

STRUCTURA ȘI ROLUL FUNCȚIONAL AL MELANOCITELOR EPIDERMICE UMANE

IOANA BĂLDEA*, RODICA COSGAREA**

Cluj-Napoca

Rezumat

Determinantul major al culorii pielii este cantitatea și calitatea pigmentului produs deci, activitatea melanocitelor și nu densitatea lor. Pigmentarea pielii presupune cooperarea între melanocite – keratinocite – fibroblaști. Pigmenții melanici sunt: eumelaninele, feomelaninele, tricromii. Indiferent de tipul de melanină sintetizat, punctul de plecare este tirozina. În biosinteza melaninei sunt implicate în special tirozinaza și proteinele înrudite care au funcții catalitice ce pot modifica tipurile de melanină produse. Melanocitele conțin o organită intracitoplasmică unică – melanosomul, care este locul biosintezei de melanină; aceasta este produsă și apoi transferată keratinocitelor vecine unde e distribuită ca o „pălărie“ supranucleară, cu rol în protecția ADN-ului față de radiația ultravioletă. Transportul intracelular al melanosomilor este asigurat de proteine motor: miozina V, kinezina, dineina. Iradierea UV crește transportul anterograd al melanosomilor.

S-a evidențiat o relație invers proporțională între culoarea constitutivă a pielii și rata de apariție a cancerului cutanat, cei cu pielea deschisă la culoare au un risc de 50 de ori mai mare de a dezvolta cancere cutanate bazocelulare și spinocelulare și sunt de 13 ori mai predispuși la melanom decât cei cu piele închisă la culoare.

Cuvinte cheie: culoarea pielii, melanocit, melanogeneză, tirozinaza.

Summary

The major determinant of skin color is the activity of melanocytes, i.e. the quantity and quality of pigment production, not the melanocyte density. Skin pigmentation requires the cooperation between melanocyte-keratinocyte-fibroblast. The melanin pigments are: eumelanins, pheomelanins and trichroms. Regardless of the melanin type synthesized, the starting point of biosynthesis is tyrosine. This involves the activity of tyrosinase and related proteins which possess the catalytic abilities to modify the melanin products.

Melanocytes contain a unique intracytoplasmic organelle – the melanosome, which is the site of melanin biosynthesis, the pigment is produced, then transferred to the keratinocytes, where it is distributed as a supranuclear cap, having an essential role in protecting the DNA against ultraviolet radiation. Melanosomes intracellular transport is done by motor proteins: myosin V, kinesine and dyneine. UV exposure increases their anterograde transport.

There is an inverse correlation between the constitutive color of the skin and the rate of skin cancer, those with light colored skin are 50 times more likely to develop basal or squamous skin carcinoma and 13 times more likely to develop malignant melanoma than those with darker skin.

Key words: skin color, melanocyte, melanogenesis, melanosome, tyrosinase.

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 63-70

* Catedra de Fiziologie.

** Clinica de Dermatologie.

Culoarea pielii

Culoarea pielii este o combinație între diversele culori date de compușii chimici prezenți în structura epidermului la un moment dat. Ea este dependentă de cantitatea de hemoglobină redusă/oxidată, de carotenoizi și de melanină. Varietatea culorii pielii poate fi măsurată obiectiv prin spectrofotometrie de reflexie. Există două tipuri de pigmentare melanică: constitutivă, bazală și facultativă, inductibilă. [1,2]

Culoarea pielii prezintă variații în funcție de rasele umane și chiar de regiunile corpului la același individ. La persoanele din rasa neagră abdomenul este cel mai intens pigmentat, pe când regiunea lombară este mai deschisă la culoare; la caucazieni, coapsa superioară este cel mai intens pigmentată; de obicei la femei, pielea e mai deschisă la culoare; la japonezi și negrii americani există o demarcație netă, liniară între porțiunea laterală și medială a brațului și a membrilor inferioare. [1]

Melanocitele și keratinocitele cooperează pentru producerea melanozomilor de către melanocite și transferarea lor keratinocitelor, unde se distribuie intracelular în modalități variate în drumul keratinocitelor spre suprafața cutanată. Recent s-a descoperit că și fibroblaștii participă la reglarea creșterii și diferențierii melanocitelor. [3]

Fenotipul pigmentar este probabil unul dintre cei mai simpli parametri clinici, de aceea a fost descrisă o largă varietate de boli pigmentare.

Au fost identificate mai mult de 120 gene pigmentare, care afectează vizibil culoarea pielii, părului și/sau ochilor direct sau indirect. [4,5]

Aproximativ 50% dintre aceste gene au fost clonate și majoritatea au fost caracterizate funcțional. Cu puține excepții, fiecare dintre aceste gene a fost asociată cu o boală pigmentară la oameni. [4]

Melanina funcționează ca un ecran solar care absoarbe radiația ultravioletă și previne distrugerea ADN, de asemenea are și proprietăți antioxidante, de neutralizare a radicalilor liberi. [6-8]

S-a evidențiat o relație invers proporțională între culoarea constitutivă a pielii și rata de apariție a cancerului cutanat, cei cu pielea deschisă la culoare au un risc de 50 de ori mai mare de a dezvolta cancere cutanate bazocelulare și

spinoceleulare și sunt de 13 ori mai predispuși la melanom decât cei cu pielea închisă la culoare. [9-11]

Distribuția melanocitelor

Melanocitul este o celulă derivată din creasta neurală care migrează prin mezenchim în epiderm și foliculul pilar în timpul embriogenezei. Alte locuri de migrare sunt tractul uveal: ochi, (coroidă, corpul ciliar, iris), leptomeninge, urechea internă: cohleea.(fig. 1.) [1,2]

În timpul embriogenezei, melanocitele producătoare de melanină sunt răspândite difuz în derm. Ele pot fi identificate în epiderm prin colorații imunohistochimice încă din săptămâna 8 de gestație și începând din săptămâna 10 conțin melanozomi. Primele apar la nivelul capului și gâtului. Melanozomii care conțin melanină sunt evidențiable prin microscopie electronică în timpul celei de-a patra lună de sarcină. La sfârșitul gestației, melanocitele active dermice au dispărut, cu excepția a trei localizări anatomice: cap și gât, regiunea dorsală a extremităților distale, aria presacrată, cele mai întâlnite localizări ale nevilor dermici și nevilor albaștri. [1,2]

Melanocitele migrează și la nivelul stratului bazal al matricei pilare și în rădăcina externă a firului de păr. Celulele care produc activ melanină sunt ușor de recunoscut în matricea firelor de păr pigmentate în anagen, pe când melanocitele din rădăcina externă, de obicei amelanotice sunt mai dificil de identificat. S-a presupus că ar fi două populații de melanocite în piele: una în epidermul interfolicular și a doua în foliculul pilar. [2]

Bazat pe expresia antigenelor și observații clinice, se pare că primele sunt mult mai sensibile la forțele distructive din vitiligo. Ca rezultat, repigmentarea plăcilor de vitiligo în care firele de păr sunt încă pigmentate se bazează pe activarea și consecutiv migrarea în sus a melanocitelor prezente în rădăcina externă a firului de păr. [2]

Nu se știe exact unde sunt situate celulele stem melanocitare și ce markeri celulari exprimă. O ipoteză ar fi că ele se găsesc în infundibulul folicular, de unde pot migra fie în epiderm sau în jos spre bulb, în timpul fiecărui ciclu anagen. [12] O altă ipoteză este că ele ar fi situate în bulge. (13) După părăsirea statusului de celulă stem, melanocitele normale au un potențial proliferativ destul de redus. [14]

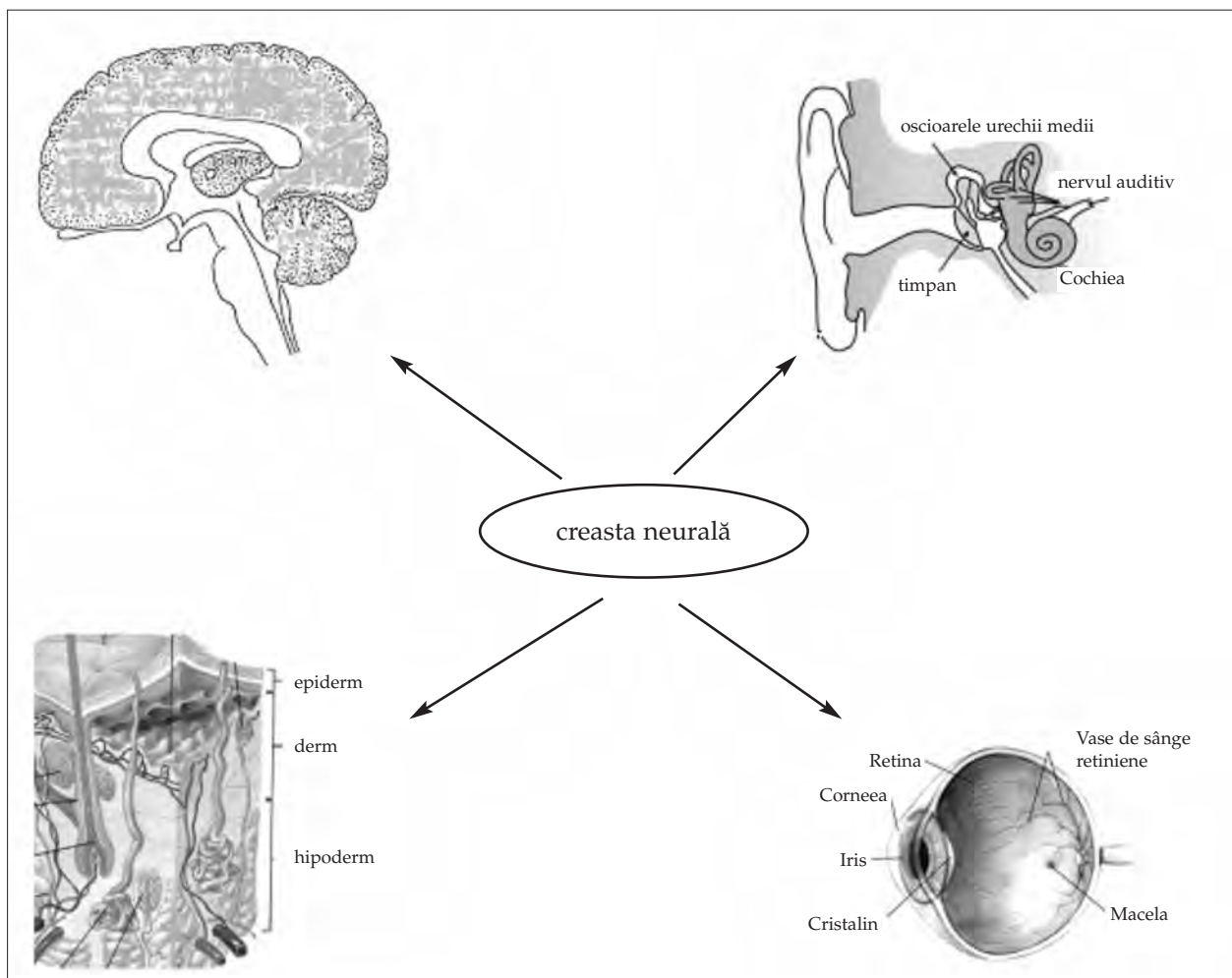


Fig. 1. Migrarea melanocitelor în timpul embriogenezei. Melanocitele, celule derivate din creasta neurală migrează în epiderm și foliculul păr; ochi: tractul uveal, coroidă, corpul ciliar, iris; sistemul nervos central: leptomeninge, urechea internă: cohleea

Cu excepția proliferărilor benigne și maligne, melanocitele sunt dispuse în stratul bazal al epidermului, o locație pe care și-o mențin toată viața. [2]

Deși corpul celular al melanocitului stă pe o regiune specializată a membranei bazale, dendritele ei intră în contact cu keratinocitele îndepărtate până în mijlocul stratului spinos. Asocierea unui melanocit cu 36 keratinocite în jur, cărora le transferă melanozomi poartă numele de unitate epidermică melanocitară. [1] În contrast, în bulbul firului de păr un melanocit e asociat cu 5 keratinocite. [14]

Există o variație în densitatea melanocitelor epidermice pe mm^2 în funcție de diferitele regiuni ale corpului. O persoană are circa 2×10^9

melanocite, ceea ce înseamnă o masă celulară cu un volum de $1 - 1.5 \text{cm}^3$. Distribuția melanocitelor este diferită; densitatea maximă fiind la nivelul feței - $2900 \pm 249/\text{mm}^2$. [2]

Prin analiză imunohistochimică, cu DOPA a foițelor epidermice s-a văzut că densitatea melanocitelor este mai mare în regiunea genitală $1500/\text{mm}^2$, comparativ cu spatele $900/\text{mm}^2$ și că există mici diferențe între indivizii la care e examinată aceeași regiune anatomică. Acest lucru apare în ciuda diferențelor mari de pigmentație între rasele umane. Astfel, o persoană cu o minimă pigmentare și capacitate de a se bronză, are aceeași densitate de melanocite cu o persoană a cărei piele e maro închis sau neagră. [1,4]

Chiar și pacienții cu cele mai severe forme de albinism oculocutanat (OCA), OCA tip IA au un număr normal de melanocite epidermice. [4] Densitatea melanocitelor crește de 2x în zonele cutanate fotoexpuse cronic față de cele protejate de expunerea solară. [2]

Modificările la nivelul sistemului pigmentar datorate vârstei sunt minime în piele, deși densitatea melanocitelor scade progresiv în cursul vârstei adulte, cu 10% pe decadă. Se pare că pierderea capacității melanogenice contribuie la paloarea pielii, care poate fi atribuită și scăderii vascularizației. [14, 15] Pierderea melanocitelor cu vârsta are un efect dramatic la nivelul părului, aproximativ jumătate din populație prezintă caniție sau depigmentarea completă a multiple fire de păr după vârsta de 50 ani. Caniția este puternic influențată genetic și pare să fie transmisă autozomal dominant. [14, 15]

Structura melanocitului

Melanocitele formează o rețea de celule dendritice în stratul bazal cutanat. În secțiunile colorate în hematoxilină eozină, melanocitele apar dispersate între celulele stratului bazal, cu un nucleu mic, intens colorat și citoplasma clară.

Ele au o activitate citocrină, se comportă ca niște glande unicelulare, care produc melanozomi, pe care-i transferă keratinocitelor din jur. [16]

Melanina este transferată prin dendrite de la melanocite la keratinocitele stratului bazal, unde este inițial stocată, apoi degradată. [16]

Există mai multe colorații speciale pentru a evidenția melanocitele. Colorațiile argentice indică prezența melaninei care este atât argentafină, (metoda Fontana-Masson) cât și argirofilă, dar nu sunt strict specifice pentru melanină.

Melanina poate fi oxidată cu agenți puternic oxidanți: apă oxigenată, permanganat de potasiu, în tumorile puternic pigmentate, pentru a obține detalii structurale. Colorația DOPA evidențiază activitatea tirozinazei în melanozomi. [16]

S-au descoperit mulți markeri melanocitari: proteina S-100, HMB45, Melan-A, tirozinaza, MITF-1 (factorul de transcripție al microftalmiei). Nici un marker nu poate să facă distincția între melanocite benigne și celule melanomatoase, iar sensibilitatea și specificitatea acestora este

variabilă. Proteina S-100 e foarte sensibilă dar mult mai puțin specifică decât ceilalți markeri. [17]

Melanozomul

În citoplasma melanocitului există o organită unică, numită melanozom. Acesta este cel mai strâns înrudit cu lizozomul. Prin compartimentare, ambele organite asigură protecție pentru restul celulei – lizozomii protejează împotriva proenzimelor, ca și proteinazele și melanozomii împotriva precursorilor melanici ca și fenoli, chinone, care pot oxida lipidele membranare. [4]

Melanozomii sunt creați din vezicule amorfice sferice, desprinse din reticulul endoplasmic rugos, fără activitate tirozinazică și fără structură internă - melanozomi stadiul I. [4, 17]

Tirozinaza poate fi vizualizată (colorație DOPA) în melanozomii stadiul I pe care-i transformă în organite elongate, fibrilare, tirozinazo-pozitive, melanozomi stadiul II. Aceștia prezintă melanofilamente cu periodicitate, lungime de 7nm, cu/sau fără crosslinking. [1,4]

Sinteza de melanină începe și se depune pigment uniform pe fibrilele interne, în stadiul III.

În aceste organite, deja pigmentate, continuă sinteza și depunerea melaninei – stadiul IV, electronodensă. Conțin microvezicule sferice, corpi veziculoglobulari, implicați în organizarea melanozomilor. Există tipuri diferite în funcție de tipul de pigment produs: eumelanozomifilamentoși, elipsoidali și feomelanozomi-sferici. [1,2, 4, 17]

În funcție de structura și funcția lor, proteinele melanozomale pot fi împărțite în 3 grupe: componente enzimatic: (1) tirozinaza și proteinele înrudite (tyrosin related protein 1-TRP1 sau DHICA decarboxilaza și tyrosin related protein 2-TRP2 sau DOPAcrom tautomeraza-DCT); (2) componente structurale- Pmel 17/gp100 și (3) componente cu funcție necunoscută sau diferită – MART1 și OA1. [4]

Pmel 17, denumită și gp100 sau silver, codată de o genă situată pe cromozomul 12 a fost implicată în formarea structurii fibrilare caracteristice care marchează tranziția melanozomului din stadiul I în stadiul II. MART1 a fost inițial definită ca un antigen specific melanomului, rolul său este necunoscut. OA1 este o proteină melanozomală, implicată în albinismul

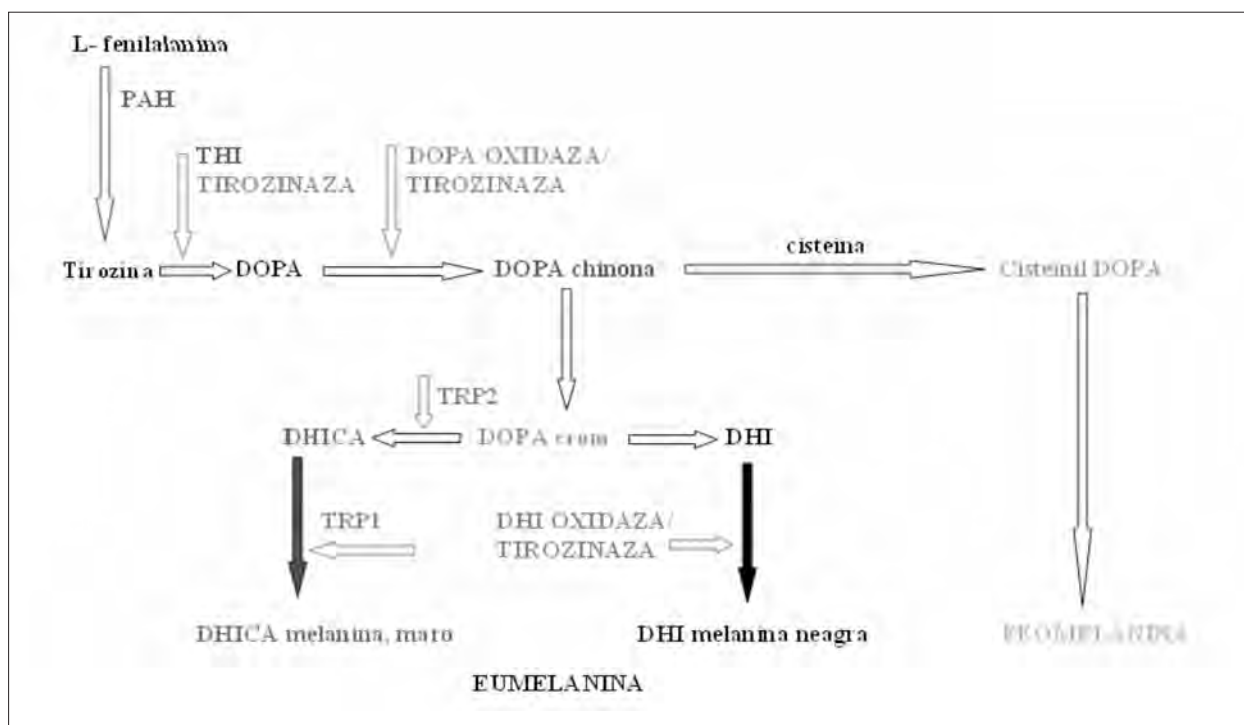


Fig. 2. Reacțiile de biosinteză ale melaninei. (PAH- fenilalanin hidroxilaza; THI- tirozin hidroxilaza, izoforma I; TRP1 – proteina înrudită cu tirozinaza 1, TRP2 – proteina înrudită cu tirozinaza 2, DOPA – dihidroxifenilalanina; DHI oxidaza – dihidroindol oxidaza, DHICA – acid dihidroindolcarboxilic; DHI – dihidroindol)

ocular, de tip I; ea se găsește și în melanocitele din piele și disfuncția ei nu are nici un efect vizibil asupra pigmentării cutanate sau a părului, de aceea se presupune că funcția ei trebuie să fie legată de acumularea în ochi, pe termen lung a granulelor de pigment. [4]

Melanozomul conține și proteine matriceale, care formează un loc de stocare pentru melanină și proteine, în special enzime implicate în biosinteza melaninei. [1,4]

Biosinteza melaninei

Pigmenții melanici sunt de mai multe feluri în funcție de culoare, structură chimică, solubilitate în soluții alcaline. Eumelaninele sunt polimeri insolubili în soluții alcaline, formați din unități pirolice, de culoare neagră (DHI melanina) sau brună (DHICA melanina); feomelaninele sunt derivați benzotiazinici, de culoare galben, roșcat, solubile în soluții alcaline și tricromii, de culoare roșie, ultimele două conțin sulf. [1,2,4]

Indiferent de tipul de melanină sintetizat, punctul de plecare este un aminoacid, L-tirozina.

Enzima cheie a biosintezei melaninei este tirozinaza, care are activitate de tirozinhidrolază, DOPAoxidază, dihidroindoloxidază și de aceea catalizează mai multe etape. Recent s-a arătat că L-DOPA este formată în melanozomi din L-tirozină de către tirozinhidroxilaza izoforma I (THI). [18] Prin microscopie electronică s-a demonstrat că ambele enzime sunt prezente una lângă alta pe membrana melanozomală și utilizează L-tirozina ca substrat. [18] Aprovizionarea cu L-tirozină depinde de conversia aminoacidului esențial L-fenilalanină prin activitatea fenilalaninhidroxilazei intracelulare (PAH). Aceasta se corelează cu fototipurile cutanate I-VI, conform clasificării lui Fitzpatrick, pielea închisă la culoare având cea mai mare activitate. [19] Expunerea la radiația ultravioletă crește semnificativ activitatea PAH. [18]

Există forme variate de hipopigmentare, de exemplu în melanomul acrom și, probabil în tipurile de piele deschisă la culoare, unde activarea tirozinazei existente joacă un rol important în determinarea culorii cutanate. [4]

Tirozinaza este capabilă să utilizeze tirozina, DOPA și 5,6 dihidroxiindol (DHI) ca substrat pentru reacțiile de biosinteză. In vitro, în absența celorlalte componente enzimatică, DOPACHINONA generată de tirozinază ciclizează rapid, se decarboxilează, se oxidează și polimerizează, pentru a forma un pigment negru închis, insolubil, cu greutate moleculară mare, numit DHI-melanină. (fig. 2.)[1,4]

Prin clonarea genei codante a tirozinazei (pe cromozomul 11) s-a descoperit că mai există doi membri ai aceleiași familii, strâns înrudiți cu tirozinaza, cunoscuți azi ca și TRP1 sau DHICAoxidaza (pe cromozomul 9, locusul gp75) și TRP2 sau DCT (pe cromozomul 11) care au funcții catalitice ce pot modifica tipurile de melanină produse. [17]

În prezența DCT se formează un derivat carboxilic care se oxidează și polimerizează mult mai încet, formând o moleculă cu o greutate moleculară mai mică, solubilitate mai mare și culoare mai deschisă – maro, numită DHICA-melanină. Prezența DCT și formarea DHICA melaninei în detrimentul DHI melaninei reduce citotoxicitatea intermediarilor melanici pentru melanocite. [4,17]

TRP1 este capabilă să promoveze oxidarea DHICA, cel puțin la șoareci, la oameni se pare că această capacitate s-a pierdut și tirozinaza umană este cea care a preluat această reacție.

Totuși, atât la șoareci, cât și la oameni TRP1 servește ca o proteină chaperone-like pentru tirozinază, disfuncția TRP1 duce la o formă de albinism. [1,4]

Un număr de gene au fost izolate și identificate, care reglează switch-ul între producerea DHI, DHICA sau feomelanină, dar mecanismele biochimice care reglează producția de feomelanină sunt doar vag cunoscute. [4]

Transportul și distribuția melanozomilor

Transportul intracelular al melanozomilor de-a lungul dendritelor este asigurat de două macromolecule-polimeri majore ale citoscheletului: filamentele de actină și microtubulii. Organitele sunt transportate de-a lungul acestor macromolecule de proteine motor, mici: miozina V, kinezina, dineina. [2,4,15]

Miozina V este o proteină motor bazată pe filamente de actină, pe când kinezina și dineina se poartă ca o suveică, mișcând încolo și înapoi

melanozomii de-a lungul microtubulilor și acționează ca scurte legături încrucișate între melanozom și microtubuli. În dendritele melanocitelor mișcarea melanozomilor este bidirecțională. [15]

Kinezina promovează transportul anterograd al melanozomului de-a lungul dendritei pe când dineina, transportul retrograd. O doză de UVB de 30 mJ/cm² scade nivelul citoplasmatic al dineinei în melanocite, sugerând că după iradiere, transferul crescut al melanozomilor spre keratinocite se datorează, în parte și scăderii nivelului de dineină, care duce la creșterea transportului anterograd mediat de kinezină. Mai mult, prin inhibarea sintezei kinezinei in vivo, se oprește transferul melanozomilor spre keratinocite după iradiere UV. [15]

Miozina formează un pod între citoscheletul de actină de sub membrana plasmatică și organită. Astfel, capătul miozinei leagă melanozomul iar celălalt capăt leagă citoscheletul de actină. Au fost descoperite trei gene pigmentare diferite implicate în mișcarea melanozomilor: ashen, dilute, leaden.

O mutație la nivelul oricăreia duce la acumularea de granule de pigment în zona perinucleară, afectează transferul lor și consecutiv scade pigmentarea pielii (sindromul Griscelli) [1,4]

Culoarea normală a pielii depinde de transferul ordonat al melanozomilor de la melanocite la keratinocite. Când acesta e întrerupt, de exemplu în unele boli ereditare ca sindromul Chediak-Higashi și Griscelli sau în afecțiuni câștigate ca dermatita atopică, rezultatul este hipopigmentația. În primele apare o hipopigmentație difuză, pe când în ultimele hipopigmentația e circumscrișă. [1,2,4]

Transferul melanozomilor a fost studiat in vivo prin microscopie electronică și in vitro prin time lapse cinematography. Transferul melanozomilor necesită participarea activă a keratinocitelor. Vârful dendritei melanocitului e inclus în citoplasma keratinocitului și apoi capătul e desprins. Melanozomii sunt astfel transferați, împachetați keratinocitului, care se comportă ca un fagocit. [1,4]

Activitatea melanocitelor se reflectă în numărul de melanozomi melaninizați pe care-i produc și în eficiența transferului acestor

melanozomi keratinocitelor. [1] Melanozomii în stadiul I și II se găsesc în pielea deschisă la culoare, pe când la cei cu pielea închisă la culoare sunt predominanți melanozomii în stadiul IV. Locul de degradare al melanozomilor, transferați keratinocitelor este legat în parte de mărimea melanozomilor individuali. Melanozomii mici ai pielii deschise la culoare sunt conglomerati în grupuri de 2–10 în melanozomi secundari în keratinocite și sunt degradați în mijlocul stratului spinos. În pielea închisă la culoare, melanozomii sunt mai mari și dispersați singuri în lizozomii keratinocitelor, ceea ce face degradarea mai înceată, astfel încât se pot găsi granule de melanină și în stratul cornos. [2,4]

Concluzii

Pigmentarea pielii presupune cooperarea între melanocite și keratinocite și fibroblaști pentru producerea melanozomilor care conțin melanină de către melanocite și transferul lor keratinocitelor, unde se distribuie intracelular în modalități variate în drumul keratinocitelor spre suprafața cutanată. Melanina, sintetizată pornind de la tirozină sub acțiunea tirozinazei și a proteinelor înrudite, funcționează ca un ecran solar care absoarbe radiația ultravioletă și previne distrugerea ADN, de asemenea are și proprietăți antioxidante, de neutralizare a radicalilor liberi. Determinantul major al culorii pielii este activitatea melanocitelor, adică cantitatea și calitatea pigmentului produs și nu densitatea melanocitelor. Comparativ cu pielea deschisă la culoare, pielea pigmentată are melanozomi care conțin mai multă melanină și sunt mai mari în diametru; odată transferați keratinocitelor, sunt dispersați și degradați mult mai încet. Melanogeneza cutanată este crescută după boli cutanate, expunere la UV, arsuri termice, chimice, traumatisme mecanice și scăzută sau chiar absentă într-o serie de afecțiuni genetice (albinismul oculocutanat, sindromul Chediak-Higashi, sindromul Griscelli, fenilcetonurie) sau dobândite (dermatita atopică). S-a evidențiat o relație invers proporțională între culoarea constitutivă a pielii și rata de apariție a cancerului cutanat.

Intrat în redacție: 2.11.2009

Bibliografie

1. McGrath JA., Eady RAJ., Pope FM. – Anatomy and Organization of Human Skin, chapter 3 and Histopathology of the Skin, chapter 7. In: *Rook's Textbook of Dermatology*, Sixth Edition, Ed Blackwell Publishing Inc. 350, Mainstreet, Malden, Massachusetts 02148-5020 USA, 2004.
2. Bologna JJ., Orlow SJ. – Pigmentary Disorders, chapter 65. In: *Dermatology*, First Edition, Ed Mosby, London, 2004.
3. Yamaguchi Y, Itami S, Watabe H, Yasumoto K, Abdel-Malek ZA, Kubo T, et al. – Mesenchymal-epithelial interactions in the skin: increased expression of dickkopf1 by palmoplantar fibroblasts inhibits melanocyte growth and differentiation. *J Cell Biol* 2004; 165: 275-85.
4. Hearing VJ. – Biogenesis of Pigment Granules: a sensitive way to regulate melanocyte function. *J Dermatological Science* 2005; 37: 3-14.
5. Bennett DC, Lamoreux ML. – The color loci of mice - a genetic century. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 333-44.
6. Prota G. – Melanins, melanogenesis and skin photoprotection. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 553-4.
7. Pathak MA. – Functions of melanin and protection by melanin. in: Zeise L, Chedekel MR, Fitzpatrick TB, editors. *Melanin: VJ. Hearing its role in human photoprotection*. Overland Park: Valdenmar Publishing Company; Ed Blackwell Publishing Inc. 350, Mainstreet, Malden, Massachusetts 02148-5020 USA 1995:125-34.
8. Kobayashi N, Muramatsu T, Yamashina Y, Shirai T, Hashizume R, Ohnishi T, et al. – Photoprotection by melanin against photoproduct type DNA damage formation and cell killing. In: Zeise L, Chedekel MR, Fitzpatrick TB, editors. *Melanin: its role in human photoprotection*. Overland Park: Valdenmar Publishing Company; Ed Blackwell Publishing Inc. 350, Mainstreet, Malden, Massachusetts 02148-5020 USA 1995:141-50.
9. Zeise L, Chedekel MR, Fitzpatrick TB. – Melanin: its role in human photoprotection. Overland Park: Valdenmar Publishing Company; Ed Blackwell Publishing Inc. 350, Mainstreet, Malden, Massachusetts 02148-5020 USA 1995: 1-320.
10. Wagner JK, Parra EJ, Lin H, Jovel C, Shriver MD. – Skin responses to ultraviolet radiation: effects of constitutive pigmentation, sex and ancestry. *Pigment Cell Res* 2002; 15: 385-90.
11. Ortonne JP. – Photoprotective properties of skin melanin. *Br J Dermatol* 2002; 146: 7-10.
12. Grichnik JM, Ali WN, Burch JA et al. – KIT expression reveals a population of precursor melanocytes in human skin. *J Invest Dermatology* 1996; 106:967-971.
13. Balin AK, Allen RG. – Molecular basis of biologic aging. In: *Clinics in Geriatric Medicine* (Gilchrist BA ed), Vol. 5., PA:W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1989:1-21.

14. Mina Yaar Aging and photoaging of melanocytes. Symposium Vichy: New Insights in the Treatment of Pigmentation Disorders, 13th EADV Congress, Florence 2004.
15. Mina Yaar Melanocytes/keratinocytes/UV irradiation: major league players in cutaneous pigmentation. Symposium Vichy: New Insights in the Treatment of Pigmentation Disorders, 13th EADV Congress, Florence 2004
16. Elder D. Anatomy and Organization of the Human Skin, chapter 3. In: Lever's Histopathology of the Skin, Eighth Edition, Lippincot Williams & Wilkins; Philadelphia 1989.
17. Ortonne J P – Elements de biologie et de physiopatologie de la fonction pigmentaire., In Saurat J-H, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle J-M, Lipsker D, Thomas L, Lacour J-P, Naeyaert J-M, Salomon D, Braun R. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 4-eme Edits, Ed Masson, Paris, 2004: 451-453
18. Marles L K, Peters E M, Tobin D J, Hibberts N A, Schallreuter K U. – Tyrosine hydroxylase isoenzyme I is present in human melanosomes: a possible novel function in pigmentation. *Exp Dermatol* 2003; 12: 61–70.
19. Schallreuter K U, Kothari S, Chavan B, Spencer J D, Regulation of melanogenesis – controversies and new concepts. *Experimental Dermatology* 2008; 17: 395–404.

Adresă de corespondență:

Ioana Bâldea
Clinica de Dermatologie, Str. Clinicilor nr. 3-5, Cluj-Napoca
E-mail: baldeai@yahoo.com