



El papel dual de la melanina

Dual role of melanin

Por Jorge Luis Tejeda Salazar, Beatriz González Yebra, Ana Lilia González Yebra y Mariana Alfaro Gómez

Resumen: El cáncer de piel se halla fuertemente asociado con la exposición a la luz solar. El ser humano tiene un sistema de protección contra las radiaciones del sol a través de la pigmentación de la piel que se da por la presencia de melanina. Esta es una sustancia polimérica, de la cual se han descrito dos tipos: la eumelanina, de color marrón con estructura planar, y la feomelanina, de color amarillo con estructura reticular; ambas se producen en los melanocitos, por un proceso conocido como melanogénesis. Precisamente, debido a su estructura, la eumelanina absorbe mejor la luz uv solar y la transforma en otras formas de energía, mientras que la feomelanina se degrada más fácilmente y no es eficaz en absorberla. A la melanina se le atribuyen funciones fotoprotectoras, por un lado, al poder absorber la luz uv y, por el otro, funciones fototóxicas, al favorecer el desarrollo de especies reactivas de oxígeno, que ejercen efectos genotóxicos y mutagénicos que favorecen el desarrollo del cáncer. Aquí la naturaleza dual de la melanina, es decir, por un lado, protege contra el cáncer y, por el otro, participa en su desarrollo.

Palabras clave: melanina, cáncer de piel.

Abstract: Skin cancer is strongly associated with exposure to sunlight. The human being has a protection system against the sun's radiation, the pigmentation of the skin, due to the presence of melanin. This is a polymeric substance, of which have been described two types: eumelanin, brown in color, with a planar structure, and pheomelanin, yellow in color, with reticular structure; both melanines are produced in melanocytes, by a process known as melanogenesis. Precisely due to the structure, eumelanin better absorbs uv radiation and transforms it into other forms of energy, while pheomelanin degrades more easily and is not effective in absorbing uv radiation. Melanin is attributed, on the one hand, photoprotective functions due to its ability to absorb uv light and, on the other hand, phototoxic functions by favoring the development of reactive oxygen species, which exert genotoxic and mutagenic effects that favor the development of cancer. Here the dual nature of melanin, that is, on the one hand, it protects against cancer, and on the other, it participates in its development.

Keywords: melanin, skin cancer.

Recibido: 10/08/22 • Aprobado: 10/10/22

EL CÁNCER DE PIEL ES DESENCADENADO POR LA EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN UV SOLAR

El cáncer de piel es uno de los más frecuentes en el mundo y, en los últimos años, los casos se han incrementado drásticamente. Las personas de tonos de piel claros (de origen caucásico), suelen ser más susceptibles a desarrollarlo, mientras que las personas de regiones más cercanas al ecuador (como el sur de México), al poseer un tono de piel más oscuro, se consideran con menor riesgo.

Las neoplasias se clasifican en no melanomas (carcinoma basocelular y epidermoide, los más frecuentes) y en melanomas, estos últimos son poco frecuentes, pero muy agresivos y con alta tasa de mortalidad.

La principal causa del cáncer de piel es la radiación ultravioleta (RUV) a la que



Ilustración: Luis Ángel Velázquez

nos exponemos al tomar el sol y de la que existen tres tipos: uva, uvb y uvc. Los rayos uva son la radiación solar menos energética y tienen una longitud de onda entre 315 y 400 nm, es utilizada en algunos procedimientos dermatológicos y puede penetrar hasta la dermis. Los rayos uvb tienen una longitud de onda entre 280 y 315 nm, no se utilizan para procedimientos dermatológicos por su alta capacidad oncogénica. Los rayos uvc contienen más energía y tienen una longitud de onda entre 100 y 280 nm, esta radiación solar es filtrada por la capa de ozono. Tanto la uvb como la uva pue-

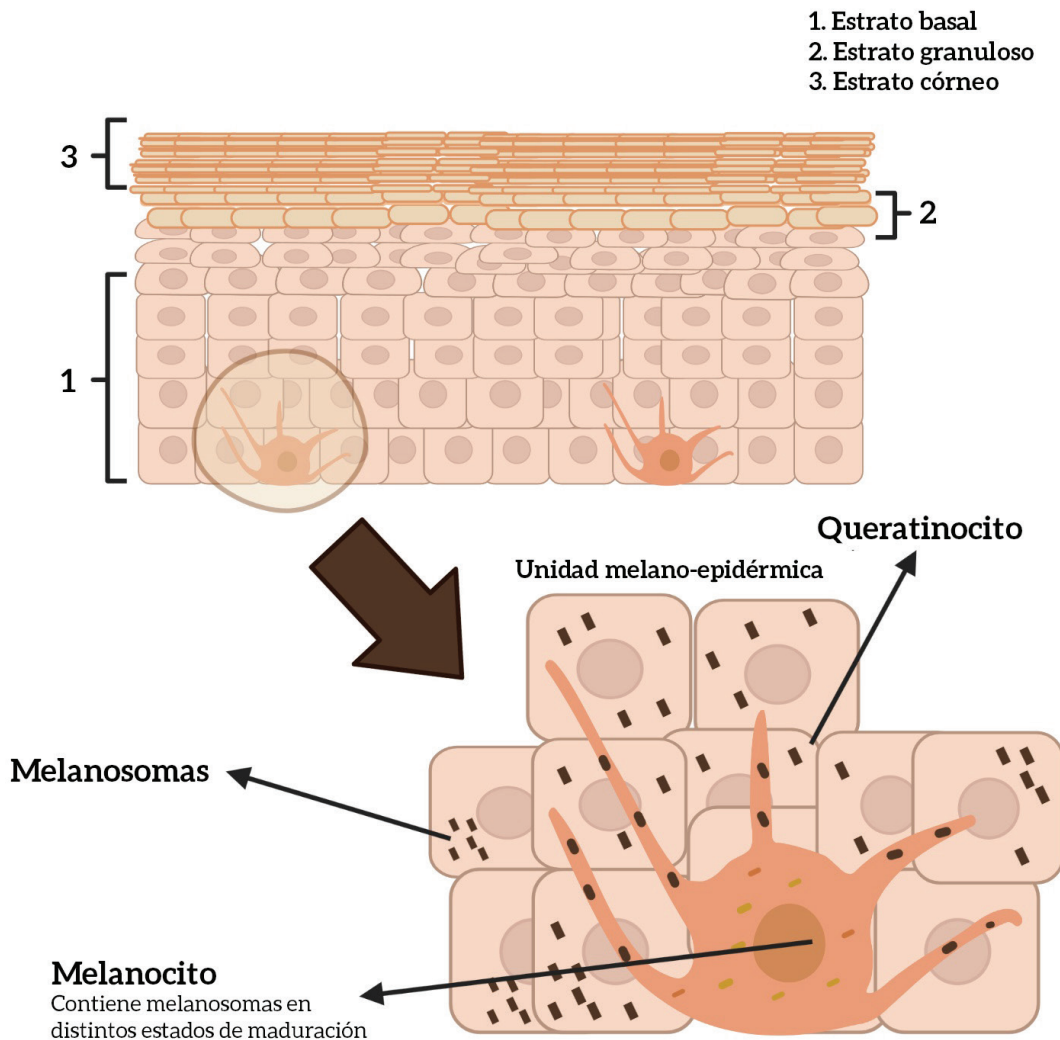
EL CÁNCER DE PIEL ES UNO DE LOS MÁS FRECUENTES EN EL MUNDO Y ES CAUSADO POR LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA, A LA CUAL NOS EXPONEMOS AL TOMAR EL SOL O ESTAR BAJO LÁMPARAS BRONCEADORAS POR MUCHO TIEMPO

den ser responsables de generar cualquier tipo de lesiones malignas. Por otro lado, la RUV se asocia al fotoenvejecimiento prematuro de la piel, la formación de cataratas y la fotoqueratosis.

Además de la exposición a RUV existen otros factores asociados al cáncer, como el color de piel, los factores genéticos y la inmunosupresión, por mencionar solo algunos.



Figura 1. Epidermis



LA EPIDERMIS CONSTITUYE UNA BARRERA CONTRA EL DAÑO DE LA RADIACIÓN UV SOLAR

En los mamíferos, la piel es el principal órgano de comunicación con el medio ambiente, tiene funciones de barrera contra patógenos, como bacterias y virus, el daño químico, el daño mecánico, y contra la RUV de la luz solar.

La organización que tiene la piel hace posible que esta pueda ejercer la función protectora, ya que está constituida por tres capas: epidermis, dermis e hipodermis (Figura 1). La epidermis es la capa más superficial y es la que protege a la piel contra el daño al que está

expuesta, además de que cuenta con tres estratos o subcapas con queratinocitos en diferente grado de diferenciación y contenido de queratina. Esta proteína es la que actúa como una barrera mecánica al interior del organismo y evita que tanto el daño mecánico como el químico afecten las capas más profundas, la dermis y la hipodermis.

Además de los queratinocitos jóvenes, en el estrato profundo de la epidermis se encuentran los melanocitos, células que se encargan de sintetizar el pigmento melanina en los melanosomas, que son como pequeñas vesículas donde se lleva a cabo la melanogénesis. Una vez producida la melanina, se distribuye hacia los queratinocitos, para cumplir con su función principal, que es la de absorber la RUV.

MELANINA, PIGMENTO DE LA PIEL CON EFECTO PROTECTOR E INDUCTOR DE CÁNCER DE PIEL

La piel produce dos tipos de melanina: la eumelanina y la feomelanina. La pigmentación oscura y de larga duración es resultado de la eumelanina, es insoluble. La feomelanina da un color claro a la piel, es soluble. Ambas melaninas son polímeros que tienen una organización común de unidades repetidas; sin embargo, difieren en sus propiedades químicas, físicas y estructurales.

Las melaninas se producen en los melanocitos a través de un proceso llamado melanogénesis que ocurre dentro de los melanosomas, cuando la enzima tirosinasa (TYR) oxida la tirosina a dihidroxifenilalanina (DOPA) y dopaquinona. Esta puede, por un lado, reaccionar con cisteína para producir intermediarios de benzotiazina y benzotiazol que finalmente producen la feomelanina. Por otro lado, la dopaquinona suele ciclarse para formar dopacromo que, al descarboxilarse, forma el 1H-dihidroindol (DHI) y, al reorganizarse, forma el ácido 5,6-dihidroindiol-2-carboxílico (DHICA).

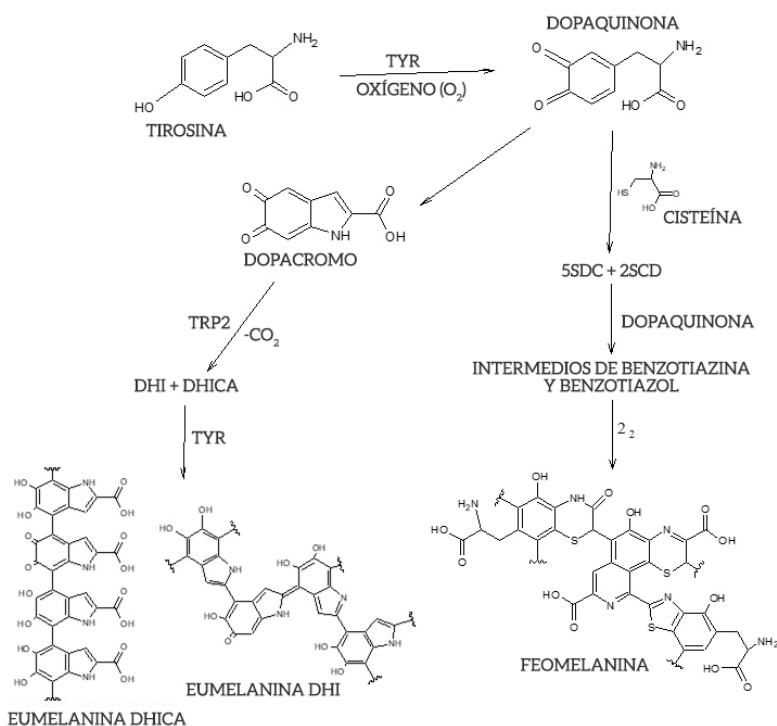
Ambos compuestos, por acción de la tirosinasa (TYR) se oxidan para formar los dos tipos de eumelanina (DHI y DHICA) (Figura 2).

La RUV puede acelerar la melanogénesis al estimular la producción de MSH- α en los queratinocitos y propiciar su unión con el receptor MC1R de los melanocitos, ocasionando la síntesis acelerada del pigmento.

La melanogénesis natural produce mezclas de eumelanina y feomelanina en diferentes proporciones mixtas, mientras que se sintetiza una mayor cantidad de eumelanina que de feomelanina por la RUV.

La melanina pone la piel a salvo del estrés ambiental, como, por ejemplo, las especies reactivas de oxígeno y los rayos UV. La cara buena de la melanina es el efecto fotoprotector, favorecido por la estructura planar de la eumelanina al absorber más fácilmente la RUV. Sin embargo, cuando hay excedente de radiación es posible que se generen especies reactivas de oxígeno.

Figura 2. Melanogénesis





LOS RAYOS UV TAMBIÉN ESTÁN ASOCIADOS AL FOTOENVEJECIMIENTO PREMATURO DE LA PIEL, LA FORMACIÓN DE CATARATAS Y FOTOQUERATITIS (QUEMADURA SOLAR EN EL OJO)

La estructura reticular de la feomelanina es más susceptible a la degradación frente a la RUV y no es capaz de absorberla, por lo que el efecto fotoprotector claramente se le confiere a la eumelanina más que a la feomelanina, a quien se le adjudica un efecto dañino por la producción de especies reactivas de oxígeno, enzimas antioxidantes y la inhibición del sistema inmune que, ante la RUV, incrementa la susceptibilidad al daño al material genético y favorece la carcinogénesis. Sin embargo, se requieren más estudios para un mejor entendimiento del papel que tienen ambas melaninas ante los efectos de la RUV.

TÉCNICAS EN EL ESTUDIO DE LA MELANINA Y SU PARTICIPACIÓN EN EL CÁNCER DE PIEL

Una de las técnicas que ha proporcionado información valiosa sobre los efectos de la RUV y los cambios en la melanina ha sido el cultivo de células animales, en el que se busca, básicamente, multiplicar *in vitro* una población celular por medio de condiciones nutricionales y ambientales controladas en los laboratorios. Los principales efectos *in vitro* de la RUV en células cultivadas reportados son el aumento de proliferación de melanocitos, aumento en la producción de melanina, y, con altas dosis de radiación, un aumento en la muerte celular por apoptosis.

Se han implementado técnicas analíticas auxiliares para estudiar el impacto que tiene la RUV en la melanina y en el desarrollo del cáncer, en función de entender la relación melanina-luz solar-piel, pues esta relación no se ha esclarecido del todo.

Para estudiar la participación de la eumelanina y la feomelanina ante los efectos de la RUV en la piel, en células y tejidos en cultivo se han realizado estudios de cromatografía de líquidos (HPLC), en los que se estudian los productos de degradación de la melanina, es decir, el ácido 1H-pirrol-2,3,5-tricarboxílico (PTCA) y el ácido 1H-pirrol-2,3-dicarboxílico (PDCA), para la eumelanina, y los ácidos tiazol-2,4,5-tricarboxílico (TTCA) y tiazol-4,5-dicarboxílico (TDCA), para la feomelanina. Esta técnica, aunque novedosa, no es muy factible de usar para determinar

la proporción de melaninas en los melanomas, pues requiere de un tratamiento previo de la muestra a analizar, y es necesario que un tumor de tipo melanoma sea extirpado.

Una de las técnicas que han ofrecido una posible solución a este problema es la espectroscopia de terahertz (THZ), la cual hace uso de radiación de longitud de onda larga y de baja energía, que le permite interactuar intramolecularmente con una muestra problema directamente, sin causar daño, generando espectros de absorción en el dominio THZ.

La aplicación de esta técnica en el estudio de la melanina en los melanomas tiene varias ventajas, pues la muestra puede ser estudiada sin necesidad de ser extraída, incluso podría hacerse al momento del diagnóstico, pues la radiación en el dominio THZ no daña la piel, al ser no ionizante, y puede fácilmente atravesarla, por ser un material no conductor.

LA ESPECTROSCOPÍA DE TERAHERTZ ES UNA TÉCNICA INNOVADORA QUE SE ESTÁ DESARROLLANDO PARA EL ESTUDIO DE TUMORES DE PIEL, COMO LOS MELANOMAS

Esta técnica se ha propuesto para su uso en la clínica en el estudio de tumores (incluidos los melanomas), comparando los espectros de absorción de piel sana y tumoral para determinar sus características diferenciales. Incluso podrían determinarse las variaciones de la melanina por las variaciones de los espectros de absorción en el dominio THZ.

Actualmente, como grupo, nos encontramos enfocados en el estudio de la melanina en células de piel en cultivo irradiadas con RUV mediante espectroscopía de THZ basándonos en las propiedades ópticas del pigmento. Este sería el primer paso para, posteriormente, trasladar los estudios a nivel clínico en pacientes.

Aunque ha habido algunos avances considerables en esta área por distintos grupos de investigación, se necesita más desarrollo y experimentos para poder determinar su utilidad clínica y verse aplicada en un futuro a nivel de diagnóstico, y/o coadyuvar en directrices de tratamiento y estimaciones pronósticas. 

Referencias

- Borovanský, J. y P. A. Riley (Eds.) (2011). *Melanins and Melanosomes: Biosynthesis, Biogenesis, Physiological, and Pathological Functions*. Wiley-BlackWell.
- Brenner, M., y V.J. Hearing (2008). "The protective role of melanin against UV damage in human skin", en *Photochemistry and Photobiology*, vol. 84, núm. 3, pp. 539-549. <<https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x>>.
- Buendía Eisman, A., J. Mazuecos y F.M. Camacho Martínez (2018). "Anatomía y fisiología de la piel", en *Manual de dermatología*, vol. 1, pp. 2-27. <<https://www.berri.es/pdf/MANUAL%20DE%20DERMATOLOGIA%E2%80%99A%202%20>>.
- Freshney, I. (2001). "Application of cell cultures to toxicology", en Stacey, G.N., Doyle, A. y Ferro, M. (eds.). *Cell Culture Methods for In Vitro Toxicology*, Springer, Dordrecht, pp. 9-26. <https://doi.org/10.1007/978-94-017-0996-5_2>.
- Nikitkina, A. I. et al. (2021). "Terahertz radiation and the skin: a review", en *Journal of Biomedical Optics*, vol. 26, núm. 4. <<https://doi.org/10.1117/1.JBO.26.4.043005>>.
- Pralea, I. E. et al. (2019). "From extraction to advanced analytical methods: The challenges of melanin analysis", en *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, núm. 16, 3943. <<https://doi.org/10.3390/ijms20163943>>.
- The International Agency for Research on Cancer (IARC) (s/f). *Global Cancer Observatory*, Lyon, Francia. <<https://gco.iarc.fr/>>.



Jorge Luis Tejeda Salazar estudió la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, de la División de Ciencias Naturales y Exactas, en la Universidad de Guanajuato Campus Guanajuato. Es tesista en el Laboratorio de Biología Molecular del Departamento de Medicina y Nutrición de la Universidad de Guanajuato Campus León, y colaborador en el proyecto el papel de la melanina en cáncer de piel.



Ana Lilia González Yebra es Química y doctora en Ciencias Médicas, profesora de tiempo completo con perfil PRODEP del Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo, División Ciencias de la Salud de la Universidad de Guanajuato Campus León. Responsable del Laboratorio de Toxicología y del Cuerpo Académico Salud y Nutrición. Cuenta con experiencia en técnicas analíticas, cromatografía HPLC y Gases Masas, así como en ensayos de genotoxicidad.



Beatriz González Yebra es Química Farmacéutica Bióloga y doctora en Biomedicina Molecular, pertenece al Sistema Nacional de Investigadores, nivel 1. Profesora del Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato Campus León. Investigadora en Ciencias Médicas del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. Cuenta con experiencia en cáncer, diagnóstico molecular y biomedicina molecular.



Mariana Alfaro Gómez es doctora en Óptica, pertenece al Sistema Nacional de Investigadores, Nivel 1. Es profesora-investigadora en el Departamento de Matemáticas y Física de la Universidad Autónoma de Aguascalientes con experiencia en el área de espectroscopía.