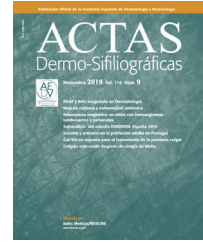




ACADEMIA ESPAÑOLA  
DE DERMATOLOGÍA  
Y VENEREOLOGÍA

# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

### [Artículo traducido] Las variantes del gen receptor de melanocortina-1 (*MC1R*) no están asociadas a las enfermedades vasculares cerebrales



#### Melanocortin-1 Receptor (*MC1R*) Gene Variants are Not Associated With Vascular Brain Alterations

Sr. Director:

#### Introducción

El gen receptor de melanocortina-1 (*MC1R*) es un regulador importante de la pigmentación y la pérdida de función de la piel humana, estando asociadas sus variantes a un mayor riesgo de desarrollo de melanomas<sup>1</sup>. Las variantes del gen *MC1R* se han asociado también a la enfermedad de Parkinson, el inicio tardío de la enfermedad de Alzheimer y a la edad de inicio de la modulación en los pacientes con enfermedad de Huntington<sup>2-4</sup>. La expresión de *MC1R* en el cerebro se encuentra en el endotelio vascular<sup>5</sup>. La actividad débil de *MC1R* predispone a la disfunción endotelial vascular<sup>6</sup>. Pueden diferenciarse distintos tipos de lesiones vasculares cerebrales en la imagen de resonancia magnética (IRM): aneurismas, malformaciones arteriovenosas (MAV), anomalías venosas del desarrollo (AVD), telangiectasia capilar y malformación cavernosa<sup>7</sup>. Las lesiones vasculares cerebrales representan una anomalía en el desarrollo de los vasos sanguíneos, pudiendo producirse un posible error durante la vasculogénesis o, más probablemente, durante la angiogénesis. La angiogénesis cerebral disminuye al nacer, aunque puede reactivarse como respuesta a cualquiera de diferentes desencadenantes tales como el enriquecimiento sensorial, el ejercicio, el estrés, las hormonas o la hipoxia crónica. De manera interesante, las malformaciones vasculares del cerebro no se desarrollan completa y nece-

sariamente al nacer, ya que el crecimiento activo y la formación *de novo* de MCC y MAV pueden producirse en la adultez<sup>8</sup>. El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre el estado de *MC1R* y la presencia de lesiones vasculares cerebrales.

#### Material y métodos

Durante el periodo de estudio, visitamos 1.300 pacientes consecutivos de melanoma en el Departamento de Dermatología del Hospital Clínic de Barcelona, y aislamos ADN genómico de las muestras de sangre utilizando Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, Madison, WI, EE. UU.), determinándose el estado del gen *MC1R* mediante amplificación PCR y secuenciación, según lo descrito previamente<sup>1</sup>. En el protocolo de estadificación y/o seguimiento, se solicitó IRM cerebral a los pacientes con melanoma intermedio o de alto riesgo. Como criterios de inclusión, se seleccionó únicamente a los pacientes con al menos una IRM cerebral. Se clasificaron las lesiones vasculares cerebrales en distintos grupos: aneurismas y malformaciones vasculares (MAV, AVD, telangiectasia capilar, y malformación cavernosa).

#### Resultados

Finalmente se incluyó en nuestro estudio a un total de 476 pacientes, resumiéndose las características basales de la cohorte en la [tabla 1](#). Se encontraron variantes de *MC1R* en 324 pacientes (68,1%), siendo 152 pacientes (31,89) de tipo silvestre. Se detectó un total de 44 anomalías vasculares cerebrales de manera incidental durante las pruebas de IRM. Se presentaron anomalías venosas del desarrollo en 23 casos (4,8%), malformación cavernosa en 16 casos (3,4%), aneurisma cerebral en 3 casos (0,6%) y malformaciones arteriovenosas cerebrales en 2 casos (0,4%). Analizamos la posible asociación entre la presencia de variantes de *MC1R* y las alteraciones vasculares detectadas mediante IRM. Tras procesar los datos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número o tipo de lesiones vasculares cerebrales ( $p=0,986$ ).

Véase contenido relacionado en DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.07.025>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.07.032>

0001-7310/© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1 Características basales de la cohorte

	Variantes de <i>MC1R</i> (N = 324)	Tipo silvestre de <i>MC1R</i> (N = 152)	Total (N = 476)	Valor de p
<b>Sexo</b>				0,821
Mujer	152 (46,9%)	73 (48%)	225 (47,3%)	
Varón	172 (53,1%)	79 (52%)	251 (52,7%)	
<b>Edad</b>				0,878
Mediana (Q1, Q3)	56,66 (44,98, 68,10)	56,01 (43,47, 69,45)	56,43 (44,62, 68,56)	
<b>Malformación vascular cerebral</b>				0,986
Malformación no vascular	294 (90,7%)	138 (90,8%)	432 (90,8%)	
Malformación vascular	30 (9,3%)	14 (9,2%)	44 (9,2%)	
<b>Diagnóstico radiológico (detalle)</b>				0,110
Anomalía venosa del desarrollo	19 (5,9%)	4 (2,6%)	23 (4,8%)	
Malformación cavernosa	7 (2,2%)	9 (5,9%)	16 (3,4%)	
Aneurisma cerebral	2 (0,6%)	1 (0,7%)	3 (0,6%)	
Malformación arteriovenosa cerebral	2 (0,6%)	0 (0%)	2 (0,4%)	
Ninguno	294 (90,7%)	138 (90,8%)	432 (90,8%)	
<b>Color de ojos</b>				0,937
Marrón-negro	188 (63,9%)	93 (64,6%)	281 (64,2%)	
Verde	55 (18,7%)	25 (17,4%)	80 (18,3%)	
Azul	51 (17,3%)	26 (18,1%)	77 (17,6%)	
Valores ausentes	30	8	38	
<b>Color de pelo</b>				0,004
Marrón-negro	205 (70,0%)	113 (79,6%)	318 (73,1%)	
Rubio	69 (23,5%)	29 (20,4%)	98 (22,5%)	
Rojo	19 (6,5%)	0 (0%)	19 (4,4%)	
Valores ausentes	31	10	41	
<b>Fototipo</b>				0,084
I	24 (8,1%)	5 (3,5%)	29 (6,6%)	
II	149 (50,0%)	67 (46,5%)	216 (48,9%)	
III	105 (35,2%)	61 (42,4%)	166 (37,6%)	
IV	18 (6,0%)	11 (7,6%)	29 (6,6%)	
V	2 (0,7%)	0 (0%)	2 (0,5%)	
Valores ausentes	26	8	34	

## Discusión

Aún deben esclarecerse muchos factores que afectan a las lesiones vasculares cerebrales, tales como el nexo entre las mutaciones genéticas, el linaje celular mutante, y la expresión clínica. Se ha conjeturado que una mutación en una copia de un gen dado puede verse seguida por un segundo desencadenante (como una mutación somática) en una segunda copia del gen, o una mutación en otro gen que actúe en la misma vía celular, causando la aparición de una lesión cerebral vascular<sup>8</sup>. Las células endoteliales con mutación somática se expanden de manea clonal para iniciar malformaciones cavernosas cerebrales, e incorporar seguidamente células endoteliales de tipo silvestre, incrementando así el tamaño de una malformación cavernosa cerebral<sup>9</sup>. Teniendo en cuenta el carácter perturbador de los síntomas neurológicos de las lesiones vasculares cerebrales, tales como déficits neurológicos focales, epilepsia e ictus hemorrágico en caso de rotura de la lesión, es imperativa más investigación que arroje luz sobre los mecanismos moleculares implicados.

En conclusión, dado el hecho de que incluimos cerca de 500 pacientes en nuestra investigación, creemos que existe evidencia sólida indicativa de la falta de implicación del gen *MC1R* en el desarrollo o progresión de las malformaciones vasculares.

## Financiación

La investigación en la Unidad de Melanoma de Barcelona está financiada en parte por las becas del Fondo Español de Investigaciones Sanitarias PI15/00716 y PI15/00956 del Instituto de Salud Carlos III, España, cofinanciada por el Fondo Regional de Desarrollo Europeo ERDF; AGAUR 2017.SGR.1134 del Gobierno de Cataluña, España; Comisión Europea bajo el 7.º Programa Marco, Diagnostocs; una subvención de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer GCB15152978SOEN, España; una subvención de la Academia Europea de Dermatología y Venereología (PPRC-2017/19), y Programa CERCA/Generalitat de Catalunya. Parte de la investigación fue realizada en el Centro Esther Koplowitz,

Barcelona. Elisabeta Candrea ha recibido una beca de movilidad MC2017-0669 de UEFISCDI, Rumanía.

## Agradecimientos

Quisiéramos expresar nuestro agradecimiento especial al resto de autores de este documento, quienes han contribuido considerablemente al desarrollo del mismo. Gemma Tell-Marti y Miriam Potrony del Departamento de Bioquímica y Genética Molecular, y Javier Moreno Negrete del Departamento de Radiología del Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

## Bibliografía

- Vallone MG, Tell-Marti G, Potrony M, Rebollo-Morell A, Badenas C, Puig-Butille JA, et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) polymorphisms' influence on size and dermoscopic features of nevi. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018;31:39–50.
- Tell-Marti G, Puig-Butille JA, Potrony M, Badenas C, Milà M, Malvehy J, et al. The MC1R melanoma risk variant p.R160W is associated with Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2015;77:889–94.
- Tell-Marti G, Puig-Butille JA, Gimenez-Xavier P, Segu-Roig A, Potrony M, Badenas C, et al. The p R151C polymorphism in mc1r gene modifies the age of onset in Spanish Huntington's disease patients. *Mol Neurobiol.* 2017;54:3906–10.
- Tell-Marti G, Puig-Butille JA, Potrony M, Plana E, Badenas C, Antonell A, et al. A common variant in the MC1R Gene (p.V92M) is associated with Alzheimer's disease risk. *J Alzheimer's Dis.* 2017;56:1065–74.
- Hartmeyer M, Scholzen T, Becher E, Bhardwaj RS, Schwarz T, Luger TA. Human dermal microvascular endothelial cells express the melanocortin receptor type 1 and produce increased levels of IL-8 upon stimulation with alpha-melanocyte-stimulating hormone. *J Immunol.* 1997;159:1930–7.
- Rinne P, Ahola-Olli A, Nuutinen S, Koskinen E, Kaipio K, Eerola K, et al. Deficiency in melanocortin 1 receptor signaling predisposes to vascular endothelial dysfunction and increased arterial stiffness in mice and humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:1678–86.
- Geibprasert S, Pongpech S, Jiarakongmun P, Shroff MM, Armstrong DC, Krings T. Radiologic assessment of brain arteriovenous malformations: What clinicians need to know. *Radiographics.* 2010;30:483–501.
- Leblanc GG, Golanov E, Awad IA, Young WL. Biology of vascular malformations of the brain. *Stroke.* 2009;40:e694–702.
- Detter MR, Snellings DA, Marchuk DA. Cerebral cavernous malformations develop through clonal expansion of mutant endothelial cells. *Circ Res.* 2018;123:1143–51.

E. Candrea<sup>a,b</sup>, S. Podlipnik<sup>b</sup>, L. Oleaga<sup>d</sup> y S. Puig<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> *Dermatology Department, University of Medicine and Pharmacy «I. Hatieganu», Cluj Napoca, Romania*

<sup>b</sup> *Dermatology Department, Melanoma Unit, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, España*

<sup>c</sup> *Biomedical Research Networking Center on Rare Diseases (CIBERER), ISCIII, España*

<sup>d</sup> *Radiology Department, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [susipuig@gmail.com](mailto:susipuig@gmail.com) (S. Puig).