

La genètica de la pigmentació humana i de la predisposició al càncer de pell

BÁRBARA HERNANDO (hernandb@uji.es)
CONRADO MARTÍNEZ-CADENAS (ccadenas@uji.es)
Universitat Jaume I

1. El càncer de pell

El càncer de pell és una de les neoplàsies més comunes a tot el món (Scherer i Kumar, 2010). La transformació de diverses cèl·lules epidèrmiques dóna lloc a diversos tipus de neoplàsies cutànies, les quals es classifiquen en dues categories principals: el melanoma cutani, el qual s'origina de la transformació dels melanòcits, i el càncer de pell no melanoma, que sorgeix d'altres cèl·lules epidèrmiques, principalment dels queratinòcits. Depenent de la capa epidèrmica d'origen, els càncers de pell de tipus no melanoma se subdivideixen en carcinomes de cèl·lules basals (BCC) i carcinomes de cèl·lules esquamoses (SCC). El càncer de pell no melanoma és el tipus de càncer notablement més comú en poblacions caucàsiques; encara que, atesa la seua benignitat, no sol presentar complicacions clíniques. No obstant això, el melanoma és un dels càncers que més malignitat presenta, sobretot en persones menors de 35 anys, en les quals ja és el segon càncer més comú després del càncer de mama.

Els principals factors etiològics associats amb la predisposició a qualsevol tipus de càncer de pell són de caràcter ambiental, com ara la ubicació geogràfica i l'exposició al sol, i de caràcter genètic, factors hereditaris que defineixen la variació en els trets de la pigmentació de la pell. La melanina de la pell, produïda com a resposta a l'exposició als raigs UV, protegeix el DNA del nucli de les cèl·lules i impedeix que aquesta radiació produísca dany cel·lular (Scherer i Kumar, 2010).

El risc ambiental més gran per al desenvolupament de càncer de pell és l'exposició solar. No obstant això, en el cas del melanoma, la contribució de l'exposició solar recurrent continua sense estar clara. En els carcinomes espinocel·lulars o basocel·lulars les lesions solen aparèixer en àrees del cos exposades de manera habitual a la llum solar, tals com la cara, o el dors de la mà i el braç, i són més habituals en persones que treballen al sol. Tanmateix, el melanoma sol aparèixer en zones del cos no fotoexposades, és a dir, que habitualment estan cobertes per la roba. En l'actualitat aquest fet aparentment paradoxal s'atribueix a lesions causades per una exposició solar intensa i aguda de manera intermitent, per exemple, en períodes de vacances.

Els efectes nocius de la radiació UV en la pell són danys cel·lulars directes i alteracions en la funció immunològica, els quals produeixen eritemes (lesió cutània inflamatòria per cremada solar), immunosupressió, mutacions genètiques i estrès oxidatiu, danys que tenen un paper important tant en el fotoenvelliment de la pell com en el desenvolupament del càncer de pell (Narayanan i altres, 2010).

El risc de patir càncer de pell a causa de l'exposició al sol és afavorit per certs trets de pigmentació, determinats genèticament, com ara tenir el color de pell clara, els ulls blaus o verds, el cabell ros o roig, així com tenir moltes pigues. A més, la mala resposta de la pell a l'exposició al sol, amb l'aparició de cremades i la impossibilitat de bronzejat, és també un indicador d'una major susceptibilitat al càncer de pell, sobretot al melanoma. En individus amb trets de pigmentació més foscos i amb millor tolerància al sol, la incidència de neoplàsies cutànies és menor a causa del nivell més elevat de melanina epidèrmica, la qual exerceix com a factor fotoprotector, capaç d'absorbir la radiació UV (Liu i altres, 2013; Rijken i altres, 2004; Scherer i Kumar, 2010).

A més, s'ha descrit un gen les mutacions del qual estan associades a melanoma familiar hereditari, el gen *CDKN2A*, un gen supressor tumoral que codifica la proteïna p16. En aproximadament el 35-40% dels casos de melanoma familiar, es troba una mutació en aquest gen (Goldstein i altres, 2005).

2. La pigmentació humana

Tant la variació en la pigmentació humana com la sensibilitat a la llum solar són atribuïbles a diferències que afecten el nombre, grandària i distribució dels melanosomes produïts, i al tipus de melanina sintetitzada; ja que el nombre de melanòcits no varia en humans (Liu i altres, 2013). En pell clara poc pigmentada, els melanosomes tendeixen a agrupar-se al voltant del nucli dels queratinòcits, mentre que en la pell fosca, altament pigmentada, els melanosomes es distribueixen uniformement dins de les cèl·lules. La pigmentació humana està determinada principalment per la quantitat i el tipus de melanina en l'epidermis, l'iris i el cabell. Les dues formes de melanina cutània són l'eumelanina, un polímer insoluble negre-marró, i la feomelanina, polímer roig-marró compost d'unitats de benzotiazina que, en gran manera, és responsable del cabell roig i les pigues (Scherer i Kumar, 2010).

2.1. La ruta de la pigmentació

La síntesi del tipus de melanina està influenciada per la radiació UV i controlada genèticament (Simon i altres, 2009). La radiació UV estimula l'expressió de la propiomelanocortina (POMC), polipèptid precursor de l'hormona estimulants dels melanòcits (α -MSH) i de l'hormona adrenocorticotròpica (ACTH). D'altra banda, la radiació solar també estimula la producció d'endotelina-1 i POMC en els queratinòcits, que poden actuar de manera paracrínia en l'estimulació dels melanòcits.

La unió d' α -MSH al receptor de melanocortina 1 (MC1R) influeix positivament en la ruta de la pigmentació. MC1R és una proteïna que s'expressa en la superfície dels melanòcits que, en ser estimulada per α -MSH, incrementa el nivell d'AMPc (monofosfat d'adenosina cíclic), molècula que s'uneix a la regió reguladora de la proteïna quinasa A (PKA) que es transloca al nucli del melanòcit i regula positivament la transcripció de MITF, un factor de transcripció. La inducció resultant de MITF condueix a l'expressió de les proteïnes relacionades amb la pigmentació: TYR (tirosinasa), TYRP1 (proteïna relacionada amb la tirosinasa 1) i DCT (dopacrom tautomerasa). TYR és l'enzim limitant

en la melanogènesi, i és crucial per a la síntesi de tots dos tipus de melanina (Figura 1). Mentre que l'activitat basal de TYR produeix feomelanina, la síntesi d'eumelanina requereix un augment de l'activitat de l'enzim. TYRP1 i DCT estan únicament implicades en l'eumelanogènesi.

Contràriament a α -MSH, el pèptid de senyalització agouti (ASIP) antagonitza la funció del receptor de membrana MC1R, en desplaçar l'equilibri cap a la síntesi de feomelanina a través de la reducció dels nivells de TYR (Figura 1) (Scherer i Kumar, 2010).

Encara que no estiguen involucrats directament en la síntesi de melanina, hi ha altres gens implicats en la pigmentació, els quals codifiquen proteïnes amb un paper crític en la gènesi i maduració del melanosoma, mitjançant la regulació del transport de petites molècules i ions a l'interior d'aquest (SLC45A2, SILV, OCA2, SLC24A4, SLC24A5). A més, hi ha altres gens que intervien en el control del transport i la transferència dels melanosomes als queratinòcits circumdants, com per exemple MYO5A, MYO7A, RAB27A o HPS1 (Figura 1) (Yamaguchi i Hearing, 2009).

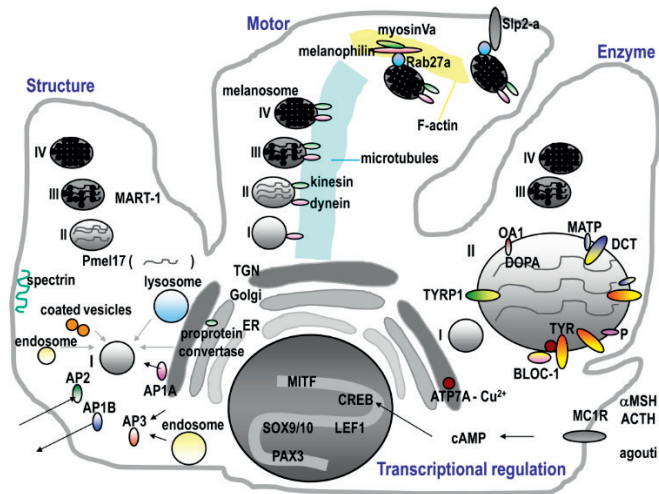


Figura 1. Factors que intervien en la regulació de la pigmentació dins del melanòcit (Yamaguchi i Hearing, 2009).

2.2. Variants genètiques que influeixen en la pigmentació humana

Variacions genètiques en els gens que codifiquen proteïnes implicades en la via de pigmentació han estat associades a característiques fenotípiques com ara el color de pell, color del cabell, color dels ulls, pigues i sensibilitat a la radiació solar, però també amb el risc de diversos tipus de càncer de pell. Els trets de pigmentació són de caràcter poligènic, és a dir, estan influenciats per moltíssims gens amb efectes relativament reduïts. A més, al·lels associats a fenotips pigmentaris de risc (pell clara, cabell ros o roig, ulls blaus o verds, i pigues) i de sensibilitat al sol (cremades i lentígens solars), també s'han correlacionat amb el risc de càncer de pell.

2.2.1. MC1R

El gen MC1R, gen clau en la ruta de la pigmentació, ha estat objecte d'una intensa recerca a causa de l'evident i directa associació que té amb la pell clara i el cabell roig. Aquest receptor té com a principals lligands α -MSH i a ACTH, molècules que estimulen la proliferació i la melanogènesi en els melanòcits. Entre els seus lligands amb funció antagonista, cal destacar la ja esmentada proteïna agouti. També les hormones sexuals semblen tenir un paper modulador d'aquest receptor.

La seqüenciació del gen que codifica per a aquest receptor ha permès identificar l'existència de més de cent variants al·lèliques no conservatives, descrites en poblacions caucàsiques (Gerstenblith i altres, 2007). Algunes d'aquestes mutacions afecten el risc de càncer de pell, via alteracions en la pigmentació, i també per la seua influència en altres processos (Robinson i altres, 2010). Anàlisis funcionals mostren que variacions en MC1R limiten l'estimulació de la via de pigmentació a causa d'una incompleta unió entre el receptor i el seu lligand (α -MSH), d'això resulta un descens de l'activitat de l'enzim tirosinasa i en la síntesi de feomelanina, la qual és responsable del fenotip de pell clara i cabell roig (Beaumont i altres, 2005).

MC1R és un gen altament polimòrfic, i és de les poques regions genòmiques on hi ha molta més variació en poblacions europees i asiàtiques que a Àfrica. La majoria de les seues variants són relativament rares, però les seues freqüències varien entre les poblacions, i sembla que algunes es troben amb més freqüència en poblacions amb descendència del nord d'Europa. Sis variants del receptor han estat tradicionalment associades amb el fenotip de color de cabell roig, pell clara i pigues (variants RHC): D84I, R142H, R151C, R160W, I155T i D294H. Totes aquestes variants condueixen a la pèrdua parcial o completa de funció de MC1R, la qual cosa explica en gran part l'herència recessiva del cabell roig en els europeus. De la mateixa manera, altres tres variants més freqüents (V60L, V92M i R163Q) no han estat relacionades amb el fenotip associat a variants RHC, i han estat definides com a variants NRHC (variants no RHC).

Les variants de MC1R determinen el risc de càncer de pell, tant en melanoma com en càncer de tipus no melanoma (Ibarrola-Villava i altres, 2010; Matichard i altres, 2004; Scherer i Kumar, 2010). El risc de melanoma atribuïble al genotip de MC1R estaria determinat per la resposta de la pell a la radiació UV (cremades *versus* bronzejat). No obstant això, a més de la seua influència en la pigmentació humana i en l'alteració de la susceptibilitat a diferents tipus de càncer de pell, les variants en MC1R també semblen alterar la penetrància de mutacions en el gen CDKN2A en melanomes familiars (Goldstein i altres, 2005).

2.2.2. Altres determinants genètics

A més del gen MC1R hi ha altres gens claus en la síntesi de melanina que influeixen en la pigmentació humana. El gen ASIP codifica la proteïna agouti, un lligand de MC1R de 132 aminoàcids que antagonitza la funció del receptor transmembrana i inhibeix la síntesi d'eumelanina. Un polimorfisme localitzat en la regió 3'UTR del gen (A8818G) ha estat associat significativament al color de cabell fosc i ulls marrons (Kanetsky i altres, 2002). Estudis

funcionals han demostrat un descens en els nivells de la proteïna agouti en els melanòcits en portadors de la variant genètica derivada en comparació de la seqüència ancestral de consens. Com a conseqüència, l'efecte inhibitor d'ASIP es veu minvat, mentre que la síntesi d'eumelanina es veu incrementada, la qual cosa afavoreix la pigmentació fosca (Voisey i altres, 2006).

La tirosinasa és un enzim dependent de coure que catalitza els primers dos passos de la melanogènesi. L'activitat basal de l'enzim condueix a la síntesi de feomelanina, mentre que la generació d'eumelanina es produeix després d'un augment de l'activitat de la proteïna. S'ha vist que la quantitat d'enzim dins dels melanosomes sembla ser similar en els melanòcits d'individus de pell blanca i negra, no obstant això, l'activitat enzimàtica de TYR en individus de pell negra estaria multiplicada fins a deu vegades (Iozumi i altres, 1993). Mutacions en el gen TYR es relacionen tant amb variacions de pigmentació normal del color dels ulls, color del cabell i color de la pell, així com amb desordres de pigmentació com l'albinisme oculocutani tipus 1 (OCA1) (Oetting, 2000). Les variants R402Q, S192I i R402Q han estat associades amb pigmentació clara i una elevada sensibilitat de la pell a la radiació solar, a més de l'increment del risc al melanoma i al carcinoma basocel·lular. Aquestes variants polimòrfiques codifiquen una forma de tirosinasa que té la seua activitat catalítica reduïda (Sulem i altres, 2007).

El gen TYRP1 codifica una proteïna melanosomal que intervé en la síntesi d'eumelanina, però no de feomelanina. Mutacions en aquest gen causen una forma lleu d'albinisme oculocutani, OCA3, una malaltia que es caracteritza per tenir el cabell roig i la pell blanca. Polimorfismes en TYRP1 han estat consistentment associats amb la variació del color de l'iris, encara que també amb el color del cabell, com per exemple la variant de cabell ros a Melanèsia. A més, la variant polimòrfica rs1408799 ha estat associada positivament amb el risc a patir melanoma en diversos estudis independents, però no amb carcinoma basocel·lular i espinocel·lular (Nan i altres, 2009).

Un altre gen que modula la pigmentació humana és el gen OCA2. L'OCA2 codifica la proteïna P, una proteïna transmembrana implicada en la regulació del pH en el melanosoma, via el transport de molècules petites a l'interior d'aquest. Certes mutacions en OCA2 causen albinisme oculocutani tipus II, la forma més comuna d'albinisme. L'OCA2 és un gen altament polimòrfic que té influència en el color del cabell, de la pell i sobretot dels ulls, en les poblacions europees. L'OCA2 sembla ser el gen amb major influència en el color de l'iris humà, ja que s'ha vist que aquest gen determina fins al 75% de la variació en el color de l'iris en individus europeus (Zhu i altres, 2004). D'altra banda, diversos estudis, centrats a determinar la susceptibilitat al càncer cutani segons el genotip del gen OCA2, han demostrat que els portadors de certes variants, com per exemple R419Q, tenen significativament un risc més elevat de patir melanoma i carcinoma basocel·lular.

Els gens SLC45A2, SLC24A4 i SLC24A5 codifiquen per a proteïnes transportadores de soluts, associades a la membrana del melanosoma. Els tres transportadors estan involucrats en el procés de maduració del melanosoma. En els humans, les mutacions patogèniques en SLC45A2 causen albinisme oculocutani tipus IV (OCA4), les quals interrompen el processament de la tirosinasa i el tràfic de l'enzim a nivell post-Golgi. Altres variants, localitzades tant a la regió promotora com a la regió codificant del gen SLC45A2, han estat associades significativament amb la pigmentació fosca del cabell, epidermis i iris, i amb una protecció enfront del melanoma en poblacions del sud d'Europa (Ibarrola-Villava i altres, 2011).

Variacions en SLC24A4 i en SLC24A5 també han estat associades amb variació en trets de pigmentació humana i tolerància al sol. L'al·lel ancestral (A) del polimorfisme rs1426654 de SLC24A4 està en gran part fixat en poblacions d'origen africà, mentre que l'al·lel derivat (G) és comú en individus europeus de pell clara. Així doncs, portadors de genotips AG o GG tenen un color de pell molt clar, com a conseqüència d'un menor nivell de melanina, en comparació dels individus homozigots per a l'al·lel ancestral. A pesar que diversos polimorfismes en la seqüència de SLC24A4 han estat significativament relacionats amb variacions en la pigmentació humana, no sembla que modifiquen el risc a la predisposició a cap tipus de neoplàsia cutània. La variant Ala111Thr del gen SLC24A5 és un factor molt important en el to clar de la pell en europeus, i representa al voltant del 25-40% de la diferència del to de pell entre europeus i africans.

Finalment, el gen IRF4 codifica un factor que regula negativament la senyalització via receptors de tipus Toll, procés clau per a l'activació de la resposta innata i adaptativa del sistema immunològic. Encara que IRF4 s'expressa específicament en limfòcits, aquest factor ha estat detectat tant en melanoma maligne com en melanòcits normals. Un polimorfisme localitzat en la regió intrònica d'IRF4 (rs1220359) ha estat associat amb la presència de pigues, color de cabell, color de la pell, color d'ulls, nombre de nevus, i amb la resposta per bronzejat de la pell a la llum solar. Aquesta variant únicament és polimòrfica en els europeus, i mostra un gradient nord-sud en la distribució de la freqüència al·lèlica a tot Europa (Liu i altres, 2013).

3. Evolució dels trets de la pigmentació humana

La variació natural de la coloració de la pell depèn de la ubicació geogràfica pel que fa a la latitud i de l'origen ètnic. Suggereix que l'adaptació genètica a la intensitat i durada de la radiació solar té un paper molt important en l'evolució històrica de la variació en la pigmentació cutània (Jablonski i Chaplin, 2000). La hipòtesi evolutiva més estesa per a la variació del color de la pell humana suggereix que la pigmentació cutània està determinada per un balanç entre la quantitat i intensitat de la radiació UV, la qual cosa incrementa la síntesi de melanina com a mecanisme protector per a evitar la fotodegradació dels folats sanguinis; i entre la necessitat d'absorbir UV per a la síntesi de vitamina D. Així doncs, la radiació solar és més intensa en latituds pròximes a l'equador, on s'observa una coloració de pell fosca (Figura 2) (Rijken i altres, 2004). En conseqüència, en regions distants de l'equador on els nivells de radiació solar són menors, els individus amb pell clara tindrien un avantatge biològic sobre els individus de pell fosca.

Així, la història migratòria de les poblacions sembla proporcionar la base per a l'adaptació genètica humana segons la radiació solar a través de la pell. S'observa una disminució en els europeus i els asiàtics respecte a la pell fosca ancestral, observada en els africans ancestrals. Per tant, la pigmentació cutània basal i la resposta al sol per bronzejament són trets hereditaris que responen a una selecció natural via adaptació genètica a la radiació solar. Cal indicar que no es coneix un paper fisiològic per a la pigmentació del cabell i el color dels ulls.

Recentment s'ha vist que la introducció de l'agricultura a Europa (fa uns 8.500 anys) iniciava un nou capítol de l'evolució de l'espècie humana, determinat per la transició de

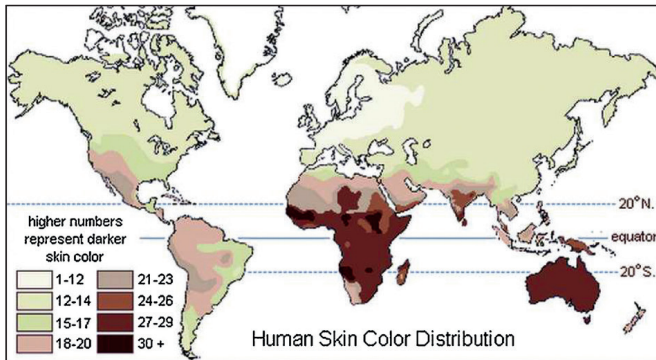


Figura 2. Mapa del món que mostra la distribució del color de la pell humana. Els colors de pell més fosca es troben majoritàriament entre 20° al nord i al sud de l'equador (Liu i altres, 2013).

estudi que va analitzar mostres de DNA antic, es van detectar canvis en la freqüència al·lèlica de variants associades a la pigmentació de la pell (en els gens *SLC45A2*, *SLC24A5* i *HERC2/OCA2*), i als nivells de vitamina D en sang (en el gen *DHCR7*), la qual cosa prova que la selecció natural va actuar per a adaptar les poblacions als canvis introduïts en l'estil de vida i dieta amb extremada celeritat. Segons els resultats, s'observa que els al·lèls que contribueixen a la pigmentació clara dels europeus provenen de grangers de l'antiga Anatòlia i de l'Orient Mitjà, primers a desenvolupar l'agricultura, i de la cultura iamna



Figura 3. Reconstrucció del cap d'un home del mesolític trobat al jaciment de La Braña, Lleó, de fa uns 7.000 anys (Olalde i altres, *Nature* 2014: 225-228), com a representació dels trets pigmentaris típics d'un caçador-recol·lector del paleolític europeu.

Tanmateix, l'al·lel derivat de rs12913832 en *HERC2/OCA2*, principal determinant del color blau dels ulls, està fixat en els europeus caçadors-recol·lectors (Mathieson i altres, 2015). És a dir, els europeus originals del paleolític tenien la pell molt fosca i els ulls clars, com els de les restes de l'individu trobat al jaciment de La Braña, Lleó, que daten del mesolític (Figura 3).

les societats caçadores i recol·lectores cap a les centrades en l'agricultura i la ramaderia. Aquest canvi tan dràstic en la manera de vida va haver de veure's acompanyat de l'adaptació dels nostres ancestres a la nova dieta, les noves interaccions amb el medi o la diferent organització social (Mathieson i altres, 2015). En aquest recent

estudi que va analitzar mostres de DNA antic, es van detectar canvis en la freqüència al·lèlica de variants associades a la pigmentació de la pell (en els gens *SLC45A2*, *SLC24A5* i *HERC2/OCA2*), i als nivells de vitamina D en sang (en el gen *DHCR7*), la qual cosa prova que la selecció natural va actuar per a adaptar les poblacions als canvis introduïts en l'estil de vida i dieta amb extremada celeritat. Segons els resultats, s'observa que els al·lèls que contribueixen a la pigmentació clara dels europeus provenen de grangers de l'antiga Anatòlia i de l'Orient Mitjà, primers a desenvolupar l'agricultura, i de la cultura iamna de l'estepa ucraïnesa i russa. Aquestes dues poblacions entren a Europa fa vuit mil i cinc mil anys respectivament, i introdueixen, també respectivament, el neolític i les llengües indoeuropees. Amb anterioritat a l'aparició d'aquestes cultures, les poblacions europees paleolítiques tenien fixats al·lèls associats a pigmentació fosca de gens com *SLC45A2* i *SLC24A5*.

Aquest tipus d'estudis amb DNA antic demostren que el color de la pell humana, a més d'estar molt finament regulat a escala evolutiva, també està subjecte a processos evolutius canviants extremadament ràpids. L'exemple europeu és molt aclaridor. Solament en uns vuit mil anys, el color de la pell en europeus ha canviat radicalment i s'ha fet moltíssim més clar. La hipòtesi més acceptada és que el canvi de dieta del neolític va tenir com a conseqüència una menor ingesta de vitamina D i, per tant, la pell es va aclarir per a poder sintetitzar-la via rajos UV. La dieta dels caçadors-recol·lectors és més rica en carn i peix, amb alt contingut de vitamina D i, per tant, no els cal tenir la pell tan clara, ja que les seues necessitats de vitamina D estan millor cobertes. Tanmateix, la dieta neolítica està basada en els cereals i les hortalisses, molt pobres en vitamina D. Com a conseqüència, la selecció natural va actuar sobre aquestes poblacions d'agricultors del neolític i va aclarir la seua pell per a poder sintetitzar la vitamina D necessària, ja que a Europa els nivells de radiació solar no són tan alts com a Àfrica.

Per a proporcionar una pell més clara, en els europeus van augmentar una sèrie de variants genètiques que, a més d'aclarir la pell, alhora incrementaven el risc de patir càncer de pell. Tanmateix, el càncer de pell es presenta en l'època adulta de la vida, en la qual l'individu ja s'ha reproduït, i per tant no és susceptible de ser seleccionat negativament. En aquest sentit, amb vista a l'evolució s'ha afavorit la despigmentació per a garantir una millor absorció de la vitamina D a costa d'un major risc de patir càncer de pell en l'etapa adulta postreproductiva. El càncer de pell ha estat llavors una malaltia invisible a la selecció natural; és el preu que calia pagar per a la millor supervivència de l'espècie en zones del planeta amb baixa radiació solar.

4. Conclusions

La pigmentació és el tret més visible i diferenciable entre els éssers humans. Depèn de la interacció entre diversos gens, que codifiquen una varietat de proteïnes diferents que actuen en la ruta de la síntesi de la melanina, en la maduració dels melanosomes, i en la seua transferència als queratinòcits. La variació de la pigmentació s'associa amb variants genètiques de gens com MC1R, TYR, ASIP, SLC45A2, SLC24A2, OCA2 o IRF4. Polimorfismes en la seqüència d'aquests gens determinen trets com el color del cabell, color dels ulls, la pell, les pigues, la sensibilitat a la radiació solar, i la capacitat de bronzejat.

L'estudi de la genètica de la pigmentació humana és important per a comprendre la biologia i l'evolució humana, així com la biologia del càncer de pell. La identificació de variants associades amb trets fenotípics que predisposen a patir càncer de pell ofereix l'oportunitat d'estudiar la seua associació amb el risc de càncer cutani, ja que la forma esporàdica de càncer de pell es desenvolupa a través de la interacció amb el medi ambient i amb factors de predisposició genètica.

BIBLIOGRAFIA

BEAUMONT, K.A. i altres (2005): «Altered cell surface expression of human MC1R variant receptor alleles associated with red hair and skin cancer risk», *Human Molecular Genetics*, 14, 2145-2154.

- GERSTENBLITH, M.R. i altres (2007): «Comprehensive evaluation of allele frequency differences of MC1R variants across populations», *Human Mutation*, 28, 495-505.
- GOLDSTEIN, A.M. i altres (2005): «Association of MC1R variants and risk of melanoma in melanoma-prone families with CDKN2A mutations», *Cancer Epidemiology Biomarkers*, 14, 2208-2212.
- IBARROLA-VILLAVA, M. i altres (2010): «Genetic analysis of three important genes in pigmentation and melanoma susceptibility: CDKN2A, MC1R and HERC2/OCA2», *Experimental Dermatology*, 19, 836-844.
- IBARROLA-VILLAVA, M. i altres (2011): «A Customized Pigmentation SNP Array Identifies a Novel SNP Associated with Melanoma Predisposition in the SLC45A2 Gene», *PLOS ONE*, 6, e19271.
- IOZUMI, K. i altres (1993): «Role of tyrosinase as the determinant of pigmentation in cultured human melanocytes», *Journal of Investigative Dermatology* 100, 806-811.
- JABLONSKI, N.G. i G. CHAPLIN (2000): «The evolution of human skin coloration», *Journal of Human Evolution*, 39, 57-106.
- KANETSKY, P.A. i altres (2002): «A Polymorphism in the Agouti Signaling Protein Gene Is Associated with Human Pigmentation», *American Journal of Human Genetics*, 70, 770-775.
- LIU, F. i altres (2013): «Colorful DNA polymorphisms in humans», *Cell Development Biology*, 24, 562-575.
- MATHIESON, I. i altres (2015): «Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians», *Nature*, 528, 499-503.
- MATICHARD, E. i altres (2004): «Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants may increase the risk of melanoma in France independently of clinical risk factors and UV exposure», *Journal of Medical Genetics*, 41, e13.
- NAN, H. i altres (2009): «Genetic variants in pigmentation genes, pigmentary phenotypes, and risk of skin cancer in Caucasians», *International Journal of Cancer*, 125, 909-917.
- NARAYANAN, D.L. i altres (2010): «Review: Ultraviolet radiation and skin cancer», *International Journal Dermatology*, 49, 978-986.
- OETTING, W.S. (2000): «The Tyrosinase Gene and Oculocutaneous Albinism Type 1 (OCA1): A Model for Understanding the Molecular Biology of Melanin Formation», *Pigment Cell Research*, 13, 320-325.
- RIJKEN, F. i altres (2004): «Responses of black and white skin to solar-simulating radiation: differences in DNA photodamage, infiltrating neutrophils, proteolytic enzymes induced, keratinocyte activation, and IL-10 expression», *Journal of Investigative Dermatology*, 122, 1448-1455.
- ROBINSON, S. i altres (2010): «Protection against UVR involves MC1R-mediated non-pigmentary and pigmentary mechanisms in vivo», *Journal of Investigative Dermatology*, 130, 1904-1913.
- ROH, M.R. i altres (2015): «Cutaneous melanoma in women», *International Journal of Womens Dermatology*, 1, 21-25.
- SCHERER, D. i R. KUMAR (2010): «Genetics of pigmentation in skin cancer, a review», *Mutation Research*, 705, 141-153.
- SIMON, J.D. i altres (2009): «Current challenges in understanding melanogenesis: bridging chemistry, biological control, morphology, and function», *Pigment Cell Melanoma Research*, 22, 563-579.
- SULEM, P. i altres (2007): «Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans», *Nature Genetics*, 39, 1443-1452.
- VOISEY, J. i altres (2006): «A polymorphism in the agouti signalling protein (ASIP) is associated with decreased levels of mRNA», *Pigment Cell Research*, 19, 226-231.
- YAMAGUCHI, Y. i V.J. HEARING (2009): «Physiological factors that regulate skin pigmentation», *BioFactors*, 35, 193-199.
- ZHU, G. i altres (2004): «A genome scan for eye color in 502 twin families: most variation is due to a QTL on chromosome 15q», *Twin Research*, 7, 197-210.

BIONOTA**Bàrbara Hernando**

Llicenciada en Biotecnologia per la Universitat Politècnica de València (2010). Màster en Ciències Biomèdiques per la London Metropolitan University (2012). Actualment contractada com a personal investigador en la Unitat Predepartamental de Medicina de la Universitat Jaume I de Castelló, exercint la seua activitat investigadora en el grup de recerca Genètica del càncer de pell i de la pigmentació humana. Estudiant del programa de doctorat de Ciències de la Salut de la Universitat Jaume I.

Conrado Martínez Cadenas

MD, PhD. Professor de Genètica i Antropologia de la Unitat Predepartamental de Medicina de la UJI. Vicedegà de Medicina. Doctor per la Universitat d'Oxford (Regne Unit), va treballar a la Clínica Quirón de València i a l'empresa *Sistemas Genómicos* on era l'especialista en anàlisi genòmic, consell genètic i genètica forense. Investiga la identificació de factors genètics de risc de diverses malalties en col·laboració amb diversos laboratoris nacionals i internacionals.