

Trabajos Originales

Anatomía y Fisiología del Melanocito: revisión de tema

López Cadena Iván Darío¹ y Victoria Chaparro Jairo²

RESUMEN

Los melanocitos son células derivadas de la cresta neural, la cual a su vez es parte del neuroectodermo, la principal función de los melanocitos es la producción de pigmento (melanina) a través de un proceso químico llamado melanogénesis que tiene como objetivo brindar fotoprotección a la piel.

Este proceso lo realiza dentro de compartimentos citoplasmáticos especializados llamados melanosomas. El ciclo de vida de los melanocitos consiste en varios

pasos, que incluyen la migración y proliferación de melanoblastos, la diferenciación de melanoblastos en melanocitos, la proliferación y maduración de melanocitos, la formación de melanosomas, la activación de las enzimas principales de la melanogénesis y finalmente el transporte de la melanina hacia los queratinocitos vecinos.

Palabras clave: melanocito, melanosoma, melanogénesis, fisiología.

ABSTRACT

Melanocytes are cells derived from the neural crest which in turn is part of the neuroectoderm, their main function is the production of pigment (melanin) through a chemical process called melanogenesis that aims to provide photoprotection to the skin. This process is carried out within cytoplasmic compartments called melanosomes. The life cycle of the melanocytes consists of several steps that includes the migration and proliferation of melanoblasts, the differentiation of melanoblasts into melanocytes, the proliferation and maturation of melanocytes, the formation of melanosomes, the activation of the main enzymes of the melanogenesis and finally the transport of melanin to neighboring keratinocytes.

Key words: melanocyte, melanosome, melanogenesis, physiology.

¹ Médico, Residente de Dermatología, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia

² Especialista en Dermatología Pediátrica, Magister en Epidemiología, Profesor Asociado, Coordinador del Programa de Especialización en Dermatología, Universidad Libre Seccional Cali

Correo electrónico: jairovictoriach@gmail.com

Recibido: 06-10-2015

Aceptado para publicación: 18-07-2019

INTRODUCCIÓN

El ciclo de vida de los melanocitos consiste en varias etapas que incluyen la especialización del linaje de las células de la cresta neural embrionarias (melanoblastos), la migración y proliferación de los melanoblastos, diferenciación de melanoblastos en melanocitos, maduración de melanocitos (producción de melanina en organelas especiales llamadas melanosomas), adquirir su morfología dendrítica, el transporte de los melanosomas maduros a los queratinocitos y su eventual muerte celular. (1, 2)

Los melanocitos molecularmente se reconocen por la identificación de proteínas específicas como la tirosinasa (TYR), proteínas relacionadas con tirosinasa 1 y 2 (TYRP1, TYRP2), proteínas de la matriz melanosomal (Pmel17, MART-1) y el factor de transcripción asociado a microftalmia (MITF). (3)

El análisis microscópico indica que los melanocitos maduros son ovales o fusiformes, dendríticos, y más pequeños que los queratinocitos. En el citoplasma están presentes los melanosomas que son organelas especiales que producen melanina. (4)

Los melanocitos residen en la capa basal de la epidermis, donde forman la unidad melano-epidérmica como resultado de la relación entre un melanocito y 30-40 queratinocitos asociados. (5) La relación de melanocitos con queratinocitos es 1: 10 en la capa basal epidérmica. Este equilibrio se mantiene a través de la vida humana, pero el mecanismo exacto es desconocido. Alrededor de 1200 melanocitos existen por mm² de la piel independientemente de la raza humana. (6) (Ver figura-1)

El tamaño de la unidad melano-epidérmica es similar independientemente de la raza humana, pero varía entre las áreas del cuerpo. Las distinciones raciales se manifiestan por la disposición de las dendritas y por la intensidad de la melanogénesis. (7)

La diversidad fenotípica de la pigmentación no se debe a una variación en el número de melanocitos, que es relativamente constante en los diferentes grupos étnicos, sino al tamaño y número de los melanosomas, la cantidad y tipo de melanina, la transferencia y distribución de la melanina en los queratinocitos. (8, 9, 10). Los melanosomas de las personas de piel oscura son más grandes, más numerosos y alargados, lo que provoca una degradación retardada de los queratinocitos y, en consecuencia, un aumento de la pigmentación visible. (9, 10, 11)

Figura-1: Unidad melano-epidérmica

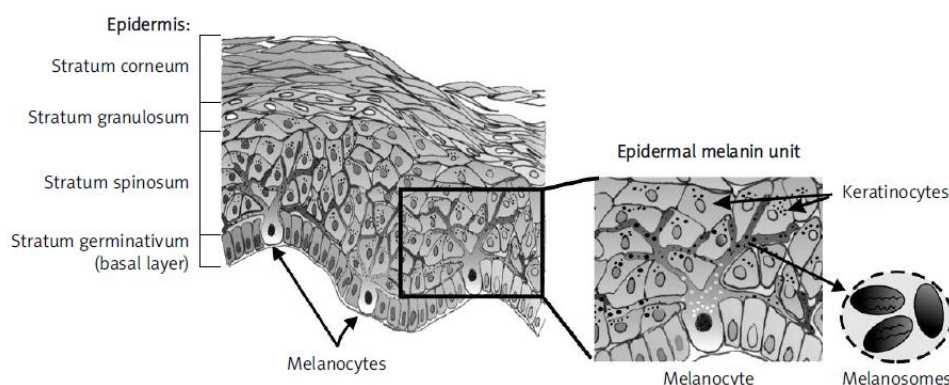


Imagen tomada de "Skin melanocytes: biology and development"

EMBRIOLOGÍA

Los melanocitos se originan de las células de la cresta neural, específicamente de los melanoblastos que migran a diferentes destinos después del cierre del tubo neural, incluyendo a la capa basal de la epidermis y a los folículos pilosos. (9, 10, 12). Las células de la cresta neural surgen del neuroectodermo primitivo. Más tarde, en preparación para la migración, las células de la cresta neural experimentan una transición epitelio-mesenquimal característica. Las células migratorias que llegan a sus destinos se someten al proceso inverso, es decir una transformación mesenquimo-epitelial, e

inician sus programas de diferenciación específicos. (13, 14)

La migración, proliferación y diferenciación de los melanoblastos en células productoras de melanina depende de mediadores producidos por las células del tubo neural dorsal, el ectodermo y los queratinocitos adyacentes. (9, 12)

Los melanoblastos que migran responden a varias señales que incluyen: endotelina, factor de células madre (SCF y su ligando c-kit), ephrin, fibronectina, Wnt3a, proteína morfogénica ósea-4 (BMP-4), factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), ácido retinoico y factor de crecimiento del hepatocito / factor de dispersión (HGF / SF). (13, 15-20).

MELANOSOMAS

La síntesis de melanina ocurre en los melanosomas, los cuales son unas organelas que guardan relación con los lisosomas (LRO). (11) Hay cuatro etapas en el desarrollo de los melanosomas; los premelanosomas (Etapa I) son vesículas pequeñas y redondas con una matriz amorfa. Los melanosomas en la Etapa II tienen una matriz fibrilar estructurada organizada (principalmente de la familia gp100) y la tirosinasa está presente, pero no se ha iniciado la síntesis de pigmento. (21, 22).

Para la maduración completa de los melanosomas se necesita un aumento del pH intra melanosómico de 5 a 6.8, que depende de la proteína p que actúa como una

bomba de protones en la membrana del melanosoma. (23).

El comienzo de la producción de melanina tiene lugar en la Etapa III, donde el pigmento se deposita en las proteínas fibrilares. En el último estadio (Etapa IV), se llena todo el melanosoma de pigmento. (21, 22) además los melanosomas maduros pierden la actividad enzimática de la tirosinasa para finalmente ser transportados a los queratinocitos circundantes a través de los elementos del citoesqueleto. (24) (Ver Figura-2)

Figura-2: Estadios de maduración de los melanosomas





Melanosom features	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
				
Shape	Spherical	Elongated	Elliptical, ellipsoidal	Elliptical, ellipsoidal
Internal structure	–	Matrix fibrils are visible	Matrix fibrils are visible	Matrix fibrils are covered by polymerized melanin
TYR	–	+	+	+
TYRP1	–	+	+	+
TYRP2	–	+	+	+
Melanin synthesis	–	–	Begins, settle on internal fibrils	Filled by melanin
Color			Brown	Dark brown to black

Imagen tomada de "Skin melanocytes: biology and development"

MELANOGÉNESIS

La piel cuenta con la unidad melano-epidérmica, la cual es responsable de la producción y distribución de melanina, a través de un proceso llamado melanogénesis. Esta unidad se compone de un melanocito rodeado de queratinocitos y regulado por un sistema intrínseco y extrínseco. (8, 9, 25)

La melanogénesis es un proceso complejo constituido por diferentes etapas, cuando se altera, puede generar diferentes tipos de defectos en la pigmentación, que se clasifican como hipo o hiperpigmentación y que pueden ocurrir con o sin alteración en el número de melanocitos. (8, 25). Durante la melanogénesis, como productos intermedios, se sintetizan moléculas citotóxicas (quinonas, peróxido de hidrógeno). Por lo tanto, los melanocitos se protegen a sí mismos mediante la realización de la melanogénesis en compartimentos citoplasmáticos llamados melanosomas y además aumentando el nivel de la proteína antiapoptótica Bcl-2. (3, 26). A través de este proceso se producen dos tipos principales de melanina: la feomelanina y la eumelanina, las cuales se diferencian en su color y la forma de síntesis. La melanina tiene numerosas propiedades que son beneficiosas para el cuerpo: absorción y dispersión de la luz UV, neutralización de radicales libre, reacciones de óxido-reducción acopladas y almacenamiento iónico. La disponibilidad de sustratos y la función de las enzimas involucradas en la melanogénesis deciden sobre los tipos de melaninas que se van a producir. (27, 28, 29)

Tanto las proteínas claves implicadas en la pigmentación de la piel, los componentes de la matriz fibrilar que van a anclar la melanina (glicoproteína Pmel17), como las enzimas implicadas en la melanogénesis, se encuentran dentro de los

melanosomas. En estas organelas, se organiza la matriz estructural, se adquiere la enzima tirosinasa y se sintetiza la melanina. (9, 11, 25, 30)

La entrada de las enzimas implicadas en la melanogénesis está regulada por una proteína transportadora asociada a membrana (MATP). (9, 30)

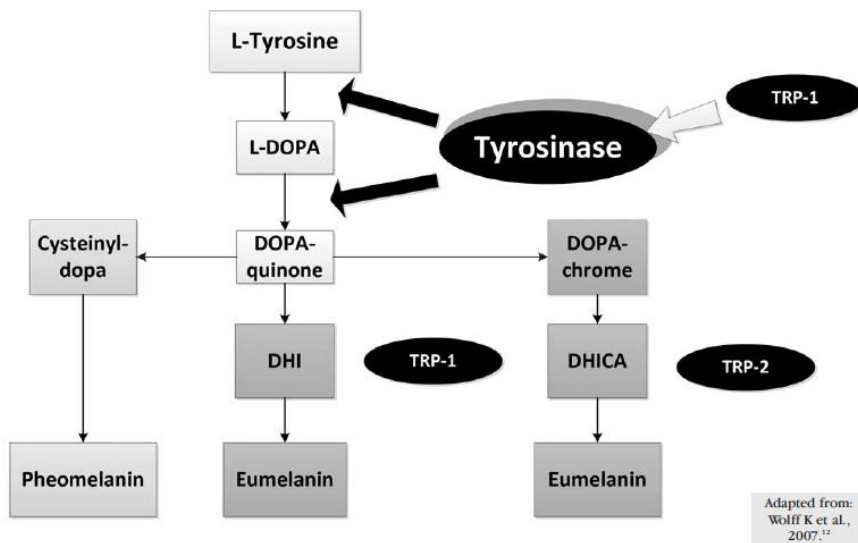
Hay dos tipos de melanina: eumelanina: el cual es un polímero marrón oscuro o negro insoluble, y feomelanina: que es un polímero soluble rojo-amarillo formado por la conjugación de cisteína o glutatión. (10, 11, 32)

La eumelanina es el tipo principal en personas con piel y cabello oscuro y es más eficiente en la fotoprotección. La feomelanina se encuentra predominantemente en individuos con fototipos claros I y II de pelo rojo, en quienes los tumores cutáneos son más comunes (10, 33) (Ver Figura 3)

La tirosinasa es una glicoproteína localizada en la membrana melanosomal, con un dominio interno transmembrana y citoplásmico. Es una enzima dependiente de cobre que cataliza la conversión de L-tirosina en L-DOPA (paso inicial de la melanogénesis), y por lo tanto esta enzima limita la tasa de síntesis total de la melanina. (23, 25, 32)

Existen dos proteínas similares a la tirosinasa (con 40% de aminoácidos homólogos), la proteína relacionada con tirosinasa-1 (TRP-1) y la proteína relacionada con tirosinasa-2 (TRP-2), las cuales también están ubicadas en la membrana de los melanosomas. Aunque su función precisa aún no se ha dilucidado, es posible que TRP-1 tenga un papel en la activación y estabilización de la tirosinasa, además de participar en la síntesis de los melanosomas, de incrementar la relación eumelanina / feomelanina y de tener un papel contra el estrés oxidativo debido a su efecto peroxidasa. (25, 32).

Figura-3: Melanogénesis, productos y principales enzimas



Tomado de "Mechanisms regulating melanogénesis"

TRANSPORTE

Finalmente cuando se completa la síntesis de melanina, los melanosomas se mueven bidireccionalmente desde el área perinuclear hacia las dendritas de los melanocitos, en un movimiento controlado por unas proteínas que se encuentran sobre los microtúbulos del citoesqueleto llamadas kinesina y dineina. Este transporte termina cuando los melanosomas se unen a los filamentos de actina a través de un complejo formado por miosina-Va, Rab27a y melanophilin (mlph). (25). En la epidermis, cada melanocito interactúa a través de las dendritas con 30 a 40 queratinocitos, lo

que permite la transferencia de los melanosomas maduros al citoplasma de los queratinocitos para ubicarse estratégicamente a nivel perinuclear. (8, 10). Esta transferencia no se entiende completamente, y se han descrito diferentes mecanismos como exocitosis, fagocitosis, fusión de membranas plasmáticas y transferencia por vesículas de membrana. (25) Al llegar a su localización final, la melanina se constituye en el principal determinante del color de la piel, que además de definir un rasgo fenotípico humano importante, tiene un papel crítico en la fotoprotección debido a su capacidad para absorber la radiación ultravioleta (UVR). (8, 9, 25)

Agradecimientos

Los autores agradecen al Profesor. Rafael Falabella Falabella, Profesor Emérito de la Universidad del Valle la revisión del presente artículo

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Rahilly R, Müller F. The development of the neural crest in the human. *J Anat* 2007; 211: 335-51.
2. Ernfors P. Cellular origin and developmental mechanisms during the formation of skin melanocytes. *Exp Cell Res* 2010; 316:1397-407.
3. Plonka PM, Passeron T, Brenner DJ, et al. What are melanocytes really doing all day long...? *Exp Dermatol* 2009; 18: 799-819.
4. Seiji H, Fitzpatrick TB. The reciprocal relationship between melanization and tyrosinase activity in melanosomes (melanin granules). *J Biochem* 1961; 49: 700-6.
5. Fitzpatrick TB, Breathnach AS. The epidermal melanin unit system. *Dermatol Wochenschr* 1963; 147: 481-9.
6. Miot LD, Miot HA, Silva MG, et al. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol* 2009; 84: 623-35.
7. Miyamura Y, Coelho S, Wolber R. Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res* 2006; 20: 2-13.
8. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*. 2007; 445:843-50.
9. Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J*. 2007; 21:976-94.
10. Tzatsali M, Ancans J, Thody AJ. Melanocyte function and its control by melanocortin peptides. *J HistochemCytochem*. 2002; 50:125-33.
11. Schiaffino MV. Signaling pathways in melanosome biogenesis and pathology. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42:1094-104.
12. Park HY, Pongpudpunth M, Lee J, Yaar M. Biology of Melanocytes. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. McGraw Hill: New York; 2007. p.591-608.
13. Kos L, Aronzon A, Takayama H, Maina F, Ponzetto C, Merlino G, Pavan W. Hepatocyte growth factor/scatter factor-MET signaling in neural crest-derived melanocyte development. *Pigment Cell Res* 1999; 12(1):13-21.
14. Vogt T, Stolz W, Welsh J, Jung B, Kerbel RS, Kobayashi H, Landthaler M, McClelland M. Overexpression of Lerk-5/Eplg5 messenger RNA: a novel marker for increased tumorigenicity and metastatic potential in human malignant melanomas. *Clin Cancer Res* 1998; 4(3):791-797.
15. Lee HO, Levorse JM, Shin MK. The endothelin receptor-B is required for the migration of neural crest-derived melanocyte and enteric neuron precursors. *Dev Biol* 2003; 259(1):162-175.
16. Jordan SA, Jackson IJ. MGF (KIT ligand) is a chemokinetic factor for melanoblast migration into hair follicles. *Dev Biol* 2000; 225(2):424-436.
17. Santiago A, Erickson CA. Ephrin-B ligands play a dual role in the control of neural crest cell migration. *Development* 2002; 129(15):3621-3632.
18. Brand-Saberi B, Krenn V, Grim M, Christ B. Differences in the fibronectin dependence of migrating cell populations. *Anat Embryol (Berl)* 1993; 187(1):17-26.
19. Jin EJ, Erickson CA, Takada S, Burrus LW. Wnt and BMP signaling govern lineage segregation of melanocytes in the avian embryo. *Dev Biol* 2001; 233(1):22-37.
20. Dupin E, Le Douarin NM. Retinoic acid promotes the differentiation of adrenergic cells and melanocytes in quail neural crest cultures. *Dev Biol* 1995; 168(2):529-548.
21. Hearing VJ. Determination of melanin synthetic pathway. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 8-11.
22. Schiaffino MV. Signaling pathways in melanosome biogenesis and pathology. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 1094-104.
23. Schallreuter KU, Kothari S, Chavan B, Spencer JD. Regulation of melanogenesis-- controversies and new concepts. *ExpDermatol*. 2008; 17:395-404.
24. Schallreuter K, Slominski A, Pawelek JM. What controls melanogenesis? *Exp Dermatol* 1998; 7: 143-50.
25. Park HY, Kosmadaki M, Yaar M, Gilchrist BA. Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2009; 66:1493-506.
26. Sulaimon SS, Kitchell BE. The biology of melanocytes. *Vet Dermatol* 2003; 14: 57-65.
27. Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin colour in response to stress. *FASEB J* 2007; 21: 976-94.
28. Riley PA. Melanin. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 1235-9.
29. Bush WD, Simon JD. Quantification of Ca (2+) binding to melanin supports the hypothesis that melanosomes serve a functional role in regulating calcium homeostasis. *Pigment Cell Res* 2007; 20: 134-9.
30. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Physiological factors that regulate skin pigmentation. *Biofactors*. 2009;35:193-9
31. Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D; Katsambas AD. A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *ExpDermatol*. 2009; 18:741-9.
32. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *PhysiolRev*. 2004; 84:1155-228.
33. Rouzaud F, Kadekaro AL, Abdel-Malek ZA, Hearing VJ. MC1R and the response of melanocytes to ultraviolet radiation. *Mutat Res*. 2005; 571:133-52.

Fig. 1: Unidad melano-epidérmica

Fig. 2: Estadios de maduración de los melanosomas

Fig. 3: Melanogénesis, productos y principales enzimas.