160W and D294H variants. Carriers of R160W also had melanomas associated with melanocytic nevi ($P = .028$).

Conclusions: The results of our study suggest that there may be a relationship between the expression of certain *MC1R* variants and sun exposure, history of sunburn, and skin type. They also indicate a higher frequency of superficial spreading melanomas and melanomas associated with melanocytic nevi in patients carrying certain mutations in *MC1R*.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El melanoma cutáneo es la neoplasia cuya incidencia y tasa de mortalidad han aumentado más rápidamente en los países desarrollados en las últimas décadas¹. En su desarrollo intervienen factores genéticos y ambientales, como la radiación ultravioleta, responsable de al menos el 65% del melanoma cutáneo en población caucásica².

La predisposición a tener un melanoma cutáneo es mayor en sujetos de piel clara y dificultad para broncearse (fototipos I y II de Fitzpatrick). Además, la presencia de varios melanomas en la misma familia (3-15%) sugiere una predisposición hereditaria. Sin embargo, esta predisposición genética es heterogénea^{3,4}. Existen genes de alta penetrancia (CDKN2A, CDK4) cuyas mutaciones se han descrito en el 30-40% de los casos de melanomas intrafamiliares³. Por tanto, deben existir otros factores genéticos responsables de esta predisposición al melanoma, sobre todo dada la complejidad de la pigmentación humana y su consecuente respuesta frente a la exposición solar.

El gen receptor de la melanocortina-1 (MC1R) tiene un papel crucial en la pigmentación humana. Se localiza en el segmento cromosómico MC1R 16q24.3 y codifica una proteína G asociada a receptor con 7 dominios transmembrana. Esta proteína interacciona con la pro-opiomelanocortina y la adrenocorticotropina, estimulando la transducción de la tirosinasa y la síntesis fotoprotectora de eumelanina.

El MC1R se considera un importante determinante del riesgo de melanoma, tanto esporádico como familiar, por su importancia en la producción de melanina en respuesta a la exposición solar. Es un gen muy polimórfico, habiéndose descrito más de 70 variantes en raza caucásica⁵. Varios estudios han demostrado las consecuencias funcionales de algunos de estos cambios respecto a la secuencia

de aminoácidos que constituyen la proteína original (*wild type*)⁶⁻¹⁰. De esta forma, la sustitución de un solo aminoácido (por ejemplo, valina en lugar de leucina en el puesto 60 de la cadena proteica del MC1R, denominada variante V60L) puede determinar que un sujeto sea incapaz de sintetizar eumelanina, por lo que tendrá una mayor predisposición para quemarse al exponerse a la radiación ultravioleta y para desarrollar tumores cutáneos. Algunas variantes del MC1R como R151C, R160W y D294E se han asociado con el fenotipo RHC (*Red Hair Color*), caracterizado por tener piel clara, pelo rojo, múltiples lentigos solares y dificultad para broncearse.

La mayoría de los estudios sobre la asociación entre MC1R y melanoma se han realizado en población caucásica de Europa y Australia¹¹⁻¹⁷. Sin embargo, las características fenotípicas de los pacientes con melanomas de los países mediterráneos son diferentes a las de los pacientes anglosajones. En un estudio de casos y controles previos realizado con pacientes residentes en Madrid, además de describir por primera vez algunas variantes del MC1R, pudimos confirmar la asociación entre ciertas variantes (V60L, V92M, I155T, R160W, D294H, R163Q) y un riesgo estadísticamente significativo para desarrollar un melanoma¹⁸.

Ante los resultados obtenidos nos planteamos estudiar las características de los pacientes con melanoma portadores de mutaciones en MC1R, basándonos en la hipótesis de que la exposición solar intermitente tendría un mayor impacto en la etiopatogénesis de estos melanomas.

El presente trabajo supone una continuación del anterior, cuyos objetivos principales son:

1. Analizar las características fenotípicas de los pacientes con melanoma cutáneo portadores de variantes del MC1R en nuestro medio.

2. Observar la posible relación entre el tipo de exposición solar y el desarrollo de melanoma en portadores de mutaciones de MC1R.
3. Identificar las asociaciones significativas entre determinadas variantes del MC1R y las características epidemiológicas, clínicas e histológicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Material y métodos

Un total de 224 pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo primario, atendidos en la consulta de melanoma del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre el 1 de septiembre de 2004 y el 31 de diciembre de 2009, fueron incluidos en el estudio de forma voluntaria y tras firmar un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Los criterios de inclusión fueron pacientes de raza caucásica, nacionalidad española, diagnosticados de melanoma primario durante el periodo de estudio (incidentales) o que acudieron a revisión a la consulta de melanoma durante el período de estudio (prevalentes). Se excluyeron aquellos de raza no caucásica, nacionalidad extranjera y aquellos pacientes diagnosticados de melanoma metastásico sin primario conocido.

La secuenciación genómica del ADN del MC1R se obtuvo a partir de linfocitos de muestras de sangre periférica obtenidas de los pacientes (2 tubos de 10 cc con EDTA). La región codificante del MC1R (16q24.3) fue amplificada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando dos pares de iniciadores o *primers* descritos en una publicación previa¹⁴. El análisis secuencial fue realizado mediante el sistema ABI Prism (Applied Biosystems, Foster city, CA) utilizando el kit secuenciador BigDye Terminator Cycle y el secuenciador automatizado de ADN ABI 3700 según las instrucciones el fabricante. Todos los resultados obtenidos fueron confirmados manualmente.

La información relativa a estos pacientes se obtuvo mediante un cuestionario estandarizado completado por un dermatólogo en presencia directa del paciente. En este cuestionario se anotaron las siguientes variables: a) epidemiológicas: edad, sexo, lugar y fecha de nacimiento, quemaduras solares (referidas por el paciente como ampollas o dolor cutáneo de al menos 48 horas tras la exposición solar y/o la presencia de lentigos solares en zonas de fotoexposición intermitente en la exploración física), antecedentes personales y familiares de tumores cutáneos o extracutáneos (considerándose como antecedente familiar de melanoma la presencia de al menos un melanoma en un familiar de primer o segundo grado); b) clínicas: fototipo según la clasificación de Fitzpatrick, color de pelo, color de ojos, número de nevus, lentigos solares; y c) relativas al melanoma: localización, fecha de diagnóstico, tipo histológico, índice de Breslow, nivel de Clark, presencia de ulceración histológica, presencia de nevus melanocítico asociado a melanoma.

Respecto a la influencia de la exposición solar, los pacientes se clasificaron en tres grupos según la localización del melanoma primario:

1. Localización no fotoexpuesta.
2. Localización expuesta de forma intermitente.
3. Localización expuesta de forma crónica¹⁹.

En cuanto a los resultados de las mutaciones del MC1R obtenidas se tuvieron en cuenta solamente aquellas que previamente habían demostrado una asociación significativa con el riesgo de melanoma (V60L, V92M, I155T, R160W, D294H, R163Q)¹⁸.

El análisis estadístico realizado consistió en un estudio descriptivo transversal y observacional, mediante la inclusión consecutiva de pacientes durante el periodo de estudio. Tanto el estudio descriptivo como analítico de las variables obtenidas fue realizado mediante el programa estadístico SPSS versión 14 (SPSS Inc, Chicago, IL). El test estadístico utilizado para el análisis univariante de las variables cualitativas fue el de Chi-cuadrado de Pearson. El análisis de variables cualitativas y cuantitativas se realizó con la «t» de Student, aplicando el test de homogeneidad de varianza o test de Bonferroni en los casos necesarios.

Limitaciones

Aunque nuestro trabajo original sobre las mutaciones de MC1R en pacientes con melanoma era un estudio casos-control¹⁸, la dificultad para obtener un grupo control de tamaño similar al del grupo de pacientes con melanoma nos impidió el cálculo de medidas de asociación tipo riesgo relativo u *odds ratio*.

Los posibles factores de confusión derivados del análisis de tantas variables podrían resolverse con un análisis multivariante. Sin embargo, el tamaño muestral y las proporciones encontradas nos impidieron obtener resultados significativos mediante dicho análisis.

Otra dificultad fue la determinación del fototipo de los pacientes, ya que la clasificación de Fitzpatrick es un método bastante subjetivo basado en la exploración física del sujeto y en preguntas del tipo: «¿se ha quemado alguna vez con el sol?, ¿se broncea siempre, casi siempre o nunca?»

Resultados

Las características epidemiológicas de los pacientes del estudio aparecen en la [tabla 1](#). El 70% de los sujetos eran de mediana edad (entre 40 y 65 años). Un 58% presentaba un fototipo II. Más del 60% refería antecedentes de quemaduras solares. Solamente el 11,7% presentaba más de 50 nevus melanocíticos. Nueve pacientes (4%) habían tenido más de un melanoma primario. En 30 casos (13%) referían antecedentes familiares de melanoma. Entre los participantes había dos parejas de padres e hijos y dos hermanas. Curiosamente, las variantes de MC1R obtenidas en estos casos intrafamiliares no coincidieron, y uno de ellos no presentó ninguna variante de MC1R.

El tipo histológico predominante fue el melanoma de extensión superficial. En 28 casos (12,5%) el informe histopatológico describía un nevus melanocítico asociado al melanoma, aunque en la mayoría de los casos no se especificaba si eran nevus melanocíticos adquiridos o congénitos.

Un 75,5% de los melanomas de nuestra serie se localizaban en zonas de exposición solar intermitente.

Tabla 1 Características epidemiológicas de los pacientes del estudio

<i>N.º de pacientes</i>	224 (%)
<i>Edad al diagnóstico (años)</i>	
< 40	20 (0,9)
40-65	157 (70)
> 65	47 (21)
Media + desviación típica	52 ± 15
Mediana	51
Rango	21-83
<i>Sexo</i>	
Masculino	96 (43)
Femenino	127 (57)
<i>Fototipo</i>	
I	4 (1,8)
II	131 (58,5)
III	88 (39,3)
IV	1 (0,4)
<i>Número de nevus melanocíticos</i>	
< 25	130 (58)
25-50	68 (30,4)
50-100	15 (6,7)
> 100	11 (4,9)
<i>Quemaduras solares</i>	
Sí	137 (61,2)
No	87 (38,8)
<i>Antecedentes familiares de melanoma</i>	
Sí	30 (13,4)
No	194 (86,6)
<i>Localización melanoma</i>	
Cabeza	17 (7,6)
Tronco	118 (52,7)
Extremidades	89 (39,7)
<i>Exposición solar en la localización del melanoma</i>	
No exposición solar	37 (16,5)
Exposición intermitente	169 (75,4)
Exposición crónica	18 (8)
<i>Tipo histológico de melanoma</i>	
Extensión superficial	179 (79,9)
Nodular	28 (12,5)
Lentigo maligno	12 (5,4)
Lentiginoso acral	5 (2,2)
<i>Espesor medio en mm (Breslow)</i>	
0 (<i>in situ</i>)	15 (6,7)
< o igual a 1 mm	139 (62)
Mayor de 1 mm	70 (31)
Media ± desviación típica	0,99 ± 1,18
Mediana	0,67
<i>Nevus asociado al melanoma</i>	
No	196 (87,5)
Sí	28 (12,5)

Tabla 2 Número de variantes de MC1R asociadas a riesgo de melanoma aisladas en nuestra serie

N.º	Frecuencia (%)
0	94 (42)
1	85 (37,9)
2	39 (17,4)
3	6 (2,7)
Total	224 (100)

Un 73% de los pacientes presentó alguna variante del MC1R, aunque solamente un 58% tenía alguna de las 6 mutaciones consideradas como factor de riesgo de melanoma según nuestro estudio previo¹⁸. Hasta un 20% tenía dos o más de estas mutaciones. El número de variantes del MC1R asociadas a riesgo significativo de melanoma por paciente aisladas en nuestra serie se muestra en la [tabla 2](#).

Los resultados obtenidos del análisis entre las características fenotípicas e histológicas más relevantes y la presencia de variantes del MC1R asociadas a melanoma se muestran en la [tabla 3](#). Estos resultados confirmaron que la presencia de estas variantes del MC1R se asocian a piel clara (fototipo II), antecedentes de quemaduras solares ($p = 0,018$) y exposición solar intermitente en la zona de aparición del melanoma ($p = 0,019$). Estas asociaciones fueron especialmente significativas en los portadores de las variantes R160W y D294H ([tabla 4](#)). Otro resultado significativo fue la presencia de melanomas asociados a nevus melanocíticos en los portadores de R160W ($p = 0,028$). No se encontraron asociaciones significativas entre la presencia de mutaciones de MC1R y factores como el sexo, la edad o el espesor tumoral.

El análisis de estas variables con el número de variantes del MC1R presente en cada paciente tampoco mostró resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, todos los melanomas de los 6 pacientes con 3 variantes de MC1R se localizaron en zonas de exposición intermitente. Además, el 30% de los melanomas de extensión superficial pertenecían a pacientes portadores de dos o más variantes de MC1R, frente al 6% de los melanomas nodulares y el 8% de los melanomas tipo lentigo maligno.

Discusión

El presente trabajo supone uno de los mayores estudios sobre la presencia de variantes de MC1R en pacientes con melanoma realizado en España. Los resultados obtenidos sugieren que puede existir una relación entre la expresión de determinadas variantes de MC1R y los hábitos de exposición solar, antecedentes de quemadura y tipo de piel del paciente, así como una mayor frecuencia de melanomas de extensión superficial y melanomas asociados a nevus melanocíticos en portadores de ciertas mutaciones de MC1R. Sin embargo, la ausencia de un grupo control y un tamaño muestral no excesivamente amplio impiden cuantificar estas asociaciones.

A pesar de los constantes avances respecto a la predisposición genética y la etiopatogenia del melanoma cutáneo, esta sigue siendo desconocida. Incluso la clasificación clínico-histológica clásica del melanoma ha sido puesta en duda por algunos autores²⁰. Se han propuesto otras

Tabla 3 Asociación entre las características fenotípicas e histológicas y la presencia de variantes de MC1R asociadas a melanoma

Variable	No MC1R asociado a melanoma (%)	MC1R asociado a melanoma (%)	Significación estadística
<i>Edad al diagnóstico (años)</i>			p = 0,101
< 40	8 (40)	12 (60)	
40-65	75 (47,7)	82 (52,3)	
>65	27 (57,4)	20 (42,5)	
Media + desviación típica	54 ± 21	51 ± 18	
<i>Sexo</i>			p = 0,458
Masculino	43 (44,8)	53 (55,2)	
Femenino	51 (39,8)	77 (60,2)	
<i>Fototipo</i>			p = 0,081
I	0 (0)	4 (100)	
II	50 (38,2)	81 (61,8)	
III	44 (50)	44 (50)	
IV	0 (0)	1 (100)	
<i>Número de nevos melanocíticos</i>			p = 0,334
< 25	58 (44,6)	72 (55,4)	
25-50	29 (42,6)	39 (57,4)	
50-100	5 (33,3)	10 (66,7)	
> 100	2 (18,2)	9 (81,8)	
<i>Quemaduras solares</i>			p = 0,018
Sí	49 (35,8)	88 (64,2)	
No	45 (51,7)	42 (48,3)	
<i>Antecedentes familiares de melanoma</i>			p = 0,575
Sí	14 (46,7)	16 (53,3)	
No	80 (41,2)	114 (58,8)	
<i>Localización melanoma</i>			p = 0,434
Cabeza	10 (58,8)	7 (41,1)	
Tronco	58 (49,1)	60 (50,9)	
Extremidades	40 (45)	49 (55)	
<i>Exposición solar en la localización del melanoma</i>			p = 0,019
No exposición solar	21 (56,8)	16 (43,2)	
Exposición intermitente	62 (36,7)	107 (63,3)	
Exposición crónica	11 (61,1)	7 (38,9)	
<i>Tipo histológico de melanoma</i>			p = 0,261
Extensión superficial	71 (39,6)	108 (60,4)	
Nodular	12 (42,8)	16 (57,2)	
Lentigo maligno	8 (66,7)	4 (33,3)	
Lentiginoso acral	3 (60)	2 (40)	
<i>Espesor medio en mm (Breslow)</i>			p = 0,589
0 (<i>in situ</i>)	8 (53,3)	7 (47,7)	
< o igual a 1 mm	69 (49,6)	70 (50,4)	
Mayor de 1 mm	36 (51,4)	34 (49,6)	
Media ± desviación típica	0,98 ± 1,2	0,96 ± 0,9	
Mediana	0,65	0,68	
<i>Nevus asociado al melanoma</i>			p = 0,052
No	87 (44,4)	109 (55,6)	
Sí	7 (25)	21 (75)	

En negrita los resultados estadísticamente significativos.

clasificaciones basadas en su comportamiento biológico^{21,22}, y otros trabajos señalan la importancia de la influencia de la inmunidad del paciente y la relación de las células del melanoma con el microambiente que le rodea en el desarrollo

de metástasis²³. El futuro del tratamiento del melanoma metastásico parece basarse en el estudio de la interacción entre estos factores biomoleculares, tanto del tumor como de los pacientes. Para ello se debería establecer una nueva

Tabla 4 Asociación entre las características fenotípicas y las diferentes variantes de MC1R asociadas a melanoma

Variantes de MC1R	V60L	V92M	I155T	R160W	D294H	T314T	Significación estadística
<i>N</i> (% del total)	67 (29,9)	26 (11,6)	12 (5,3)	17 (7,5)	19 (8,5)	38 (16,9)	
<i>Fototipo</i>							D294H (p=0,019)
I	1	0	1	0	2	1	
II	41	17	7	13	12	22	
III	24	9	4	4	5	15	
IV	1	0	0	0	0	0	
<i>Número de nevus melanocíticos</i>							
< 25	35	15	7	10	10	23	
25-50	25	7	2	3	6	9	
50-100	3	2	1	3	1	3	
> 100	4	2	2	1	2	3	
<i>Quemaduras solares</i>							R160W (p=0,05) D294H (p=0,008)
Sí	43	15	8	14	17	24	
No	24	11	4	3	2	14	
<i>Antecedentes familiares de melanoma</i>							
Sí	8	1	0	2	5	1	
No	59	25	12	15	14	37	
<i>Exposición solar en melanoma</i>							
No exposición	11	1	1	1	2	3	
Intermitente	52	24	10	16	16	33	
Crónica	4	1	1	0	1	2	
<i>Nevus asociado al melanoma</i>							R160W (p=0,028)
No	57	22	11	5	15	33	
Sí	10	4	1	12	4	5	

clasificación del melanoma que tenga en consideración factores de predisposición genética (CDKN2A, MC1R), factores externos (exposición solar) y biomoleculares (c-Kit, N-Ras, BRAF, NRas), junto a los factores histológicos clásicos^{3,22}.

Aunque la mayoría de los trabajos sobre predisposición genética al melanoma han sido realizados sobre población caucásica del norte de Europa y Australia, afortunadamente cada vez son más los estudios de este tipo realizados en países mediterráneos^{14,15,18,19,24,25}. No debemos extrapolar los resultados obtenidos en Suecia o Australia a nuestra población, puesto que el perfil epidemiológico de los pacientes anglosajones con melanoma cutáneo no es el mismo que el de los pacientes españoles. En el estudio realizado por Scherer et al se comparaban precisamente las diferencias entre las mutaciones de MC1R aisladas en pacientes españoles y alemanes, con una mayor presencia de mutaciones no asociadas al fenotipo RHC en la población española, especialmente V60L²⁶. En un reciente metaanálisis, Kanetsky et al observaron cómo ciertas mutaciones de MC1R otorgan un mayor riesgo de melanoma en personas con ausencia de quemaduras solares, facilidad para broncearse, color de piel y pelo oscuros¹⁰. Los resultados obtenidos por estos autores confirman la influencia variable que pueden tener las distintas mutaciones de MC1R en distintas poblaciones.

En nuestro medio el prototipo de paciente con melanoma sería un hombre o mujer de 40-65 años, con dificultad para broncearse y antecedentes de quemaduras solares, pelo

castaño o moreno, y según nuestra experiencia, presentan pocos nevus melanocíticos²⁷.

El tipo histológico de melanoma también parece condicionado por estos factores, con un mayor número de melanomas de extensión superficial entre los portadores de varias mutaciones del MC1R. Por otro lado, los pacientes con melanomas localizados en zonas no fotoexpuestas o expuestas de forma crónica (lentigo maligno melanoma) presentaron variantes de MC1R con menor frecuencia, lo que apoya el que no todos los melanomas sean secundarios a la exposición solar intermitente.

En conclusión, los pacientes con melanoma cutáneo portadores de ciertas variantes del MC1R presentan unas características fenotípicas (piel clara, dificultad para broncearse, antecedentes de quemaduras solares, pocos o ningún nevus melanocítico, melanoma localizado en áreas de exposición solar intermitente) e histológicas (melanomas de extensión superficial, melanomas asociados a nevus) distintivas. La presencia de estas variantes, junto a la exposición solar intermitente, probablemente sean algunos de los factores fundamentales en la aparición de melanomas en nuestro medio. Los resultados obtenidos en nuestro trabajo deberían ser confirmados mediante estudios casos-control. Dada la complejidad de este tumor, todas las aportaciones que nos ayuden a conocer mejor su etiopatogenia tendrán un valor muy importante para la comunidad científica y la población general.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sáenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:411–8.
- Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res.* 1993;3:395–401.
- Avilés JA, Lázaro P. Predisposición genética en el melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:229–40.
- Sturm RA, Teasdale RD, Box NF. Human pigmentation genes: identification, structure and consequences of polymorphic variation. *Gene.* 2001;277:49–62.
- Wong TH, Rees JL. The relation between melanocortin 1 receptor (MC1R) variation and the generation of phenotypic diversity in the cutaneous response to ultraviolet radiation. *Peptides.* 2004;26:1965–71.
- Han J, Kraft P, Colditz GA, Wong J, Hunter DJ. Melanocortin 1 receptor variants and skin cancer risk. *Int J Cancer.* 2006;119:1976–84.
- Beaumont KA, Newton RA, Smit DJ, Leonard JH, Stow JL, Sturm RA. Altered cell surface expression of human MC1R variant receptor alleles associated with red hair and skin cancer risk. *Hum Mol Genet.* 2005;14:2145–54.
- Ringholm A, Klovins J, Rudzish R, Phillips S, Rees JL, Schiöth HB. Pharmacological characterization of loss of function mutations of the human melanocortin 1 receptor that are associated with red hair. *J Invest Dermatol.* 2004;123:917–23.
- Newton RA, Smit SE, Barnes CC, Pedley J, Parsons PG, Sturm RA. Activation of the cAMP pathway by variant human MC1R alleles expressed in HEK and melanoma cells. *Peptides.* 2005;26:1818–24.
- Kanetsky PA, Panossian S, Elder DE, Guerry D, Ming ME, Schuchter L, et al. Does MC1R Genotype Convey Information About Melanoma Risk Beyond Risk Phenotypes? *Cancer.* 2010;116:2416–28.
- Bastiaens MT, ter Huurne JA, Kielich C, Gruis NA, Westendorp RG, Vermeer BJ, et al. Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet.* 2001;68:884–94.
- Smith R, Healy E, Siddiqui S, Flanagan N, Steijlen PM, Rosdahl I, et al. Melanocortin 1 receptor variants in an Irish population. *J Invest Dermatol.* 1998;111:119–22.
- Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet.* 1995;11:328–30.
- Matichard E, Verpillat P, Meziani R, Gérard B, Descamps V, Legroux E, et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants may increase the risk of melanoma in France independently of clinical risk factors and UV exposure. *J Med Genet.* 2004;41:e13.
- Stratigos AJ, Dimisianos G, Nikolaou V, Poulou M, Sypsa V, Stefanaki I, et al. Melanocortin receptor-1 gene polymorphisms and the risk of cutaneous melanoma in a low-risk Southern European population. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1842–9.
- Höiom V, Tuominen R, Källér M, Lindén D, Ahmadian A, Månsson-Brahme E, et al. MC1R variation and melanoma risk in the Swedish population in relation to clinical and pathological parameters. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009;22:196–204.
- de Torre C, Garcia-Casado Z, Martínez-Escribano JA, Botella-Estrada R, Bañuls J, Oliver V, et al. Influence of loss of function MC1R variants in genetic susceptibility of familial melanoma in Spain. *Melanoma Res.* 2010;20:342–8.
- Fernandez LP, Milne RL, Bravo J, Lopez JM, Avilés JA, Longo MI, et al. J. MC1R: three novel variants identified in a malignant melanoma association study in the Spanish population. *Carcinogenesis.* 2007;28:1659–64.
- Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Serra-Guillén C, Martorell A, Hueso L, et al. Perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con melanoma cutáneo según el grado de exposición solar de la localización del melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:205–11.
- Sánchez Yus, Herrera M, Simón RS, Requena L. Pero... ¿hubo alguna vez una clasificación de Clark de los melanomas? *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:19–30.
- Zalaudek I, Marghoob AA, Scope A, Leinweber B, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, et al. Three Roots of Melanoma. *Arch Dermatol.* 2008;144:1375–9.
- Liu W, Dowling JP, Murray WK, McArthur GA, Thompson JF, Wolfe R, et al. Rate of Growth in Melanomas. *Arch Dermatol.* 2006;142:1551–618.
- Ossowski L, Aguirre-Ghiso JA. Dormancy of metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23:41–56.
- Fargnoli MC, Chimenti S, Keller G, Höfler H, Peris K. Identification of four novel melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants in a Mediterranean population. *Hum Mutat.* 2003;21:655.
- Fernandez LP, Milne RL, Pita G, Floristan U, Sendagorta E, Feito M, et al. Pigmentation-related genes and their implication in malignant melanoma susceptibility. *Exp Dermatol.* 2009;18:634–42.
- Scherer D, Nagore E, Bermejo JL, Figl A, Botella-Estrada R, Thirumaran RK, et al. Melanocortin receptor 1 variants and melanoma risk: a study of 2 European populations. *Int J Cancer.* 2009;125:1868–75.
- Avilés JA, Lecona M, Lázaro P. Epidemiología y supervivencia del melanoma cutáneo en España: estudio de 552 casos (1994-2003). *Rev Clin Esp.* 2006;206:319–25.