

# Análisis de la asociación entre sexo y diferencias en pigmentación humana según el genotipo del gen MC1R

BÁRBARA HERNANDO  
hf\_barbara@hotmail.com

MAIDER IBARROLA-VILLAVA  
maideribarrola@gmail.com

MARTA LLORCA-CARDEÑOSA  
martallorca2@gmail.com

GLORIA RIBAS  
gribasdespuig@gmail.com

CONRADO MARTÍNEZ-CADENAS  
ccadenas@uji.es

## Resumen

**Introducción:** La pigmentación cutánea basal y la respuesta al sol por bronceamiento son rasgos hereditarios influidos por varios genes, entre los que el gen *MC1R* es uno de los más importantes. Mutaciones en este gen afectan a los niveles y tipos de melanina dando lugar a patrones alterados de pigmentación. Recientemente, se ha identificado una asociación entre el genotipo del gen *OCA2*, el color de ojos y el sexo, sugiriendo que existe un factor relacionado con el sexo que contribuye a las variaciones en la pigmentación del iris humano. El actual estudio consistió en analizar una posible asociación entre el sexo y diferentes características fenotípicas de pigmentación, teniendo en cuenta el genotipo del gen *MC1R*. **Metodología:** Se recogieron datos fenotípicos de 446 individuos sanos (212 hombres y 234 mujeres) y 706 individuos con melanoma (325 hombres y 379 mujeres). Se secuenció el gen *MC1R* en todas las muestras, clasificando las muestras en *wtMC1R* (*wild-type*) o *mutMC1R* (mutante). Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS v20. **Resultados:** Las mujeres presentan una mayor asociación a fototipos I y II, tanto al analizar el total de individuos como en individuos sanos y con melanoma por separado ( $p = 0,008$ ,  $0,014$  y  $0,024$ , respectivamente). Esta asociación se mantiene en muestras *mutMC1R* ( $p = 0,037$ ), pero no en muestras *wtMC1R* ( $p = 0,061$ ). Las mujeres también presentan menor número de nevus ( $p = 0,001$ ), aunque esta asociación desaparece en individuos control y con genotipo *mutMC1R*. **Conclusión:** Los resultados muestran una asociación entre el sexo y variaciones en la pigmentación, especialmente en lo que se refiere a la respuesta y sensibilidad al sol. Además, esta asociación no parece ser independiente del genotipo de *MC1R*.

**Palabras clave:** pigmentación, sexo, genética, MC1R.

## Abstract

**Introduction:** Basal skin pigmentation and sun-tanning capacity are hereditary traits influenced by several genes, including the *MC1R* gene. Mutations in this gene affect the levels and types of melanin produced, resulting in altered pigmentation patterns. Recently, we have identified an association between *OCA2* genotype, eye color and sex, suggesting that there is a sex-related factor contributing to changes in iris pigmentation. In this study, we analyzed a possible association between sex and different phenotypic pigmentation characteristics, taking into account the *MC1R* genotype. **Methodology:** Phenotypic data of 446 healthy individuals (212 men and 234 women) and 706 patients with melanoma (325 men and 379 women) were collected. The *MC1R* gene was sequenced in all samples, sorting the samples in *wtMC1R* (wild-type) or *mutMC1R* (mutant). For statistical analysis SPSS v20 software was used. **Results:** Women have a greater association with skin phototypes I and II, both when analyzing the total sample set as well as healthy and melanoma individuals separately ( $p = 0,008$ ,  $0,014$  and  $0,024$ , respectively). That association is observed in *mutMC1R* samples ( $p = 0,037$ ) but not in *wtMC1R* samples ( $p = 0,061$ ). Women also present fewer nevi ( $p = 0,001$ ), although this association disappears in controls and in *mutMC1R* samples. **Conclusion:** The results show an association between sex and pigmentation variations, particularly with respect to the response and sensitivity to the sun. Moreover, this association does not appear to be independent of the *MC1R* genotype.

**Keywords:** pigmentation, sex, genetics, MC1R.

## Introducción

Los rasgos de pigmentación humana, incluyendo el color de ojos, piel y pelo, son los rasgos físicos más visibles y diferenciables entre individuos. La variación natural de la coloración de la piel depende de la ubicación geográfica con respecto a la latitud y del origen étnico, sugiriendo que la adaptación genética a la intensidad y duración de la radiación solar juega un papel importante en la evolución histórica de la variación en la pigmentación cutánea (Jablonski y Chaplin, 2000). La radiación solar es más intensa en latitudes próximas al Ecuador, donde se observa una coloración de piel oscura. La pigmentación oscura protege mejor de los efectos dañinos de la radiación ultravioleta (UVR) que la piel clara (Rijken, Bruijnzeel, van Weelden, y Kiekens, 2004). Así pues, la pigmentación cutánea basal y la respuesta al sol por bronceamiento son rasgos hereditarios que responden a una selección natural vía adaptación genética a la radiación solar. Cabe indicar que no se conoce un papel fisiológico para la pigmentación de cabello y color de ojos.

La variación en la pigmentación entre individuos y la sensibilidad a la luz solar son atribuibles a diferencias que afectan al número, tamaño y distribución de los melanosomas producidos, y al tipo de melanina sintetizada, ya que el número de melanocitos normalmente no varía (Liu, Wen, y Kayser, 2013). En piel clara poco pigmentada, los melanosomas tienden a agruparse alrededor del núcleo de los queratinocitos, mientras que en la piel oscura altamente pigmentada los melanosomas se distribuyen uniformemente dentro de las células. La pigmentación humana está principalmente determinada por la cantidad y el tipo de melanina en la epidermis, iris y pelo. Las dos formas más comunes de melanina son la eumelanina, un

polímero insoluble negro-marrón, y la feomelanina, polímero rojo-pardo compuesto de unidades de benzotiazina que en gran medida es responsable del pelo rojo y las pecas (Scherer y Kumar, 2010).

La síntesis del tipo de melanina está influenciada por la exposición al sol, es decir, por la radiación UV; y controlada genéticamente (Barsh, 2003; Simon, Peles, Wakamatsu, y Ito, 2009). Los genes implicados en el control de las cascadas de señalización codifican ligandos, receptores, factores de transcripción, transportadores y muchas otras moléculas (Han y cols., 2008; Sulem y cols., 2007). Variaciones genéticas en los genes implicados en la vía de pigmentación han sido asociadas a características fenotípicas en el color de piel, color de pelo, color de ojos, pecas y sensibilidad a la radiación solar (Sturm, 2009), pero también con el riesgo de diversos tipos de cáncer de piel (Sturm, Teasdale y Box, 2001). Mutaciones en un gen clave de la pigmentación, el receptor de melanocortina 1 (*MC1R*), afectan al riesgo de cáncer de piel vía alteraciones en la pigmentación y también por su influencia en otros procesos (Robinson y cols., 2010). Análisis funcionales muestran que variaciones en *MC1R* limitan la estimulación de la vía de pigmentación debido a una incompleta unión entre el receptor y su ligando ( $\alpha$ -MSH), resultando en un descenso de la actividad de la enzima tirosinasa (TYR) y en la síntesis de feomelanina, la cual es responsable del fenotipo de piel clara y pelo rojo (Beaumont y cols., 2005, 2007). *MC1R* también está implicado en la regulación de citoquinas y sus receptores involucrados en la respuesta inmune e inflamatoria a través de la modulación de NK-KB (Eves y cols., 2003).

Recientemente, se ha identificado una asociación entre el genotipo de rs12913832 (en la región *HERC2/OCA2*), el color de ojos y el sexo, sugiriendo que existe un factor relacionado con el sexo que contribuye a las variaciones en la pigmentación (Martínez-Cadenas, Peña-Chilet, Ibarrola-Villava, y Ribas, 2013). En este estudio se observa que dado un particular genotipo *HERC2/OCA2*, los hombres tienden a tener los ojos más claros que el color predicho por su genotipo, mientras que las mujeres tienden a tener los ojos más oscuros que el predicho. Estas observaciones podrían explicar el hecho de que parece haber mayor frecuencia de hombres con ojos azules que mujeres con ojos azules en poblaciones de origen europeo (Sulem y cols., 2007). En concordancia con estos resultados, un estudio de GWAS pone de manifiesto que los hombres tienen la piel no expuesta al sol más clara que las mujeres (Candille y cols., 2012).

Nuestro estudio consistió en analizar una posible asociación entre el sexo y diferentes características fenotípicas de pigmentación (fototipo, lentigos solares, número de nevus, color de piel, ojos y pelo), teniendo en cuenta el genotipo del gen *MC1R* en individuos de una población mediterránea.

## Método

### Sujetos

Se incluyeron un total de 1152 individuos en el estudio, de los cuales 446 eran individuos sanos (212 hombres y 234 mujeres) y 706 eran individuos con melanoma (325 hombres y 379 mujeres). Todos los participantes en el estudio eran de origen español. Las muestras recogidas fueron utilizadas en un estudio previo, el cual fue aprobado por el Comité Ético del Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA de Valencia. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

## Recogida de datos fenotípicos

Para recoger la información de los individuos se utilizó un cuestionario estandarizado, en el cual se preguntaba por la edad, el sexo y diferentes características pigmentarias o de respuesta al Sol. Cada característica fenotípica fue agrupada en dos categorías, de la siguiente forma: fototipo I-II o fototipo III-IV, presencia o ausencia de lentigos solares, número de nevus menor o mayor de 25, color de piel no fotoexpuesta clara o marrón/oscura, color de ojos verde/azul/gris o marrón/negro, y color de pelo rojo/rubio o castaño/negro.

## Determinación del genotipo

Los ensayos genotípicos consistieron en la secuenciación completa de la región codificante del gen *MC1R*. Para los ensayos genotípicos se utilizó ADN genómico procedente de linfocitos de sangre periférica.

La región codificante del gen *MC1R* fue amplificada por PCR utilizando dos pares de primers superpuestos, tal y como se describió anteriormente (Ibarrola-Villava y cols., 2010). Los productos de la PCR fueron purificados utilizando exonucleasa I y fosfatasa alcalina (Roche Molecular Bioquímicos AQ2, Mannheim, Alemania), antes de llevar a cabo el análisis de secuenciación en un3100 ABI PrismSystem (AppliedBiosystems, Foster City, CA, EEUU). Una vez secuenciadas las muestras, los individuos fueron clasificados en dos grupos: *mutMC1R*, muestras que presentan variantes no-sinónimas; y *wtMC1R*, muestras *wild-type* que no presentan variantes no-sinónimas.

## Análisis estadístico

Para determinar la asociación entre las características fenotípicas y el sexo, se llevó a cabo una regresión logística multivariante, con la que se calculó el valor *p* (*p-value*), el *odd ratio* (OR) y el correspondiente intervalo de confianza (IC) de cada característica fenotípica.

Posteriormente, se realizó un análisis descriptivo de las características fenotípicas asociadas a sexo obtenidas en el análisis anterior, mediante tablas de contingencia 2 por 2 y calculando el  $X^2$  y el *p-value* bilateral. En el análisis se tuvo en cuenta el genotipo de cada individuo para cada uno de los genes incluidos en el estudio. El análisis se realizó tanto con el total de las muestras, como separando por individuos sanos y pacientes de melanoma.

Todos los análisis de asociación se realizaron con el total de los individuos así como separando los participantes en individuos sanos e individuos con melanoma. Para realizar los análisis estadísticos se utilizó el programa estadístico informático SPSS v20.

## Resultados

Inicialmente, se analizó si varias características fenotípicas estaban asociadas a sexo. La figura 1 recoge los resultados del análisis de asociación entre el sexo y cada una de las características de pigmentación estudiadas (fototipo, lentigos solares, número de nevus, color de piel, ojos y pelo). Los resultados obtenidos del análisis multivariante muestran que existe una asociación del fototipo (OR = [0,468, 0,922], *p* = 0,015) y del número de nevus (OR = [1,104, 2,15], *p* = 0,011) a sexo. El resto de características fenotípicas no presentan una asociación significativa (*p* > 0,05) y fueron descartadas en análisis posteriores.

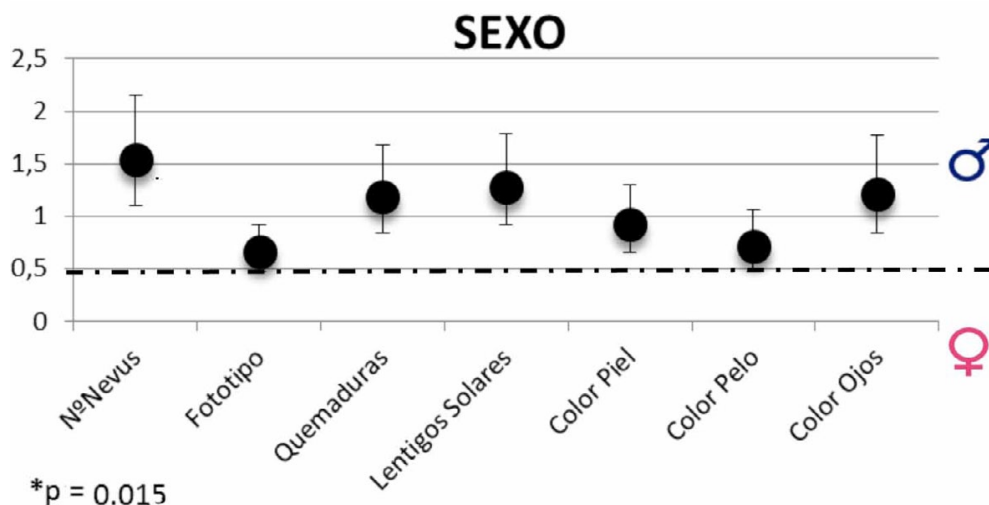


Figura 1. Análisis de asociación entre sexo y características de pigmentación en una población española. Los círculos representan el *odd ratio* (OR) y las barras de error representan el 95 % del intervalo de confianza. Los valores de *p* representados son aquellos estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ). Resultados de  $OR > 1$  relacionado con sexo masculino

Posteriormente, se realizó un análisis descriptivo únicamente con las características pigmentarias que resultaron significativas en el análisis multivariante (fototipo y número de nevus). Al agrupar las muestras según el sexo, se observa que las mujeres presentan una mayor asociación a fototipos I-II tanto en el total de individuos como en individuos sanos y con melanoma por separado ( $p = 0,008$ ,  $0,014$  y  $0,024$ , respectivamente) (figura 2A, 2B y 2C). Además, las mujeres también presentan menor número de nevus al analizar el total de individuos y con melanoma ( $p = 0,001$  y  $0,002$ , respectivamente), aunque esta asociación desaparece en individuos control ( $p = 0,176$ ) (figura 2D, 2E y 2F).

Finalmente, llevamos a cabo un análisis para determinar si mutaciones en el gen *MC1R* afectaban de la misma forma a los dos sexos y, por lo tanto, las variaciones en pigmentación entre sexos eran independientes al genotipo *MC1R*. La tabla 1 resume el resultado del análisis de asociación entre el sexo y el fototipo, y número de nevus por separado según genotipo *MC1R*. Los resultados parecen indicar que la asociación entre sexo y las diferencias en fototipo y número de nevus no son independientes al genotipo *MC1R*. Las mujeres con genotipo *mut-MC1R* presentan una mayor asociación a fototipos I-II ( $p = 0,037$ ), pero esta asociación no se observa en muestras *wtMC1R* ( $p = 0,061$ ). Cuando el análisis se realizó en individuos controles (sanos) por separado, los resultados también muestran que existe un mayor número de mujeres *mutMC1R* que presentan fototipo I-II ( $p = 0,006$ ), pero no en mujeres *wtMC1R* ( $p = 0,688$ ). En cambio, al analizar las muestras de individuos con melanoma no se observa asociación en ninguno de los casos.

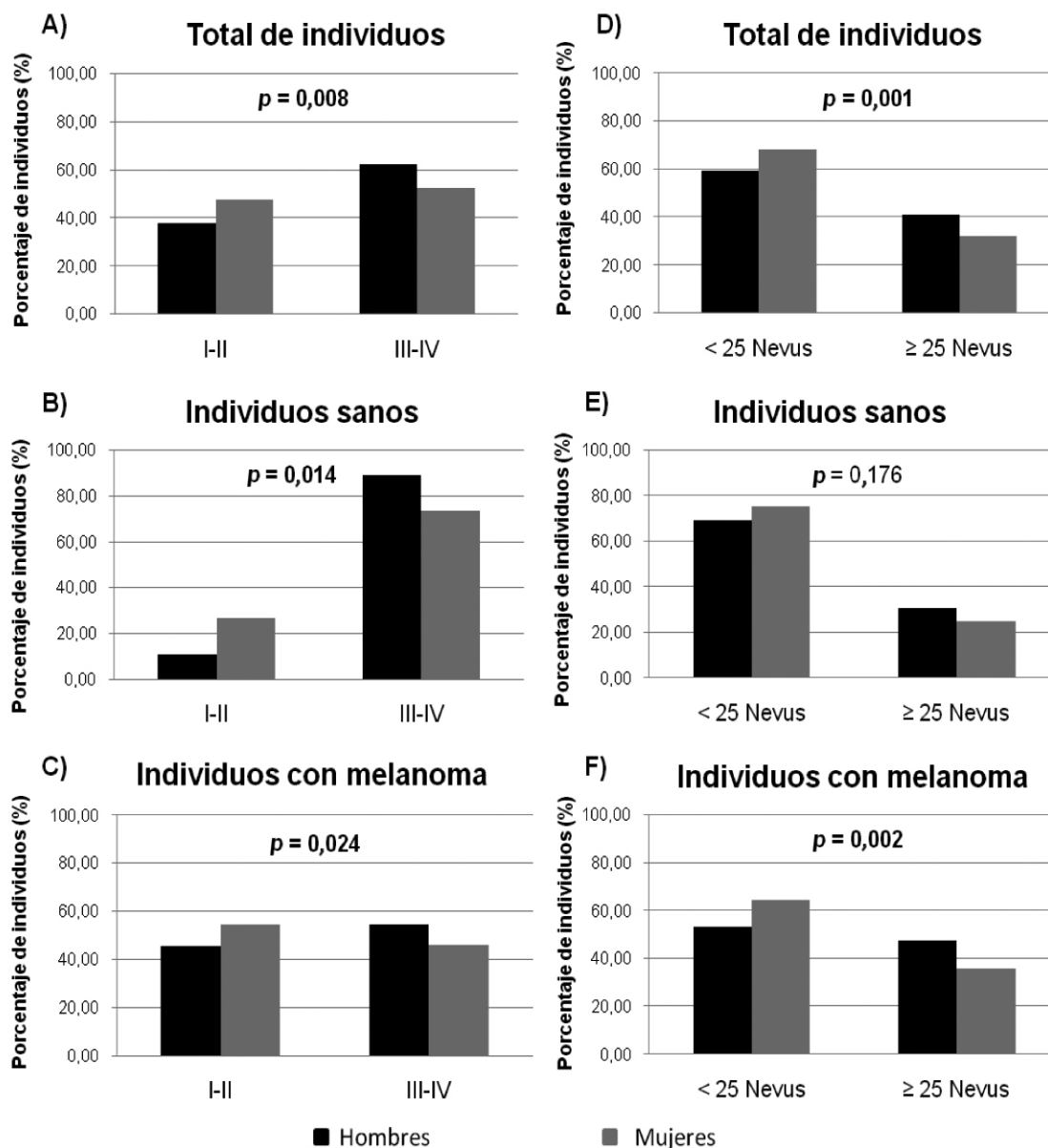


Figura 2. Distribución de características fenotípicas tanto en el total de individuos de la población española como en individuos sanos y con melanoma por separado según el sexo. Los porcentajes fueron calculados teniendo en cuenta el total de individuos de cada sexo. Las barras representan el porcentaje de cada fenotipo (fototipo I-II o III-IV y número de nevos <25 o ≥25) de cada grupo según la leyenda. Se representan en negrita los valores de  $p$  estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

Tabla 1  
Distribución de características fenotípicas tanto en el total de individuos de la población española como en individuos sanos y con melanoma por separado, y separando por sexo según el genotipo *MC1R*

Muestras	Genotipo	Sexo	Fototipo			Número nevus		
			III-IV	I-II	<i>p</i>	< 25	≥ 25	<i>p</i>
Todos	<i>wtMC1R</i>	Hombre	69,04	30,96	0,061	60,09	39,91	0,000
		Mujer	63,43	36,57		71,96	28,04	
	<i>mutMC1R</i>	Hombre	57,76	42,24	0,037	58,46	41,54	0,723
		Mujer	45,92	54,08		65,64	34,36	
Sanos (CT)	<i>wtMC1R</i>	Hombre	90,00	10,00	0,688	68,96	31,04	0,190
		Mujer	86,84	13,16		77,19	22,81	
	<i>mutMC1R</i>	Hombre	88,37	11,63	0,006	69,52	30,48	0,559
		Mujer	63,26	36,74		73,14	26,86	
Enfermos (MEL)	<i>wtMC1R</i>	Hombre	62,50	37,50	0,242	53,44	46,56	0,029
		Mujer	54,16	45,84		67,20	32,80	
	<i>mutMC1R</i>	Hombre	49,69	50,31	0,117	52,88	47,12	0,040
		Mujer	41,30	58,70		62,40	37,60	

Por otro lado, la asociación entre el sexo femenino y tener menos de 25 nevus es altamente significativa en individuos con genotipo *wtMC1R* ( $p = 0,000$ ), aunque desaparece en individuos con genotipo *mutMC1R* ( $p = 0,723$ ). En muestras con melanoma se observa que las mujeres tienden a tener menos número de nevus que los hombres, independientemente del genotipo *MC1R*. En individuos sanos se confirma la ausencia de asociación entre sexo y número de nevus observada anteriormente sin tener en cuenta el genotipo.

## Discusión y conclusiones

El este estudio, hemos recogido información de varias características de pigmentación (fototipo, lentigos solares, número de nevus, color de piel, ojos y pelo, quemaduras) y determinado el genotipo del gen *MC1R* de 1152 individuos de origen español con el objetivo de analizar si existen diferencias en cuanto a la pigmentación y la respuesta al Sol entre sexos, y si estas diferencias son dependientes del genotipo *MC1R*.

Nuestro análisis de asociación entre sexo y variaciones en el fototipo demuestra que existe una diferencia consistente en la capacidad de la piel para asimilar la radiación solar entre los dos sexos en una población española. Según nuestros resultados, los hombres parecen tener rasgos de pigmentación más oscura y mayor capacidad de broncearse (fototipo III-IV) que las mujeres. Estos resultados contradicen otros estudios realizados en cuatro países

Europeos (Candille y cols., 2012) y en una muestra de americanos con origen europeo (Shriver y cols., 2003). Sin embargo, estudios realizados con poblaciones de caribeños y americanos con origen africano han mostrado que en esas poblaciones los hombres tienen la pigmentación de la piel más oscura que las mujeres (Bonilla y cols., 2005; Shriver y cols., 2003). Además, nuestros resultados son consistentes con estudios antropológicos anteriores que indican que las mujeres están más ligeramente pigmentadas que los hombres en la mayoría de las poblaciones (Jablonski y Chaplin, 2000). Las diferencias en las características de pigmentación y respuesta al Sol parecen ser consecuencia de razones socio-culturales, como por ejemplo, que históricamente los hombres han pasado más tiempo al aire libre; razones fisiológicas, como que los hombres tienen la piel más gruesa y mayor número de vasos sanguíneos; y factores hormonales, ya que los estrógenos estimulan la pigmentación (incrementan los niveles en el embarazo provocando hiperpigmentación), mientras que los andrógenos tienen un efecto inhibitorio en los melanocitos (Paes, Teepen, Koop, y Kon, 2009; Sandby-Møller, Poulsen, y Wulf, 2003; Yamaguchi y Hearing, 2009). Hasta el momento no se ha determinado una causa genética que explique estas divergencias en cuanto al color de piel entre sexos. Sin embargo, parece interesante observar que las mutaciones en el gen *MC1R* afectan a un sexo más que al otro siguiendo el mismo sentido, es decir, estas mutaciones resultan en unos rasgos de pigmentación más claros en mujeres que en hombres (tabla 1). *MC1R* es el receptor de  $\alpha$ -MSH, hormona producida en la glándula pituitaria que depende del nivel de estrógenos.

Un nevus es una proliferación de células pigmentarias que está asociado al riesgo de melanoma, ya que parece ser que algunos melanomas surgen en nevus preexistentes. Un alto número de nevus está asociado con altos niveles de exposición al Sol, aunque no se sabe si la influencia de este efecto ambiental solo afecta a individuos genéticamente susceptibles (Bataille, Snieder, MacGregor, Sasieni, y Spector, 2000). Nuestros resultados muestran que las mujeres tienden a tener menos nevus que los hombres. Estos resultados no son congruentes con los obtenidos al analizar el fototipo, ya que en este caso las mujeres presentan mayor asociación con la característica de menor riesgo (pocos nevus). Esto puede ser consecuencia de que la recogida de muestras se realizó vía cuestionario preguntándole a cada persona la categoría de cada característica que pensaba que tenía y, por lo tanto, soportando un error debido a diferencias en las percepciones individuales. Resaltar el hecho de que las diferencias en cuanto al número de nevus entre sexos no se observen en el grupo control es consistente con la relación entre esta característica fenotípica y la susceptibilidad a melanoma. No se conoce una asociación directa entre el número de nevus y mutaciones en el gen *MC1R*, pero sí entre ambas y el riesgo de melanoma por separado (Chang y cols., 2009).

En conclusión, nuestros resultados muestran que existe una asociación entre el sexo y rasgos de pigmentación, especialmente en características de respuesta y sensibilidad al Sol como son el fototipo y el número de nevus. Además, esta asociación no parece ser independiente del genotipo del gen *MC1R*, indicando que las diferencias entre sexos en cuanto a pigmentación parece que dependen de la variabilidad en los genes de pigmentación.

## Referencias bibliográficas

- Barsh, G. S. (2003). What Controls Variation in Human Skin Color? *PLoS Biol*, 1, e27. <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.0000027>.
- Bataille, V., Snieder, H., MacGregor, A. J., Sasieni, P., y Spector, T. D. (2000). Genetics of risk factors for melanoma: an adult twin study of nevi and freckles. *Journal of the National Cancer Institute*, 92, 457-463. <http://doi.org/10.1093/jnci/92.6.457>.



- Beaumont, K. A., Newton, R. A., Smit, D. J., Leonard, J. H., Stow, J. L., y Sturm, R. A. (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. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddi219>.
- Beaumont, K. A., Shekar, S. N., Shekar, S. L., Newton, R. A., James, M. R., Stow, J. L., ... Sturm, R. A. (2007). Receptor function, dominant negative activity and phenotype correlations for MC1R variant alleles. *Human Molecular Genetics*, *16*, 2249-2260. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddm177>.
- Bonilla, C., Boxill, L.-A., Donald, S. A. M., Williams, T., Sylvester, N., Parra, E. J., ... Kittles, R. A. (2005). The 8818G allele of the agouti signaling protein (ASIP) gene is ancestral and is associated with darker skin color in African Americans. *Human Genetics*, *116*, 402-406. <http://doi.org/10.1007/s00439-004-1251-2>.
- Candille, S. I., Absher, D. M., Beleza, S., Bauchet, M., McEvoy, B., Garrison, N. A., ... Shriver, M. D. (2012). Genome-wide association studies of quantitatively measured skin, hair, and eye pigmentation in four European populations. *PloS One*, *7*, e48294. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0048294>.
- Chang, Y., Newton-Bishop, J. A., Bishop, D. T., Armstrong, B. K., Bataille, V., Bergman, W., ... Barrett, J. H. (2009). A pooled analysis of melanocytic naevus phenotype and the risk of cutaneous melanoma at different latitudes. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, *124*, 420-428. <http://doi.org/10.1002/ijc.23869>.
- Eves, P., Haycock, J., Layton, C., Wagner, M., Kemp, H., Szabo, M., ... Mac Neil, S. (2003). Anti-inflammatory and anti-invasive effects of  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone in human melanoma cells. *British Journal of Cancer*, *89*, 2004-2015. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601349>.
- Han, J., Kraft, P., Nan, H., Guo, Q., Chen, C., Qureshi, A., ... Hunter, D. J. (2008). A genome-wide association study identifies novel alleles associated with hair color and skin pigmentation. *PLoS Genetics*, *4*, e1000074. <http://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000074>.
- Ibarrola-Villava, M., Fernández, L. P., Pita, G., Bravo, J., Floristan, U., Sendagorta, E., ... Ribas, G. (2010). Genetic analysis of three important genes in pigmentation and melanoma susceptibility: CDKN2A, MC1R and HERC2/OCA2. *Experimental Dermatology*, *19*, 836-844. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01115.x>.
- Jablonski, N. G., y Chaplin, G. (2000). The evolution of human skin coloration. *Journal of Human Evolution*, *39*(1), 57-106. <http://doi.org/10.1006/jhev.2000.0403>.
- Liu, F., Wen, B., y Kayser, M. (2013). Colorful DNA polymorphisms in humans. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, *24*, 562-575. <http://doi.org/10.1016/j.semcd.2013.03.013>.
- Martínez-Cadenas, C., Peña-Chilet, M., Ibarrola-Villava, M., y Ribas, G. (2013). Gender is a major factor explaining discrepancies in eye colour prediction based on HERC2/OCA2 genotype and the IrisPlex model. *Forensic Science International. Genetics*, *7*, 453-460. <http://doi.org/10.1016/j.fsigen.2013.03.007>.
- Paes, E. C., Teepen, H. J. L. J. M., Koop, W. A., y Kon, M. (2009). Perioral wrinkles: Histologic differences between men and women. *Aesthetic Surgery Journal*, *29*, 467-472. <http://doi.org/10.1016/j.asj.2009.08.018>.
- Rijken, F., Bruijnzeel, P. L. B., van Weelden, H., y Kiekens, R. C. M. (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. *The Journal of Investigative Dermatology*, *122*, 1448-1455. <http://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22609.x>.
- Robinson, S., Dixon, S., August, S., Diffey, B., Wakamatsu, K., Ito, S., ... Healy, E. (2010). Protection against UVR involves MC1R-mediated non-pigmentary and pigmentary mecha-

- nisms in vivo. *The Journal of Investigative Dermatology*, 130, 1904-1913. <http://doi.org/10.1038/jid.2010.48>.
- Sandby-Møller, J., Poulsen, T., y Wulf, H. C. (2003). Epidermal thickness at different body sites: relationship to age, gender, pigmentation, blood content, skin type and smoking habits. *Acta Dermato-Venereologica*, 83, 410-413. <http://doi.org/10.1080/00015550310015419>.
- Scherer, D., y Kumar, R. (2010). Genetics of pigmentation in skin cancer--a review. *Mutation Research*, 705, 141-153. <http://doi.org/10.1016/j.mrrev.2010.06.002>.
- Shriver, M. D., Parra, E. J., Dios, S., Bonilla, C., Norton, H., Jovel, C., ... Kittles, R. A. (2003). Skin pigmentation, biogeographical ancestry and admixture mapping. *Human Genetics*, 112, 387-399. <http://doi.org/10.1007/s00439-002-0896-y>.
- Simon, J. D., Peles, D., Wakamatsu, K., y Ito, S. (2009). Current challenges in understanding melanogenesis: bridging chemistry, biological control, morphology, and function. *Pigment Cell and Melanoma Research*, 22, 563-579. <http://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2009.00610.x>.
- Sturm, R. A. (2009). Molecular genetics of human pigmentation diversity. *Human Molecular Genetics*, 18(R1), R9-R17. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddp003>.
- Sturm, R. A., Teasdale, R. D., y Box, N. F. (2001). Human pigmentation genes: identification, structure and consequences of polymorphic variation. *Gene*, 277, 49-62.
- Sulem, P., Gudbjartsson, D. F., Stacey, S. N., Helgason, A., Rafnar, T., Magnusson, K. P., ... Stefansson, K. (2007). Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. *Nature Genetics*, 39, 1443-1452. <http://doi.org/10.1038/ng.2007.13>.
- Yamaguchi, Y., y Hearing, V. J. (2009). Physiological factors that regulate skin pigmentation. *BioFactors (Oxford, England)*, 35, 193-199. <http://doi.org/10.1002/biof.29>.