

Melanocitos en vitíligo y melanoma: una lección entre autoinmunidad e inmunidad tumoral

Melanocytes in vitiligo and melanoma: a lesson between autoimmunity and tumor immunity

Julio E. Valdivia-Silva,^{1,*} Claudia Ramírez¹

RESUMEN

Clásicamente, el vitíligo ha sido definido como una enfermedad de la piel en la cual los melanocitos (MC) son erradicados de una epidermis lesionada por células T autorreactivas con la presencia de moléculas del sistema inmune y otros componentes no inmunológicos que resultan en la pérdida de pigmento y lesiones cutáneas en el paciente. Anteriormente, la ausencia y daño en los MC ha sido asociado a mayor riesgo de cáncer de piel incluyendo melanoma. Sin embargo, en vitíligo se ha identificado la presencia de melanocitos 'no pigmentados', similar a individuos albinos, que aparentemente confieren mayor resistencia para el desarrollo de melanoma en estas personas. Estos hechos aparentemente contradictorios se complican aún más cuando los antígenos de los MC reconocidos por el sistema inmune durante la respuesta autoinmune o en la inmunidad antitumoral son los mismos en ambas enfermedades. Un análisis de las similitudes y diferencias entre la respuesta inmune contra MC observada en vitíligo y su rol en la inmunidad tumoral observada en melanoma, podría llevar a entender mejor el rol de estas células y al futuro desarrollo de nuevas terapias para ambas enfermedades.

PALABRAS CLAVE. Melanocito, vitíligo, melanoma, autoinmunidad, inmunidad tumoral

ABSTRACT

Classically, vitiligo has been defined as a skin disease in which melanocytes (MC) are eradicated from lesional epidermis by MC-reactive T cells, as well as other non-immune and immune components, resulting in disfiguring loss of pigment. Moreover, the absence or damage on MC has frequently been associated to a major risk to develop skin cancer including melanoma. However, patients with vitiligo have also shown 'non-pigmented' MC in epidermis similar to individuals with albinism, and these cells are apparently conferring resistance of developing melanoma. These seemingly contradictory facts are further complicated because, the MC antigens which are immunologically recognized are shared for both diseases producing fairly different results. An analysis of the similarities and differences between the autoimmunity observed in vitiligo and the tumour immunity observed in melanoma might lead to a better understanding of the MC roles and the development of new therapies for both diseases.

KEY WORDS. Melanocyte, vitiligo, melanoma, autoimmunity, melanoma.

INTRODUCCIÓN

La función de los melanocitos (MC) epidérmicos humanos como una barrera protectora contra la radiación UV y el estrés oxidativo gracias al pigmento producido denominado melanina, ha constituido el rol más conocido asignado a estas células; sin embargo, los MC tienen importantes funciones inmunológicas durante la respuesta inmune local al convertirse en importantes células procesadoras y presentadoras de antígenos (CPA),¹ además de funciones de organización y mantenimiento de la integridad estructural de la epidermis que recién están siendo puestas en evidencia. En el vitíligo, los MC se encuentran prácticamente ausentes o con numerosas fallas en la producción de pigmentos y/o en su metabolismo. Las lesiones se encuentran frecuentemente asociadas a infiltrados de células T autorreactivas, además de componentes inmunes como anticuerpos, complemento y óxido nítrico, y componentes no inmunológicos como metabolitos intermediarios tipo ortoquinonas.^{2,3} En el otro lado de la moneda, diversos estudios de la inmunidad contra

1. Chemokines Biology Research Laboratory, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, México D.F.

melanoma muestran la presencia de factores similares a esos que operan la destrucción de los MC en el vitíligo. En particular, la prevalencia de anticuerpos y células T autorreactivas contra diversos antígenos del MC están presentes en ambas patologías.⁴ En vitíligo, la tolerancia inmune natural es anulada orquestando una respuesta inmune contra los MC, mientras que en el melanoma, la respuesta inmunológica potencialmente parecida contra los mismos antígenos en células transformadas, no ocurre. A pesar de que hay buena información de algunos mecanismos de la inmunidad contra melanoma, el mecanismo patológico de vitíligo en el contexto de la inmunobiología de los MC, ha recibido menor atención hasta la fecha.

En esta breve revisión se presentan algunos conceptos que muestran a la autoinmunidad y la inmunidad tumoral contra MC, como dos caras de una misma moneda, además de importantes estudios que demuestran que los MC en vitíligo podrían jugar roles protectores contra el cáncer.

Melanoma en pacientes con vitíligo

Uno de los hechos aparentemente contradictorios que salen a la luz en el manejo de los pacientes con vitíligo es la fototerapia con UVB de banda estrecha. Esta terapia que es comúnmente utilizada en estos pacientes, contrasta con el hecho de que los dermatólogos previenen constantemente acerca del peligro que constituye la exposición al sol para el envejecimiento celular y el cáncer. Tal razonamiento ha llevado a que algunos profesionales solo indiquen protectores solares para las áreas blancas de la lesión con una fotoprotección reforzada. En este contexto, el estudio retrospectivo de Teulings y col. (2013)⁵ en una población holandesa de 1307 pacientes con vitíligo demostró que estas personas presentaban un riesgo disminuido para desarrollar melanoma y cáncer no-melanótico (NMSC) durante toda su vida, sugiriendo que la fototerapia no tendría por qué incrementar el riesgo. Aunque este estudio podría parecer contradictorio dado que desde mucho tiempo atrás se sabe que las áreas de la piel con mayor pigmento tienen menor riesgo de desarrollar cáncer de piel incluyendo al peligroso melanoma, luego de varias observaciones recientes, la relación de vitíligo y cáncer de piel parece ser un sistema más complejo que va más allá de simplemente el grado de pigmentación, fotoprotección o ausencia de precursores de MC como riesgo de cáncer. Realmente, las interacciones entre los MC y su ambiente en el contexto de vitíligo y la exposición UV necesitan ser más explorados.

Considerando la fotoprotección y la pigmentación en primer término, vitíligo es frecuentemente comparado con el albinismo, que es una enfermedad en la cual los MC están

presentes pero no producen pigmento (o lo hacen muy poco). De esta manera, los albinos al presentar una baja protección al sol, como en el albinismo oculocutáneo tipo 2 que es la forma más prevalente en África intertropical, tendrían una alta incidencia de cáncer de piel, la cual es mayormente del tipo carcinoma escamoso-celular.^{6,7} Este hecho es importante porque muy poco de estos individuos desarrollan melanoma, tomando en cuenta que el diagnóstico en estos pacientes es más difícil que en gente pigmentada debido a que son melanomas de tipo amelanótico.⁷ Por otro lado, poblaciones caucásicas que viven en latitudes más alejadas del trópico presentan alto riesgo de melanoma, el cual ha sido asociado, en parte, a variantes y alto polimorfismo del gen que codifica el receptor de melanocortina-1 (MCR-1, o también llamado receptor de la hormona estimulante del MC), y a la producción de metabolitos similares a la eumelanina, llamados feomelaninas. Para aumentar este conjunto de contradicciones, estudios genómicos en poblaciones de albinos relacionados con la exposición solar no encontraron una conclusión directa entre MC 'no pigmentados' y la génesis de melanoma.^{6,8} Ante estos hechos, un estudio importante sugirió que quizá es el pigmento por sí mismo, y no los MC, lo que constituye el riesgo para el desarrollo de melanoma.⁹ Esto se demostró, utilizando modelos de génesis de melanoma irradiados con radiación UVA y UVB en ratones con pigmento normal. La sugerencia de tener más o menos MC como riesgo en lugar de tener más o menos pigmento podía explicar algunas de las contradicciones, aunque requieren mayor evidencia. Adicionalmente, otros componentes celulares del MC como su membrana lipídica serían blancos de oxidación por el daño UV que lesionaría queratinocitos vecinos más que al propio MC,¹⁰ mostrando que no solo es el daño sobre los MC los que deben ser considerados como riesgo. De esta manera, dado que gente con vitíligo y población albina presentan un bajo índice de cáncer de piel, la idea de que la piel despigmentada no presenta más riesgo que la pigmentada, parece tomar fuerza. Un importante estudio con 477 pacientes con vitíligo mezclados con una población normalmente pigmentada mostraron solo dos versus seis casos de cáncer en individuos no y normo pigmentados respectivamente, confirmando tal aseveración.¹¹ Concomitantemente a estos hallazgos, la presencia de otros factores diferentes a la melanina, como es el caso de la presencia o ausencia de catalasa que es producida por los MC, parece adicionar un mayor número de factores involucrados¹². Este hecho es corroborado por el estudio de Cario-André y col.,¹⁰ quienes compararon tejidos de piel reconstruida con y sin MC. Curiosamente, aunque el daño de ADN no fue diferente en ambos tejidos, la integridad de la epidermis del tejido que contenía MC fue mantenida

a pesar que tenían grados parciales de pigmentación, demostrando que estas células poseen funciones importantes independientemente de su grado de pigmentación.

Siguiendo este flujo de ideas, si la presencia de MC es importante, quizás los mecanismos que eliminan estas células cuando hay mutaciones (o no) sean la clave para entender el proceso en ambas enfermedades. Como indicamos más arriba, en el vitíligo las lesiones progresivas son caracterizadas por un infiltrado inflamatorio en los bordes de las lesiones que es vinculado directamente a una respuesta autoinmune en contra de los MC o sus constituyentes. Además, la buena correlación entre la respuesta positiva de la inmunoterapia contra melanoma y la aparición de lesiones leucodérmicas corroboran la hipótesis de respuesta contra algunos componentes del MC. Indagando un poco más en la genética de la respuesta inmune contra estos antígenos del MC, estudios de asociación de genomas en vitíligo mostraron que la respuesta contra antígenos melanocíticos está restringida al complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) que es una molécula importante durante la eliminación de MC anormales y normales.¹³ Curiosamente la variante genética que confiere susceptibilidad para el vitíligo fue un alelo ligado al gen de la tirosinasa que ha sido encontrado entre 22% y 40% de individuos blancos provenientes de Europa. En contraste, otra variante del alelo confiere protección respecto al vitíligo pero está asociado a mayor susceptibilidad de melanoma en la misma población. Esto puede sugerir que el vitíligo, puede resultar en parte de una falla en la regulación de procesos normales de la vigilancia inmune contra melanoma.

Teniendo en cuenta estos estudios, el riesgo reducido contra melanoma encontrado por el estudio de Teulings y col., (2013) podría ser explicado; primero porque utilizó una población con vitíligo mayormente de gente caucásica y segundo, con el gen de susceptibilidad al vitíligo la respuesta autoinmune contra los MC normales y mutados evitaría la formación de melanoma.

Futuros estudios que relacionen diferentes fenotipos asociados con vitíligo y el riesgo de melanoma ayudarían a redefinir que tipos de vitíligo podrían ser protectores contra melanoma, como el 'anillo blanco' del halo nevi que corresponde histológicamente a una respuesta inmune contra diferentes tipos de nevus.¹⁴ Así, toda esta problemática descrita más arriba lleva a concluir que la biología involucrada en el riesgo de cáncer de piel incluido melanoma, tanto en pacientes con vitíligo como normopigmentados, es muy compleja e involucra varios actores celulares e inmunológicos presentes en la piel direccionando la atención hacia otros roles fisiológicos de los MC en el compartimento epidérmico.

El melanocito como una célula del sistema inmune

Como indicamos anteriormente, un rol muy conocido de los MC es la generación del pigmento melanina dentro de compartimientos llamados melanosomas. Los melanosomas son lisosomas especializados que son distribuidos en queratinocitos adyacentes por un proceso que involucra la transferencia del melanosoma mediante procesos similares a las células dendríticas en la sinapsis inmunológica. Muchos componentes específicos de la vía melanogénica dentro del melanosoma involucran múltiples conversiones catalíticas que inician desde el aminoácido tirosina y que llevan a la formación de feomelaninas (melanina amarilla/roja) o eumelanina (marrón/negra) (Figura 1). La mayoría de estos componentes específicos del melanosoma, con excepción de la proteína P, han sido descritos como blancos antígenicos en inmunidad tumoral y autoinmunidad.¹⁵

Por otro lado, los MC además de responder a factores de crecimiento y diferentes tipos de moléculas secretadas por células del sistema inmune son importantes productoras de citocinas junto con los queratinocitos. Estas citocinas asisten y apoyan la maduración y migración de CPA profesionales como las células de Langerhans (CL), y al reclutamiento de infiltrados celulares dentro de la piel. Dado esta estrecha relación intercelular, es lógico pensar que los MC son activos participantes en la respuesta inmune de la piel, constituyendo una barrera protectora entre la dermis y epidermis. Al respecto, numerosas nuevas funciones han sido descritas para estas células, como fagocitosis y presentación antigénica a células T restringida al complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHCII). De manera interesante, el procesamiento externo de antígenos parece involucrar la fusión de fagosomas con melanosomas en lugar de lisosomas.¹⁶ En este contexto, la presentación de antígenos a los linfocitos T CD4+ es apoyada por la expresión en el MC de varias moléculas coestimuladoras como son la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y la molécula asociada a la función leucocitaria-3 (LFA-3).

El sistema inmune contra melanoma

En la piel sana frecuentemente se encuentran numerosas lesiones benignas melanocíticas (lunares) que se encuentran rodeadas de un anillo despigmentado conocido como halo nevi. Los halo nevi tiene un gran parecido macroscópico a la histología observada en los procesos de regresión del melanoma donde el sistema inmune activado va contra células morfológica y fisiológicamente aberrantes, destruyendo MC normales que se encontraban en los alrededores.¹⁷

Ciertamente, gran cantidad de células T son encontradas en estrecho contacto con MC residuales.¹⁸ Cuando esta respuesta inmune celular es subyugada y apagada por mecanismos evasores de las células tumorales en el melanoma, el tumor progresa y aparentemente el sistema inmune se torna ineficaz. El tipo de respuesta final a favor o en contra del tumor es uno de los dilemas más grandes de la inmunología del cáncer. Una respuesta inmune agresiva muchas veces puede ayudar al tumor a entrar en un estado inflamatorio que aumenta su progresión en lugar de eliminarlo, de manera que quizás la clave se encuentre en el tipo de respuesta ensamblada desde el inicio, cuando se reclutan células mucho más efectivas, como linfocitos citotóxicos (LCT) o citolíticos, en lugar de permitir el ingreso de células que han demostrado tener poca eficacia, como los macrófagos asociados a tumor. Esto lleva a concluir que el tipo de respuesta está ligado directamente a la historia del paciente, a su respuesta inmune global y al microambiente que este genera en cada tipo de inflamación.¹⁹ Es por ello que los mecanismos de evasión tumoral y otros que incrementan la progresión del tumor son estrechamente relacionados al microambiente tumoral donde diferentes moléculas son liberadas durante el proceso inflamatorio que es una constante en todo tipo de cáncer desde su origen.²⁰⁻²² De esta manera, un infiltrado inflamatorio 'ineficaz' que debería eliminar los MC aberrantes, podría ayudar a la progresión en lugar de la regresión del tumor al liberar por ejemplo, óxido nítrico, el cual estimula la separación basal melanocítica,²³ y/o al incrementar la presencia de citocinas que estimulan la migración de MC transformados, y/o al promover angiogénesis y/o al direccionar a que las células T efectoras sean cooperadoras tipo 2 (Th2) y/o reguladoras tipo 2 (Tr2) en lugar de ser citotóxicas de tipo 1.

Adicionalmente, las CPA como las células dendríticas DC1 y DC2, luego de su encuentro con el microambiente y los antígenos tumorales, podrían direccionar la respuesta contra el tumor o proporcionar su escape. Este hecho es también muy dependiente del microambiente ya que no sólo es el tipo celular presente en el área el que determina el resultado, sino la presencia moléculas coestimuladoras, una adecuada estimulación del receptor de células T (TCR) y un complejo de histocompatibilidad (MHC) unido a un péptido inmunogénico procesado adecuadamente (que active la respuesta inmune).^{24,25} Simultáneamente, las señales del microambiente también pueden llevar a que las células tumorales generen nuevos mecanismos de escape como la inducción sobre las CPA para que presenten una baja actividad de sus proteosomas, lo que interfiere con el procesamiento antigénico, la baja producción de MHC clase I y una pobre presentación de antígenos relevantes para linfocitos que infiltran el tumor (TIL).²⁶

Para dar mayor evidencia, los LCT específicos contra los MC de individuos sanos, al ser activados por péptidos asociados a transformación de MC en un tiempo temprano de peligro (por ejemplo antes de la transformación maligna), mostraron causar una despigmentación mediada por inmunidad en la forma de un halo nevi o vitíligo, lo cual podría ser registrado como signos de respuesta protectora temprana contra melanoma.^{4,27,28} Ciertamente, la inmunoterapia efectiva contra el melanoma frecuentemente lleva al desarrollo de vitíligo en varios pacientes.²⁸ Así, un balance entre la autorreactividad patológica y la inmunidad efectora para eliminar condiciones no deseadas parece ser la clave en ambas patologías.²⁹

Inmunorreactividad en lesiones hipopigmentadas

Curiosamente, las lesiones hipopigmentadas de algunas infecciones como la lepra han mostrado tener características similares en la inmunorreactividad contra los MC. Las proteínas relacionadas al choque térmico (HSP) y en especial la HSP65 parece estar involucrada en una reacción cruzada de MC y el *Mycobacterium leprae* por linfocitos T CD4+ y CD8+ como ocurre también con otras células (fagocitos mononucleares y células de Schwann).³⁰ Curiosamente, el tipo indeterminado de la lepra por lo general se presenta con pequeñas lesiones eritematosas hipopigmentadas que permanecen limitadas en ausencia de toda la sintomatología de la enfermedad, pero luego aumentan de tamaño con el inicio de la neuritis, la cual es consecuencia de la reactividad contra las células de Schwann que dan asilo al *M. leprae*.³⁰ Esto ha sugerido o que los MC son una barrera en la piel al inicio de la infección con un costo de autodestrucción /despigmentación, o que es simplemente una reacción cruzada autoinmune entre epítomos antigénicos parecidos con la bacteria producidas por los MC de *novo*.

La producción de las llamadas 'proteínas de estrés' con epítomos parecidos a bacterias que disparan una respuesta celular ha sido observado en otras CPA,³¹ de manera que podría ser el caso con los MC. Adicionalmente, la proteína de melanoma reconocida por células T (MART-1) que ha demostrado ser importante en la inmunidad contra melanoma, comparte homología estructural con antígenos microbianos.³² Estos hechos nuevamente dan evidencia de que la respuesta autoinmune contra el MC, en diversos escenarios, produce lesiones similares al vitíligo.

El sistema inmune en vitíligo

Varios estudios han soportado el rol de la autoinmunidad en la patogénesis del vitíligo. La inmunidad humoral es validada al encontrar la presencia de gran cantidad de autoanticuerpos contra los MC durante las fases activas de la enfermedad, y

por el hecho de que los MC son destruidos en injertos de piel normal que ha sido injertada en ratones desnudos (*nu/nu*) a los que posteriormente se les inyectó el suero de pacientes con la enfermedad.³³ Por otro lado, la inmunidad celular contra los MC es evidenciada por la constante presencia de infiltrados celulares en la piel marginal de las lesiones progresivas de vitiligo inflamatorio y generalizado.^{34,35} Los linfocitos T son encontrados frecuentemente cerca de los MC remanentes, pegados a los márgenes de la lesión, y la mayoría de ellos suelen ser LCT con el receptor CTLA+ (un marcador para linfocitos circulantes específicos de piel y mucosas). Estos infiltrados contienen linfocitos CD4+ pero mayormente son CD8+ junto con varios subtipos de macrófagos. Los CD8+ son reactivos a MART-1 y se les encuentra en altos niveles circulando en la sangre periférica de pacientes con enfermedad progresiva, además de pacientes con melanoma que desarrollaron una despigmentación previa.^{3,36} Estos últimos podrían significar la pérdida de la batalla inmunológica contra el tumor.

Experimentos *in vitro*, con células T aisladas de las lesiones, mostraron que los linfocitos T polarizados al tipo 1, preferentemente CD8+, productores de IFN- γ y TNF- α son asociados con la destrucción de MC durante la enfermedad activa induciendo apoptosis.³⁷ En contraste, los márgenes de pacientes estables y zonas sin lesión mostraron tener preferentemente linfocitos T tipo 2 y colaboradores productores de las citocinas IL-4 e IL-3.

En el contexto de autoinmunidad, los antígenos de los MC dañados serían presentados por las CPA profesionales de la piel en ganglios linfáticos regionales donde numerosos subtipos de células T se reúnen y podrían ser activados gracias a señales coestimuladoras presentes. De esta manera la autotolerancia a los MC quedaría invalidada.³⁸

En este punto, la aparición de vitiligo nuevamente podría sugerir que algún MC podría haberse transformado y disparado una respuesta tan agresiva que inicio la enfermedad; o quizás este proceso podría deberse a una respuesta indirecta que fue ocasionada por una disregulación del sistema debida a estrés/daño celular (como alta radiación UV), infecciones agudas o exposiciones a químicos que vuelven al MC genéticamente comprometido, con alto grado de daño y lo tornan una fuente de antígenos para ser fagocitados (Figura 2).

Posteriormente a una condición de estrés, las células epidérmicas pueden expresar las HSP, las cuales se unen a péptidos de los MC dañados, para luego ser fagocitados por las CPA profesionales que incluyen las CL. Estas presentan el antígeno en el contexto de la MHC clase I activando LCT específicas contra MC, como ocurriría en una

respuesta activa contra melanoma. Dado que comentamos que estas proteínas de estrés son inmunogénicas *per se*, la reactividad autoinmune parcial contra productos de genes homólogos por mimetismo antigénico puede ser inducido. Tales mecanismos son evidentes cuando LCT específicas para proteínas bacterianas pueden reconocer células de Schwann 'estresadas' como vimos anteriormente. Así, estos hechos pueden sugerir la asociación de vitiligo con infecciones u otras enfermedades autoinmunes, en particular uveítis, diabetes mellitus y con la enfermedad tiroidea autoinmune.³⁹

Durante la fase efectora, las células dendríticas podrían fagocitar los MC dañadas y presentar antígenos derivados de ellas a los linfocitos T reclutados al microambiente por quimiocinas expresadas por la unidad epidérmica. La infiltración de células T productoras de IFN- γ estimularía la expresión de moléculas MHC clase II en MC. Este hecho es importante debido a que además de que el MHC-II sirve para la presentación de antígenos exógenos, los MC pueden presentar en este contexto a moléculas proteicas del tráfico del melanosoma por vía endocítica (comúnmente dado al MHC-I).⁴⁰ Los péptidos presentados en el contexto de MHC-II son presentados solamente en condiciones excepcionales donde los MC expresan moléculas tipo HLA-DR. La expresión de MHC-II por los MC ha sido demostrada en vitiligo y en melanoma, lo que explica la preferencia por antígenos del melanosoma en ambas enfermedades. De esta manera, una gran cantidad de datos soportan el rol de linfocitos T CD4+ que se unen al MHC-II en la inmunidad inducida por daño celular en vitiligo.

Otro factor interesante en la inmunidad de vitiligo, es la limitación de las lesiones. Múltiples mecanismos han sido propuestos para esta delimitación como son la activación de muerte celular en las LCT marginales⁴¹ o el carácter de que la piel sea un blanco inmune tan disperso. Sin embargo, lo más resaltante es que la actividad agresiva de las LCT depende de una participación concertada de apropiados subtipos de células CPA y la comunicación cruzada de linfocitos CD4+ y CD8+ con la presencia adecuada de citocinas y señales coestimuladoras. De ese modo la presencia de CD4+ tipo 2 y reguladoras tipo 2, además de moléculas tolerogénicas, óxido nítrico, y citocinas antiinflamatorias podrían desviar la respuesta hacia una remisión en lugar de activación. De manera interesante, la simetría de las lesiones en pacientes con vitiligo generalizado ha sido asociada a una extravasación de células T en cantidad y calidad comparable localizada en sitios opuestos del cuerpo, donde patrones de moléculas de adhesión similares en la vasculatura favorecerían el reclutamiento de células T efectoras.⁴²

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

La respuesta inmune contra los MC en el vitíligo soporta la existencia de un reconocimiento autoinmune de antígenos melanocíticos y describe una respuesta aberrante que en condiciones estables sirve para entablar una respuesta agresiva contra células transformadas. Por ello, la fisiopatología de vitíligo nos enseña una lección de como la inmunidad protectora puede ser potenciada para una respuesta antitumoral sin llegar a una autodestrucción si es que es adecuadamente regulada. El vitíligo con una destrucción restringida de MC podría ser considerada como

una contraparte de una inmunidad efectiva antimelanoma, en la cual un grupo de LCT autorreactivas atacarían el tumor y permanecerían activas.³⁸ La generación de MC no pigmentados en zonas de lesión o en el albinismo también constituye un importante aporte de las funciones del MC en la inmunidad y sugiere una reevaluación del concepto de pigmento como factor protector de cáncer de piel. En este contexto, los MC aún sin pigmento liberan otros factores y moléculas protectoras antioxidantes, como la catalasa, que mantiene la integridad de la piel y es un factor protector contra el daño del ADN.

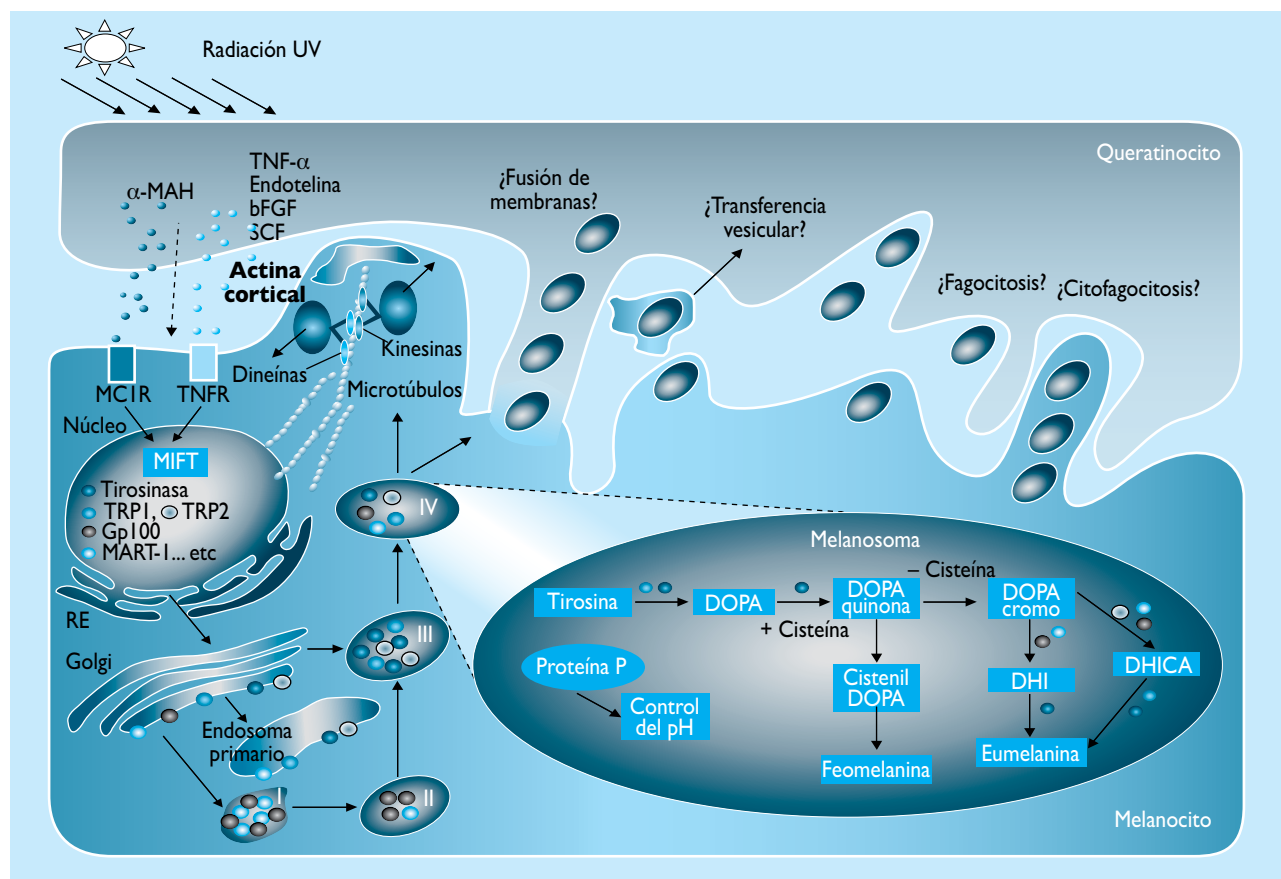


Figura 1. Esquema del desarrollo del melanosoma y la producción de melanina. Las células fotoreceptoras que son generalmente los queratinocitos frente estímulos de radiación ultravioleta (UV) liberan α -MSH, TNF- α , endotelinas, SCF, y bFGF que son captados por receptores en el melanocito (MC). Dichos estímulos ingresan al núcleo y actúan vía el factor de transcripción MIFT, llevando a un aumento en la expresión de tirosina, TRP1, TRP2, gp100, MART-1 y otras proteínas (representadas en círculos de colores). Dichas proteínas son transportadas del RE al aparato de Golgi de donde se transportan a endosomas y al melanosoma primario. El melanosoma maduro (IV) ingresa al sistema de transporte utilizando microtúbulos mediante las proteínas denominadas kinesinas y dineínas en ambas direcciones. La transferencia de los melanosomas a los queratinocitos podría utilizar además diferentes vías desde la fusión de membranas a transferencia vesicular y/o fagocitosis. Dentro del MC, la tirosina es convertida por diversos procesos enzimáticos a eumelanina o feomelanina dependiendo si usa vías libres de cisteína o con cisteína respectivamente. En la figura las enzimas más importantes son colocadas en las vías de síntesis mediante los círculos de colores que las representan. La proteína P es importante para el control del pH dentro del melanosoma. La proteína MART-1 se ha visto que es importante para la función de la proteína gp100 y el desarrollo normal del melanosoma. α -MSH: hormona estimulante del MC, TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa, MC1R: receptor de melanocortina-1, MART-1: antígeno de melanoma reconocido por células T-1, MIFT: factor de transcripción asociado con microftalmia, TRP-1, -2: proteínas relacionadas a la tirosinasa 1 y 2, SCF: factor derivado de células madre, bFGF: factor básico de crecimiento fibroblástico, DHI: dihidroxi-indol, DHICA: dihidroxi-indol-2 ácido carboxílico, RE: retículo endoplasmático.

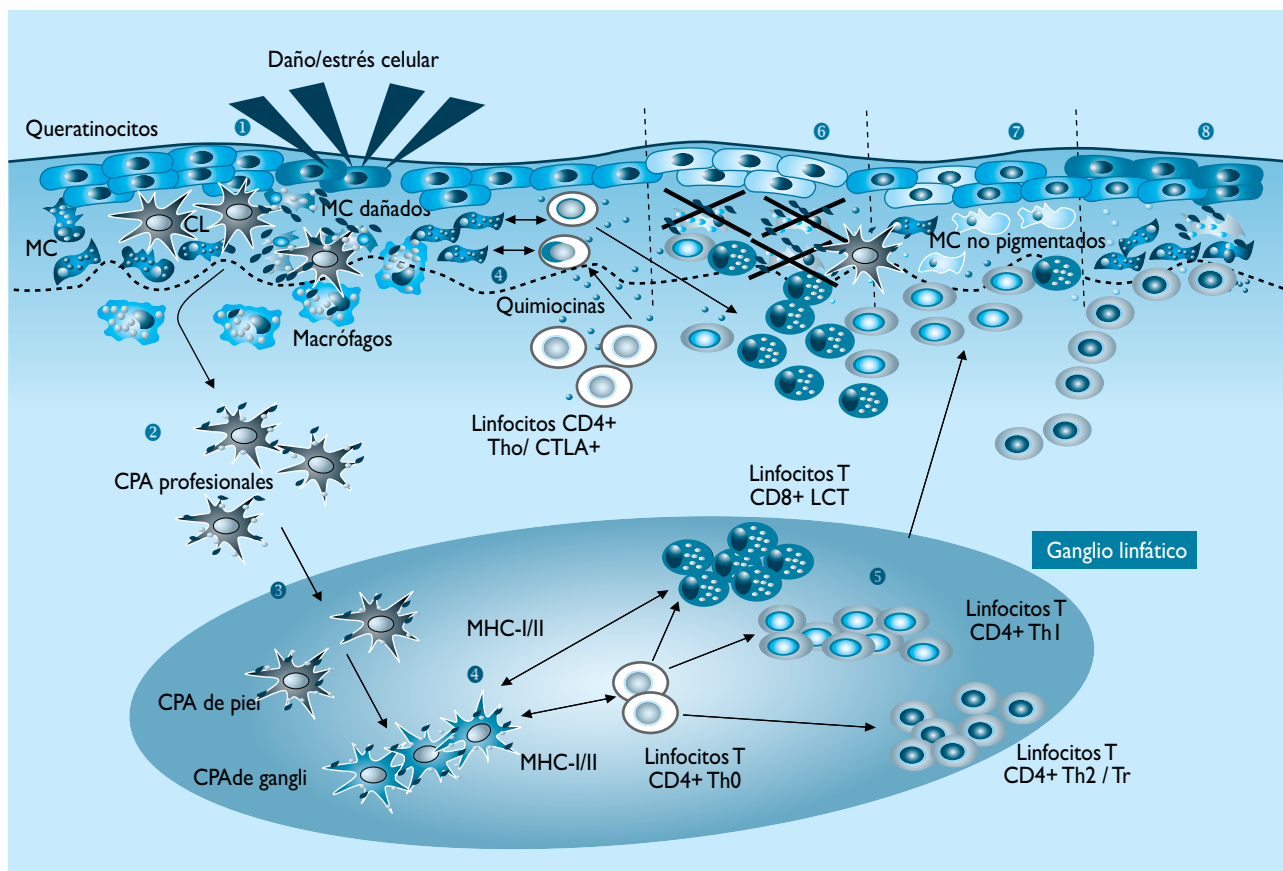


Figura 2. Vías inmunológicas probables involucradas en vitiligo. 1) Ya sea por susceptibilidad genética o por lesiones en la piel (incluyendo radiación UV) los melanocitos (MC) son dañados. 2) Las células presentadoras de antígenos (CPA) como células dendríticas de la piel, macrófagos y especialmente las células de Langerhans (CL) endocitan proteínas dañadas y fragmentos de melanocitos dañados, e inician un procesamiento antigénico, transformándose en CPA profesionales. 3) Las CPA de piel ingresan a ganglios linfáticos de drenaje y transfieren antígenos a CPA residentes del ganglio. 4) Las CPA presentan los antígenos de los MC a células T CD4+ y CD8+ específicas en el contexto del MHC I/II más señales coestimulatorias que pueden dirigir la respuesta. Los MC también presentan antígenos a células CD4+ en el área de lesión. 5) El tipo de presentación antigénica junto con la coestimulación determina el o los tipo(s) de clones de linfocitos T que serán diferenciados. Los CD4+ Th1 efectores cooperarán con los citotóxicos [CTLs] (mayormente CD8+) en una respuesta contra los MC. Los CD4+ Th2 cooperarán con células T reguladoras (Tr) llevando a una respuesta similar a la tolerogénica. 6) En caso de que la respuesta efectora sea Th1, los MC dañados serán destruidos, sin embargo en una respuesta exacerbada los MC normales también pueden ser eliminados llevando a lesiones características de vitiligo. 7) Una respuesta en la zona de daño también podría ocasionar la aparición de melanocitos no pigmentados o su presencia puede deberse a otros mecanismos incluyendo causas genéticas como en el albinismo. La funcionalidad de estas células es discutida en el texto. 8) Una respuesta Th2 llevaría a una tolerancia de los MC dañados y que en algunos casos podría llevar a la aparición de melanoma si los MC sufren transformación.

Aunque la evidencia muestra que hay resistencia a la aparición de melanoma en muchos pacientes con vitiligo, estos estudios fueron realizados en poblaciones caucásicas, lo que podría ser diferente en otro tipo de poblaciones. Hay mucho aun por dilucidar, quizás algunos tipos de vitiligo se deban a una respuesta contra un melanoma que estaba en sus inicios de formación, o por el contrario un estado autorreactivo en vitiligo podría condicionar ambientes inflamatorios donde podrían desarrollarse otras enfermedades incluyendo otros tipo de cáncer de piel. Finalmente, esta breve revisión ha dado una imagen general de muchas de las interrogantes

que se tienen en esta dupla: vitiligo y melanoma, las cuales constituyen una excelente lección de los tipos de respuesta, muchas veces contraria, en la inmunología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lu Y, Zhu WY, Tan C, Yu G-H, Gu J-X. Melanocytes are potential immunocompetent cells: evidence from recognition of immunological characteristics of cultured human melanocytes. *Pigment Cell Research*. 2002; 15:454-460.
2. Le Poole I, Luiten R. Autoimmune etiology of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun*. 2008; 10:227-243.
3. Ogg G, Dunbar P, Romero P, Chin J-L, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med*. 1998; 188:1203-1208.

4. Becker JC, Guldborg P, Zeuthen J, Brocker EB, Straten PT. Accumulation of identical t cells in melanoma and vitiligo-like leukoderma. *J Invest Dermatol.* 1999;113:1033-1038.
5. Teulings HE, et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol.* 2013;168:162-171.
6. Perry P, Silverberg N. Cutaneous malignancy in albinism. *Cutis.* 2001;67:427-30.
7. Streutker C, McCready D, Jimbow K, From L. Malignant melanoma in a patient with oculocutaneous albinism. *J Cutan Med Surg.* 2000;4:149-52.
8. Elwood JM. Melanoma and sun exposure: Contrasts between intermittent and chronic exposure. *World J Surg.* 1992;16:157-165.
9. Noonan FP, et al. Melanoma induction by ultraviolet A but not ultraviolet B radiation requires melanin pigment. *Nature Commun.* 2012.3, Article number: 884 doi:10.1038/ncomms1893.
10. Cario-Andre M, et al. Studies on epidermis reconstructed with and without melanocytes: melanocytes prevent sunburn cell formation but not appearance of DNA damaged cells in fair-skinned caucasians. *J Invest Dermatol.* 2000;115, 193-199.
11. Hexsel CL, et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in a cohort of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:929-933.
12. Maresca V, et al. UVA-induced modification of catalase charge properties in the epidermis is correlated with the skin phototype. *J Invest Dermatol.* 2006;126:182-190.
13. Skipper J, et al. An HLA-A2-restricted tyrosinase antigen on melanoma cells results from posttranslational modification and suggests a novel pathway for processing of membrane proteins. *J Exp Med.* 1996;183:527-534.
14. Spritz, R. The genetics of generalized vitiligo: autoimmune pathways and an inverse relationship with malignant melanoma. *Genome Medicine.* 2010;2:78.
15. Renkvist N, Castelli C, Robbins PF, Parmiani G. A listing of human tumor antigens recognized by T cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2001;5:3-15.
16. Gouras P, Brown K, Ivrt L, Neuringer M. A novel melano-lysosome in the retinal epithelium of rhesus monkeys. *Exp Eye Res.* 2011;93:937-946.
17. Speeckaert R, et al. Melanocyte-specific immune response in a patient with multiple regressing nevi and a history of melanoma. *Anticancer Res.* 2011;31:3697-3703.
18. Musette P, et al. Immune-mediated destruction of melanocytes in halo nevi is associated with the local expansion of a limited number of T cell clones. *J Immunol.* 1999;162:1789-1794.
19. Valdivia-Silva J, Franco-Barraza J, Cukierman E, García-Zepeda EA. In: Gunduz M, Gunduz E. Breast cancer-focusing tumor microenvironment, stem cells and metastasis. *New York: InTech;* 2011. p. 129-164.
20. Allen M, Louise Jones, J, Jekyll and Hyde: the role of the microenvironment on the progression of cancer. *J Pathol.* 2011;223:162-76.
21. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420:860-867.
22. Meije CB, Mooi WJ, Le Poole IC, Van Muijen GNP, Das PK. Micro-anatomy related antigen expression in melanocytic lesions. *J Pathol.* 2000;190:572-578.
23. Kolb H, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide in autoimmune disease: cytotoxic or regulatory mediator? *Immunol Today.* 1998;19:556-561.
24. Morel S, et al. Processing of some antigens by the standard proteasome but not by the immunoproteasome results in poor presentation by dendritic cells. *Immunity.* 2000;12:107-117.
25. Kalinski P, Hilkens CMU, Wierenga EA, Kapsenberg ML. T-cell priming by type-1 and type-2 polarized dendritic cells: the concept of a third signal. *Immunol Today.* 1999;20:561-567.
26. Geertsens R, Hofbauer G, Kamarashev J, Yue F, Dummer R. Immune escape mechanisms in malignant melanoma. *Int J Molecular Medicine.* 1999;3:49-106.
27. Visseren MJ, et al. CTL specific for the tyrosinase autoantigen can be induced from healthy donor blood to lyse melanoma cells. *J Immunol.* 1955;154:3991-8.
28. Banchereau J, et al. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34+ progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res.* 2001;61:6451-6458.
29. Schwartz M, Cohen IR. Autoimmunity can benefit self-maintenance. *Immunol Today.* 2000;21:265-268.
30. Steinhoff U, Wand-Württenberger A, Bremerich A, Kaufmann SH. *Mycobacterium leprae* renders Schwann cells and mononuclear phagocytes susceptible or resistant to killer cells. *Infect Immun.* 1991;59:684-688.
31. Koga T, et al. T cells against a bacterial heat shock protein recognize stressed macrophages. *Science.* 1989;245:1112-1115.
32. Zarour HM, et al. Melan-A/MART-151-73 represents an immunogenic HLA-DR4- restricted epitope recognized by melanoma-reactive CD4+ T cells. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 2000;97:400-405.
33. Gilhar A, Etzioni, A. The nude mouse model for the study of human skin disorders. *Dermatology.* 1994;189:5-8.
34. Van den Boorn JG, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T Cells From Vitiligo Patients. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2220-2232.
35. Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. *Curr Op Immunol.* 2013;25:676-682.
36. Pittet MJ, Valmori D, Dunbar PR, Speiser DE, Liénard D, Lejeune F, Fleischhauer K, Cerundolo V, Cerottini JC, Romero P. High frequencies of naive Melan-A/MART-1-specific CD8(+) T cells in a large proportion of human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-A2 individuals. *J Exp Med.* 1999;190(5):705-15.
37. Wu J, Zhou M, Wan Y, Xu A. CD8+ T cells from vitiligo perilesional margins induce autologous melanocyte apoptosis. *Mol Med Rep.* 2013;7:237-241.
38. Wankowicz-Kalinska A, Le poole C, Van den Wijngaard R, Storkus WJ, Das PK. Melanocyte-specific immune response in melanoma and vitiligo: two faces of the same coin? *Pigment Cell Res.* 2003;16:254-260.
39. Jin Y, et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1216-1225.
40. Wang S, et al. A Role for a melanosome transport signal in accessing the MHC class II presentation pathway and in eliciting CD4+ T cell responses. *J Immunol.* 1999;163:5820-5826.
41. Akbar AN, Salmon M. Cellular environments and apoptosis: tissue microenvironments control activated T-cell death. *Immunol Today.* 1997;18:72-76.
42. Goudie RB, Lee FD, Soukop M, Dagg JH. Hypothesis: symmetrical cutaneous lymphoma. *Lancet.* 1990;335:316-318.