

La biología del melanocito y su papel en la respuesta inmunitaria cutánea

The biology of melanocyte and its role in the cutaneous immune response.

Leonor Cifuentes-Tang,¹ Jairo Victoria²

Estimado editor:

Los melanocitos constituyen aproximadamente 5% de la población de células epidérmicas. Su naturaleza dendrítica, ubicación estratégica y varias características *in vitro* sugieren que los melanocitos normales de la piel humana pueden contribuir activamente en las respuestas inmunitarias locales mediante presentación antigénica, además de ofrecer protección contra los efectos nocivos de la radiación UV mediante la síntesis de melanina, que atrapa los radicales libres. Estudios recientes han revelado que los melanocitos tienen la capacidad de producir varias citocinas y quimiocinas proinflamatorias, al ser estimulados por receptores Toll-like luego de su unión a diferentes ligandos microbianos desde la respuesta inmunitaria innata, además, pueden expresar antígeno leucocitario humano (HLA), CD40 y moléculas de adhesión como molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y molécula de citoadhesión vascular 1 (VCAM-1) en el contexto de la respuesta inmunitaria adaptativa. También se ha visto la capacidad de fagocitosis del melanocito a través de los melanosomas que además de ser el sitio de la formación de melanina, pueden realizar funciones lisosomales en el proceso de fusión de fagolisosoma.¹⁻³

Introducción

Los melanocitos son clásicamente conocidos como células especializadas productoras de melanina, durante el desarrollo embriológico migran desde la cresta neural y se localizan en la epidermis y los folículos capilares donde se encargan de darle el pigmento a la piel

¹ Médica, especialista en Epidemiología. Residente de Dermatología.

² Especialista en Dermatopediatría. Profesor asociado. Coordinador del programa de especialización en Dermatología. Universidad Libre seccional Cali, Colombia.

Recibido: mayo 2019

Aceptado: junio 2019

Correspondencia

Leonor Cifuentes Tang
lic20209@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Cifuentes-Tang L, Victoria J. La biología del melanocito y su papel en la respuesta inmunitaria cutánea. Dermatol Rev Mex. 2019 septiembre-octubre;63(5):534-538.

y al cabello¹ a través de un proceso complejo denominado melanogénesis, que tiene un papel muy importante en la fisiología cutánea² porque protege los queratinocitos contra el daño del ADN inducido por la radiación ultravioleta.³ Pmel17/gp100, tirosinasa, dopacromo tautómera y proteína relacionada con tirosinasa-1 (Tyrep1) son las enzimas centrales implicadas en la síntesis de melanina; en donde el factor de transcripción asociado con microftalmia (MITF) se considera el principal regulador implicado en el desarrollo del melanocito, la melanogénesis y su supervivencia.⁴

La biología de los melanocitos también está controlada por factores secretados por los fibroblastos dérmicos, por ejemplo, factor de células madre (SCF), neurregulina 1 (NRG1),⁵ estas citocinas no solo influyen en el crecimiento y pigmentación de los melanocitos también participan en su forma, dendricidad, movilidad y propiedades adhesivas.^{5,6} La evidencia ha demostrado cómo los melanocitos son factores activos en el sistema inmunitario de la piel, lo que sugiere que no sólo son células profesionales productoras de melanina, sino que también son células inmunocompetentes.⁷

Papel del melanocito en el sistema inmunitario cutáneo

En términos histológicos, los melanocitos junto con los queratinocitos y las células de Langerhans están organizados estratégicamente dentro de la epidermis, formando una barrera física que protege la piel de los agentes patógenos y otro tipo de lesiones. La naturaleza dendrítica y la gran superficie de los melanocitos, junto con su ubicación le dan la oportunidad de encontrar estímulos potencialmente dañinos desde el exterior, convirtiéndose en una célula inmunológicamente importante dentro del sistema inmunitario cutáneo.^{3,8} Los melanocitos constituyen aproximadamente 5% de la población de

células epidérmicas⁹ y en la unidad melanoepidérmica, el melanocito es un elemento muy activo que secreta moléculas de señalización dirigidas no solo a los queratinocitos, sino también a las células del sistema inmunológico de la piel.⁸ Los melanocitos estimulados liberan factores como citocinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-6, IL-10 y TNF- α), quimiocinas (IL-8, CCL2), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), catecolaminas, eicosanoides, serotonina, factor estimulante de los melanocitos y óxido nítrico (NO). Algunas sustancias actúan como factores autocrinos: IL-1, IL-6 y TNF- α , que inhiben la melanogénesis, mientras que eicosanoides y hormona estimulante de melanocitos alfa (α -MSH) incrementan la síntesis de melanina.^{8,10} Esto ha llevado a la hipótesis de que los melanocitos y la melanogénesis tienen un efecto inmunológico en la piel.⁷ Se sabe que el α -MSH, el TGF- β y más recientemente el IFN- γ participan en el control de la pigmentación de la piel. Mientras que α -MSH es secretada por los queratinocitos adyacentes en respuesta a la radiación ultravioleta y TGF- β por fibroblastos foliculares, la fuente de IFN- γ sería de las células inmunitarias reclutadas en el sitio de infección de la piel. Estos factores también tienen importantes actividades inmunorreguladoras y podrían controlar la inmunidad de los melanocitos. Por tanto, los queratinocitos, así como los fibroblastos junto con las células T infiltrantes, podrían actuar de forma concertada para modular la inmunobiología y la pigmentación de los melanocitos.¹¹

Melanogénesis e inmunidad antimicrobiana

La melanogénesis consiste en la producción de melanina a partir de la oxidación gradual del aminoácido tirosina y los compuestos aromáticos.¹² Este proceso produce intermediarios tóxicos, como la semiquinona, dopaquinona, indolquinonas y especies reactivas de oxígeno.¹³ Se cree que estos intermediarios tienen actividad

antimicrobiana y la melanina, el producto final de la melanogénesis, puede tener la capacidad de atrapar, inhibir e incluso matar bacterias invasoras y otros microorganismos.¹⁴⁻¹⁶ También se ha encontrado que la melanina tiene actividades inmunomoduladoras a través de la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias por linfocitos T, monocitos, fibroblastos y células endoteliales.^{17,18}

La transferencia de melanosomas cargados de melanina desde el melanocito a los queratinocitos vecinos puede tener un papel en la acidificación del estrato córneo en fototipos altos, lo que podría mejorar la función de barrera cutánea y la integridad-cohesión; pudiendo, además, ejercer una función antimicrobiana.¹⁹ En términos clínicos, esto se apoya en el hecho de que algunas infecciones de la piel son más comunes en individuos con piel clara que en sujetos con piel oscura.¹⁴ Desde otro punto de vista, los melanocitos no deben considerarse solo un santuario potencial para los patógenos debido a su contribución cada vez más reconocida en la inmunidad antimicrobiana.^{14,20} Es así como los melanocitos exhiben funciones fagocíticas y presentadoras de antígeno similares a los macrófagos, con insistencia en el hecho de que los melanocitos podrían contribuir activamente en las respuestas inmunitarias locales particularmente con el procesamiento y presentación antigénica,^{9,21} en la que los patógenos son reconocidos por PRR (receptores de reconocimiento de patrones) y los antígenos son presentados en el contexto de moléculas de HLA altamente expresadas por melanocitos estimulados por IFN- γ .²²

Melanocito y respuesta inmunitaria innata

Los receptores Toll-like (TLR) son una familia de proteínas que participan en el reconocimiento de patrones moleculares asociados con microorganismos PAMPs y del daño celular DAMPs que

forman parte del sistema inmunitario innato e influyen en la respuesta inmunitaria adaptativa, los TLR se encuentran principalmente en las células que inician la respuesta inmunitaria primaria implicados en la respuesta a infecciones microbianas. Se han identificado al menos 10 miembros de la familia TLR en mamíferos.¹⁴ Los TLR reconocen patrones moleculares vinculados con patógenos, identificando una amplia gama de ligandos microbianos incluidos los lipopolisacáridos (LPS), las lipoproteínas bacterianas, las proteínas de choque térmico bacterianas, el ARN viral mono y bicatenario y la flagelina bacteriana que desempeñan un papel importante en la defensa del huésped. El sistema inmunitario innato gobierna las vías de interconexión del reconocimiento microbiano, la inflamación, el aclaramiento de patógenos y la muerte celular.¹⁴ Los melanocitos humanos normales expresan TLR funcionales, como los TLR 2-5, 7, 9 y 10.²³⁻²⁵ La expresión de TLR4 y TLR7 y los efectos de sus ligandos, LPS o imiquimod en la biología de los melanocitos también se han demostrado.^{23,26} Tras la unión de TLR con lipopolisacáridos, los melanocitos pueden desencadenar vías de señalización que llevan a la transcripción del factor nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$), la proteína cinasa activada por mitógenos^{24,26} o ambos, produciendo así varias citocinas y quimiocinas proinflamatorias,^{23,26} mismas que en melanocitos estimulados pueden modular el reclutamiento y la activación de diferentes células inmunitarias en la piel. La expresión de los TLR funcionales en los melanocitos sugiere que pueden actuar como sensores tempranos en la respuesta inmunitaria.²⁷ El sistema pigmentario puede producir más melanina o suprimir la melanización en respuesta a eventos inflamatorios. Por tanto, es posible que la activación de TLR en los melanocitos participe en la modulación de la pigmentación. Ahn y su grupo demostraron cómo las LPS inducían aumento de la pigmentación en los melanocitos.²⁶ Tsatmali y colaboradores informaron resultados similares.²⁸ Ahn y colaboradores en su estudio

describieron cómo los TLR en los melanocitos pueden desempeñar un papel importante en la inflamación relacionada con los trastornos pigmentarios, lo que apoya la asociación entre estímulos infecciosos y melanogénesis.²⁶

Melanocito y respuesta inmunitaria adaptativa

Estudios previos mostraron que los melanocitos pueden expresar moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II.^{29,30} También se han demostrado moléculas de adhesión intercelular, como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y CD40 son expresadas por los melanocitos.^{8,31} ICAM-1 es el ligando para el antígeno-1 asociado con la función leucocitaria, que media el contacto celular no específico del antígeno. Este contacto es esencial para la función de los LT ayudadores, las interacciones entre las células presentadoras de antígenos (APC) y los linfocitos, la citotoxicidad mediada por células y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.⁸ El antígeno CD40 tiene un papel clave en la activación, proliferación y diferenciación dependiente de las células T de las células B. Tras la unión de CD40, los melanocitos regulan a la alta la expresión de sus moléculas coestimuladoras (CD80) y de adhesión (ICAM-1) después de la estimulación con IFN- γ .⁸ Estos estudios indican que los melanocitos son células presentadoras de antígeno no profesionales (APC), lo que puede conducir a una nueva hipótesis de los trastornos pigmentarios relacionados inmunológicamente que implican la destrucción de melanocitos.³²

CONCLUSIONES

La evidencia respalda el concepto de que los melanocitos no solo son células profesionales productoras de melanina, sino que también son factores activos en el sistema inmunitario cutáneo. Sin embargo, el potencial inmunológico de los melanocitos está lejos de ser completamente

explorado, por lo que se requerirán investigaciones futuras para comprender de manera integral el papel inmunológico desempeñado por los melanocitos.

REFERENCIAS

1. Nishimura, EK. Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011 Jun;24(3):401-10. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00855.x.
2. Hearing VJ. Milestones in melanocytes/melanogenesis. *J Invest Dermatol* 2011 Nov;127(11):E1. doi: 10.1038/skinbio.2011.1.
3. Plonka PM, Passeron T, Brenner M, Tobin DJ, Shibahara S, Thomas A, et al. What are melanocytes really doing all day long? *Exp Dermatol* 2009 Sep;18(9):799-819. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00912.x.
4. Raposo G, Marks MS. Melanosomes--dark organelles enlighten endosomal membrane transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007 Oct;8(10):786-97. doi: 10.1038/nrm2258.
5. Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J* 2007 Apr;21(4):976-94. doi:10.1096/fj.06-6649rev.
6. Wang Z, Coleman DJ, Bajaj G, Liang X, Ganguli-Indra G, Indra AK. RXR α ablation in epidermal keratinocytes enhances UVR-induced DNA damage, apoptosis, and proliferation of keratinocytes and melanocytes. *J Invest Dermatol* 2011 Jan;121(1):177-87. doi: 10.1038/jid.2010.290.
7. Hong Y, Song B, Chen HD, Gao XH. Melanocytes and skin immunity. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2015 Jul;17(1):37-9. doi: 10.1038/jidsymp.2015.14.
8. Lu Y, Zhu WY, Tan C, Yu GH, Gu JX. Melanocytes are potential immunocompetent cells: evidence from recognition of immunological characteristics of cultured human melanocytes. *Pigment Cell Res* 2002 Dec;15(6):454-60.
9. Le Poole IC, Mutis T, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Ottenhoff T, de Vries RR, et al. A novel, antigen-presenting function of melanocytes and its possible relationship to hypopigmentary disorders. *J Immunol* 1993 Dec 15;151(12):7284-92.
10. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tyminińska A. Skin melanocytes: biology and development. *Postepy Dermatol Alergol* 2013 Feb;30(1):30-41. doi: 10.5114/pdia.2013.33376.
11. Gasque P, Jaffar-Bandjee MC. The immunology and inflammatory responses of human melanocytes in infectious diseases. *J Infect* 2015 Oct;71(4):413-21. doi: 10.1016/j.jinf.2015.06.006.
12. Ebanks JP, Wickett RR, Boissy RE. Mechanisms regulating skin pigmentation: the rise and fall of complexion coloration. *Int J Mol Sci* 2009 Sep;10(9):4066-87. doi: 10.3390/ijms10094066.

13. Vavricka CJ, Christensen BM, Li J. Melanization in living organisms: a perspective of species evolution. *Protein Cell* 2010 Sep; 1(9):830-41. doi: 10.1007/s13238-010-0109-8.
14. Mackintosh JA. The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin. *J Theor Biol* 2001 Jul;211(2):101-13. doi: 10.1006/jtbi.2001.2331.
15. Burkhart CG, Burkhart CN. The mole theory: primary function of melanocytes and melanin may be antimicrobial defense and immunomodulation (not solar protection). *Int J Dermatol* 2005 Apr;44(4):340-2. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02556.x.
16. Fuentes M, Hernández R, Gordillo D, Amaro J, Falconer MA, Alburquenque C, et al. [Antifungal activity of melanin in clinical isolates of *Candida* spp]. *Rev Chilena Infectol* 2014 Feb;31(1):28-33. doi: 10.4067/S0716-10182014000100004.
17. Wood JM, Jimbow K, Boissy RE, Slominski A, Plonka PM, Slawinski J, et al. What's the use of generating melanin? *Exp Dermatol* 1999 Apr;8(2):153-64.
18. Mohagheghpour N, Waleh N, Garger SJ, Dousman L, Grill LK, Tusé D. Synthetic melanin suppresses production of proinflammatory cytokines. *Cell Immunol* 2000 Jan;10;199(1):25-36. doi: 10.1006/cimm.1999.1599.
19. Gunathilake R, Schurer NY, Shoo BA, Celli A, Hachem JP, Crumrine D. pH-regulated mechanisms account for pigment-type differences in epidermal barrier function. *J Invest Dermatol* 2009 Jul;129(7):1719-29. doi: 10.1038/jid.2008.442.
20. Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. *Curr Opin Immunol* 2013 Dec; 25(6):676-82. doi: 10.1016/j.coi.2013.10.010.
21. Hari A, Flach T, Shi Y, Mydlarski PR. Toll-like receptors: role in dermatological disease. *Mediators Inflamm* 2010; 2010:437246. doi: 10.1155/2010/437246.
22. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Verkruijsen RP, Dutrieux RP, Dingemans KP, et al. Phagocytosis by normal human melanocytes *in vitro*. *Exp Cell Res* 1993 Apr;205(2):388-95. doi: 10.1006/excr.1993.1102.
23. Yu N, Zhang S, Zuo F, Kang K, Guan M, Xiang L. Cultured human melanocytes express functional toll-like receptors 2-4, 7 and 9. *J Dermatol Sci* 2009 Nov;56(2):113-20. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.08.003.
24. Ahn JH, Jin SH, Kang HY. LPS induces melanogenesis through p38 MAPK activation in human melanocytes. *Arch Dermatol Res* 2008 Jul;300(6):325-9. doi: 10.1007/s00403-008-0863-0.
25. Jin SH, Kang HY. Activation of Toll-like receptors 1, 2, 4, 5, and 7 on human melanocytes modulate pigmentation. *Ann Dermatol* 2010 Nov;22(4):486-9. doi: 10.5021/ad.2010.22.4.486.
26. Ahn JH, Park TJ, Jin SH, Kang HY. Human melanocytes express functional Toll-like receptor 4. *Exp Dermatol*. 2008 May; 17(5):412-7. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00701.x.
27. Hong Y, Song B, Chen HD, Gao XH. Melanocytes and Skin Immunity. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2015 Jul;17(1):37-9. doi: 10.1038/jidsymp.2015.14.
28. Tsatmali M, Ancans J, Thody AJ. Melanocyte function and its control by melanocortin peptides. *J Histochem Cytochem* 2002;50(2):125-33.
29. Ivanova K, Le Poole IC, Gerzer R, Westerhof W, Das PK. Effect of nitric oxide on the adhesion of human melanocytes to extracellular matrix components. *J Pathol* 1997 Dec;183(4):469-76. doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199712)183:43.O.CO;2-T.
30. Smit N, Le Poole I, van den Wijngaard R, Tigges A, Westerhof W, Das P. Expression of different immunological markers by cultured human melanocytes. *Arch Dermatol Res* 1993;285(6):356-65.
31. Yohn JJ, Critelli M, Lyons M, Norris D. Modulation of melanocyte intercellular adhesion molecule-1 by immune cytokines. *J Invest Dermatol* 1990 Aug;95(2):233-7.
32. Lu Y, Zhu WY, Tan C, Yu GH, Gu JX. Melanocytes are potential immunocompetent cells: evidence from recognition of immunological characteristics of cultured human melanocytes. *Pigment Cell Res* 2002 Dec;15(6):454-60.