



Universidad
de La Laguna

Departamento de Bioquímica,
Microbiología, Biología Celular y Genética



Los Melanocitos: Función y su control por melanocortinas.

GRADO EN FARMACIA

Trabajo de Fin de Grado

Autora: Pino Isis Mora Mendoza

Tutoras: Ana Lancha y A.R. Bello

Fecha: 15 de junio de 2017

ÍNDICE

ABSTRACT	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN.	5
OBJETIVOS.	9
MELANOCITOS Y PIGMENTACIÓN DE LA PIEL.	10
MELANOCITOS, MELANOSOMAS Y MELANOGÉNESIS.	10
LAS MELANOCORTINAS COMO MEDIADORES EN LA RESPUESTA PIGMENTARIA.	14
MECANISMO DE ACCIÓN DE α -MSH.....	15
PRODUCCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO POR MELANOCITOS.....	17
CONCLUSIONES.....	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19

ABSTRACT

Melanocytes are cells of neural crest origin. In the human epidermis, they form a close association with keratinocytes via their dendrites. Melanocytes are well known for their role in skin pigmentation and their ability to produce and distribute melanin has been studied extensively. One of the factors that regulates melanocytes and skin pigmentation is the locally produced melanocortin peptide α -MSH. The effects of α -MSH on melanogenesis are mediated via the MC1R receptor and tyrosinase, the rate-limiting enzyme in the melanogenesis pathway. Binding of α -MSH to its receptor increases tyrosinase activity and eumelanin production, which accounts for the skin-darkening effect of α -MSH. Recent evidence shows that melanocytes have other functions in the skin in addition to their ability to produce melanin. They are able to secrete a wide range of signal molecules, including cytokines, POMC peptides, catecholamines, and NO in response to UV irradiation and other stimuli. Potential targets of these secretory products are keratinocytes, lymphocytes, fibroblasts, mast cells, and endothelial cells, all of which express receptors for these signal molecules. Melanocytes may therefore act as important local regulators of a range of skin cells. It has been shown that α -MSH regulates NO production from melanocytes, and it is possible that the melanocortins regulate the release of other signalling molecules from melanocytes. Therefore, the melanocortin signaling system is one of the important regulators of skin homeostasis.

Keywords:

Skin pigmentation - Pro-opiomelanocortin peptides - Melanocortin receptor 1 - Nitric oxide

RESUMEN

Los melanocitos son células que se originan a partir de la cresta neural. En la epidermis humana, forman una estrecha asociación con los queratinocitos a través de sus prolongaciones dendríticas. Los melanocitos son un tipo celular bien conocido por el papel que juegan en la pigmentación de la piel, siendo numerosos los estudios científicos que tratan sobre su capacidad para producir y distribuir melanina. Uno de los factores que regula a los melanocitos y a la pigmentación de la piel es la hormona peptídica α -MSH. Los efectos de esta hormona sobre la melanogénesis están mediados a través del receptor MC1R y la tirosinasa, la enzima reguladora de la melanogénesis. La unión de la α -MSH a su receptor aumenta la actividad tirosinasa y la producción de eumelanina, lo que conduce a un oscurecimiento de la piel. Existen evidencias recientes que demuestran que, además de su capacidad para producir melanina, los melanocitos tienen otras funciones en la piel. En respuesta a la irradiación UV y otros estímulos, los melanocitos son capaces de secretar una amplia gama de moléculas señalizadoras, incluyendo citoquinas, péptidos POMC, catecolaminas y NO. Los objetivos potenciales de estos productos son queratinocitos, linfocitos, fibroblastos, mastocitos y células endoteliales, tipos celulares que expresan receptores para estas moléculas señal. Por lo tanto, los melanocitos pueden actuar como importantes reguladores locales de una serie de células de la piel. Se ha demostrado que la α -MSH regula la producción de NO de los melanocitos y es posible que las melanocortinas regulen la liberación de otras moléculas de señalización a partir de melanocitos. Es por ello que el sistema de señalización de la melanocortina es uno de los reguladores más importantes de la homeostasis de la piel.

Palabras clave:

Pigmentación de la piel – Proopiomelanocortina - Receptor 1 de la melanocortina - Óxido nítrico

INTRODUCCIÓN.

El tegumento o piel es el órgano más grande y pesado del cuerpo. En adultos, cubre un área de 1,5 - 2,0 m² y representa casi el 15% del peso del cuerpo. Consta de dos capas: un epitelio escamoso estratificado al que se denomina *epidermis* y una capa de tejido conjuntivo más profundo, la *dermis*. Epidermis y dermis constituyen lo que conocemos como cutis. Debajo de la dermis se encuentra otra capa de tejido conjuntivo, el tejido subcutáneo o *hipodermis*, que no es parte de la piel pero que se suele estudiar junto con ella (1) (**Figura 1**).

La piel es un órgano de gran relevancia debido a su función de protección frente a factores externos tanto físicos como químicos, infecciosos y alergénicos (1).

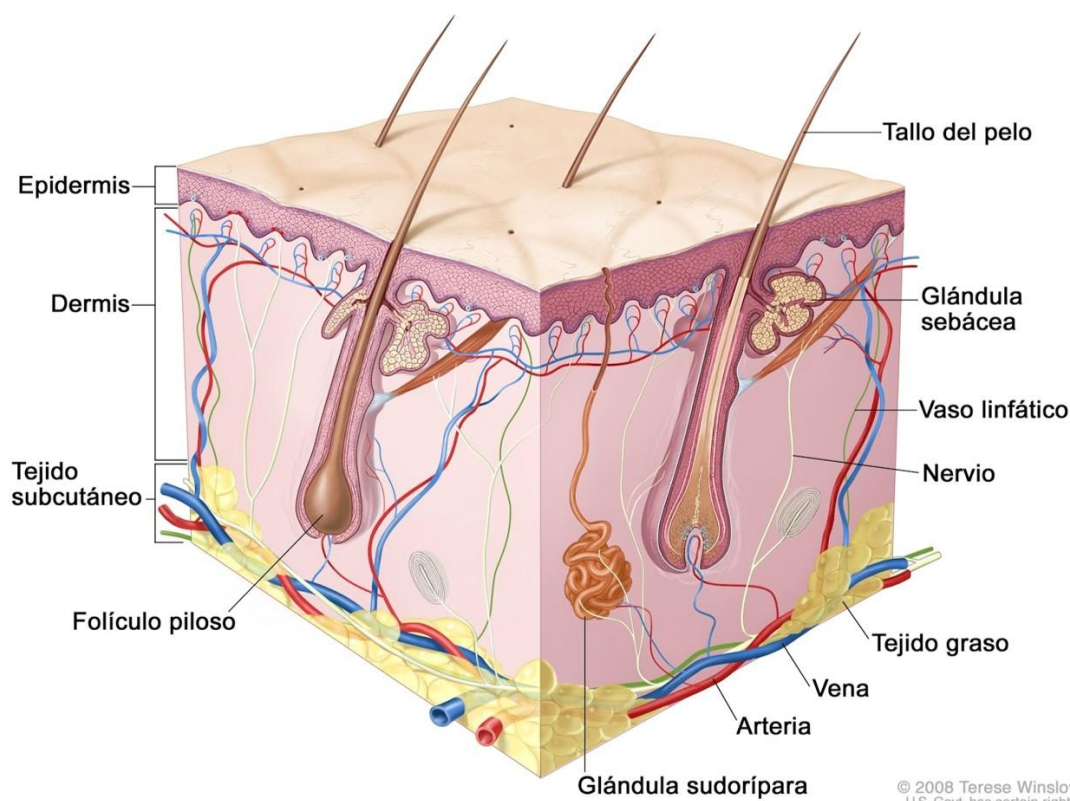


Figura 1. Anatomía de la piel; se muestra la epidermis, la dermis, la hipodermis y otras partes de la piel. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/paciente/tratamiento-piel-pdq>.

La epidermis cutánea está integrada por cinco tipos de células -*citoblastos*, *queratinocitos*, *melanocitos*, *células táctiles de Merkel* y *células dendríticas de Langerhans*- que se distribuyen en cinco zonas o estratos, como se muestra en la **Figura 2**.

Los **melanocitos** (5-10%) epidérmicos se presentan en el estrato basal y asociados con el folículo piloso. Estas células son elementos clave en el proceso de la pigmentación

de la piel dada su capacidad para producir melanina (1-3) mediante el proceso de la *melanogénesis*.

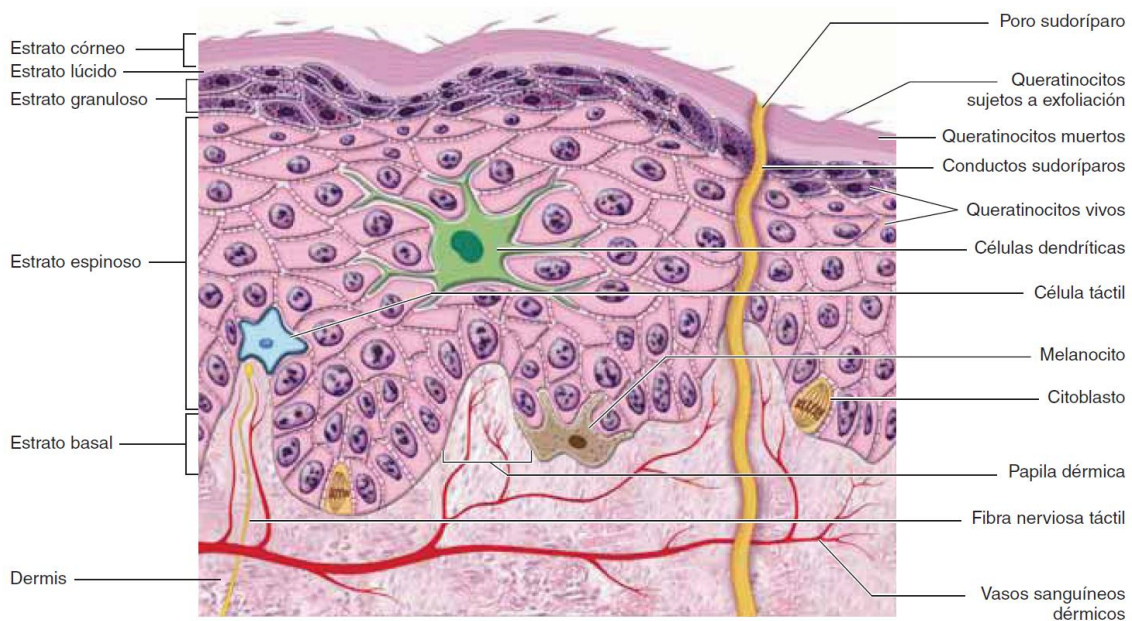


Figura 2. Estratos y tipos de células de la epidermis. De: Saladin KS. El Sistema Tegumentario. En: *Saladin KS. Anatomía y Fisiología. La Unidad entre Forma y Función. 6a ed. México: McGraw Hill; 2012. p. 183.*

Morfológicamente, los melanocitos se caracterizan por presentar largas prolongaciones, denominadas *prolongaciones dendríticas*, que se extienden y ramifican entre los queratinocitos vecinos (**Figura 3**). A través de estas prolongaciones cada melanocito hace contacto con alrededor de 30 - 40 queratinocitos; constituyendo, el conjunto formado por el melanocito y los queratinocitos con los que se relaciona, la denominada *unidad melano-epidérmica*. Esta asociación permite al melanocito transferir melanina a los queratinocitos, lo que determina el color de la piel y confiere protección frente a los efectos dañinos de la radiación ultravioleta (UVR) (1-3).

A día de hoy aún no están claros los mecanismos involucrados en la producción de melanina, ni de cómo se regulan los melanocitos durante el proceso de pigmentación de la piel. A este respecto, durante los últimos años el interés de los investigadores se ha centrado en el papel del sistema de señalización de la melanocortina (4,5), sistema integrado por:

- 1) Las diferentes formas de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) o *melanocortinas* (α -MSH, β -MSH y γ -MSH) y la hormona adrenocorticotropa o *corticotropina* (ACTH).

- 2) Los 5 receptores de melanocortina (MC1R – MC5R), receptores con una estructura común de 7 dominios transmembrana acoplados a proteína G y que siguen la vía de señal del adenosín monofosfato cíclico (AMPc).
- 3) El péptido Agouti y péptidos relacionados con Agouti (AgRP), antagonistas de los receptores de melanocortina.

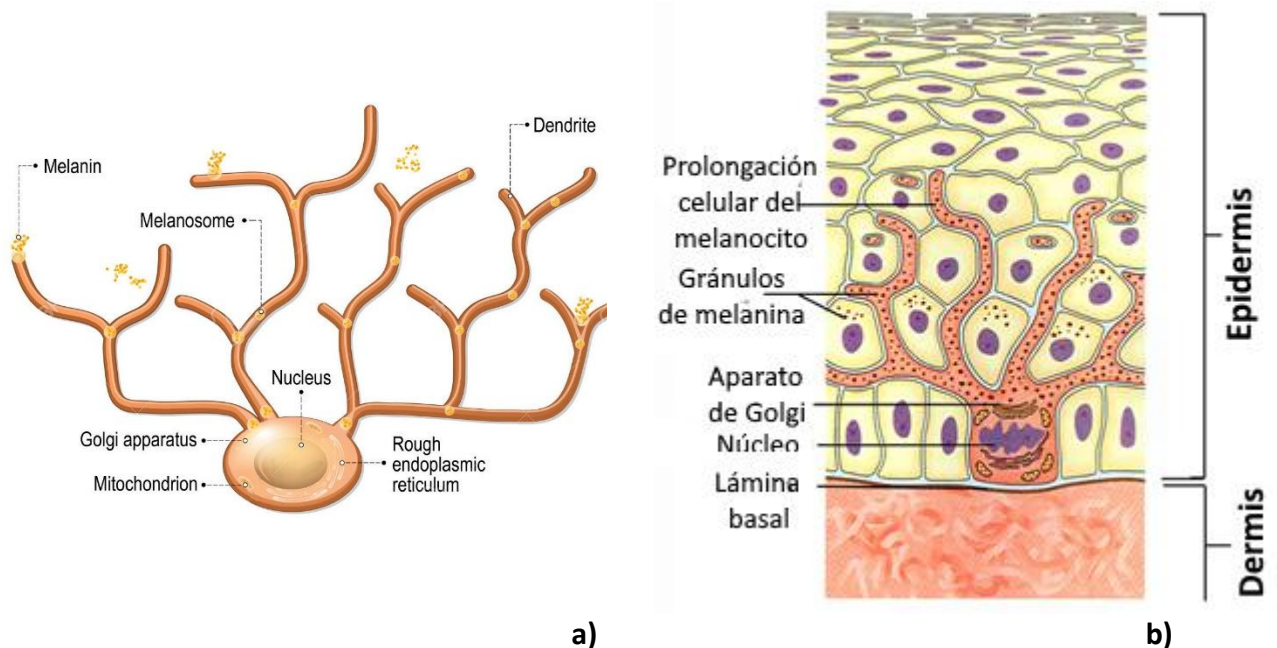


Figura 3. Esquemas que ilustran: a) la morfología de un melanocito (https://es.123rf.com/photo_69495878_stock-photo.html) y b) la relación existente entre un melanocito que se ubican en el estrato basal de la epidermis y los queratinocitos circundantes (<http://b-log-ia20.blogspot.com.es/2015/>) constituyendo la unidad melano-epidérmica.

Junto a este sistema se ha encontrado que la proteína Mahogany (MG) y el proteoglicano syndecan-3 modulan la actividad de las melanocortinas a través de sus interacciones con los péptido agouti y AgRP, respectivamente (4).

Las melanocortinas constituyen péptidos hormonales con influencia en la pigmentación melánica. Desde hace más de 50 años se sabe que algunos péptidos derivados de la proopiomelanocortina (POMC), tales como la melanocortina α -MSH y la ACTH (**Figura 4**) regulan a los melanocitos y, consecuentemente, afectan al grado de pigmentación de la piel en los humanos (6-8); existiendo evidencias de que es el receptor de melanocortina-1 (MC1R), expresado por los melanocitos, el que juega un papel determinante en la pigmentación de la piel y el cabello (4). El MC1R, media una señal en la membrana del melanocito que desemboca en una cascada de señales intracelulares cuya finalidad es la activación de la maquinaria necesaria para la síntesis de melanina y su transporte. Por otra parte, desde mediados de la década de los 90 se

conoce que estos péptidos estimulan la melanogénesis en melanocitos humanos en cultivo (9-12).

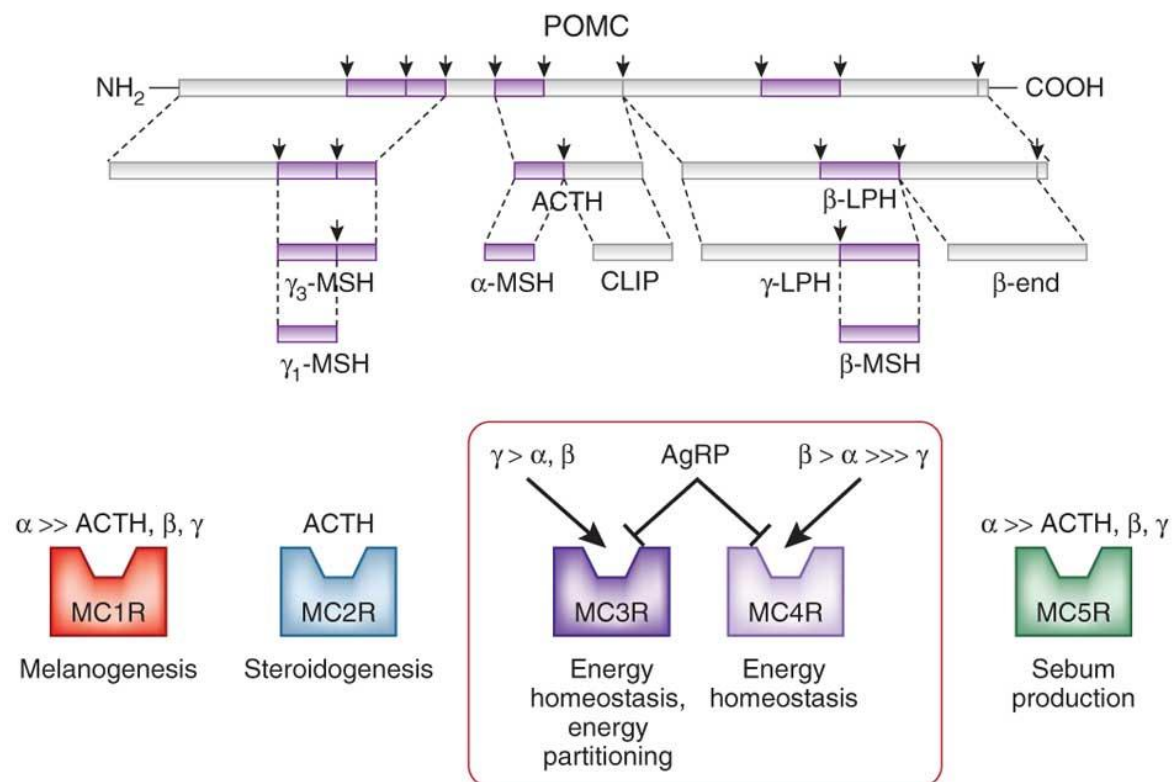


Figura 4. Esquema de la molécula precursora POMC, sus principales derivados y receptores. *Arriba:* El precursor proteico proopiomelanocortina (POMC) se escinde enzimáticamente (\downarrow) para dar lugar a una variedad de péptidos biológicamente activos entre los que se incluyen la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y las formas α , β y γ de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH). *Abajo:* la acción de las melanocortinas está mediada por 5 receptores (MC1R–MC5R). MC2R une ACTH, de forma exclusiva, los demás receptores admiten distintos ligandos. El esquema de cada receptor indica la eficacia relativa de unión de la ACTH y de las distintas melanocortinas ($>>>$) así como el tipo de proceso regulado por la unión receptor-ligando. Por último, se indica como el péptido relacionado con la proteína Agouti (AgRP), antagonista de los receptores MC3R y MC4R, compite con las distintas formas de MSH en su unión al receptor. De: Yeo GSH, Heisler LK. *Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. Nat Neurosci. 2012; 15:1343–1349.*

Por otro lado, además de intervenir en el proceso de la pigmentación de la piel las melanocortinas tienen otras acciones conocidas: su actividad antiinflamatoria (5,13), la mediación en la respuesta inmunológica (5), su papel en el control de la ingesta, el peso corporal y el metabolismo de las grasas (5,14,15), su efecto sobre el comportamiento sexual (16) y la regulación que ejercen sobre la homeostasis de la glucosa en sangre (17), está bien documentada.

El hecho de que las melanocortinas tengan multitud de acciones fisiológicas, distintas a la relacionada con la pigmentación de la piel, y que sean capaces de actuar sobre muchos tipos celulares; lejos de socavar su papel en el proceso de la pigmentación,

refuerza su importancia como factores reguladores. Incluso en los melanocitos, sus acciones no se limitan a la mera regulación de la melanogénesis, existiendo cada vez más evidencias que sugieren que la α -MSH afecta a varios aspectos del comportamiento de los melanocitos que nada tienen que ver con la pigmentación (2).

Por otro lado, cada vez hay más evidencias de que los melanocitos no son sólo células productoras de melanina, sino que pueden tener otras funciones. Los melanocitos son capaces de secretar una amplia gama de moléculas de señalización (citoquinas, melanocortinas, catecolaminas, serotonina, eicosanoides y óxido nítrico) (4) en respuesta a diferentes estímulos externos y se ha sugerido que podrían actuar como células reguladoras en el mantenimiento de la homeostasis de la epidermis (18), ya que los objetivos potenciales de estos productos son queratinocitos, linfocitos, fibroblastos, mastocitos y células endoteliales, tipos celulares que expresan receptores para estas moléculas señal (4).

OBJETIVOS.

Con esta revisión bibliográfica se pretende:

1. Presentar una visión actualizada del papel del melanocito epidérmico en el proceso de la pigmentación de la piel humana y su control por el sistema de señalización de la melanocortina.
2. Revelar las evidencias que demuestran que los melanocitos tienen otras funciones en la piel además de su capacidad para la síntesis de melanina lo que proporcionará un mayor conocimiento sobre este tipo de células.

MELANOCITOS Y PIGMENTACIÓN DE LA PIEL.

MELANOCITOS, MELANOSOMAS Y MELANOGÉNESIS.

Los melanocitos derivan de la cresta neural. Durante el desarrollo embrionario los melanoblastos migran a diversos sitios incluyendo la piel, donde proliferan y se diferencian en células productoras de melanina (19); melanina que va a ser transferida por el melanocito, desde las prolongaciones dendríticas, a los queratinocitos de su unidad melano-epidérmica (20-22).

Bajo condiciones normales es el grado de actividad de los melanocitos y no su número lo que determina el grado de pigmentación de la piel; por otro lado, y a pesar de que hay variaciones regionales en la densidad de melanocitos en la epidermis, el número de melanocitos es siempre el mismo, independientemente del tipo de piel y la raza (1). Por lo tanto, el grado de pigmentación depende del nivel de actividad melanogénica y de la transferencia de melanina a los queratinocitos vecinos.

Otro de los factores determinantes de la coloración de la piel es el tipo de melanina producida por los melanocitos (**Figura 5**). Los melanocitos humanos producen tanto el pigmento negro-marrón, la *eumelanina*, como el rojizo-amarillo, la *feomelanina* (12). La feomelanina es el tipo principal en el pelo pelirrojo y predomina en la epidermis de los tipos de piel I y II (blanca y muy blanca, respectivamente) (23). La eumelanina está presente en grandes cantidades en los queratinocitos de individuos de cabello y piel oscura siendo este tipo de melanina la de mayor acción fotoprotectora (12,23).

La síntesis de melanina (**Figura 5**) tiene lugar en el **melanosoma**, orgánulo intracelular especializado rodeado de membrana que se origina a partir del retículo endoplasmático (24,25). Durante el proceso de la biogénesis de este orgánulo, caracterizado por la sucesión de distintas etapas (**Figura 6**), el melanosoma adquiere la enzima tirosinasa -enzima que cataliza la conversión del aminoácido tirosina (Tyr) a dihidroxifenilalanina quinona (DOPAquinona)- y las proteínas 1 y 2 relacionadas con la tirosinasa (TRP-1 y TRP-2 ó DCT); proteínas que actúan en la melanogénesis como oxidasa del ácido 5,6- dihidroxindol-2-carboxílico (DHICA) y tautomerasa de la dihidroxifenilalanina cromo (DOPAcromo), respectivamente (**Figura 5**).

La tirosinasa también interviene en pasos específicos de la eumelanogénesis (**Figura 5**) lo que explica que este proceso sea dependiente de esta enzima. El control de la síntesis de feomelanina es bastante menos conocido, aunque parece ser menos dependiente de la tirosinasa, pudiendo tener lugar incluso cuando los niveles de tirosinasa son prácticamente indetectables (26).

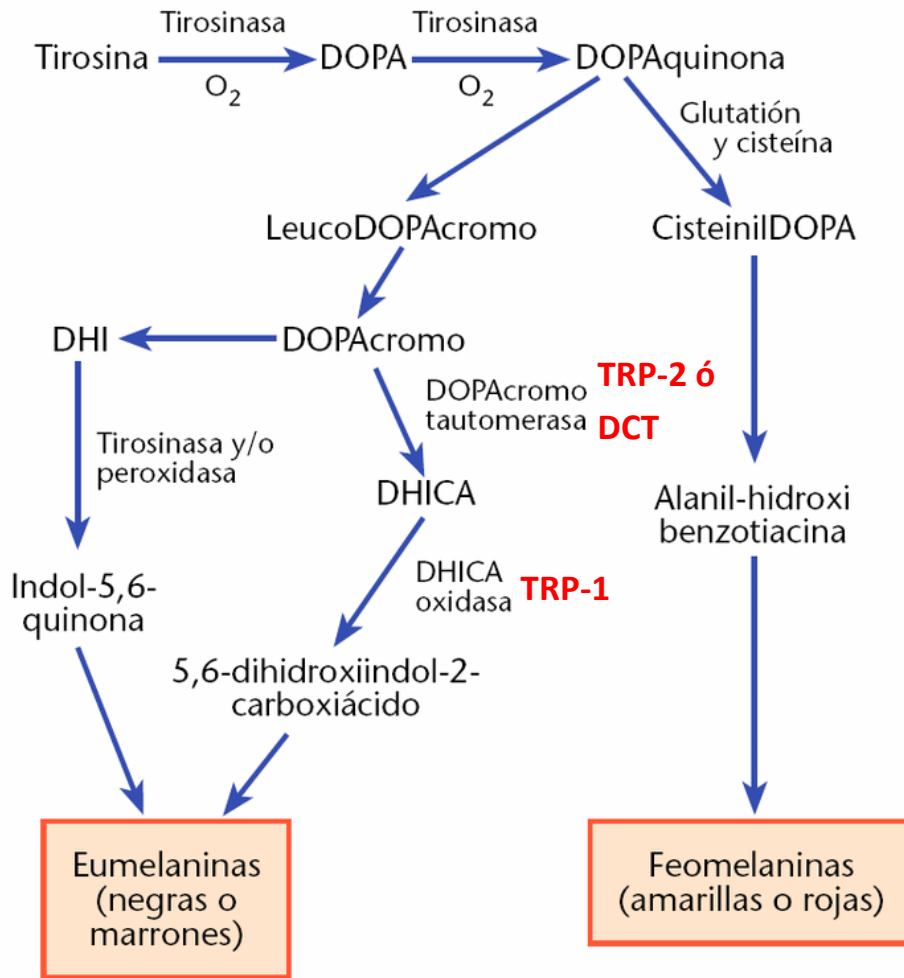


Figura 5. Ruta biosintética de las melaninas. A partir de la dihidroxifenilalanina quinona (DOPAquinona) la ruta se divide en eumelanogénesis o feomelanogénesis. La vía se inicia con la conversión del aminoácido tirosina a DOPAquinona por acción de la enzima tirosinasa. Otras enzimas implicadas en la síntesis de eumelanina son la DOPAcromo tautomerasa (DCT) o proteína 2 relacionada con la tirosinasa (TRP-2) y la proteína 1 relacionada con la tirosina (TRP-1) que actúa como oxidasa del ácido 5,6- dihidroxindol-2-carboxílico (DHICA). Por el momento no se han encontrado enzimas específicas relacionadas con la ruta de las feomelaninas.
<http://elmercaderdelasalud.blogspot.com.es/2011/01/bases-estructurales-del-color-de-la.html>

Una vez que se produce melanina los melanosomas son transferidos a los queratinocitos vecinos. El tamaño de estos orgánulos y su número son importantes en la determinación de la pigmentación. Los melanosomas en la piel negra son más grandes que en la piel blanca y se encuentran, preferentemente, como gránulos; en contraste con las pieles claras, donde grupos de melanosomas se empaquetan en una sola unidad. La disposición en forma de gránulos tiene el efecto de retrasar la degradación de la melanina en los queratinocitos y contribuye a un mayor nivel de pigmentación de la piel (1,2,27,28) (Figura 7).

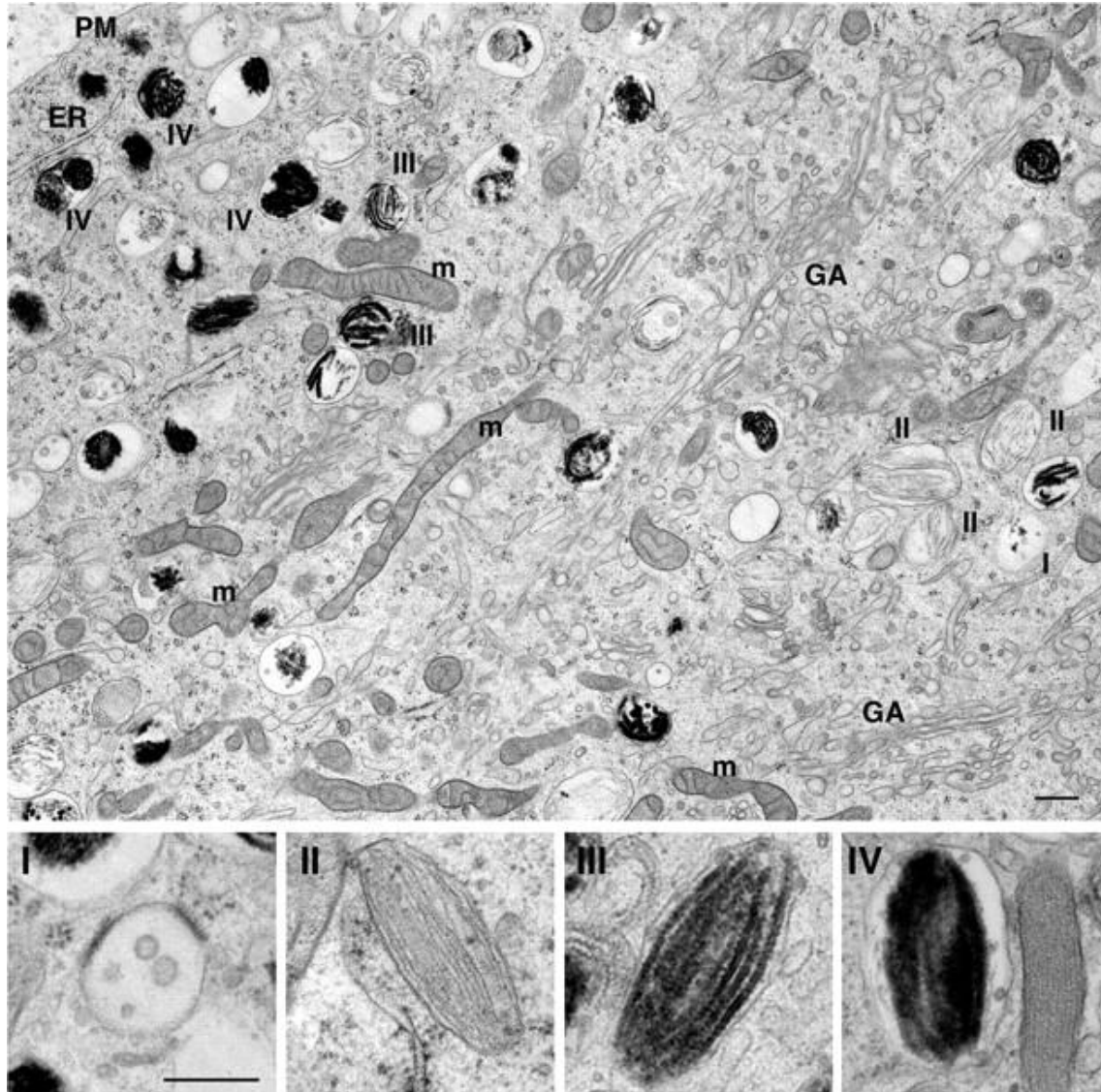


Figura 6. Biogénesis de los melanosomas. *Arriba:* ultraestructura del citoplasma de un melanocito que muestra melanosomas maduros (etapas III y IV), con acumulación de melanina en su interior y en la periferia celular, y melanosomas inmaduros, sin melanina intragranular, en las inmediaciones del aparato de Golgi. PM, membrana plasmática; GA, aparato de Golgi; m, mitocondria; ER, retículo endoplasmático. *Abajo:* imágenes de las distintas etapas (I-IV) de las distintas etapas de maduración del melanosoma. (Escala de la barra: 200 nm.)

De: Hurbain I, Geerts WJ, Boudier T, Marco S, Verkleij AJ, Marks MS, Raposo G. *Electron tomography of early melanosomes: implications for melanogenesis and the generation of fibrillar amyloid sheets.* Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 16;105(50):19726-31.

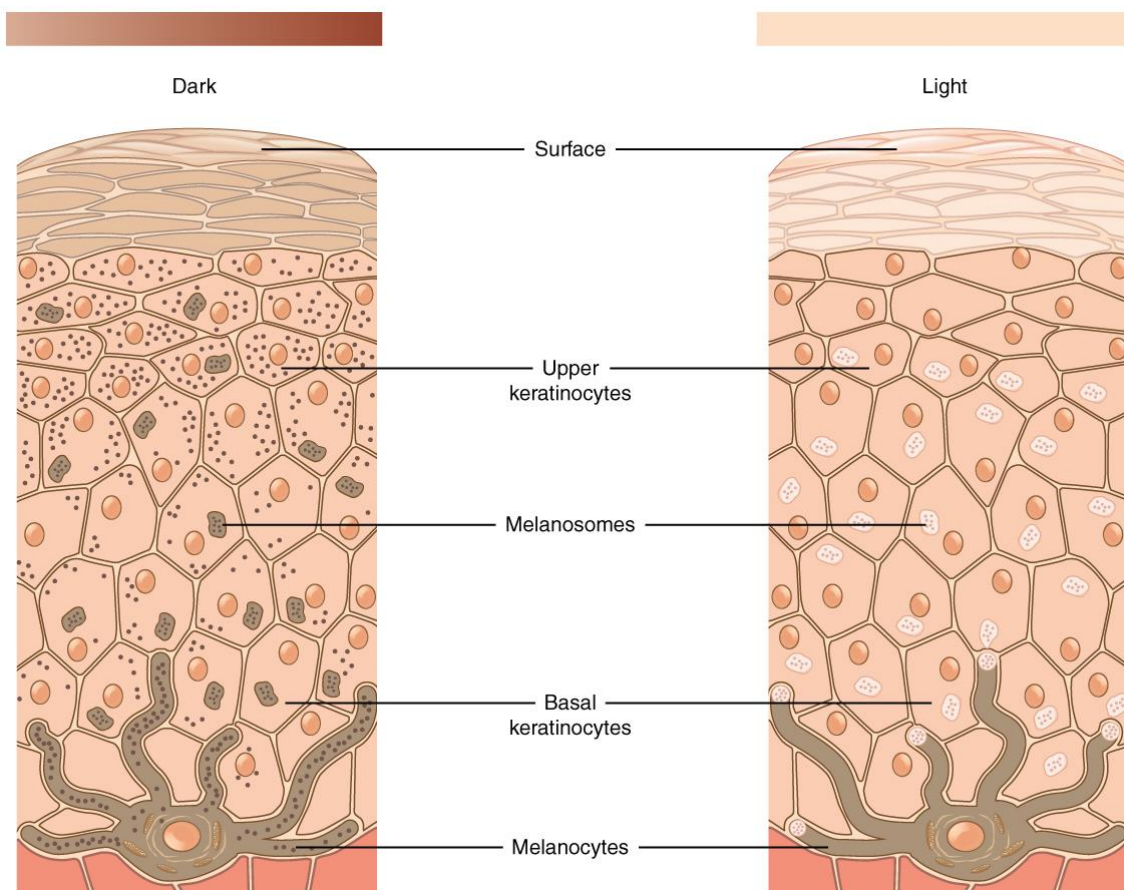


Figura 7. Esquema que compara distintos factores que determinan la coloración de la piel. En la piel oscura los melanocitos son más activos por lo que hay un mayor número de melanosomas. La eumelanina (puntos oscuros) predomina en los melanosomas de la piel oscura mientras que la feomelanina (puntos claros) es la que se presenta en los melanosomas de la piel clara. En pieles oscuras los melanosomas se encuentran, preferentemente, en el citoplasma del queratinocito como orgánulos no agrupados mientras que en la piel clara los melanosomas estén empaquetados en grupos. Por otro lado, los melanosomas de las pieles oscuras son transferidos a estratos más superficiales de la epidermis que en el caso de las pieles claras.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:504_Melanocytes.jpg

En la actualidad, se ha avanzado en el conocimiento del mecanismo y la regulación de la transferencia de melanosomas. La asociación de los melanosomas con microtúbulos y filamentos de actina, vía proteínas motoras como la quinesina, dineína y miosina V, es crucial para el movimiento de los melanosomas a lo largo de las prolongaciones dendríticas y para su transferencia a queratinocitos (22,29-33). Por otro lado, el contacto de las prolongaciones dendríticas con los queratinocitos es esencial para la transferencia de los melanosomas. Estudios recientes muestran que la activación del receptor 2 activado por proteasa (PAR2) (**Figura 8**), que sólo se expresa en los queratinocitos, aumenta la transferencia de melanina a los queratinocitos (20,22,34) realizándose esta transferencia por un proceso de *secreción citocrina* que consiste en la endocitosis de la melanina que se encuentra en el medio extracelular tras ser

liberado el contenido de los melanosomas por exocitosis a nivel de las prolongaciones dendríticas del melanocito (22).

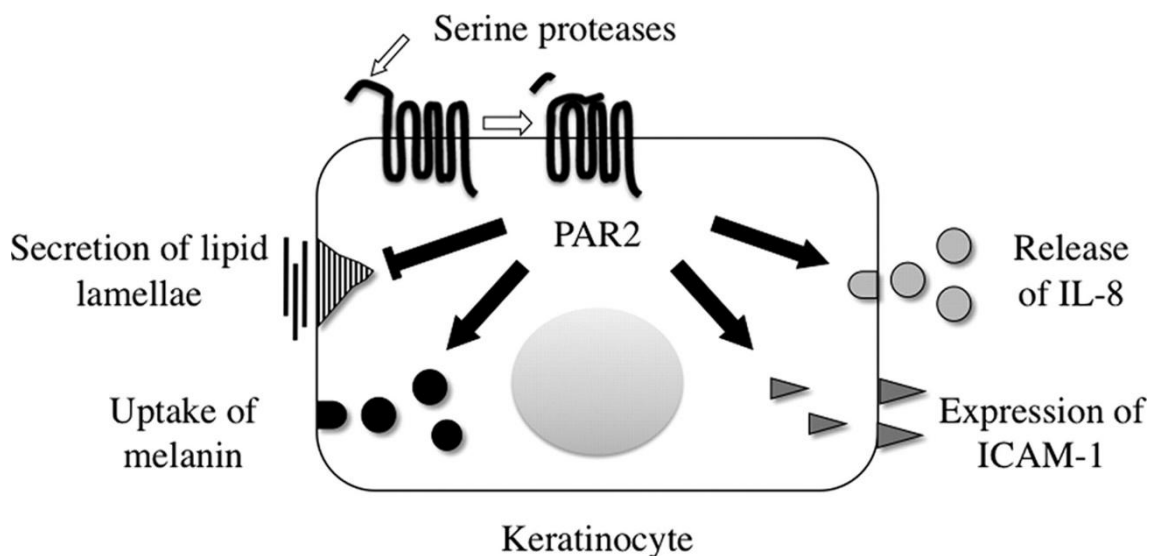


Figura 8. Activación y función de PAR2 en queratinocitos. El receptor 2 activado por proteasa (PAR2) se activa por la hidrólisis de su extremo N-terminal, llevada a cabo por una serina proteasa. La activación de PAR2 acelera la liberación de interleucina-8 (IL-8) y aumenta la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la endocitosis de melanina; suprimiendo la secreción de la barrera lipídica multilaminar (lipid lamellae). De: *Ishikawa C, Tsuda T, Konishi H, Nakagawa N, Yamanishi K. Tetracyclines Modulate Protease-Activated Receptor 2-Mediated Proinflammatory Reactions in Epidermal Keratinocytes. Antimicrob. Agents Chemother. 2009; 53(5): 1760–1765*

Se conoce como *pigmentación facultativa* un aumento de la pigmentación de la piel sobre un nivel basal o constitutivo. Uno de los principales desencadenantes de la pigmentación facultativa es la UVR. El bronceado inducido por la UVR es un fenómeno que implica el aumento del número de melanocitos activos, de la expresión de la tirosinasa, y consecuentemente de la síntesis de eumelanina y feomelanina y el aumento de la transferencia de melanina. Aunque tanto la eumelanogénesis como la feomelanogénesis se incrementan en respuesta a la UVR, las concentraciones de eumelanina son las que mejor se correlacionan con el grado de bronceado por lo que se cree que es la eumelanina la que más contribuye al mismo (12,23). Por otro lado, los melanocitos también se vuelven más “dendríticos” en respuesta a la UVR (35) aumentando por lo tanto el grado de interacción con los queratinocitos.

LAS MELANOCORTINAS COMO MEDIADORES EN LA RESPUESTA PIGMENTARIA.

La escisión proteolítica de la proopiomelanocortina (POMC) da lugar, entre otros péptidos opiáceos, a la α -MSH (**Figura 4**). Son las células del lóbulo intermedio (LI) adenohipofisario la principal fuente de α -MSH; sin embargo, y dado que en humanos

adultos el LI está poco desarrollada, esta región de la hipófisis secreta, excepto bajo condiciones patológicas, una escasa cantidad de α -MSH (36,37). Entre otras localizaciones, la producción extrahipofisaria de α -MSH y otras melanocortinas tiene lugar en la epidermis (38-40). Los queratinocitos epidérmicos son una fuente importante de estos péptidos (18,41-44), produciéndose en otros tipos celulares de la piel como los melanocitos (43,45) y las células de Langerhans (46).

Diversos estudios indican que el efecto de la UVR sobre la pigmentación de la piel está mediado por melanocortinas como la α -MSH (6-8,47,48). Los queratinocitos y melanocitos liberan melanocortina en respuesta a UVR (49,50). Por lo tanto, la α -MSH puede actuar como un factor paracrino y autocrino en la regulación del melanocito y la pigmentación. Además de su efecto sobre la secreción de melanocortinas, la UVR aumenta la expresión del receptor de α -MSH en células de melanoma de ratón (48) y aumenta la unión de α -MSH a melanocitos humanos (51). Por lo tanto, la UVR no sólo eleva los niveles de α -MSH en la piel sino también la respuesta del melanocito a este péptido, siendo probable que la α -MSH, y posiblemente otras melanocortinas, actúen como mediadores en la respuesta pigmentaria de la piel.

MECANISMO DE ACCIÓN DE α -MSH.

Las melanocortinas, ejercen su acción a través de sus receptores (**Figura 4**); siendo MC1R, expresado por los melanocitos, el que juega un papel determinante en la pigmentación de la piel y el cabello (4).

La unión de α -MSH a MC1R conduce a un aumento del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) intracelular por activación de la adenilato ciclasa. El aumento del AMPC, vía la proteína quinasa A (PKA) activa a la enzima tirosinasa (10,52-54) (**Figura 9**).

No puede descartarse que la unión de la α -MSH a su receptor active otro tipo de vías intracelulares. Así, en células B6 de melanoma la inhibición de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3-quinasa) y su diana, la serina/treonina protein quinasa 14A (p70S6-quinasa), con *forskolina* (labdano diterpeno que aumenta los niveles de AMPC intracelular) conduce a un aumento en la cantidad de melanina en estas células (55) por lo que la vía PI3-quinasa/p70S6-quinasa podría estar implicada en la regulación de la melanogénesis. Por otro lado, la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP quinasa) podría disminuir la melanogénesis al producir la fosforilación y degradación del factor de transcripción asociado a microftalmia (MITF), factor necesario para la transcripción de TRP1 y TRP2 (54,56) (**Figura 9**). También existen

evidencias de que la proteína C está implicada en el efecto melanogénico de la α -MSH (57).

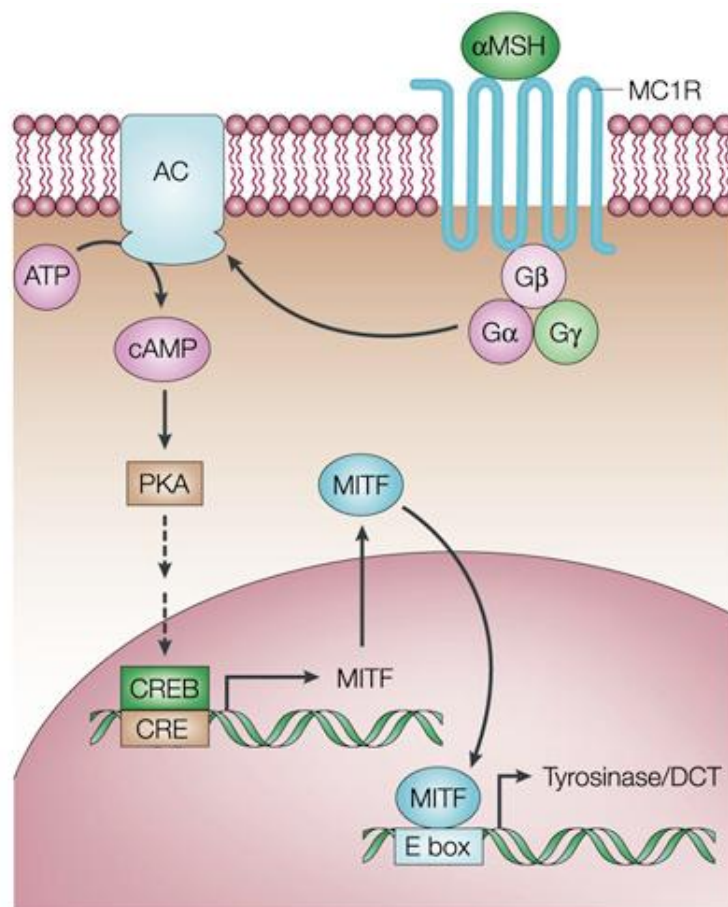


Figura 9. Regulación de la melanogénesis mediante la activación de MC1R por acción de α -MSH.

La unión de α -MSH a su receptor MC1R activa la proteína G ($G\alpha+G\beta+G\gamma$) produciéndose un aumento en los niveles del segundo mensajero AMPc por acción de la adenilato ciclasa (AC). El AMPc activa a la proteína quinasa A (PKA). Una vez activa la PKA es capaz de fosforilar, entre otros, a proteínas que actúan como factores de transcripción como la proteína CREB (factor de unión a elementos de respuesta de AMPc) que unida a secuencias de ADN llamadas elementos de respuesta a AMPc (CRE), activan la expresión de genes específicos sensibles a AMPc. El factor de transcripción asociado con microftalmia (MITF) reconoce las secuencias E-box (5'-CANNTG-3') localizadas en las regiones promotoras del gen de la tirosinasa (Tirosinasa/DCT). De: Chin L. *The genetics of malignant melanoma: lessons from mouse and man*. *Nat. Rev. Cancer*.2003; 3:559-570.

Además de los efectos de la α -MSH por su unión a MC1R, existen evidencias de que la α -MSH puede regular la actividad tirosinasa con independencia de MC1R. La α -MSH puede unirse a (6R)-L-eritro 5,6,7,8 tetrahidrobiopterina (6-BH4), cofactor de NO, que regula la disponibilidad de L-tirosina y la actividad de la tirosina en melanocitos (58). Dado que la α -MSH es particularmente abundante en melanocitos humanos (39) y sirve de chaperona a 6-BH4 podría, a través de esta interacción modular la síntesis de melanina (58). Es más, se ha sugerido que si la concentración de α -MSH excede a la de

6-BH4 el péptido podría hacer las veces de sustrato de la tirosinasa. Por lo que la disponibilidad de 6-BH4 en el melanocito puede ser importante para la melanogénesis y en determinar la respuesta a α -MSH.

Además de estimular la síntesis de melanina, existen evidencias de que α -MSH podría provocar un aumento en el número de prolongaciones dendríticas de los melanocitos (35). Esto tiene una gran relevancia en la formación de la unidad melano- epidérmica y en la transferencia de melanina al queratinocito. Se propone que el AMPc actúa sobre proteínas Rac1 y Rho -proteínas de unión al guanosín trifosfato (GTP) implicadas en la organización del citoesqueleto, migración celular, transcripción genética y proliferación celular- aumentando la desorganización de la actina y produciendo el aumento de la "dendricidad" de los melanocitos (54, 59,60).

Otra forma por la que la α -MSH podría actuar sobre los melanocitos y la pigmentación sería protegiendo a las células de los efectos nocivos de radicales libres como el anión superóxido (61) ya que la enzima tirosinasa es capaz de utilizar este anión como sustrato para realizar la melanogénesis (62,63).

PRODUCCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO POR MELANOCITOS.

Además de la síntesis de melanina los melanocitos son capaces de secretar una gran variedad de moléculas de señalización en respuesta a UVR y otros estímulos. Una de estas moléculas es el óxido nítrico (NO) (64, 65), molécula de señalización conocida por estar involucrada en la regulación de una gran variedad de procesos celulares (66).

Los melanocitos humanos producen NO en respuesta a UVR y al lipopolisacárido bacteriano (LPS) (65). El NO se produce por la acción de la óxido nítrico sintetasa (NOS), enzima presente en los melanocitos (65) siendo posible que la α -MSH module la actividad de la enzima a nivel de la transcripción del gen NOS (67). No se puede descartar la posibilidad de que la α -MSH regule la producción de NO a través de un mecanismo independiente a MC1R. Como se indicó anteriormente la α -MSH puede regular la melanogénesis por su interacción con 6-BH4 (58,68) pudiendo el complejo α -MSH/6-BH4 afectar la actividad de NOS y, por consiguiente, la producción de NO.

Aunque no está claro por qué los melanocitos producen NO Romero-Graillet y colaboradores (69,70) han demostrado que NO estimula la producción de melanina y dado que es liberado por los queratinocitos en respuesta a UVR sugieren que puede actuar como factor paracrino en la melanogénesis inducida por UVR. Por otro lado, el hecho de que los melanocitos humanos produzcan mayores cantidades de NO que los

queratinocitos, en respuesta a UVR, indica que NO podría actuar como un factor autocrino que regula la melanogénesis. Otra alternativa es que el NO producido por los melanocitos actué como segundo mensajero en la regulación de su proceso de diferenciación, de manera similar a lo que ocurre en las neuronas (71).

CONCLUSIONES

1. Los melanocitos son capaces de producir y distribuir la melanina a los queratinocitos de su unidad melano-epidérmica por lo que constituyen un elemento fundamental en el sistema pigmentario.
2. La síntesis de melanina, por parte de los melanocitos, se ve estimulada por la unión de la melanocortina α -MSH al receptor de melanocortina 1, MC1R. La α -MSH regula el patrón de la melanogénesis estimulando, preferentemente la síntesis de eumelanina a expensas de la feomelanina pudiendo, además, modular la producción de óxido nítrico.
3. Los melanocitos son capaces de producir una amplia variedad de moléculas señalizadoras como citoquinas, melanocortinas, catecolaminas, serotonina, eicosanoides y óxido nítrico por lo que podrían actuar como reguladores locales de una serie de células de la piel como: queratinocitos, linfocitos, fibroblastos, mastocitos y células endoteliales, células que expresan receptores para estas moléculas señal.
4. Por último, la naturaleza de las moléculas de señalización producidas por los melanocitos puede indicar que los melanocitos constituyen una vía de comunicación con diferentes sistemas como, por ejemplo, el sistema inmune y el sistema nervioso central.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saladin KS. El Sistema Tegumentario. En: Saladin KS. Anatomía y Fisiología. La Unidad entre Forma y Función. 6a ed. México: McGraw Hill; 2012. p. 180-205.
2. Tsatmali M, Ancans Y, Thody AJ. Melanocyte Function and Its Control by Melanocortin Peptides. *J Histochem Cytochem*. 2002; 50(2):125–133.
3. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*. 2007; 50: 445:843.
4. Gantz I, Fong TM. The melanocortin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284(3):468-474.
5. Yang Y, Harmon CM. Molecular signatures of human melanocortin receptors for ligand binding and signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2017; pii:S0925-4439(17)30137-0.
6. Lerner AB, McGuire JS. Melanocyte-stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone. Their relation to pigmentation. *N Engl J Med*. 1964; 270:539–546.
7. Abdel-Malek Z, Swope VB, Suzuki I, Akcali C, Harriger MD, Boyce ST, Urabe K, Hearing VJ. Mitogenic and melanogenic stimulation of normal human melanocytes by melanotropic peptides. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92:1789–1793
8. McLeod SD, Smith C, Mason RS. Stimulation of tyrosinase in human melanocytes by pro-opiomelanocortin-derived peptides. *J Endocrinol*. 1995; 146:439–447.
9. Hunt G, Donatien PD, Lunec J, Todd C, Kyne S, Thody AJ. Cultured human melanocytes respond to MSH peptides and ACTH. *Pigment Cell Res*. 1994; 7:217–221.
10. Hunt G, Todd C, Cresswell JE, Thody AJ. α -Melanocyte stimulating hormone and its analogue Nle4DPhe7 α -MSH affect morphology, tyrosinase activity and melanogenesis in cultured human melanocytes. *J Cell Sci*. 1994; 107:205–211
11. Hunt G, Todd C, Kyne S, Thody AJ. ACTH stimulates melanogénesis in cultured human melanocytes. *J Endocrinol*. 1994; 140:R1–3.
12. Hunt G, Kyne S, Ito S, Wakamatsu K, Todd C, Thody AJ. Eumelanin and pheomelanin contents of human epidermis and cultured melanocytes. *Pigment Cell Res*. 1995; 8:202–208.
13. Catania A, Lipton JM. Alpha-melanocyte stimulating hormone in the modulation of host reactions. *Endocr Rev*. 1993; 14:564–576.
14. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci*. 2005; 8:571–578.
15. Santos JL. Sistema leptina-melanocortinas en la regulación de la ingesta y el peso corporal. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 1225-1234.
16. Cragolini A, Scimonelli T, Celis ME, Schiöth HB. The role of melanocortin receptors in sexual behavior in female rats. *Neuropeptides* 2000; 34(3-4):211-5.
17. Sim YB1, Park SH, Kim SS, Lim SM, Jung JS, Suh HW. The modulatory role of alpha-melanocyte stimulating hormone administered spinally in the regulation of blood glucose level in d-glucose-fed and restraint stress mouse models. *Neuropeptides* 2014; 48(4):207-12.
18. Slominski A, Paus R, Schadendorf D. Melanocytes as “sensory” and regulatory cells in the epidermis. *J Theor Biol*. 1993; 164:103–120
19. Mort RL, Jackson IJ, Patton EE. The melanocyte lineage in development and disease. *Development*. 2015; 142:1387.
20. Ando H, Niki Y, Ito M, Akiyama K, Matsui MS, Yarosh DB, Ichihashi M. Melanosomes Are Transferred from Melanocytes to Keratinocytes through the Processes of Packaging, Release, Uptake, and Dispersion. *J. Invest. Dermatol*. 2012; 132: 1222–1229.

21. Delevoye C. Melanin Transfer: The Keratinocytes Are More than Gluttons. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134:877–879.
22. Wu X, Hammer JA. Melanosome transfer: it is best to give and receive. *Curr Opin Cell Biol.* 2014; 29:1-7.
23. Thody AJ, Higgins EM, Wakamatsu K, Ito S, Burchill SA, Marks JM. Pheomelanin as well as eumelanin is present in human epidermis. *J Invest Dermatol.* 1991; 97:340–344.
24. Hearing VJ. Biogenesis of pigment granules: a sensitive way to regulate melanocyte function. *J Dermatol Sci.* 2005; 37:3-14.
25. Dell'Angelica EC. Melanosome biogenesis: shedding light on the origin of an obscure organelle. *Trends Cell Biol.* 2003; 13(10):503-506.
26. Burchill SA, Thody AJ, Ito S. Melanocyte-stimulating hormone, tyrosinase activity and the regulation of eumelanogenesis and pheomelanogenesis in the hair follicular melanocytes of the mouse. *J Endocrinol.* 1986; 109:15–21.
27. Ebanks JP, Koshoffer A, Wickett RR, Schwemberger S, Babcock G, Tomohiro Hakozaiki T, Boissy RE. Epidermal Keratinocytes from Light vs. Dark Skin Exhibit Differential Degradation of Melanosomes. *J Investig Dermatol.* 2011; 131:1226–1233.
28. Murase D, Hachiya A, Takano K, Hicks R, Visscher MO, Kitahara T, Hase T, Takema Y, Yoshimori, T. Autophagy Has a Significant Role in Determining Skin Color by Regulating Melanosome Degradation in Keratinocytes. *J Investig Dermatol.* 2013; 133:2416–2424.
29. Provance DW Jr, Wei M, Ipe V, Mercer JA. Cultured melanocytes from dilute mutant mice exhibit dendritic morphology and altered melanosome distribution. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93:14554–14558.
30. Lambert J, Onderwater J, Vander HY, Vancoillie G, Koerten HK, Mommaas AM, Naeyaert JM. Myosin V colocalizes with melanosomes and subcortical actin bundles not associated with stress fibers in human epidermal melanocytes. *J Invest Dermatol.* 1998; 111:835–840.
31. Hara M, Toyoda M, Yaar M, Bhawan J, Avila EM, Penner IR, Gilchrist BA. Innervation of melanocytes in human skin. *J Exp Med.* 1996; 184:1385–1395.
32. Vancoillie G, Lambert J, Mulder A, Koerten HK, Mommaas AM, Van Oostveldt P, Naeyaert JM. Cytoplasmic dynein colocalizes with melanosomes in normal human melanocytes. *Br J Dermatol.* 2000; 143:298–306.
33. Vancoillie G, Lambert J, Mulder A, Koerten HK, Mommaas AM, Van Oostveldt P, Naeyaert JM. Kinesin and kinectin can associate with the melanosomal surface and form a link with microtubules in normal human melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2000; 114:421–429.
34. Seiberg M, Paine C, Sharlow E, Andrade–Gordon P, Costanzo M, Eisinger M, Shapiro SS. The protease-activated receptor 2 regulates pigmentation via keratinocyte-melanocyte interactions. *Exp Cell Res.* 2000; 254:25–32.
35. Iyengar B. The melanocyte photosensory system in the human skin. *SpringerPlus* 2013; 2:158
36. Thody AJ, Fisher C, Kendal–Taylor P, Jones MT, Price J, Abraham RR. The measurement and characterisation by high-pressure liquid chromatography of immunoreactive alpha-melanocyte stimulating hormone in human plasma. *Acta Endocrinol.* 1985; 110:313–318.
37. Pears JS, Jung RT, Bartlett W, Browning MC, Kenicer K, Thody AJ. A case of skin hyperpigmentation due to alpha-MSH hypersecretion. *Br J Dermatol.* 1992; 126:286–289.
38. Thody AJ, Ridley K, Penny RJ, Chalmers R, Fisher C, Shuster S. MSH peptides are present in mammalian skin. *Peptides* 1983; 4:813–816
39. Wakamatsu K, Graham A, Cook D, Thody AJ. Characterisation of ACTH peptides in human skin and their activation of the melanocortin-1 receptor. *Pigment Cell Res.* 1997; 10:288–297.

40. Slominski A, Wortsman J, Szczesniewski A. Liquid chromatography mass spectrometry detection of corticotropin-releasing hormone and proopiomelanocortin-derived peptides in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:3575–3581.
41. Slominski A, Paus R, Mazurkiewicz J (1992) Proopiomelanocortin expression in the skin during induced hair growth in mice. *Experientia* 1992; 48:50–54.
42. Slominski A, Wortsman J, Mazurkiewicz JE, Matsuoaka L, Dietrich J, Lawrence K, Gorbani A, Paus R. Detection of proopiomelanocortin-derived antigens in normal and pathologic human skin. *J Lab Clin Med.* 1993; 122:658–666.
43. Slominski A, Ermak G, Hwang J, Mazurkiewicz J, Corliss D, Eastman A. The expression of proopiomelanocortin (POMC) and of corticotropin releasing hormone receptor (CRH-R) genes in mouse skin. *Biochim Biophys Acta* 199; 1289:247–251.
44. Bhardwaj R, Luger TA. Proopiomelanocortin production by epidermal cells: evidence for an immune neuroendocrine network in the epidermis. *Arch Dermatol Res.* 1994; 287:85–90.
45. Lunec J, Pieron C, Sherbet GV, Thody AJ. Alpha-melanocyte-stimulating hormone immunoreactivity in melanoma cells. *Pathobiology* 1990; 58:193–197.
46. Morhenn VB. The physiology of scratching: involvement of proopiomelanocortin gene-coded proteins-Langerhans cells. *Prog Neuro Endo Immunol.* 1991; 4:265–267.
47. Bologna J, Murray M, Pawelek J. UVB-induced melanogenesis may be mediated through the MSH-receptor system. *J Invest Dermatol.* 1989; 92:651–656.
48. Chakraborty AK, Slominski A, Ermak G, Hwang J, Pawelek J. Ultraviolet B and melanocyte-stimulating hormone (MSH) stimulate mRNA production for α -MSH receptors and proopiomelanocortin derived peptides in mouse melanoma cells and transformed keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1995; 105:655–659.
49. Schauer E, Trautinger F, Kock A, Schwarz A, Bhardwaj R, Simon M, Ansel JC, Schwarz T, Luger TA. Proopiomelanocortin derived peptides are synthesised and released by human keratinocytes. *J Clin Invest.* 1994; 93:2258–2262.
50. Chakraborty AK, Funasaka Y, Slominski A, Ermak G, Hwang J, Pawelek JM, Ichihashi M. Production and release of proopiomelanocortin (POMC) derived peptides by human melanocytes and keratinocytes in culture: regulation by ultraviolet B. *Biochim Biophys Acta.* 1996; 1313:130–138.
51. Thody AJ, Hunt G, Donatien PD, Todd C. Human melanocytes express functional melanocyte-stimulating hormone receptors. *Ann NY Acad Sci.* 1993; 680:381–390.
52. Burchill SA, Virden R, Thody AJ. Regulation of tyrosinase synthesis and its processing in the hair follicular melanocytes of the mouse during eumelanogenesis and pheomelanogenesis. *J Invest Dermatol.* 1989; 93:236–240.
53. Suzuki I, Cone RD, Im S, Nordlund J, Abdel-Malek ZA. Binding of melanotropic hormones to the melanocortin receptor MC1R on human melanocytes stimulates proliferation and melanogenesis. *Endocrinology* 1996; 137:1627–1633
54. Buscá, R. & Ballotti, R. Cyclic AMP a key messenger in the regulation of skin pigmentation. *Pigment Cell Res.* 2000; 13, 60–69.
55. Buscá R, Bertolotto C, Ortonne JP, Ballotti R. Inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/p70(S6)-kinase pathway induces B16 melanoma cell differentiation. *J Biol Chem.* 1996; 271:31824–31830.
56. Englaro W, Bertolotto C, Buscá R, Brunet A, Pages G, Ortonne JP, Ballotti R. Inhibition of the mitogen-activated protein kinase pathway triggers B16 melanoma cell differentiation. *J Biol Chem,* 1998; 273:9966–9970.
57. Buffey J, Thody AJ, Bleehen SS, MacNeil S. Alpha-melanocyte-stimulating hormone stimulates protein kinase C activity in murine B16 melanoma. *J Endocrinol.* 1992; 133:333–340.

58. Schallreuter KU, Moore J, Tobin DJ, Gibbons NJ, Marshall HS, Jenner T, Beazley WD, Wood JM (1999) alpha-MSH can control the essential cofactor 6-tetrahydrobiopterin in melanogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 1999; 885:329–341
59. Buscá R, Bertolotto C, Abbe P, Englaro W, Ishizaki T, Narumiya S, Boquet P, Ortonne JP, Ballotti R. Inhibition of Rho is required for cAMP-induced melanoma cell differentiation. *Mol Biol Cell.* 1998; 9:1367–1378.
60. Scott GA, Cassidy L. Rac1 mediates dendrite formation in response to melanocyte stimulating hormone and ultraviolet light in a murine melanoma model. *J Invest Dermatol.* 1998; 111:243–250.
61. Valverde P, Manning P, McNeil CJ, Thody AJ. Activation of tyrosinase reduces the cytotoxic effects of the superoxide anion in B16 mouse melanoma cells. *Pigment Cell Res.* 1996; 9:77–84.
62. Wood JM, Schallreuter KU. Studies on the reactions between human tyrosinase, superoxide anion, hydrogen peroxide and thiols. *Biochim Biophys Acta.* 1992; 1074:378–385.
63. Tobin D, Thody AJ. The superoxide anion may mediate short- but not long-term effects of ultraviolet radiation on melanogenesis. *Exp Dermatol,* 1994; 3:99–105
64. Graham A, Manning P, Atif U, McNeil CJ, Thody AJ. α -MSH induces nitric oxide production in melanocytes. *Pigment Cell Res.* 1997; 10:327.
65. Tsatmali M, Graham A, Szatkowski D, Ancans J, Manning P, Mc-Neil CJ, Graham AM, Thody AJ. Alpha-melanocyte-stimulating hormone modulates nitric oxide production in melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2000; 114:520–526.
66. Lowenstein CJ, Snyder SH. Nitric oxide, a novel biologic messenger. *Cell* 1992; 70:705–707.
67. Haycock JW, Wagner M, Morandini R, Ghanem G, Rennie IG, MacNeil S. Alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits NF-kappaB activation in human melanocytes and melanoma cells. *J Invest Dermatol.* 1999; 113:560–566.
68. Schallreuter KU, Schulz–Douglas V, Bunz A, Beazley W, Korner C. (1997) Pteridines in the control of pigmentation. *J Invest Dermatol.* 1997; 109:31–35.
69. Romero–Graillet C, Aberdam E, Biagoli N, Massabni W, Ortonne JP, Ballotti R. Ultraviolet B radiation acts through the nitric oxide and cGMP signal transduction pathway to stimulate melanogenesis in human melanocytes. *J Biol Chem.* 1996; 271:28052–28056.
70. Romero–Graillet C, Aberdam E, Clement M, Ortonne JP, Ballotti R Nitric oxide produced by ultraviolet-irradiated keratinocytes stimulates melanogenesis. *J Clin Invest.* 1997; 99:635–642
71. Peunova N, Enikolopov G. Nitric oxide triggers a switch to growth arrest during differentiation of neuronal cells. *Nature.* 1995; 375:68–73.