



**TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR  
AL TÍTULO DE “GRADO EN MEDICINA”**



**Universidad Católica de Valencia**  
San Vicente Mártir

**POLIMORFISMOS EN GENES DE REPARACIÓN DEL ADN COMO  
FACTOR GENÉTICO ASOCIADO A LA PRESENCIA DE  
QUERATOSIS SEBORREICAS EN PACIENTES CON MELANOMA.**

Autora: Luisa M<sup>a</sup> García-Valdecasas García

Director: Dr. Eduardo Nagore Enguídanos

Valencia, a 10 de mayo del 2021

## AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, a mi tutor y profesor, Eduardo Nagore Enguñados, del Servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología, por su inestimable ayuda, paciencia y asesoramiento, sin la cual no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

A la Universidad Católica de Valencia y a sus profesores por sus enseñanzas y constante apoyo a lo largo de todos estos años.

Y, por último, a mis padres, a mis hermanas y a mi abuela, por su respaldo incondicional durante esta etapa.

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| <b>1. Índice de abreviaturas y siglas</b> .....                  | 1  |
| <b>2. Resumen</b> .....  | 2  |
| <b>3. Abstract</b> .....   | 3  |
| <b>4. Introducción</b> .....                                     | 4  |
| <b>5. Hipótesis</b> .....  | 11 |
| <b>6. Objetivos</b> .....  | 11 |
| <b>7. Material y método</b> .....                                | 11 |
| 7.1. Diseño del estudio.....                                     | 11 |
| 7.2. Fuente de los datos.....                                    | 11 |
| 7.3. Participantes.....  | 12 |
| 7.4. Criterios de selección.....                                 | 12 |
| 7.4.1. Criterios de inclusión.....                               | 12 |
| 7.4.2. Criterios de exclusión.....                               | 13 |
| 7.5. Variables.....  | 13 |
| 7.5.1. Genotípicas.....  | 14 |
| 7.5.2. Epidemiológicas.....                                      | 15 |
| 7.5.3. Fenotípicas.....  | 16 |
| 7.5.4. Ambientales.....  | 16 |
| 7.5.5. Antecedentes personales.....                              | 16 |
| 7.6. Cálculo del tamaño muestral.....                            | 17 |
| 7.7. Análisis estadístico.....                                   | 17 |
| <b>8. Aspectos éticos</b> .....                                  | 18 |
| <b>9. Resultados</b> .....                                       | 18 |
| <b>10. Discusión</b> .....                                       | 33 |
| <b>11. Conclusión</b> .....                                      | 38 |
| <b>12. Bibliografía</b> .....                                    | 39 |
| <b>13. Anexos</b> .....  | 47 |
| 13.1. Autorización para acceso a la base de datos del IVO.....   | 47 |
| 13.2. Informe del Comité de Ética de la Investigación (CEI)..... | 48 |
| 13.3. Hoja de descripción de las variables.....                  | 49 |



|  |           |
|--|-----------|
| 13.4. Consentimiento informado .....       | 51        |
| 13.5. Hoja de información al paciente..... | 53        |
| <b>14. Póster.....</b>                     | <b>56</b> |

## 1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y SIGLAS.

| ABREVIATURA O SIGLA | SIGNIFICADO  |
|---------------------|--|
| A                   | Adenosina  |
| ADN                 | Ácido desoxirribonucleico                            |
| AP                  | Anatomía patológica                                  |
| APP                 | Proteína precursora del amiloide                     |
| BCC                 | Carcinoma de células basales                         |
| BER                 | Reparación por escisión de bases                     |
| FGFR3               | Receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos |
| G                   | Guanina  |
| IC                  | Intervalo de confianza                               |
| IMC                 | Índice de masa corporal                              |
| IVO                 | Instituto Valenciano de Oncología                    |
| Kg                  | Kilogramos   |
| m                   | Metros   |
| MC                  | Masa corporal  |
| NER                 | Reparación por escisión de nucleótidos               |
| OMS                 | Organización Mundial de la Salud                     |
| OR                  | Odds Ratio   |
| PARP                | Poli ADN-ribosa polimerasa                           |
| PNK                 | Polinucleótido quinasa                               |
| QS                  | Queratosis seborreica                                |
| ROS                 | Especies reactivas de oxígeno                        |
| RUV                 | Radiación ultravioleta                               |
| SNP                 | Polimorfismos de nucleótido simple                   |
| T                   | Talla  |
| UV                  | Ultravioleta   |
| XRCC1               | Reparación de rayos X complementaria cruzada 1       |

## 2. RESUMEN.

**Fundamento y objetivos:** Las queratosis seborreicas son un tipo común de tumor epidérmico benigno. Su patogenia es desconocida y no se les atribuye ningún significado patológico, aunque podrían formar parte de síndromes paraneoplásicos, además de presentar multitud de mutaciones somáticas. Han sido relacionadas con el incremento de la edad, los antecedentes familiares, la aparición en piel de características claras y con la exposición a radiación UV, pero hasta ahora no se han asociado con alteraciones en genes de reparación del ADN.

Objetivo: Analizar si la presencia de QS se asocia a polimorfismos en genes de reparación del ADN.

**Material y método:** Estudio epidemiológico analítico, observacional, transversal, retrospectivo, de casos y controles. Información recogida de la base de datos de pacientes con melanoma del IVO. Se extrajeron datos de pacientes genotipados para los polimorfismos a estudio y con información acerca del número de queratosis seborreicas. Para evaluar qué características se asociaban a tener  $\geq 50$  QS respecto a tener  $< 10$ , se utilizaron modelos de regresión logística tanto univariado como multivariado.

**Resultados:** Únicamente el polimorfismo rs25487 en *XRCC1* alcanzó la significación estadística (OR=3,56; IC 95% 1,36-9,33;  $p=0,01$ ). Además, tanto la edad (OR=1,07; IC 95% 1,03-1,11;  $p<0,001$ ), como el fototipo (III-V vs I-II, OR=0,28; IC 95% 0,12-0,68;  $p=0,005$ ) alcanzaron también la significación estadística.

**Conclusiones:** Se indicó que el incremento de la edad, tener un fototipo I-II y la existencia del polimorfismo rs25487 en *XRCC1* aumentan la susceptibilidad para presentar QS.

**Palabras clave:** Queratosis seborreica (QS), ultravioleta (UV), polimorfismos, ADN, *XRCC1*, fototipo.

### 3. ABSTRACT.

**Background and objectives:** Seborrheic keratoses (SK) is a common benign epidermal tumor. Its pathogeny is unknown and no attributes them any pathological meaning, but it may be part of paraneoplastic syndromes in addition to presenting multiple somatic alterations. Seborrheic keratosis is associated with increased age, family history and sun-exposure and have no known alterations in tumor suppressor genes.

This study aimed to analyze if SK was related to DNA repair genes polymorphisms and study if some epidemiological, clinical or environmental characteristics could modify the prevalence of seborrheic keratoses.

**Material and methods:** Epidemiological analytical, observational, cross-sectional, retrospective study of case-control. The information was collected from the IVO database. We used univariate and multivariate logistic regression to evaluate which characteristics were associated with KS.

**Results:** Of all the polymorphisms studied, only rs25487 in *XRCC1* reached statistical significance (OR=3.56; 95% CI 1.36-9.33; p=0.01). In addition, an increasing age (OR=1.07; 95% CI 1.03-1.11; p<0.001) and the phototype (III-V vs. I-II) (OR=0.28; 95% CI 0.12-0.68; P=0.005) were related to the presence of 50 or more KS.

**Conclusions:** We identified that increasing age, having a phototype I-II and the existence of the rs25487 polymorphism could be associated with the occurrence of KS.

**Keywords:** Seborrheic keratosis (SK), ultraviolet (UV), polymorphisms, DNA, *XRCC1*, phototype.

#### 4. INTRODUCCIÓN.

Las queratosis seborreicas (QS) son un tipo común de tumor epidérmico benigno, causado por la expansión clonal de los queratinocitos epidérmicos, hiperpigmentación de células basales e infiltrado de células linfocíticas dérmicas y epidérmicas (1, 2).

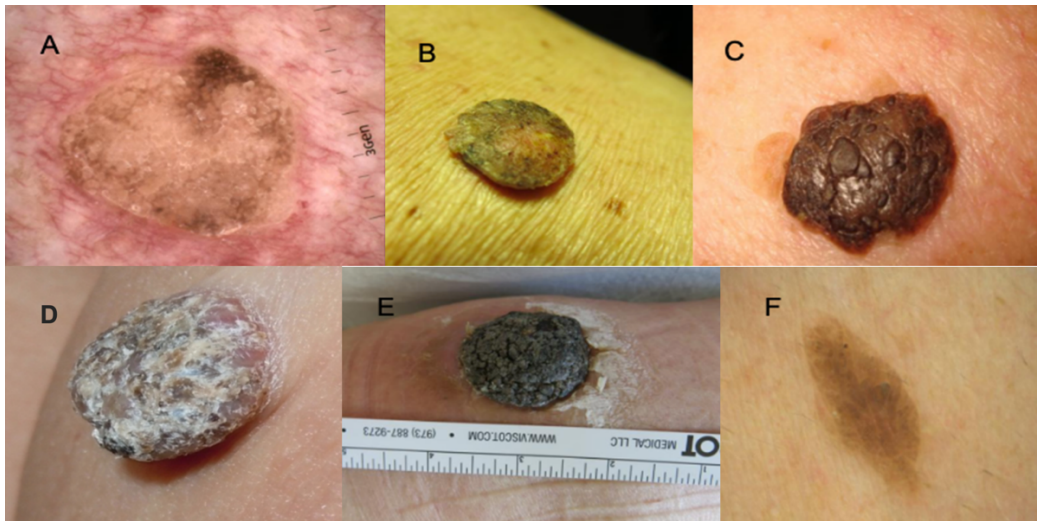
Las lesiones incipientes muestran una pequeña pápula sobreelevada, color carne o amarillenta, bien circunscrita, que puede llamar la atención por el aspecto verrugoso de su superficie o por la interrupción de la superficie cutánea normal. Las queratosis seborreicas aumentan de tamaño hasta un centímetro o más de un diámetro, tienen un aspecto papilomatoso y fisurado y son de color marrón o negro grisáceo oscuro. La retención de masas de corneocitos en las criptas epiteliales da lugar a masas queratósicas negras, similares a comedones, las cuales son importantes para el diagnóstico diferencial. Son blandas y grasas al tacto, no suele existir inflamación y aparecen habitualmente sobre piel normal (3-5).

Pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, salvo en las mucosas. Cuando se localizan en el tronco y son numerosas, pueden presentar un patrón de “árbol de navidad”, con un eje mayor siguiendo las líneas de Blaschko (6).

Las QS presentan una gran variabilidad clínica, pero incluso a nivel histológico se pueden definir varios subtipos (Figura 1): hiperqueratósico, acantótico, reticular o adenoide, clonal, irritado, melanoacantoma y QS verrugosa con características similares al queratoacantoma (5, 7, 8).

La mayoría de QS exhiben los hallazgos dermatoscópicos típicos de fisuras y crestas, vasos en horquilla con halo blanco, aberturas en forma de comedón y quistes en forma de milia, todos los cuales son útiles para distinguir QS del melanoma, nevo melanocítico, carcinoma de células basales (BCC) y otros tumores de la piel (4, 9).

**FIGURA 1.** Principales subtipos de queratosis seborreicas.



*A: Acanthótica; B: Hiperqueratósica; C: Melanoacantoma; D: Irritada; E: Clonal F: Reticular.*

La incidencia de las QS se presenta por igual en ambos sexos (10) y suele tener una mayor incidencia en poblaciones de tonos de piel más claros (5, 11-13).

Parece haber relación entre el envejecimiento intrínseco de la piel y la aparición de queratosis seborreicas, pues muestran una incidencia creciente con la edad, alcanzando su pico máximo a los 60 años (5, 6, 10, 11, 14).

Aunque su patogenia es desconocida y no se les atribuye ningún significado patológico, existen algunas evidencias que pueden indicar lo contrario (15-19).

La mayoría de las queratosis seborreicas son tumores que se comportan como neoplasias autónomas resultantes de la expansión clonal de células mutadas somáticamente (20).

A pesar de carecer de potencial maligno, se han asociado con mutaciones en oncogenes como *PIK3CA*, *KRAS*, *HRAS*, *AKT1* Y *EGFR* (6, 19, 21-24). Las mutaciones activadoras en el receptor de tirosina quinasa, conocido como receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR3*) son comunes en los casos de

queratosis seborreica esporádica y se cree que impulsan el crecimiento de este tumor benigno (1, 5, 14, 25, 26).

Por otra parte, se cree que existe un componente genético para el desarrollo de un gran número de QS, dado que se encuentra una agregación familiar frecuente, aunque no se conocen los genes de predisposición (6, 22).

Se ha evidenciado, en otros estudios, que la aparición brusca de múltiples queratosis seborreicas puede ser un fenómeno paraneoplásico (signo de Leser-Trélat), relacionado sobre todo con tumores gastrointestinales, aunque su asociación está en entredicho (1, 5, 17).

Las QS presentan características biológicas que indican una posible implicación de la radiación ultravioleta (RUV) en su desarrollo (2, 6, 10). La expresión de la proteína precursora del amiloide (APP) es mayor en zonas de la piel expuestas a RUV que en las no expuestas y aumenta con la edad. Se ha evaluado la expresión de APP en QS y en áreas de piel sin lesiones, encontrándose un mayor número de esta en QS, lo que sugiere que la sobreexpresión de APP puede promover la aparición de QS y ser un marcador de envejecimiento de la piel y de daño por RUV(5, 27).

Un estudio en 2017 (16), secuenció el exoma de una única queratosis seborreica y mostró una alta prevalencia de mutaciones (3 por Mb) junto a una predominancia de mutaciones con la firma UV. En este estudio, además, se analizaron de forma específica en una serie adicional de QS, las alteraciones genéticas en genes implicados en el desarrollo de neoplasias (*FGFR3*, *PIK3CA*, *HRAS*, *BRAF*, *CDKN2A*, *promotor de TERT* y *de DPH3*). Las alteraciones más frecuentes se encontraban en *FGFR3* y *PIK3CA*; también se informó por primera vez de alteraciones en *CDKN2A*, el promotor de *TERT* y el promotor de *DPH3*. Estas dos últimas alteraciones son muy frecuentes en los cánceres cutáneos y debido a las características que presentan, se han atribuido al daño producido por la RUV (14, 19). Por consiguiente, todo ello sugiere que las QS podrían considerarse como marcadores clínicos de daño solar (14).

Existen enfermedades que presentan una alteración genética que condiciona un sistema defectuoso de reparación del ADN (28) y que se asocian con una mayor vulnerabilidad al cáncer, como Xeroderma pigmentosum y el síndrome de Rothmund-Thomson, entre otros (29-33). En múltiples estudios previos, se ha observado que la presencia de polimorfismos en genes de reparación del ADN aumenta el riesgo de desarrollar cáncer cutáneo. La integridad del ADN es un requisito esencial para garantizar la correcta proliferación y funcionalidad celular; los daños producidos en dicha molécula juegan un papel primordial en los procesos de mutagénesis y carcinogénesis (34-36).

El ADN contiene toda la información necesaria para sintetizar las proteínas que participan en los procesos celulares y las rutas metabólicas, imprescindibles para el correcto funcionamiento del organismo. La secuencia de ADN codifica dicha información y pequeñas modificaciones pueden suponer la síntesis de una proteína con deficiencias funcionales o incluso la total ausencia de producción de la misma. Son varios los mecanismos que de forma endógena o exógena pueden alterar la secuencia genética.

Uno de los mecanismos endógenos que generan mutaciones es la propia replicación del ADN (37). Cada vez que una célula se divide, debe replicar su material genético para transmitirlo a las células descendientes (38). Este mecanismo de replicación es muy preciso y tiene una tasa de mutación muy pequeña, pero teniendo en cuenta la enorme longitud (medida en pares de bases) de la molécula de ADN, la probabilidad de que el mecanismo de replicación cometa errores no es nula (37). Por otro lado, también de forma endógena, algunas moléculas y productos metabólicos inducen lesiones en el ADN, como es el caso de las especies reactivas de oxígeno y otras sustancias reactivas. Los factores endógenos son los principales generadores de daño en el ADN.

Además de estos factores, existen multitud de agentes exógenos con capacidad mutagénica, principalmente sustancias químicas, radiación ionizante y no ionizante, agentes biológicos, entre otros (39).

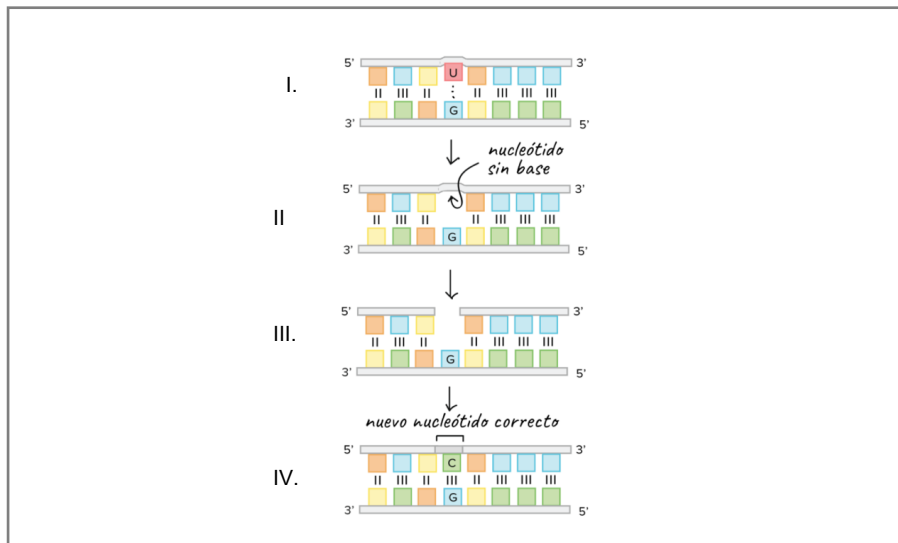
Los datos epidemiológicos existentes indican que la alta incidencia del cáncer no puede ser atribuida únicamente a procesos endógenos y que la participación de factores exógenos es una condición necesaria en el 75 – 80% de los casos de cáncer. No obstante, del mismo modo que los propios procesos celulares generan riesgo de producir lesiones en el ADN, también las células tienen capacidad para reparar dichas lesiones mediante los diversos mecanismos de reparación del ADN.

Para cada tipo de daño al ADN, existe un mecanismo de reparación específico que en situaciones de normalidad identifica y repara dicha lesión (40, 41). Los mecanismos de reparación del ADN son imprescindibles para mantener la integridad celular, ya que las lesiones en la molécula de ADN pueden generar mutaciones que impidan el normal funcionamiento de la célula, provocando su muerte, o en algunos casos, contribuyendo a su malignización (36). Sin embargo, la persistencia de pequeñas modificaciones genéticas de aparición aleatoria, son imprescindibles para generar la variabilidad necesaria para permitir a los organismos adaptarse a los cambios del medio.

Los mecanismos de reparación deben mantener el equilibrio entre la estabilidad genómica y la diversidad genética (39, 40, 42-44). Estos, son procesos celulares muy complejos en los que participan una gran cantidad de moléculas. Para cada mecanismo de reparación existen un conjunto de enzimas con diversas funciones que van desde el reconocimiento de las lesiones o errores, la eliminación de las bases (Figura 2) o nucleótidos erróneos, la generación de extremos apropiados para la incorporación de nuevos nucleótidos, la propia incorporación de nucleótidos y por último, la unión de los extremos (36, 40, 41, 45).

Además, los mecanismos de reparación están en estrecha relación con otros procesos celulares, como la proliferación celular, la replicación del ADN o la apoptosis, lo que facilita el mantenimiento de un equilibrio entre todos ellos, evitando que células inviables continúen dividiéndose (45).

**FIGURA 2.** Reparación por escisión de bases.



*I. Desaminación convierte base de citosina en uracilo; II. Se detecta y elimina uracilo dejando nucleótido sin base; III. El nucleótido sin base se elimina, dejando agujero pequeño en esqueleto de ADN; IV. ADN polimerasa llena el agujero con la base correcta y la ligasa cierra la brecha.*

Cada molécula de ADN, está formada por una fracción codificante que contiene la información necesaria para la síntesis de proteínas y por una fracción no codificante que contiene elementos del ADN como las regiones promotoras, los intrones, las secuencias estructurales y algunas otras regiones de las cuales aún no se conoce su función. Sólo aproximadamente el 1,1% del ADN está formado por estructuras codificantes.

No toda la secuencia de nucleótidos de la molécula de ADN es igual en todos los individuos; son precisamente las variaciones en dicha secuencia de ADN las que proporcionan las diferencias de fenotipo entre los distintos sujetos (39).

Dentro de una población, existe un número determinado de alelos para cada gen que viene representado por las secuencias de ADN más frecuentes en esa población para ese gen en concreto. Cuando en la estructura del ADN se produce una alteración en la secuencia que genera una variación diferente a la de los alelos más frecuentes, entonces hablamos de mutación genética. Estas alteraciones

suelen generarse a lo largo de la vida de un individuo de forma natural, debido a fallos en el proceso de replicación del ADN o mediante sustancias que el propio organismo genera y de forma no natural mediante la acción de diferentes agentes externos. La mayoría de las mutaciones se corrigen y generalmente no son transmitidas a la descendencia; solo en el caso de que se produzcan en las células germinales se trataría de mutaciones hereditarias.

Sin embargo, los polimorfismos son variaciones genéticas que se generan mediante mutaciones hereditarias y que son transmitidas a las generaciones descendientes, de modo que su presencia alcanza cierta relevancia en la población. Estas variaciones pueden localizarse en zonas no codificantes del genoma, considerándose variaciones silenciosas, pues no suelen tener repercusión en el fenotipo del individuo; o bien, pueden conferir al portador alguna característica diferente al resto de miembros de la población, pudiendo aportarle alguna ventaja adaptativa o, por el contrario, favorecer el desarrollo de determinadas enfermedades (39, 44, 46).

Dentro de las posibles modalidades de variaciones genéticas, los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) son los más frecuentes, constituyendo hasta el 90% de las variaciones genéticas humanas. Estos polimorfismos consisten en la sustitución de un único nucleótido de la secuencia de ADN y aparecen de media a lo largo del genoma humano cada 1300 bases. Las variaciones en una única base pueden modificar la lectura de la secuencia de ADN y dar origen a proteínas alteradas en su estructura lo que, en general, supone alguna alteración de su funcionalidad. Este es el principal mecanismo mediante el cual una variación genética puede dar origen a una enfermedad (46, 47).

Hasta el momento no se han encontrado estudios que permitan demostrar la asociación entre los polimorfismos en genes de reparación el ADN y el riesgo de sufrir un mayor número de queratosis seborreicas; por ello, se planteó el presente estudio a fin de evaluar la influencia de estos polimorfismos en su desarrollo.

## **5. HIPÓTESIS.**

Dada la probable implicación de la radiación UV en la etiopatogenia de las queratosis seborreicas es posible que la presencia de polimorfismos en genes de reparación favorezca su desarrollo.

Para contrastar esta hipótesis, se dispone de 294 pacientes con melanoma, genotipados para 16 polimorfismos en genes de reparación del ADN, evaluados previamente como posibles factores de riesgo para el desarrollo de melanoma y fenotipados para la presencia de queratosis seborreicas.

## **6. OBJETIVOS.**

1. El objetivo principal de este trabajo consiste en valorar si la presencia de polimorfismos en genes de reparación del ADN, se asocia a una mayor prevalencia de queratosis seborreicas.
2. Como objetivo secundario, se tratará de conocer si existen otras características epidemiológicas, clínicas o ambientales que modifiquen la prevalencia de queratosis seborreicas (edad, sexo, IMC, fototipo, color de pelo, exposición ambiental al sol y presencia de daño solar en la piel).

## **7. MATERIAL Y MÉTODO.**

### **7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se trata de un estudio epidemiológico, analítico, observacional, transversal, retrospectivo, de casos y controles.

### **7.2 FUENTE DE LOS DATOS.**

La información requerida en el estudio pertenece a la base de datos del Instituto Valenciano de Oncología (IVO), que cumple todas las normas éticas y está aceptada por la Academia Española de Dermatología y Venereología; considerada

por el Comité Español de Investigación de melanomas como una de las bases de datos epidemiológicos más importantes en cuanto a calidad de datos.

Se recogió de forma prospectiva la información epidemiológica, clínica, fenotípica, genotípica y ambiental de los pacientes de los pacientes evaluados en el IVO desde el año 2000.

### 7.3 PARTICIPANTES.

La muestra estudiada estaba compuesta por 294 pacientes diagnosticados de melanoma, incluidos en la base de datos de melanoma del IVO. Estos pacientes ya habían sido genotipados para una serie de polimorfismos en los genes de reparación del ADN en otro estudio.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: por un lado, el grupo de casos formado por pacientes que presentaban 50 o más queratosis seborreicas y por otro, el grupo de los controles con menos de 10 queratosis seborreicas.

Se completó, de forma sistemática, en una base de datos anonimizada, diseñada específicamente para el estudio, toda la información genética, clínica, fenotípica y de exposición solar.

### 7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN.

La fuente de los datos ha sido la base de datos de melanoma que incluye pacientes diagnosticados de melanoma en el IVO desde 2000.

#### 7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes en los cuales ha sido evaluada la presencia de queratosis seborreicas durante la exploración cutánea completa realizada en el momento del diagnóstico del melanoma.
- Pacientes previamente genotipados para los polimorfismos en genes de reparación del ADN: rs2228001 y rs2228000 en el gen *XPC*, rs1799793 y

rs13181 en el gen *ERCC2*; rs17655 en el gen *ERCC5*; rs1063054, rs1805794 y rs709816 en el gen *NBN*; rs3213245, rs25487 y rs25489 en el gen *XRCC1*; rs1799794, rs861539 y rs861530 en el gen *XRCC3*; rs10829601 en el gen *MGMT* y rs1801516 en el gen *ATM*.

#### 7.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes menores de 18 años.

#### 7.5 VARIABLES.

La variable dependiente analizada en el estudio, fue la presencia de queratosis seborreicas. Se trataba de una variable cuantitativa discreta, que fue categorizada como variable cualitativa dicotómica en dos grupos: Por un lado, aquellos que presentaban 50 o más queratosis seborreicas, los cuales pertenecían al grupo de los casos y, por otro lado, aquellos que presentaban menos de 10 queratosis seborreicas, el grupo control.

El diagnóstico de queratosis seborreicas efectuado junto al diagnóstico de melanoma, se realizó mediante la exploración física de las lesiones basándose en criterios clínicos y confirmándose, en los casos dudosos, mediante la observación de las lesiones con un dermatoscopio.

Dado que las QS son uno de los tumores epidérmicos benignos más frecuentes y que se presentan con una elevada incidencia en la población general, hemos considerado que la presencia de un bajo número de QS se debe a un hallazgo normal no necesariamente relacionado con la implicación del ADN en su aparición. Por ello hemos considerado hasta 10 como un número pequeño de QS; así como más de 50 la presencia de un número elevado, asumiendo que en estos pacientes podría existir una determinación genética que incrementara la susceptibilidad para presentar QS.

Las variables independientes valoradas en el estudio se especifican a continuación:

### 7.5.1 GENOTÍPICAS.

- Presencia de polimorfismos en genes de reparación del ADN:
  - *XPC* \_ rs2228001 (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).
  - *XPC*\_ rs2228000 (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).
  - *ERCC2*\_rs1799793 (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).
  - *ERCC2*\_rs13181 (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).
  - *NBN*\_ rs1063054 (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).
  - *NBN*\_ rs1805794 (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).
  - *NBN*\_ rs709816 (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).
  - *MGMT*\_ rs10829601 (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).
  - *ERCC5*\_ rs17655 (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).
  - *XRCC3*\_ rs1799794 (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).
  - *XRCC3*\_rs861539 (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).
  - *XRCC3*\_rs861530 (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).
  - *XRCC1*\_ rs3213245 (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).

- *XRCC1\_rs25487* (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).
- *XRCC1\_rs25489* (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).
- *ATM\_ rs1801516* (0=variante consenso, 1=variante en heterocigosis, 2=variante en homocigosis).

Se han analizado para cada polimorfismo tres modelos posibles de asociación a la presencia de >50 QS:

- El modelo aditivo, que considera que la adición de cada alelo aumenta o disminuye el riesgo de asociación.
- El modelo dominante, que considera que el efecto funcional es el mismo tanto si se presenta en heterocigosis como en homocigosis.
- El modelo recesivo, que considera que la alteración funcional requiere que se encuentren mutados los dos alelos variantes de forma homocigótica.

#### 7.5.2 EPIDEMIOLOGICAS.

- Edad: Variable cuantitativa continua.
- Sexo: Masculino respecto al femenino.
- IMC:

Se calculó mediante la masa corporal (MC en Kg) y la estatura (T en metros) según la expresión matemática del Índice de Quetelet:  $IMC = MC (Kg) / T^2 (m)$ .

En nuestro estudio se agruparon a los pacientes en tres grupos:

- Bajo peso/Normopeso (< 24,9 Kg/m<sup>2</sup>).
- Sobrepeso (25-29,9 Kg/m<sup>2</sup>).
- Obesidad (>30 Kg/m<sup>2</sup>).

### 7.5.3 FENOTÍPICAS.

- Fototipo I-II frente al fototipo III-V.

Para clasificación de los pacientes según el fototipo, se utilizó la escala actualizada de Fitzpatrick (Tabla 1).

| <b>TABLA 1. ESCALA DE FITZPATRICK.</b> |  |   |
|--|--|---|
|  | <b>ACCIÓN DEL SOL SOBRE LA PIEL (NO PROTEGIDA)</b>   | <b>CARACTERÍSTICAS PIGMENTARIAS</b>   |
| <b>Fototipo I</b>                      | Presenta intensas quemaduras solares, casi no se pigmentan nunca y se descama de forma ostensible.               | Individuos de piel muy clara, ojos azules, pelirrojos y con pecas en la piel. su piel, habitualmente, no está expuesta al sol y es de color blanco-lechoso. |
| <b>Fototipo II</b>                     | Se quema fácil e intensamente, pigmenta ligeramente y descama de forma notoria.                                  | Individuos de piel clara, pelo rubio, ojos azules y pecas, cuya piel, que no está expuesta habitualmente al sol, es blanca.                                 |
| <b>Fototipo III</b>                    | Se quema moderadamente y se pigmenta correctamente.  | Razas caucásicas (europeas) de piel blanca que no están expuestas habitualmente al sol.   |
| <b>Fototipo IV</b>                     | Se quema moderadamente o mínimamente y pigmenta con bastante facilidad y de forma inmediata al exponerse al sol. | Individuos de piel morena o ligeramente amarronada, con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongólicos, orientales).  |
| <b>Fototipo V</b>                      | Raramente se quema, pigmenta con facilidad e intensidad (siempre presente reacción de pigmentación inmediata).   | Individuos de piel amarronada (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos).  |
| <b>Fototipo VI</b>                     | No se quema nunca y pigmenta intensamente (siempre presentan reacción de pigmentación inmediata).                | Razas negras.   |

- Color de pelo: Negro/castaño, rubio o pelirrojo.
- Presencia de lentigos solares: Sí o no.
- Presencia de queratosis actínicas: Sí o no.
- Presencia de nevus: Menos de 20, frente a presentar 20 o más.
- Presencia de nevus atípicos: Sí o no.

### 7.5.4 AMBIENTALES

- Actividad laboral expuesta al sol: No, 10 años o menos de 10 años, o más de 10 años.

### 7.5.5 ANTECEDENTES PERSONALES

- Presencia de quemaduras solares graves: Sí o no.

### 7.6 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se trata de un estudio piloto, por lo que no se ha podido obtener un tamaño muestral ya que no disponíamos de estudios publicados hasta la fecha sobre el tema que nos ocupa.

### 7.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvieron de la base de datos de melanoma del IVO los datos de pacientes que cumplían los criterios de selección y estos fueron exportados de forma anonimizada a una tabla Excel. Una vez depurados los datos de esta tabla Excel se importó la información al programa estadístico SPSS para su análisis.

Para evaluar qué características se asociaban a tener más de 50 QS, se utilizaron modelos de regresión logística tanto univariado como multivariado, posibilitando cuantificar el grado de asociación de los valores de cada variable. En el análisis multivariado, se optó por un modelo totalmente ajustado en el que se introdujeron aquellas variables con un valor de  $p < 0,1$  en el modelo univariado. Con estos modelos se obtuvieron valores de odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Se consideró que una asociación era estadísticamente significativa cuando el valor de la  $p$  era inferior a 0,05.

Para cada polimorfismo se evaluó si el grado de asociación seguía un modelo aditivo, recesivo o dominante.

Se construyeron tablas con las características de los pacientes según los grupos de estudio y con los datos del estudio univariado de regresión logística.

## 8. ASPECTOS ÉTICOS:

Los datos no están recogidos específicamente para este estudio, sino que se aprovechan los datos de los pacientes utilizados en otros estudios, por tanto, no se está realizando ningún mal a estos. Los pacientes no tendrán que ser reevaluados, explorados, ni sometidos a técnicas invasivas. Se trata de una investigación de la que aún no hay datos, realizada con el fin de aportar algunas ideas que puedan servir de precedente a la hora de elaborar otro tipo de estudios.

La **Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial**, recoge los principios generales, requisitos científicos, los protocolos de investigación, la creación de comité de ética y el contenido del consentimiento informado, entre otras, que han sido considerados para la realización de este estudio.

La **Ley 14/2007 de Investigación Biomédica aprobada el 3 de julio**, establece normas para el desarrollo de la investigación biomédica en nuestro país, dentro de un marco jurídico que garantice una investigación segura y respetuosa con los derechos de la población, habiendo cumplido con la Ley en cuanto al tratamiento de datos genéricos de carácter personal. Igualmente, se ha cumplido con la **Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos personales**, en cuanto al tratamiento de estos datos con fines de investigación en salud, que exige que el interesado haya otorgado su consentimiento y la reutilización de datos personales a dichos fines.

## 9. RESULTADOS.

En este estudio se incluyeron 294 pacientes y se dividió la población objeto del análisis en dos grupos: el grupo de casos, al que pertenecían aquellos en cuyo diagnóstico habían presentado 50 o más queratosis seborreicas y el grupo de controles, aquellos que presentaban menos de 10 queratosis seborreicas. El grupo de casos estaba compuesto por 24 pacientes (8,2%), mientras que el grupo de controles se componía de 270 (91,8%).

A continuación, se muestra el análisis de los polimorfismos con los resultados obtenidos en el estudio univariado de regresión logística (Tabla 2) y la descripción del los polimorfismos que han sido analizados en el presente estudio (Tabla 3).

**TABLA 2. ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS Y RESULTADOS DEL ESTUDIO UNIVARIADO.**

| GENOTIPO                      | CASOS |      | CONTROLES |      | OR   | IC 95% OR | P       |
|-------------------------------|-------|------|-----------|------|------|-----------|---------|
|                               | N     | %    | N         | %    |      |           |         |
| <b>XPC_rs2228001 (v.p.=0)</b> |       |      |           |      |      |           |         |
| <b>MODELO ADITIVO</b>         |       |      |           |      |      |           | (0,091) |
| AA                            | 11    | 45,8 | 96        | 35,6 | Ref. | Ref.      |         |
| AC                            | 7     | 29,2 | 139       | 51,5 | 0,44 | 0,17-1,17 | 0,101   |
| CC                            | 6     | 25   | 35        | 13   | 0,46 | 0,52-4,35 | 0,459   |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>       |       |      |           |      |      |           |         |
| AA                            | 11    | 45,8 | 96        | 35,6 | Ref. | Ref.      |         |
| AC+CC                         | 13    | 54,2 | 174       | 64,4 | 0,65 | 0,28-1,51 | 0,319   |
| <b>MODELO RECESIVO</b>        |       |      |           |      |      |           |         |
| AA+AC                         | 18    | 75   | 235       | 87   | Ref. | Ref.      |         |
| CC                            | 6     | 25   | 35        | 13   | 2,24 | 0,83-6,02 | 0,111   |
| <b>XPC_rs2228000 (v.p.=0)</b> |       |      |           |      |      |           |         |
| <b>MODELO ADITIVO</b>         |       |      |           |      |      |           | (0,788) |
| CC                            | 10    | 41,7 | 129       | 47,8 | Ref. | Ref.      |         |
| CT                            | 10    | 41,7 | 107       | 39,6 | 1,21 | 0,48-3,01 | 0,690   |
| TT                            | 4     | 16,7 | 34        | 12,6 | 1,52 | 0,45-5,14 | 0,500   |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>       |       |      |           |      |      |           |         |
| CC                            | 10    | 41,7 | 129       | 47,8 | Ref. | Ref.      |         |
| CT+TT                         | 14    | 58,3 | 141       | 52,2 | 1,28 | 0,55-2,98 | 0,566   |
| <b>MODELO RECESIVO</b>        |       |      |           |      |      |           |         |
| CC+CT                         | 20    | 83,4 | 236       | 87,4 | Ref. | Ref.      |         |
| TT                            | 4     | 16,7 | 34        | 12,6 | 2,24 | 0,83-6,02 | 0,111   |

**TABLA 2. ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS Y RESULTADOS DEL ESTUDIO UNIVARIADO.**

| GENOTIPO                        | CASOS |      | CONTROLES |      | OR   | IC 95% OR | P       |
|---------------------------------|-------|------|-----------|------|------|-----------|---------|
|                                 | N     | %    | N         | %    |      |           |         |
| <b>ERCC2_rs1799793 (v.p.=2)</b> |       |      |           |      |      |           |         |
| <b>MODELO ADITIVO</b>           |       |      |           |      |      |           | (0,629) |
| GG                              | 9     | 37,5 | 126       | 47   | Ref. | Ref.      |         |
| GA                              | 12    | 50   | 108       | 40,3 | 1,56 | 0,63-3,83 | 0,337   |
| AA                              | 3     | 12,5 | 34        | 12,7 | 1,24 | 0,32-4,82 | 0,761   |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>         |       |      |           |      |      |           |         |
| GG                              | 9     | 37,5 | 126       | 47   | Ref. | Ref.      |         |
| GA+AA                           | 15    | 62,5 | 142       | 53   | 1,48 | 0,63-3,49 | 0,370   |
| <b>MODELO RECESIVO</b>          |       |      |           |      |      |           |         |
| GG+GA                           | 21    | 87,5 | 234       | 87,3 | Ref. | Ref.      |         |
| AA                              | 3     | 12,5 | 34        | 12,7 | 0,98 | 0,28-3,47 | 0,980   |
| <b>ERCC2_rs13181 (v.p.=0)</b>   |       |      |           |      |      |           |         |
| <b>MODELO ADITIVO</b>           |       |      |           |      |      |           | (0,929) |
| AA                              | 10    | 41,7 | 122       | 45,2 | Ref. | Ref.      |         |
| AC                              | 11    | 45,8 | 113       | 41,9 | 1,19 | 0,49-2,90 | 0,706   |
| CC                              | 3     | 12,5 | 35        | 13   | 1,05 | 0,27-4,01 | 0,948   |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>         |       |      |           |      |      |           |         |
| AA                              | 10    | 41,7 | 122       | 45,2 | Ref. | Ref.      |         |
| AC+CC                           | 14    | 58,3 | 148       | 54,8 | 1,15 | 0,49-2,69 | 0,740   |
| <b>MODELO RECESIVO</b>          |       |      |           |      |      |           |         |
| CC                              | 3     | 12,5 | 35        | 13   | Ref. | Ref.      |         |
| AC+AA                           | 21    | 87,5 | 235       | 87   | 0,96 | 0,27-3,38 | 0,950   |



**TABLA 2. ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS Y RESULTADOS DEL ESTUDIO UNIVARIADO.**

| GENOTIPO                        | CASOS |      | CONTROLES |      | OR   | IC 95% OR  | P       |
|---------------------------------|-------|------|-----------|------|------|------------|---------|
|                                 | N     | %    | N         | %    |      |            |         |
| <b>ERCC5_rs17655 (v.p.=0)</b>   |       |      |           |      |      |            |         |
|                                 |       |      |           |      |      |            | (0,596) |
| <b>MODELO ADITIVO</b>           |       |      |           |      |      |            |         |
| CC                              | 12    | 50   | 160       | 59,3 | Ref. | Ref.       |         |
| CG                              | 10    | 41,7 | 97        | 35,9 | 1,38 | 0,57-3,30  | 0,477   |
| GG                              | 2     | 8,3  | 13        | 4,8  | 2,05 | 0,41-10,16 | 0,379   |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>         |       |      |           |      |      |            |         |
| CC                              | 12    | 50   | 160       | 59,3 | Ref. | Ref.       |         |
| GG+CG                           | 12    | 50   | 110       | 40,7 | 1,46 | 0,63-3,36  | 0,380   |
| <b>MODELO RECESIVO</b>          |       |      |           |      |      |            |         |
| GG                              | 2     | 8,3  | 13        | 4,8  | Ref. | Ref.       |         |
| CG+CC                           | 22    | 91,7 | 257       | 95,2 | 1,79 | 0,38-8,48  | 0,459   |
| <b>XRCC1_rs3213245 (v.p.=0)</b> |       |      |           |      |      |            |         |
|                                 |       |      |           |      |      |            | (0,630) |
| <b>MODELO ADITIVO</b>           |       |      |           |      |      |            |         |
| TT                              | 11    | 45,8 | 104       | 38,5 | Ref. | Ref.       |         |
| TC                              | 11    | 45,8 | 126       | 46,7 | 0,83 | 0,34-1,98  | 0,667   |
| CC                              | 2     | 8,3  | 40        | 14,8 | 0,47 | 0,10-2,23  | 0,343   |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>         |       |      |           |      |      |            |         |
| TT                              | 11    | 45,8 | 104       | 38,5 | Ref. | Ref.       |         |
| TC+CC                           | 13    | 54,2 | 166       | 61,5 | 0,74 | 0,32-1,71  | 0,483   |
| <b>MODELO RECESIVO</b>          |       |      |           |      |      |            |         |
| CC                              | 2     | 8,3  | 40        | 14,8 | Ref. | Ref.       |         |
| TC+TT                           | 22    | 91,6 | 230       | 85,2 | 0,52 | 0,12-2,31  | 0,392   |

**TABLA 2. ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS Y RESULTADOS DEL ESTUDIO UNIVARIADO.**

| GENOTIPO                        | CASOS |      | CONTROLES |      | OR   | IC 95% OR  | P       |
|---------------------------------|-------|------|-----------|------|------|------------|---------|
|                                 | N     | %    | N         | %    |      |            |         |
| <b>XRCC1_rs25489 (v.p.=0)</b>   |       |      |           |      |      |            |         |
| <b>MODELO ADITIVO</b>           |       |      |           |      |      |            | (0,937) |
| GG                              | 23    | 95,8 | 239       | 88,5 | Ref. | Ref.       |         |
| GA                              | 0     | 0    | 24        | 8,9  | N.C. | N.C.       | N.C.    |
| AA                              | 1     | 4,2  | 7         | 2,6  | 1,48 | 0,17-12,59 | 0,717   |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>         |       |      |           |      |      |            |         |
| GG                              | 23    | 95,8 | 239       | 88,5 | Ref. | Ref.       |         |
| GA+AA                           | 1     | 4,2  | 31        | 11,5 | 0,34 | 0,04-2,57  | 0,293   |
| <b>MODELO RECESIVO</b>          |       |      |           |      |      |            |         |
| GA+GG                           | 23    | 95,8 | 263       | 97,4 | Ref. | Ref.       |         |
| AA                              | 1     | 4,2  | 7         | 2,6  | 1,67 | 0,19-13,86 | 0,653   |
| <b>XRCC1_rs25487 (v.p.=0)</b>   |       |      |           |      |      |            |         |
| <b>MODELO ADITIVO</b>           |       |      |           |      |      |            | (0,020) |
| GG                              | 5     | 20,8 | 111       | 41,1 | Ref. | Ref.       |         |
| GA                              | 12    | 50   | 131       | 48,5 | 2,03 | 0,69-5,95  | 0,195   |
| AA                              | 7     | 29,2 | 28        | 10,4 | 5,55 | 1,64-18,80 | 0,006   |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>         |       |      |           |      |      |            |         |
| GG                              | 5     | 20,8 | 111       | 41,1 | Ref. | Ref.       |         |
| GA+AA                           | 19    | 79,2 | 159       | 58,9 | 2,65 | 0,96-7,32  | 0,059   |
| <b>MODELO RECESIVO</b>          |       |      |           |      |      |            |         |
| GG+GA                           | 17    | 70,8 | 242       | 89,6 | Ref. | Ref.       |         |
| AA                              | 7     | 29,2 | 28        | 10,4 | 3,56 | 1,36-9,33  | 0,010   |
| <b>XRCC3_rs1799794 (v.p.=1)</b> |       |      |           |      |      |            |         |
| <b>MODELO ADITIVO</b>           |       |      |           |      |      |            | (0,938) |
| AA                              | 14    | 58,3 | 157       | 58,4 | Ref. | Ref.       |         |
| AG                              | 10    | 41,7 | 96        | 35,7 | 1,17 | 0,49-2,73  | 0,720   |
| GG                              | 0     | 0    | 16        | 5,9  | N.C. | N.C.       | N.C.    |

**TABLA 2. ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS Y RESULTADOS DEL ESTUDIO UNIVARIADO.**

| GENOTIPO                       | CASOS |      | CONTROLES |      | OR   | IC 95% OR | P       |
|--------------------------------|-------|------|-----------|------|------|-----------|---------|
|                                | N     | %    | N         | %    |      |           |         |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>        |       |      |           |      |      |           |         |
| AA                             | 14    | 58,3 | 157       | 58,4 | Ref. | Ref.      |         |
| GA+GG                          | 10    | 41,7 | 112       | 41,6 | 1,00 | 0,43-2,34 | 0,998   |
| <b>MODELO RECESIVO</b>         |       |      |           |      |      |           |         |
| GA+AA                          | 24    | 100  | 253       | 94,1 | Ref. | Ref.      |         |
| GG                             | 0     | 0    | 16        | 5,9  | N.C. | N.C.      | N.C.    |
| <b>XRCC3_rs861530 (v.p.=0)</b> |       |      |           |      |      |           |         |
| <b>MODELO ADITIVO</b>          |       |      |           |      |      |           | (0,369) |
| GG                             | 8     | 33,3 | 108       | 40   | Ref. | Ref.      |         |
| GA                             | 14    | 58,3 | 119       | 44,1 | 1,59 | 0,64-3,93 | 0,317   |
| AA                             | 2     | 8,3  | 43        | 15,9 | 0,63 | 0,13-3,08 | 0,566   |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>        |       |      |           |      |      |           |         |
| GG                             | 8     | 33,3 | 108       | 40   | Ref. | Ref.      |         |
| GA+AA                          | 16    | 66,7 | 162       | 60   | 1,33 | 0,55-3,22 | 0,523   |
| <b>MODELO RECESIVO</b>         |       |      |           |      |      |           |         |
| GA+GG                          | 22    | 91,6 | 227       | 84,1 | Ref. | Ref.      |         |
| AA                             | 2     | 8,3  | 43        | 15,9 | 0,48 | 0,11-2,12 | 0,332   |
| <b>XRCC3_rs861539 (v.p.=0)</b> |       |      |           |      |      |           |         |
| <b>MODELO ADITIVO</b>          |       |      |           |      |      |           | 0,774   |
| CC                             | 8     | 33,3 | 110       | 40,7 | Ref. | Ref.      |         |
| CT                             | 12    | 50   | 118       | 43,7 | 1,39 | 0,55-3,55 | 0,481   |
| TT                             | 4     | 16,7 | 42        | 15,6 | 1,31 | 0,38-4,58 | 0,673   |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>        |       |      |           |      |      |           |         |
| CC                             | 8     | 33,3 | 110       | 40,7 | Ref. | Ref.      |         |
| CT+TT                          | 16    | 66,7 | 160       | 59,3 | 1,38 | 0,57-3,32 | 0,480   |

**TABLA 2. ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS Y RESULTADOS DEL ESTUDIO UNIVARIADO.**

| GENOTIPO                      | CASOS |      | CONTROLES |      | OR   | IC 95% OR | P     |
|-------------------------------|-------|------|-----------|------|------|-----------|-------|
|                               | N     | %    | N         | %    |      |           |       |
| <b>MODELO RECESIVO</b>        |       |      |           |      |      |           |       |
| CC+CT                         | 20    | 83,3 | 228       | 84,4 | Ref. | Ref.      |       |
| TT                            | 4     | 16,7 | 42        | 15,6 | 1,09 | 0,35-3,34 | 0,886 |
| <b>NBN_rs709816 (v.p.=0)</b>  |       |      |           |      |      |           |       |
|                               |       |      |           |      |      |           | 0,428 |
| <b>MODELO ADITIVO</b>         |       |      |           |      |      |           |       |
| GG                            | 8     | 33,3 | 111       | 41,1 | 0,62 | 0,25-1,54 | 0,306 |
| GA                            | 2     | 8,3  | 38        | 14,1 | 0,31 | 0,09-2,09 | 0,312 |
| AA                            |       |      |           |      |      |           |       |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>       |       |      |           |      |      |           |       |
| GG                            | 10    | 41,7 | 149       | 55,2 | 0,58 | 0,25-1,35 | 0,207 |
| GA+AA                         |       |      |           |      |      |           |       |
| <b>MODELO RECESIVO</b>        |       |      |           |      |      |           |       |
| AA                            | 2     | 8,3  | 38        | 14,1 | Ref. | Ref.      |       |
| GG+GA                         | 22    | 91,6 | 232       | 89,9 | 0,56 | 0,13-2,46 | 0,438 |
| <b>NBN_rs1805794 (v.p.=0)</b> |       |      |           |      |      |           |       |
|                               |       |      |           |      |      |           | 0,450 |
| <b>MODELO ADITIVO</b>         |       |      |           |      |      |           |       |
| CC                            | 15    | 62,5 | 139       | 51,5 | Ref. | Ref.      |       |
| CG                            | 8     | 33,3 | 99        | 36,7 | 0,75 | 0,31-1,83 | 0,527 |
| GG                            | 1     | 4,2  | 32        | 11,9 | 0,29 | 0,03-2,27 | 0,238 |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>       |       |      |           |      |      |           |       |
| CC                            | 15    | 62,5 | 139       | 51,5 | Ref. | Ref.      |       |
| CG+GG                         | 9     | 37,5 | 131       | 48,5 | 0,64 | 0,27-1,51 | 0,304 |
| <b>MODELO RECESIVO</b>        |       |      |           |      |      |           |       |
| GG                            | 1     | 4,2  | 32        | 11,9 | Ref. | Ref.      |       |
| CG+CC                         | 23    | 95,8 | 238       | 88,2 | 0,32 | 0,04-2,48 | 0,277 |

**TABLA 2. ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS Y RESULTADOS DEL ESTUDIO UNIVARIADO.**

| GENOTIPO  | CASOS |      | CONTROLES |      | OR   | IC 95% OR | P     |
|---|-------|------|-----------|------|------|-----------|-------|
|   | N     | %    | N         | %    |      |           |       |
| <b>MBMT_rs10829601 (v.p.=1)</b>   |       |      |           |      |      |           |       |
| <b>MODELO ADITIVO</b>   |       |      |           |      |      |           | 0,673 |
| CC  | 13    | 54,2 | 167       | 62,1 | Ref. | Ref.      |       |
| CT  | 10    | 41,7 | 88        | 32,7 | 1,46 | 0,62-3,46 | 0,391 |
| TT  | 1     | 4,2  | 14        | 5,2  | 0,92 | 0,11-7,54 | 0,936 |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>   |       |      |           |      |      |           |       |
| CC  | 13    | 54,2 | 167       | 62,1 | Ref. | Ref.      |       |
| CT+TT   | 11    | 45,8 | 102       | 37,9 | 1,39 | 0,59-3,21 | 0,447 |
| <b>MODELO RECESIVO</b>  |       |      |           |      |      |           |       |
| TT  | 1     | 4,2  | 14        | 5,2  | Ref. | Ref.      |       |
| CC+CT   | 23    | 95,9 | 255       | 94,8 | 0,79 | 0,10-6,29 | 0,825 |
| <b>ATM_rs1801516 (v.p.=3)</b>   |       |      |           |      |      |           |       |
| <b>MODELO ADITIVO</b>   |       |      |           |      |      |           | 0,873 |
| GG  | 16    | 66,7 | 190       | 71,2 | Ref. | Ref.      |       |
| GA  | 8     | 33,3 | 75        | 28,1 | 1,27 | 0,52-3,08 | 0,603 |
| AA  | 0     | 0    | 2         | 0,7  | N.C. | N.C.      | N.C.  |
| <b>MODELO DOMINANTE</b>   |       |      |           |      |      |           |       |
| GG  | 16    | 66,7 | 190       | 71,2 | Ref. | Ref.      |       |
| GA+AA   | 8     | 33,3 | 77        | 28,8 | 1,23 | 0,51-3,00 | 0,643 |
| <b>MODELO RECESIVO</b>  |       |      |           |      |      |           |       |
| AA  | 0     | 0    | 2         | 0,7  | Ref. | Ref.      |       |
| GA+GG   | 24    | 100  | 265       | 99,1 | N.C. | N.C.      | N.C.  |
| <p>G: Guanina; A: Adenosina; C: Citosina; T: Timina; v.p: Valores perdidos; N: Número; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; Ref:Referencia y N.C.=No calculable.</p> |       |      |           |      |      |           |       |

**TABLA 3. DESCRIPCIÓN DE LOS POLIMORFISMOS.**

| Polimorfismo | Cambio base | Cambio AA          | Gen          | Cromosoma | Vía  |
|--------------|-------------|--------------------|--------------|-----------|--|
| rs2228001    | A>C         | Lys939Gln          | <i>XPC</i>   | 3         | Reparación por escisión de nucleótidos             |
| rs2228000    | C>T         | Ala499Val          | <i>XPC</i>   | 3         | Reparación por escisión de nucleótidos             |
| rs1799793    | G>A         | Asp312Asn          | <i>ERCC2</i> | 19        | Reparación por escisión de nucleótidos             |
| rs13181      | A>C         | Lys751Gln          | <i>ERCC2</i> | 19        | Reparación por escisión de nucleótidos             |
| rs17655      | C>G         | Asp110His          | <i>ERCC5</i> | 13        | Reparación por escisión de nucleótidos             |
| rs3213245    | T>C         | -77TC              | <i>XRCC1</i> | 19        | Reparación de la escisión de la base               |
| rs25489      | G>A         | Arg280His          | <i>XRCC1</i> | 19        | Reparación de la escisión de la base               |
| rs25487      | G>A         | Arg399Gln          | <i>XRCC1</i> | 19        | Reparación de la escisión de la base               |
| rs1799794    | A>G         | 5'UTR              | <i>XRCC3</i> | 14        | Reparación de la rotura de la doble cadena del ADN |
| rs861530     | G>A         | Variante intrónica | <i>XRCC3</i> | 14        | Reparación de la rotura de la doble cadena del ADN |
| rs861539     | C>T         | Thr241Met          | <i>XRCC3</i> | 14        | Reparación de la rotura de la doble cadena del ADN |
| rs709816     | A>G         | Asp399Asp          | <i>NBN</i>   | 8         | Reparación de la rotura de la doble cadena del ADN |
| rs1063054    | T>G         | 3'UTR<br>*1209A>C  | <i>NBN</i>   | 8         | Reparación de la rotura de la doble cadena del ADN |
| rs1805794    | C>G         | Glu185Gln          | <i>NBN</i>   | 8         | Reparación de la rotura de la doble cadena del ADN |
| rs10829601   | C>T         | Variante intrónica | <i>MGMT</i>  | 10        | Alquiltransferencia                                |
| rs1801516    | G>A         | Asn1853Asp         | <i>ATM</i>   | 11        | Reparación de rotura de la doble cadena del ADN.   |

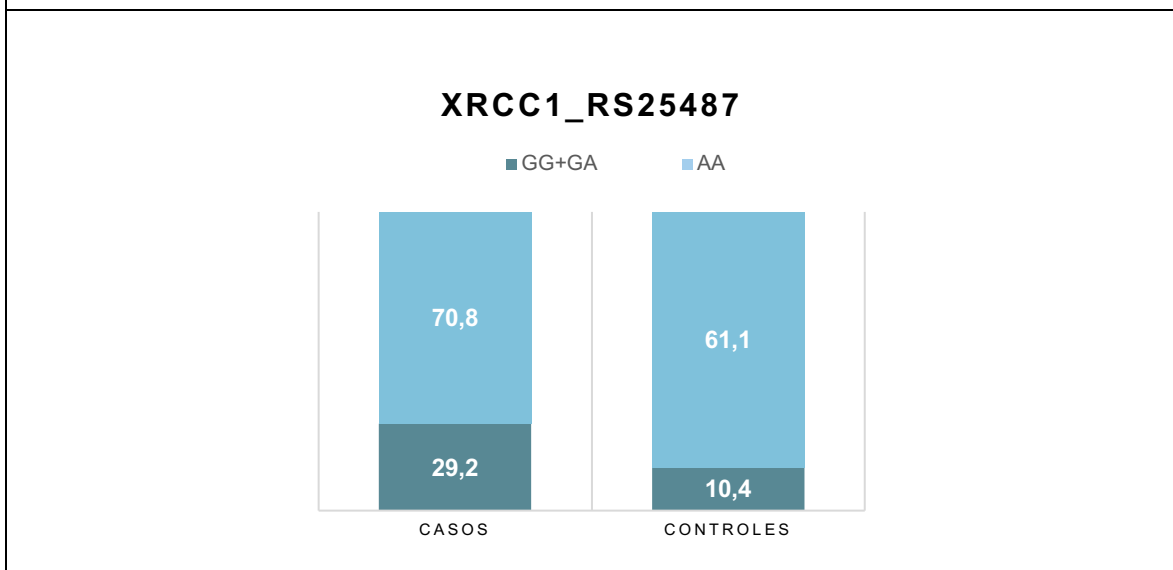
A: Adenina; C: Citosina; G: Guanina; T: Timina; AA: Aminoácido; Lys: Lisina; Gln: Glutamina; Ala: Alanina; Val: Valina; Asp: Aspartato; Asn: Asparagina; Arg: Arginina; His: Histidina; Thr: Treonina; Met: Metionina; Glu: Ácido glutámico; UTR (Región no traducida, del inglés 'untranslated region').

De todos los polimorfismos estudiados, únicamente rs25487 alcanzó la significación estadística en el modelo recesivo (Odds ratio =3,56; IC 95% 1,36-9,33;  $p=0,01$ ). El polimorfismo rs25487 en homocigosis se asoció a la presencia de un mayor número de queratosis seborreicas, en concreto 50 o más QS.

En el análisis de los tres modelos mostró un valor significativo tanto en el modelo aditivo como en el recesivo. Sin embargo, en el modelo aditivo no hubo diferencias entre la presencia del polimorfismo en heterocigosis (GA) y la variante consenso (GG), lo que sugiere que efecto de asociación del polimorfismo tiene lugar cuando se presenta en homocigosis, tal y cómo se confirma en el modelo recesivo.

A continuación, se observa la distribución según el modelo recesivo del polimorfismo rs25487 en el grupo de casos y en el grupo de controles (Figura 3).

**FIGURA 3.** Frecuencia de las variantes estudiadas en rs25487 mediante diagrama de barras.



En ambos grupos predominaba la variante heterocigótica más la variante consenso (GG+GA). La variante homocigótica (AA) se presentaba un 29,2% de los pacientes en el grupo de casos y en un 10,4% en el grupo de controles (Odds ratio =3,56; IC 95% 1,36-9,33;  $p=0,01$ ).

El análisis de relación entre el resto de variables estudiadas y la presencia de  $\geq 50$  queratosis seborreicas: edad, sexo, exposición solar crónica, IMC, fototipo, color de

pelo, lentigos, queratosis actínicas, nevus, nevus atípicos y quemaduras solares graves se encuentra detallado en la Tabla 4.

**TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LOS GRUPOS DE ESTUDIO Y RESULTADOS DEL MODELO UNIVARIADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.**

| VARIABLE   | CASOS |      | CONTROLES |      | OR   | IC 95% OR | P       |
|--|-------|------|-----------|------|------|-----------|---------|
|  | N     | %    | N         | %    |      |           |         |
| <b>SEXO (v.p.=0)</b>                                     |       |      |           |      |      |           |         |
| - Hombre   | 13    | 54,2 | 105       | 38,9 | Ref. | Ref.      |         |
| - Mujer  | 11    | 45,8 | 165       | 61,1 | 0,54 | 0,23-1,25 | 0,148   |
| <b>EXPOSICIÓN SOLAR CRÓNICA DURANTE TRABAJO (v.p.=2)</b> |       |      |           |      |      |           |         |
| - No   | 21    | 87,5 | 221       | 82,5 | Ref. | Ref.      | (0,971) |
| - ≤ 10 años  | 0     | 0    | 20        | 7,5  | N.C. | N.C.      | N.C.    |
| - >10 años   | 3     | 12,5 | 27        | 10,1 | 1,17 | 0,33-4,18 | 0,810   |
| <b>IMC (v.p.=7)</b>                                      |       |      |           |      |      |           |         |
| - Normal   | 7     | 29,2 | 100       | 38   | Ref. | Ref.      | (0,603) |
| - Sobrepeso  | 10    | 41,7 | 106       | 40,3 | 1,35 | 0,49-3,68 | 0,560   |
| - Obesidad   | 7     | 29,2 | 57        | 21,7 | 1,75 | 0,59-5,26 | 0,315   |
| <b>FOTOTIPO (v.p.=0)</b>                                 |       |      |           |      |      |           |         |
| - I-II   | 16    | 66,7 | 97        | 35,9 | Ref. | Ref.      |         |
| - III-V  | 8     | 33,3 | 173       | 64,1 | 0,28 | 0,12-0,68 | 0,005   |
| <b>PELO (v.p.=0)</b>                                     |       |      |           |      |      |           |         |
| - Negro/castaño  | 17    | 70,8 | 205       | 75,9 | Ref. | Ref.      | (0,682) |
| - Rubio  | 5     | 20,8 | 53        | 19,6 | 1,14 | 0,40-3,23 | 0,808   |
| - Pelirrojo  | 2     | 8,3  | 12        | 4,4  | 2,01 | 0,42-9,78 | 0,386   |

**TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LOS GRUPOS DE ESTUDIO Y RESULTADOS DEL MODELO UNIVARIADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.**

| VARIABLE                                  | CASOS |      | CONTROLES |      | OR   | IC 95% OR  | P     |
|---|-------|------|-----------|------|------|------------|-------|
|   | N     | %    | N         | %    |      |            |       |
| <b>LÉNTIGOS (v.p.=1)</b>                  |       |      |           |      |      |            |       |
| - No                                      | 1     | 4,2  | 52        | 19,3 | Ref. | Ref.       |       |
| - Sí                                      | 23    | 95,8 | 217       | 80,7 | 5,51 | 0,73-41,75 | 0,099 |
| <b>QUERATOSIS ACTÍNICAS (v.p.=1)</b>      |       |      |           |      |      |            |       |
| - No                                      | 22    | 91,7 | 254       | 94,4 | Ref. | Ref.       |       |
| - Sí                                      | 2     | 8,3  | 15        | 5,6  | 1,54 | 0,33-7,17  | 0,583 |
| <b>NEVUS (v.p.=0)</b>                     |       |      |           |      |      |            |       |
| - <20                                     | 19    | 79,2 | 175       | 64,8 | Ref. | Ref.       |       |
| - ≥ 20                                    | 5     | 20,8 | 95        | 35,2 | 0,49 | 0,18-1,34  | 0,163 |
| <b>NEVUS ATÍPICOS (v.p.=0)</b>            |       |      |           |      |      |            |       |
| - No                                      | 14    | 58,3 | 194       | 71,9 | Ref. | Ref.       |       |
| - Sí                                      | 10    | 41,7 | 76        | 28,1 | 1,82 | 0,78-4,28  | 0,168 |
| <b>QUEMADURAS SOLARES GRAVES (v.p.=2)</b> |       |      |           |      |      |            |       |
| - No                                      | 9     | 37,5 | 99        | 36,9 | Ref. | Ref.       |       |
| - Sí                                      | 15    | 62,5 | 169       | 63,1 | 0,98 | 0,41-2,31  | 0,957 |

**TABLA 4.** CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LOS GRUPOS DE ESTUDIO Y RESULTADOS DEL MODELO UNIVARIADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.

| VARIABLE    | CASOS |       | CONTROLES |       | OR   | IC 95% OR | P      |
|-------------|-------|-------|-----------|-------|------|-----------|--------|
|             | N     | MEDIA | N         | MEDIA |      |           |        |
| <b>EDAD</b> | 24    | 56,8  | 270       | 44,6  | 1,07 | 1,03-1,11 | <0,001 |

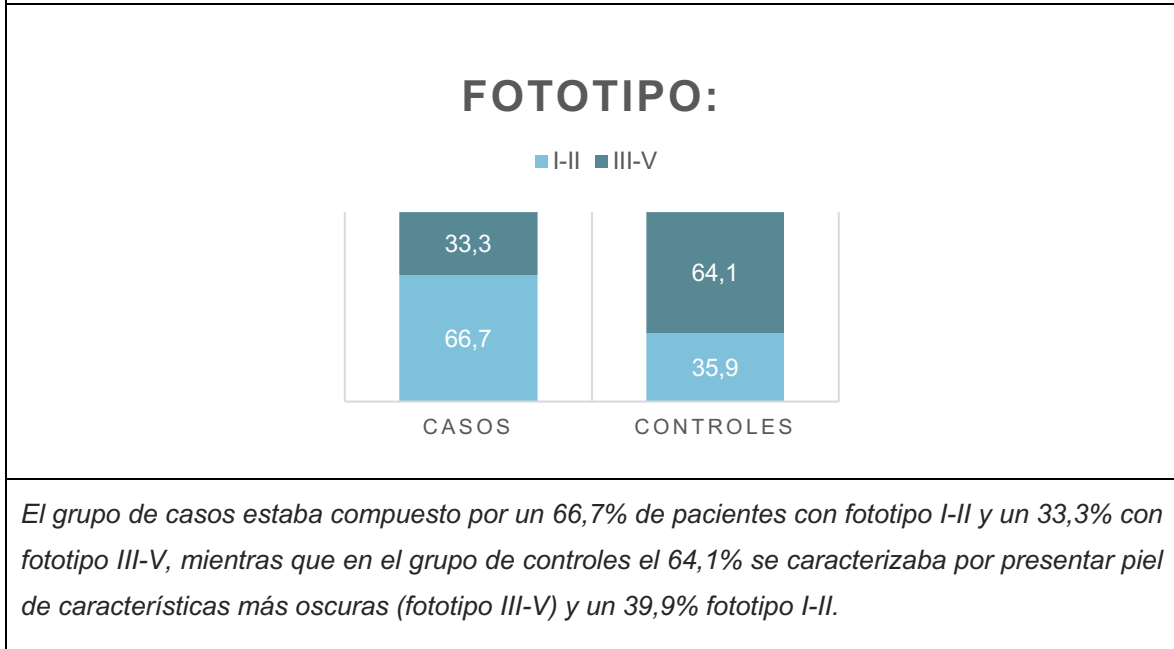
N: Número; v.p.= Valores perdidos; IC: Intervalo de confianza; OR: Odds ratio; N.C.= No calculable.

Como queda reflejado (Tabla 4), tanto en el grupo de casos como en el grupo de controles, no hubo diferencias en la distribución de los valores de la mayoría de variables estudiadas.

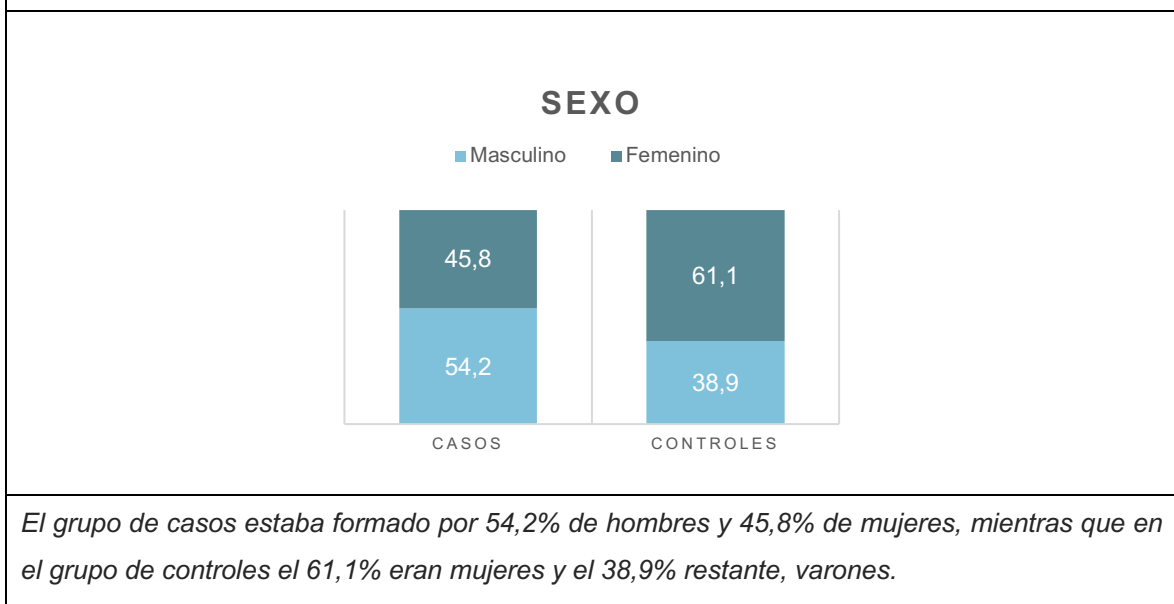
Sin embargo, en los pacientes con  $\geq 50$  queratosis seborreicas había un porcentaje mayor de pacientes que presentaban lentigos solares (95,8% vs. 80,7%) y una menor prevalencia de nevus atípicos (58,3% vs. 71,9%), aunque ninguna de estas variables mostró una asociación estadísticamente significativa en el análisis de regresión logística (ver más adelante).

El fototipo (Figura 4), el sexo (Figura 5) y la edad (Figura 6), también se distribuían de forma desigual en los grupos. Mientras el grupo de casos, aquellos que presentaban 50 o más queratosis seborreicas, se componía principalmente por pacientes con fototipos claros (66,7% presentaban fototipo I-II), de sexo masculino (54,2%) y con una media de edad de 56,8 años, en el grupo de controles, un mayor porcentaje de pacientes presentaba sexo femenino (61,1%), con piel de características oscuras, es decir, fototipo III-V (64,1%) y la media de edad fue menor que en el grupo de casos (44,6 años).

**FIGURA 4.** Distribución del fototipo mediante diagrama de barras.



**FIGURA 5.** Distribución del sexo mediante diagrama de barras.



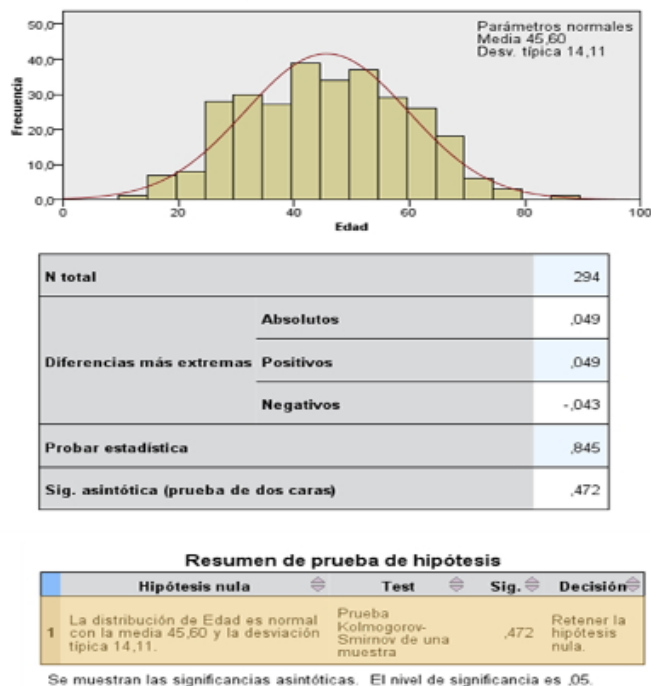
En el modelo univariado de regresión logística (Tabla 2 y Tabla 4), se estudiaron cuáles eran las variables que se asociaban a la presencia de un número de QS

superior a 50 y se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad y al fototipo de piel de los pacientes, quedando cerca de la significación estadística la presencia de lentigos, como analizamos a continuación:

- Edad:

La edad fue la única variable cuantitativa continua estudiada, por ello se aplicó la prueba Kolmogorov-Smirnov para estudiar si seguía una distribución normal (Figura 6).

**FIGURA 6.** Prueba Kolmogorov-Smirnov.



*El nivel de significación fue mayor de 0,05 ( $p=0,472$ ) por lo variable edad seguía una distribución normal.*

La media de edad en el grupo de casos fue de 56,8 años mientras que en el grupo de controles fue de 44,6 años (OR=1,07; IC 95% 1,03-1,11;  $p<0,001$ ).

- Fototipo:

Se observaron diferencias significativas respecto a presentar el fototipo III-V respecto al I-II (OR=0,28; IC 95% 0,12-0,68; p=0,005).

- Respecto a la presencia de lentigos:

Se estudió la presencia de lentigos como factor de riesgo para la aparición de 50 o más queratosis seborreicas, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística (OR=5,52; IC 95% 0,73-41,75; p=0,099).

Por último, en el estudio multivariado, donde se incluyeron todas las variables con un valor de  $p < 0,1$ , el polimorfismo rs25487 en *XRCC1* mantuvo su significación tras ajustarlo para edad, fototipo y la presencia de lentigos solares (Tabla 5).

| <b>TABLA 5. ANÁLISIS MULTIVARIADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.</b> |      |            |        |
|---|------|------------|--------|
|   | OR   | IC 95% OR  | P      |
| <b>EDAD</b>   | 1,08 | 1,04-1,12  | <0,001 |
| <b>FOTOTIPO</b>   | 0,21 | 0,08-0,55  | 0,001  |
| <b>LENTIGOS</b>   | 3,86 | 0,47-31,44 | 0,21   |
| <b>XRCC1_rs25487</b>  | 5,23 | 1,76-15,56 | 0,003  |
| <i>OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.</i>            |      |            |        |

## 10. DISCUSIÓN.

En este trabajo se ha evaluado por primera vez la asociación entre polimorfismos en genes de reparación del ADN y las queratosis seborreicas en una serie de 294 pacientes con melanoma procedentes del Instituto Valenciano de Oncología (IVO).

Analizamos si la presencia de polimorfismos en genes de reparación del ADN, la edad, el sexo, el fototipo, el IMC, el color de pelo, la presencia de queratosis actínicas, nevus, nevus atípicos, lentigos, la exposición crónica al sol durante el trabajo o tener antecedentes de quemaduras solares graves podían asociarse a la presencia de QS.

De acuerdo con estudios previos, hemos corroborado que presentar fototipos III-V ejerce un factor protector en la aparición de QS y por tanto los fototipos claros (I-II) se han asociado a un aumento de la prevalencia de QS (5, 11-13). El fototipo es una característica fenotípica que expresa el tipo de reacción de la piel tras la exposición solar y está determinado por el tipo de melanina predominante. La melanina es el pigmento que confiere color a la piel y protege al organismo de los efectos deletéreos de la radiación ultravioleta (48, 49).

La diversidad fenotípica de la pigmentación no se debe a una variación en el número de melanocitos, sino al tamaño y número de melanosomas, la cantidad y tipo de melanina y la transferencia y distribución de melanina en los queratinocitos (49-52).

Por una parte, los melanosomas de las pieles más claras son más pequeños, menos pigmentados, de maduración incompleta y se organizan en acúmulos; mientras que los melanosomas de las pieles más oscuras son más anchos, están más cargados de melanina y se distribuyen de forma homogénea en los queratinocitos, lo cual les permite absorber luz de forma más eficaz. Por ello, los fototipos I-II, podrían relacionarse con una menor producción de melanina y por tanto con una mayor sensibilidad a la radiación ultravioleta (50), lo cual podría contribuir al aumento de la susceptibilidad para presentar QS.

Por otra parte, existen dos tipos de melanina, la eumelanina, que se presenta en una mayor cantidad en pacientes con piel y cabello oscuro, más eficiente en la fotoprotección (50) y la feomelanina, que predomina en pacientes con fototipos claros, en quienes los tumores cutáneos son más frecuentes (49). Ambas melaninas son pigmentos cromóforos, ya que captan fotones del espectro UV, pero

la eumelanina es capaz de secuestrar electrones y radicales libres que aparecen en el interior de las células epidérmicas a consecuencia de la radiación, mientras que la feomelanina actúa como un fotosensibilizador que no sólo es incapaz de proteger a las células, sino que genera «especies reactivas de oxígeno» (ROS) cuando capta fotones UV. Los individuos que tienen un fototipo cutáneo bajo presentan una mayor proporción de feomelanina, lo que incrementa el daño oxidativo que causa la UV. Esta agresión supone un incremento de la fotoimmunodepresión y un mayor riesgo de mutaciones genéticas, que pueden llegar a ser potenciales causantes del desarrollo de cánceres cutáneos, e incrementar la susceptibilidad para la aparición de queratosis seborreicas (51, 53).

La diferencia significativa de la edad media entre los grupos, confirma el aumento progresivo de la aparición de QS en relación con el envejecimiento, al igual que se constata en estudios anteriores (5, 6, 10, 14).

La exposición a la UV juega un papel muy importante, pues las QS se consideran un marcador de exposición solar crónica y se han encontrado alteraciones en QS con una clara firma UV (2, 5, 6, 10, 14, 19, 27). No obstante, en nuestro estudio no se ha podido relacionar la presencia de múltiples queratosis seborreicas con la radiación ultravioleta. Ni la exposición crónica al sol ni el antecedente de quemaduras solares graves se asociaron a dicha presencia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las quemaduras solares graves no son indicadores de daño solar acumulativo y que el hecho de tener un trabajo expuesto al sol, no implica necesariamente que exista una exposición habitual de las zonas del cuerpo donde aparecen generalmente las queratosis seborreicas, especialmente el tronco. Sí que apoya, aunque con una falta de significación estadística la presencia de lentigos solares, un tipo de lesión cutánea que sí que está relacionada con el daño UV crónico.

Se ha demostrado también, que la incidencia de las queratosis seborreicas no tiene predilección por ninguno de los sexos, hecho corroborado en nuestro estudio (10).

Tampoco se observó asociación entre la aparición de queratosis seborreicas y la presencia de queratosis actínicas, lentigos, nevus o nevus atípicos, ni la predilección por el color del pelo ni un IMC específico.

En estudios previos se constató que las queratosis seborreicas albergaban múltiples alteraciones somáticas genéticamente estables, pero hasta ahora nada indicaba que estuvieran asociadas a alteraciones en genes de reparación del ADN (20). En nuestro estudio encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, pues el polimorfismo rs25487 se asoció a un incremento de la susceptibilidad para presentar QS. Este polimorfismo se encuentra en el gen *XRCC1*, localizado en el cromosoma 19 y está implicado en la vía de reparación por escisión de bases (BER), encargada de detectar y eliminar la base dañada, en concreto el cambio del nucleótido guanina (G) por adenosina (A).

La integridad del genoma humano es mantenida por los sistemas de reparación del ADN entre ellos, la reparación por escisión de bases (BER) y la reparación por escisión de nucleótidos (NER) son los mecanismos más versátiles de reparación del ADN (54-57).

La reparación de rayos X complementaria cruzada 1 (*XRCC1*) es la enzima clave de la vía BER (58, 59). El gen *XRCC1* no tiene actividad enzimática y actúa como andamiaje y modulador de diferentes actividades involucradas en la BER al interactuar y unir poli ADP-ribosa polimerasa (PARP), ADN ligasa III y ADN pol  $\beta$  a través de sus diversos dominios y polinucleótido quinasa (PNK) en el sitio del daño del ADN (60, 61). Se trata de una proteína multidominio que interactúa con el ADN mellado y con el espacio libre asociado con el ADN pol  $\beta$ , lo que sugiere que esta proteína podría estar implicada de forma independiente en el reconocimiento de daños en el ADN (57, 62).

Se han informado más de 300 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen *XRCC1*, de ellos, los más comunes son los que conducen a la sustitución de aminoácidos en los codones 194 (rs1799782), 280 (rs25489) y 399 (rs25487). Estos cambios de pueden alterar la función de *XRCC1* y aumentar las posibilidades de

daño al ADN. El polimorfismo que hemos examinado en nuestro estudio, el rs25487 actúa en el dominio de unión a PARP de la proteína *XRCC1*, por lo que puede afectar al ensamblaje del complejo y a la eficacia de reparación (57, 63).

Numerosos estudios muestran que el polimorfismo rs25487 en el gen *XRCC1*, aumenta la vulnerabilidad para desarrollar diversos tipos de cáncer, entre ellos, se encuentran los siguientes: carcinoma colorrectal, cáncer gástrico, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de mama, adenocarcinoma de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata y cáncer de tiroides. También, las mutaciones en *XRCC1* se han relacionado tanto con la aparición de un fenotipo central de ataxia cerebelosa, de progresión lenta, acompañado de neuropatía periférica como con el aumento de susceptibilidad para desarrollar síndrome de Tourette entre otros (60, 64-79).

Algunas alteraciones somáticas ya documentadas en las QS, como las mutaciones en el promotor de *TERT* y *DPH3*, en *FGFR3* y las producidas por la radiación ultravioleta, presentan cambios guanina (G) por adenosina (A). Este hallazgo, parece estar relacionado con los resultados obtenidos en nuestro estudio, ya que el polimorfismo rs25487 presente en el gen *XRCC1* impide la correcta reparación de los daños G por A producidos en el ADN.

#### LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

- A priori, que nuestros pacientes estén diagnosticados de melanoma no debería ser un sesgo. Aunque hay que tener en cuenta que la población a estudio puede no ser representativa de la población general en relación con la QS, dado que no se ha establecido ninguna relación entre el hecho de tener QS y presentar melanoma, es poco probable que las particularidades de esta población representen un sesgo de selección para el presente estudio.
- Por otro lado, hay otra limitación que debemos tener en cuenta y es que, dado el tamaño muestral de nuestro estudio, las significaciones que hemos

encontrado no han sido corregidas con la prueba de Bonferroni y, por tanto, no se pueden establecer conclusiones contundentes puesto que no se ha realizado ninguna prueba para evitar el riesgo de comparaciones múltiples. Este hecho a efectos de valorar las conclusiones, implica que el carácter de este estudio sea exploratorio.

## 11. CONCLUSIÓN.

1. Es la primera vez que se evalúa la asociación entre polimorfismos en genes de reparación del ADN y las QS. En respuesta a nuestro objetivo principal, el polimorfismo rs25487, ubicado en el gen *XRCC1* del cromosoma 19, encargado de la reparación por escisión de bases, se ha encontrado asociado al incremento de la susceptibilidad para presentar QS.
2. Respecto a los objetivos secundarios establecidos, hemos podido constatar que la presencia de queratosis seborreicas se incrementa en pacientes con mayor edad y en pacientes cuya piel se caracteriza por presentar fototipos bajos, en concreto, fototipos I y II.

## 12. BIBLIOGRAFÍA.

1. Greco MJ, Bhutta BS. Seborrheic Keratosis. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
2. Cheong KA, Lee AY. Guanine Deaminase Stimulates Ultraviolet-induced Keratinocyte Senescence in Seborrhoeic Keratosis via Guanine Metabolites. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(8):adv00109.
3. Mazzeo M, Manfreda V, Diluvio L, Dattola A, Bianchi L, Campione E. Dermoscopic Analysis of 72 "Atypical" Seborrheic Keratoses. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110(5):366-71.
4. Minagawa A. Dermoscopy-pathology relationship in seborrheic keratosis. *J Dermatol.* 2017;44(5):518-24.
5. Wollina U. Recent advances in managing and understanding seborrheic keratosis. *F1000Res.* 2019;8.
6. Hafner C, Hafner H, Groesser L. [Genetic basis of seborrheic keratosis and epidermal nevi]. *Pathologe.* 2014;35(5):413-23.
7. Jackson JM, Alexis A, Berman B, Berson DS, Taylor S, Weiss JS. Current Understanding of Seborrheic Keratosis: Prevalence, Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(10):1119-25.
8. Laimer M, Kraus L, Zelger B. Verrucous seborrheic keratosis with keratoacanthoma-like features, a pitfall in differential diagnosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(9):911-3.
9. Takenouchi T. Key points in dermoscopic diagnosis of basal cell carcinoma and seborrheic keratosis in Japanese. *J Dermatol.* 2011;38(1):59-65.
10. Roh NK, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Clinical and Histopathological Investigation of Seborrheic Keratosis. *Ann Dermatol.* 2016;28(2):152-8.
11. Kyriakis KP, Alexoudi I, Askoxylaki K, Vrani F, Kosma E. Epidemiologic aspects of seborrheic keratoses. *Int J Dermatol.* 2012;51(2):233-4.
12. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* 1994;131(4):455-64.

13. Kwon OS, Hwang EJ, Bae JH, Park HE, Lee JC, Youn JI, et al. Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003;19(2):73-80.
14. Hafner C, Hartmann A, van Oers JM, Stoehr R, Zwarthoff EC, Hofstaedter F, et al. FGFR3 mutations in seborrheic keratoses are already present in flat lesions and associated with age and localization. *Mod Pathol*. 2007;20(8):895-903.
15. Bloch PH. Transformation of seborrheic keratosis into Bowen's disease. *J Cutan Pathol*. 1978;5(6):361-7.
16. Kwittken J. Malignant changes in seborrheic keratoses. *Mt Sinai J Med*. 1974;41(6):792-801.
17. Simionescu O, Popescu BO, Costache M, Manole E, Spulber S, Gherghiceanu M, et al. Apoptosis in seborrheic keratoses: an open door to a new dermoscopic score. *J Cell Mol Med*. 2012;16(6):1223-31.
18. Noiles K, Vender R. Are all seborrheic keratoses benign? Review of the typical lesion and its variants. *J Cutan Med Surg*. 2008;12(5):203-10.
19. Heidenreich B, Denisova E, Rachakonda S, Sanmartin O, Dereani T, Hosen I, et al. Genetic alterations in seborrheic keratoses. *Oncotarget*. 2017;8(22):36639-49.
20. Nakamura H, Hirota S, Adachi S, Ozaki K, Asada H, Kitamura Y. Clonal nature of seborrheic keratosis demonstrated by using the polymorphism of the human androgen receptor locus as a marker. *J Invest Dermatol*. 2001;116(4):506-10.
21. Georgieva IA, Mauerer A, Groesser L, Herschberger E, Aslanidis C, Dietmaier W, et al. Low incidence of oncogenic EGFR, HRAS, and KRAS mutations in seborrheic keratosis. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(8):635-42.
22. Hafner C, Vogt T, Landthaler M, Musebeck J. Somatic FGFR3 and PIK3CA mutations are present in familial seborrhoeic keratoses. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):214-7.
23. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*. 2012;122(2):464-72.

24. Woodman SE, Mills GB. Are oncogenes sufficient to cause human cancer? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(48):20599-600.
25. Hafner C, Toll A, Fernandez-Casado A, Earl J, Marques M, Acquadro F, et al. Multiple oncogenic mutations and clonal relationship in spatially distinct benign human epidermal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(48):20780-5.
26. Hida Y, Kubo Y, Arase S. Activation of fibroblast growth factor receptor 3 and oncogene-induced senescence in skin tumours. *Br J Dermatol*. 2009;160(6):1258-63.
27. Li Y, Wang Y, Zhang W, Jiang L, Zhou W, Liu Z, et al. Overexpression of Amyloid Precursor Protein Promotes the Onset of Seborrhoeic Keratosis and is Related to Skin Ageing. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(6):594-600.
28. Kashiyama K, Nakazawa Y, Pilz DT, Guo C, Shimada M, Sasaki K, et al. Malfunction of nuclease ERCC1-XPF results in diverse clinical manifestations and causes Cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum, and Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*. 2013;92(5):807-19.
29. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet*. 2011;48(3):168-76.
30. Robbins JH, Kraemer KH, Lutzner MA, Festoff BW, Coon HG. Xeroderma pigmentosum. An inherited diseases with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms, and abnormal DNA repair. *Ann Intern Med*. 1974;80(2):221-48.
31. Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, Brooks BP, Tamura D, DiGiovanna JJ. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience*. 2007;145(4):1388-96.
32. Simon T, Kohlhase J, Wilhelm C, Kochanek M, De Carolis B, Berthold F. Multiple malignant diseases in a patient with Rothmund-Thomson syndrome with RECQL4 mutations: Case report and literature review. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(6):1575-9.
33. Stinco G, Governatori G, Mattighello P, Patrone P. Multiple cutaneous neoplasms in a patient with Rothmund-Thomson syndrome: case report and published work review. *J Dermatol*. 2008;35(3):154-61.

34. Janion C. Inducible SOS response system of DNA repair and mutagenesis in *Escherichia coli*. *Int J Biol Sci*. 2008;4(6):338-44.
35. Harper JW, Elledge SJ. The DNA damage response: ten years after. *Mol Cell*. 2007;28(5):739-45.
36. Yang W. Structure and function of mismatch repair proteins. *Mutat Res*. 2000;460(3-4):245-56.
37. Bridges BA. Error-prone DNA repair and translesion DNA synthesis. II: The inducible SOS hypothesis. *DNA Repair (Amst)*. 2005;4(6):725-6, 39.
38. Meselson M, Stahl FW. The Replication of DNA in *Escherichia Coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1958;44(7):671-82.
39. Chang DJ, Cimprich KA. DNA damage tolerance: when it's OK to make mistakes. *Nat Chem Biol*. 2009;5(2):82-90.
40. Pabo CO, Sauer RT. Transcription factors: structural families and principles of DNA recognition. *Annu Rev Biochem*. 1992;61:1053-95.
41. de Wind N, Hays JB. Mismatch repair: praying for genome stability. *Curr Biol*. 2001;11(14):R545-8.
42. Kuzminov A. DNA replication meets genetic exchange: chromosomal damage and its repair by homologous recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(15):8461-8.
43. Johnson AD, Zhang Y, Papp AC, Pinsonneault JK, Lim JE, Saffen D, et al. Polymorphisms affecting gene transcription and mRNA processing in pharmacogenetic candidate genes: detection through allelic expression imbalance in human target tissues. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(9):781-91.
44. Wang D, Sadee W. Searching for polymorphisms that affect gene expression and mRNA processing: example ABCB1 (MDR1). *AAPS J*. 2006;8(3):E515-20.
45. Kuzminov A. Recombinational repair of DNA damage in *Escherichia coli* and bacteriophage lambda. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1999;63(4):751-813, table of contents.
46. Ramirez-Bello J, Jimenez-Morales M. [Functional implications of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein-coding and non-coding RNA genes in multifactorial diseases]. *Gac Med Mex*. 2017;153(2):238-50.

47. Ramirez-Bello J, Vargas-Alarcon G, Tovilla-Zarate C, Fragoso JM. [Single nucleotide polymorphisms (SNPs): functional implications of regulatory-SNP (rSNP) and structural RNA (srSNPs) in complex diseases]. *Gac Med Mex.* 2013;149(2):220-8.
48. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature.* 2007;445(7130):843-50.
49. Videira IF, Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol.* 2013;88(1):76-83.
50. Solano F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules.* 2020;25(7).
51. D'Mello SA, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling Pathways in Melanogenesis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7).
52. Schiaffino MV. Signaling pathways in melanosome biogenesis and pathology. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(7):1094-104.
53. Simon JD, Peles DN. The red and the black. *Acc Chem Res.* 2010;43(11):1452-60.
54. Yu Z, Chen J, Ford BN, Brackley ME, Glickman BW. Human DNA repair systems: an overview. *Environ Mol Mutagen.* 1999;33(1):3-20.
55. Christmann M, Tomicic MT, Roos WP, Kaina B. Mechanisms of human DNA repair: an update. *Toxicology.* 2003;193(1-2):3-34.
56. Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(12):1513-30.
57. Nissar B, Kadla SA, Khan NS, Shah IA, Majid M, Afshan FU, et al. DNA Repair Gene XRCC1 and XPD Polymorphisms and Gastric Cancer Risk: A Case-Control Study Outcome from Kashmir, India. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2018;2018:3806514.
58. Kweekel DM, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Pharmacology of oxaliplatin and the use of pharmacogenomics to individualize therapy. *Cancer Treat Rev.* 2005;31(2):90-105.

59. Nospikel T. DNA repair in mammalian cells : Nucleotide excision repair: variations on versatility. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(6):994-1009.
60. Duell EJ, Millikan RC, Pittman GS, Winkel S, Lunn RM, Tse CK, et al. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(3):217-22.
61. Whitehouse CJ, Taylor RM, Thistlethwaite A, Zhang H, Karimi-Busheri F, Lasko DD, et al. XRCC1 stimulates human polynucleotide kinase activity at damaged DNA termini and accelerates DNA single-strand break repair. *Cell.* 2001;104(1):107-17.
62. Marintchev A, Mullen MA, Maciejewski MW, Pan B, Gryk MR, Mullen GP. Solution structure of the single-strand break repair protein XRCC1 N-terminal domain. *Nat Struct Biol.* 1999;6(9):884-93.
63. Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res.* 1998;58(4):604-8.
64. Abdel-Rahman SZ, Soliman AS, Bondy ML, Omar S, El-Badawy SA, Khaled HM, et al. Inheritance of the 194Trp and the 399Gln variant alleles of the DNA repair gene XRCC1 are associated with increased risk of early-onset colorectal carcinoma in Egypt. *Cancer Lett.* 2000;159(1):79-86.
65. Zeng FR, Ling Y, Yang J, Tian XC, Yang X, Luo RC. X-ray repair cross-complementing group 1 Arg399Gln gene polymorphism and susceptibility to colorectal cancer:a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2013;34(1):555-63.
66. Shen H, Xu Y, Qian Y, Yu R, Qin Y, Zhou L, et al. Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Int J Cancer.* 2000;88(4):601-6.
67. Divine KK, Gilliland FD, Crowell RE, Stidley CA, Bocklage TJ, Cook DL, et al. The XRCC1 399 glutamine allele is a risk factor for adenocarcinoma of the lung. *Mutat Res.* 2001;461(4):273-8.
68. Yang HY, Yang SY, Shao FY, Wang HY, Wang YD. Updated assessment of the association of the XRCC1 Arg399Gln polymorphism with lung cancer risk in the Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(2):495-500.

69. Lee JM, Lee YC, Yang SY, Yang PW, Luh SP, Lee CJ, et al. Genetic polymorphisms of XRCC1 and risk of the esophageal cancer. *Int J Cancer*. 2001;95(4):240-6.
70. Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, Wiencke JK, Kelsey KT. A population-based study of the Arg399Gln polymorphism in X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) and risk of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2002;62(16):4630-6.
71. Sobiahe A, Hijazi E, Al-Ameer HJ, Almasri Y, Jarrar Y, Zihlif M, et al. Arg399Gln XRCC1 Polymorphism and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in Jordanian Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(3):663-5.
72. Wang Y, Chu X, Meng X, Zou F. Association of X-ray repair cross-complementing group 1 Arg399Gln polymorphisms with the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: evidence from an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e77898.
73. Li J, Li Z, Feng L, Guo W, Zhang S. Polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 and hepatocellular carcinoma risk among East Asians: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2013;34(1):261-9.
74. Wang YD, Zhai WL, Wang HY, Xia XQ. An updated meta-analysis on the association of X-ray repair cross-complementing group 1 codon 399 polymorphism with hepatocellular carcinoma risk. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(11):4443-8.
75. Yan J, Wang X, Tao H, Deng Z, Yang W, Lin F. Meta-Analysis of the Relationship between XRCC1-Arg399Gln and Arg280His Polymorphisms and the Risk of Prostate Cancer. *Sci Rep*. 2015;5:9905.
76. Jafari Nedooshan J, Forat Yazdi M, Neamatzadeh H, Zare Shehneh M, Kargar S, Seddighi N. Genetic Association of XRCC1 Gene rs1799782, rs25487 and rs25489 Polymorphisms with Risk of Thyroid Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(1):263-70.
77. O'Connor E, Vandrovcova J, Bugiardini E, Chelban V, Manole A, Davagnanam I, et al. Mutations in XRCC1 cause cerebellar ataxia and peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(11):1230-2.

78. Hoch NC, Hanzlikova H, Rulten SL, Tetreault M, Komulainen E, Ju L, et al. XRCC1 mutation is associated with PARP1 hyperactivation and cerebellar ataxia. *Nature*. 2017;541(7635):87-91.
79. Lin WY, Lee CC, Liu HP, Chou IC, Sheu JJ, Wan L, et al. Association of genetic variations in X-ray repair cross-complementing group 1 and Tourette syndrome. *J Clin Lab Anal*. 2012;26(5):321-4.

## 13. ANEXOS

### 13.1. AUTORIZACIÓN PARA ACCESO A LA BASE DE DATOS DEL IVO



Servicio de Dermatología  
c/ Profesor Beltrán Báuena, 8  
46009 València

València, 13 de enero de 2021

A quien corresponda:

Por la presente, como responsable de la Base de Datos de Melanoma de carácter asistencial del Instituto Valenciano de Oncología, informo que se aportarán los datos necesarios para llevar a cabo el trabajo de fin de grado titulado: **"Polimorfismos en genes de reparación del ADN como factor genético asociado a la presencia de queratosis seborreicas en pacientes con melanoma"**, mediante un fichero Excel anonimizado que se entregará a la alumna Luisa García Valdecasas para la explotación estadística necesaria para el proyecto y, por lo tanto, la investigadora no tendrá acceso en ningún momento a las historias clínicas de los pacientes.

Atentamente,

**Eduardo  
Nagore**

Firmado digitalmente por  
Eduardo Nagore  
Nombre de reconocimiento (DN):  
cn=Eduardo Nagore, o=Instituto  
Valenciano de Oncología,  
ou=Servicio de Dermatología,  
email=enagore@fivo.org, c=ES  
Fecha: 2021.01.13 15:48:56  
+01'00'

Fdo.: Eduardo Nagore Enguïdanos

Jefe Clínico

Servicio de Dermatología

13.2. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN:

**INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA  
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA SAN VICENTE MÁRTIR (CEI):**

Dra. Mar Aranda Jurado, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de la  
Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir

Certifico que:

Ha tenido entrada en la reunión del Comité de Ética de la Investigación (CEI) de  
la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir en su reunión, de fecha **21  
de enero de 2021**, la solicitud de evaluación del proyecto de investigación,  
relacionado a continuación:

**Título: “Polimorfismos en genes de reparación del ADN como  
factor genético asociado a la presencia de queratosis seborreicas  
en pacientes con melanoma”.**

Código del proyecto: **UCV/2020-2021/050**

Investigador Principal: **Luisa María García-Valdecasas García**

El Comité de Ética de la Investigación ha acordado **informar favorablemente el  
mismo.**

Valencia, 27 de enero de 2021.

**MARIA MAR  
ARANDA  
JURADO**

Firmado digitalmente por MARIA  
MAR|ARANDA|JURADO  
Nombre de reconocimiento (DN):  
cn=MARIA MAR|ARANDA|JURADO,  
serialNumber=52648490H,  
givenName=MARIA MAR,  
sn=ARANDA JURADO,  
ou=CIUDADANOS, o=ACCV, c=ES  
Fecha: 2021.01.27 11:40:41 +01'00'

**Mar Aranda Jurado  
Secretaria del Comité de Ética de la Investigación**

### 13.3. HOJA DE DESCRIPCIÓN DE LAS VARAIBALES:

#### Datos demográficos y epidemiológicos:

- Sexo del encuestado:
  - Hombre
  - Mujer
- Edad al Diagnóstico: \_\_\_\_\_
- Antecedentes Personales de quemadura solar severa
  - Presente
  - Ausente
- Exposición solar crónica:
  - Presente
  - Ausente

#### Características fenotípicas:

- Color de pelo:
  - Rubio
  - Castaño claro
  - Pelirrojo
  - Castaño oscuro
  - Negro
- Polimorfismos en genes de reparación presentes:
  - XPC
  - NBN
  - MGMT
  - ERCC
  - XRCC3
  - XRCC1
  - ERCC2

Datos recogidos durante la exploración física

- Número de nevos melanocíticos comunes (contabilizar solo los que sean

>5mm de diámetro):

<20

20-50

51-100

>100

- Número de nevos melanocíticos clínicamente atípicos:

Ninguno

Solo 1

Más de 1.

Precisar el número, si es posible: \_\_\_\_\_

- Presencia de lentigos solares:

No

Escasos

Abundantes

- Presencia de queratosis seborreicas:

Menos de 10

Más de 50

- Presencia de queratosis actínicas:

Sí

NO

#### 13.4. CONSENTIMIENTO INFORMADO:

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Polimorfismos en genes de reparación del ADN como factor genético asociado a la presencia de queratosis seborreicas en pacientes con melanoma”.

Y cuyo investigador principal es: D/D<sup>a</sup> Luisa María García-Valdecasas García, estudiante de la Universidad Católica de Valencia.

Yo, D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ he sido informado personalmente por Da Luisa María García-Valdecasas García, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera
  - Sin tener que dar explicaciones
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

De acuerdo con la **Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre**, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Asimismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación. Se procederá a la codificación de la información obtenida de la base de datos relativos a su salud, desvinculando la información que le identifica, mediante su sustitución por un código.

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Asimismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio sobre la caracterización clínica y molecular de los melanomas cutáneos y consiento expresamente a que el personal investigador pueda acceder a mis datos personales y de salud.

Fecha:

Fecha:

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

### 13.5. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE:

Se le ofrece la posibilidad de participar en el estudio de investigación titulado

“Polimorfismos en genes de reparación del ADN como factor genético asociado a la presencia de queratosis seborreicas en pacientes con melanoma” que está siendo realizado por D<sup>a</sup> Luisa María García-Valdecasas García, alumna de sexto curso en la Universidad Católica de Valencia y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

Antes de que decida participar en este estudio, es importante que comprenda por qué se realiza el estudio y qué se espera de usted, así como los beneficios e inconvenientes que puedan estar asociados con su participación en este estudio.

Antecedentes:

La mayoría de queratosis seborreicas se asocian a una mayor exposición solar, así como a un posible aumento con la edad y a aparecer en un entorno familiar. Aunque su etiopatogenia es desconocida y no se les atribuye ningún significado patológico, existen algunas evidencias que pueden indicar lo contrario

- ¿Cuál es el objetivo de este estudio?

El objetivo principal será valorar si la presencia de alteraciones genéticas (16 polimorfismos en genes de reparación del ADN: XPC, NBN, MGMT, ERCC5, XRCC3, XRCC1, ERCC2) se asocian a una mayor prevalencia de queratosis seborreicas.

Además, se estudiará si otras características epidemiológicas, clínicas o ambientales modifican esta prevalencia (edad, sexo, color de la piel, exposición ambiental al sol, presencia de daño solar en la piel).

- ¿Por qué se le ha pedido que participe?

Para de esta manera colaborar con la caracterización tanto clínico como molecular de este subgrupo de pacientes con queratosis seborreicas.

- ¿En qué consiste su participación?

La participación en el presente estudio tiene carácter voluntario y no supone ninguna alteración del tratamiento médico ni seguimiento que esté llevando en el hospital. Su participación en el estudio permitirá obtener los datos necesarios para conseguir el objetivo del estudio.

Se le solicita permiso para poder acceder a sus datos clínicos y a utilizarlos con la finalidad investigadora que se aquí se le propone.

En caso de acceder a su historia clínica, se consultarán en ella los datos relativos a las características clínicas, fenotípicas, genotípicas, ambientales y moleculares.

- ¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?

No se prevé ningún riesgo adicional para usted por participar en el presente estudio.

- ¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?

Ni usted ni el investigador principal recibirán ninguna remuneración económica por la realización del presente estudio.

Usted no se beneficiará directamente de este estudio, pero su participación es muy importante ya que contribuirá a aumentar el conocimiento sobre los aspectos clínicos y moleculares de los melanomas cutáneos.

Por las características de este tipo de estudios, no es esperable obtener resultados que supongan un cambio en las medidas profilácticas o terapéuticas que el equipo médico pueda ofrecerle. En caso de que la información analizada mostrara algún

hallazgo importante para su salud, su médico sería informado para que se lo comunicara.

- ¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Asimismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en los cuidados médicos.

- ¿A quién puedo preguntar en caso de duda?

Es importante que comente el investigador principal del estudio los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación. Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con la investigadora principal, D<sup>a</sup> Luisa María García- Valdecasas García en el teléfono 622436655.

Confidencialidad:

De acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Asimismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

## 14. PÓSTER

### POLIMORFISMOS EN GENES DE REPARACIÓN DEL ADN COMO FACTOR GENÉTICO ASOCIADO A LA PRESENCIA DE QUERATOSIS SEBORREICAS

Autor: Luisa María García-Valdecasas García<sup>1</sup>  
Director: Dr. Eduardo Nagore Enguñados<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia  
<sup>2</sup>Instituto Valenciano de Oncología, Valencia

#### 1. INTRODUCCIÓN

- Las queratosis seborreicas (QS) son tumores cutáneos de estirpe epitelial, de carácter benigno que se presentan con una alta prevalencia en la población general.
- Han sido relacionadas con el incremento de la edad, antecedentes familiares, fototipos bajos, exposición a radiación ultravioleta (RUV) y con la presencia de mutaciones en oncogenes, pero hasta el momento no se ha estudiado su papel sobre los genes de reparación del ADN.

#### 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- La hipótesis sugiere que dada la probable implicación de la RUV en la etiopatogenia de las QS, la presencia de polimorfismos en genes de reparación favorece su desarrollo.
- El objetivo principal consiste en analizar si la aparición de QS se asocia a la presencia de polimorfismos en genes de reparación del ADN.

#### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio epidemiológico analítico, observacional, transversal, retrospectivo de casos y controles.
- La variable dependiente (QS) dividía a los pacientes en dos grupos, el de casos ( $\geq 50$  QS) y el de controles ( $<10$  QS).
- La información requerida en el estudio pertenece a la base de datos del Instituto Valenciano de Oncología (IVO) y el programa estadístico utilizado fue el SPSS.
- Para evaluar qué características se asociaban a tener  $\geq 50$  QS, se utilizaron modelos de regresión logística univariado y multivariado. Con estos modelos se obtuvieron valores de odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Se consideró una asociación estadísticamente significativa un valor de  $p < 0,05$ .

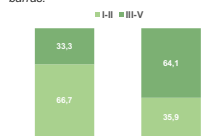
#### 4. RESULTADOS

El grupo de casos estaba compuesto por 24 pacientes (8,2%) y el grupo de controles por 270 (91,8%).

Los pacientes con 50 o más QS se caracterizaban en su mayoría por presentar:

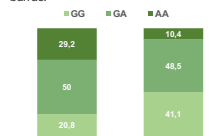
- Sexo masculino (54,2%)
- Ausencia de exposición solar crónica (87,5%)
- Sobrepeso (41,7%)
- Fototipo I-II (66,7%)
- Color de pelo negro-castaño (70,8)
- Lentigos (95,8%)
- $<10$  nevus (79,2%)
- Ausencia de nevus atípicos (58,3%)
- Quemaduras solares graves (62,5%)

FIGURA 1. Distribución del fototipo en cada grupo mediante diagrama de barras.



Un 66,7% de pacientes en el grupo de casos presentaba fototipo I-II, mientras que el 64,1% de los controles se caracterizaban por fototipos III-V.

FIGURA 2. Distribución de las variantes en rs25487 mediante diagrama de barras.



En ambos grupos primaba la variante mutada de forma heterocigótica (GA).

TABLA 1. Características de los pacientes según el grupo a estudio y resultados del modelo univariado de regresión logística.

|                  | CASOS |       | CONTRÓLES |       | OR   | IC 95%     | P                |
|------------------|-------|-------|-----------|-------|------|------------|------------------|
|                  | N     | MEDIA | N         | MEDIA |      |            |                  |
| EDAD             | 24    | 56,8  | 44,6      | 1,07  | 1,07 | 1,03-1,11  | <b>&lt;0,001</b> |
|                  | N     | %     | N         | %     | OR   | IC 95%     | P                |
| FOTOTIPO         |       |       |           |       |      |            |                  |
| I-II             | 16    | 66,7  | 97        | 35,9  | Ref. | Ref.       |                  |
| III-V            | 8     | 33,3  | 173       | 64,1  | 0,28 | 0,12-0,68  | <b>0,005</b>     |
| LENTIGOS         |       |       |           |       |      |            |                  |
| NO               | 1     | 4,2   | 52        | 19,3  | Ref. | Ref.       |                  |
| SI               | 23    | 95,8  | 217       | 80,7  | 5,15 | 0,73-41,75 | 0,099            |
| XRCC1_Rs25487    |       |       |           |       |      |            |                  |
| MODELO ADITIVO   |       |       |           |       |      |            |                  |
| GG               | 5     | 28,8  | 111       | 41,1  | Ref. | Ref.       | <b>0,020</b>     |
| GA               | 12    | 50    | 131       | 48,5  | 2,03 | 0,69-5,95  | 0,195            |
| AA               | 7     | 29,2  | 28        | 10,4  | 5,55 | 1,64-18,80 | <b>0,006</b>     |
| MODELO DOMINANTE |       |       |           |       |      |            |                  |
| GG               | 5     | 20,8  | 111       | 41,1  | Ref. | Ref.       |                  |
| GA+AA            | 19    | 79,2  | 159       | 58,9  | 2,65 | 0,96-7,32  | 0,059            |
| MODELO RECESIVO  |       |       |           |       |      |            |                  |
| GA+AA            | 17    | 70,8  | 242       | 89,6  | Ref. | Ref.       |                  |
| AA               | 7     | 29,2  | 28        | 10,4  | 3,56 | 1,36-9,33  | <b>0,010</b>     |

Tras el análisis univariado de regresión logística, obtuvimos significación estadística en las siguientes variables: El polimorfismo rs25487, situado en el gen XRCC1 (OR=3,56; IC al 95% 1,36-9,33;  $p=0,010$ ); la edad (OR=1,07; IC 95% 1,03-1,11;  $p<0,001$ ) y el fototipo (OR= 0,28; IC al 95% 0,12-0,68;  $p=0,005$ ). La presencia de lentigos se quedó cerca de alcanzar la significación estadística ( $p=0,099$ ).

TABLA 2. Análisis multivariado de regresión logística.

|               | OR   | IC 95% OR  | P                |
|---------------|------|------------|------------------|
| EDAD          | 1,08 | 1,04-1,12  | <b>&lt;0,001</b> |
| LENTIGOS      | 3,86 | 0,47-31,44 | 0,21             |
| FOTOTIPO      | 0,21 | 0,08-0,55  | <b>0,001</b>     |
| XRCC1_rs25487 | 5,23 | 1,76-15,56 | <b>0,003</b>     |

En el estudio multivariado, el polimorfismo rs25487 en el gen XRCC1 mantuvo su significación tras ajustarlo para la edad, fototipo y presencia de lentigos solares.

#### 5. CONCLUSIÓN

- En respuesta a nuestro objetivo principal, el polimorfismo rs25487, ubicado en el gen XRCC1 del cromosoma 19, encargado de la reparación por escisión de bases, se ha encontrado asociado al incremento de la susceptibilidad para presentar QS.
- Respecto a los objetivos secundarios establecidos, hemos podido constatar que la presencia de queratosis seborreicas se incrementa en pacientes con mayor edad y en pacientes cuya piel se caracteriza por presentar fototipos bajos, en concreto, fototipos I y II.

#### 6. BIBLIOGRAFÍA

- Greco MJ, Bhutta BS. Seborrheic Keratosis. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
- Wollina U. Recent advances in managing and understanding seborrheic keratosis. F1000Res. 2019;8.
- Nakamura H, Hirota S, Adachi S, Ozaki K, Asada H, Kitamura Y. Clonal nature of seborrheic keratosis demonstrated by using the polymorphism of the human androgen receptor locus as a marker. J Invest Dermatol. 2001;116(4):506-10.