



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

EL COLOR Y LA EDAD DE LA PIEL: EL FOTOENVEJECIMIENTO



M^a DE LAS MERCEDES GÓMEZ GONZÁLEZ



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión Bibliográfica

EL COLOR Y LA EDAD DE LA PIEL:
EL FOTOENVEJECIMIENTO

Departamento de Fisiología

Grado en Farmacia

Tutora: M^a José Peral Rubio

Alumna: M^a de las Mercedes Gómez González

Fecha: 22/9/2017

Aula: 4

Foto de portada en:

<http://secretosdecosmetica.es/category/marcas/lierac/>

AGRADECIMIENTOS

A M^a José Peral, por tanto tiempo y dedicación, sin su guía no hubiera sido posible.

A mi familia, por su paciencia y ayuda cuando más lo necesitaba.

A Rubén, por su cariño y su sentido del humor, que hace todo más fácil.

RESUMEN

Las radiaciones ultravioleta (UV) son responsables de producir lesiones causantes del fotoenvejecimiento. Al incidir las radiaciones sobre la piel se producen cambios en su pigmentación y se activan enzimas como las metaloproteinasas de matriz que aumentan la degradación del colágeno, lo que provoca la aparición de los signos más característicos del fotoenvejecimiento, las arrugas. A los cambios en la estructura y el color de la piel, se suman alteraciones en el ADN, que los sistemas de reparación endógenos procuran eliminar. La protección que aporta la melanina no depende únicamente de su cantidad en la piel. La existencia de receptores funcionales para las melanocortinas, hormonas que regulan la producción de melanina, determina la cantidad y el tipo de melanina que se sintetiza, la respuesta a los rayos UV y la eficacia de los sistemas de reparación. Según la raza, el fotoenvejecimiento se manifiesta con diferentes signos, presentando los caucásicos mayor cantidad de arrugas y los individuos de asiáticos y de color más manchas de pigmentación y despigmentación. Los individuos de raza negra presentan también un retraso en la aparición de los signos del envejecimiento, lo que se ha relacionado con la pigmentación de su piel. El efecto de la exposición a los rayos UV según la edad de los individuos es más claro en la infancia, caracterizándose por la aparición de lunares. El daño en edades tempranas constituye el punto de partida para futuros problemas, ya que las pieles más dañadas en esta etapa tienen más riesgo de padecer patologías como el cáncer más adelante. De este modo, el color de la piel y la edad son factores que determinan el desarrollo del fotoenvejecimiento.

Palabras clave: melanina, color de la piel, fotoenvejecimiento, raza, edad.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- 6-4 PP: 6-4 pirimidina-pirimidona
- 8-oxoGua: 8-oxo-7,8-dihidroguanina
- ASIP: péptido señal agouti
- BER: reparación de escisión de base
- CPD: dímero de pirimidina de tipo ciclobutano
- CREB: elemento de respuesta de cAMP
- DCT: dopacromo tautomerasa
- DHI : 5,6 dihidroxiindol
- DHICA: 5,6-di-hidroxi-indol-2-carboxílico
- MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos
- MCR: receptor de melanocortina
- MED: dosis mínima de eritema
- MITF: factor de transcripción de microftalmia
- MM: melanoma maligno
- MMP: metaloproteinasas de matriz
- NER: reparación de escisión de nucleótidos
- NMSC: cáncer de piel no melanoma
- PKA: proteína quinasa A
- POMC: proteína proopiomelanocortina
- ROS: especies reactivas de oxígeno
- TIMPs: inhibidores tisulares endógenos
- TRP: proteína relacionada con la tirosina
- TYR: tirosinasa
- UV: ultravioleta
- α -MSH: hormona estimuladora de los melanocitos
- β D3: β -defensina 3

ÍNDICE

	<u>Páginas</u>
RESUMEN.....	2
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 Morfología de la piel	6
1.2 La melanina	9
2. OBJETIVOS	12
3. METODOLOGÍA	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
4.1 Los efectos de la radiación UV: el fotoenvejecimiento.....	13
4.2 La melanina y su función fotoprotectora	19
4.3 Influencia de la raza	24
4.4 La edad y el fotoenvejecimiento	27
5. CONCLUSIONES	30
6. BIBLIOGRAFÍA	31

1. INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más extenso de nuestro organismo y constituye la barrera que nos protege de los agentes dañinos externos. Uno de estos agentes es la luz ultravioleta (UV), por un lado esencial para la síntesis de vitamina D y el mantenimiento óseo de nuestro cuerpo y, por otro, uno de los principales responsables del envejecimiento de la piel. Se ha visto que este fotoenvejecimiento está relacionado con la edad y también tiene una estrecha relación con el color de la piel, que a su vez está determinado por múltiples factores, siendo el principal el contenido en melanina (Fajuyigbe y Young, 2016).

La cantidad de melanina varía con la exposición a los rayos UV solares. Éstos estimulan la síntesis de melanina y oscurecen la piel, desapareciendo el bronceado con la degradación de la misma. El contenido en melanina es desigual en las distintas partes del cuerpo, siendo mayor por ejemplo en el dorso de la mano y el empeine en comparación con las palmas y plantas de los pies. Otros factores como la hemoglobina y los carotenos también influyen en el color de la piel, siendo más roja en aquellos lugares donde los capilares sanguíneos se acercan más a la superficie. Dependiendo de la dieta los carotenos pueden concentrarse en diversos grados en la capa más superficial de la piel aportando un color más amarillo, como por ejemplo en la piel del talón (Saladin, 2013).

La pigmentación de la piel tiene una gran importancia, además de relevancia cultural y cosmética. Sin embargo, en los últimos años el papel de la melanina, en cuanto a fotoprotección, sigue siendo discutido (Brenner y Hearing, 2008). La evidencia de una función fotoprotectora de la melanina procede, en gran parte, de estudios epidemiológicos donde se comprueba que los individuos de piel oscura presentan una menor probabilidad de padecer cáncer. Conocer esta función es necesario para determinar hasta dónde llega la protección de la pigmentación como respuesta a la exposición a los rayos UV (Fajuyigbe y Young, 2016).

1.1 Morfología de la piel

La piel está formada principalmente por los tejidos epitelial y conjuntivo, y además, posee numerosas terminaciones nerviosas sensoriales, vasos sanguíneos, glándulas y tejido adiposo. La porción epitelial de la piel, de origen ectodérmico, es la epidermis; y la porción conjuntiva, de origen mesodérmico, la dermis. Por debajo, a continuación de la dermis, se encuentra la hipodermis, que le sirve de unión con los órganos subyacentes. La hipodermis es un tejido conjuntivo laxo que puede contener muchos adipocitos y constituye el panículo adiposo

(Junqueira y Carneiro, 2015). Actúa como un aislante del calor muy eficaz, como depósito energético y también absorbe traumatismos (Figura 1) (Lowe y Anderson, 2015).

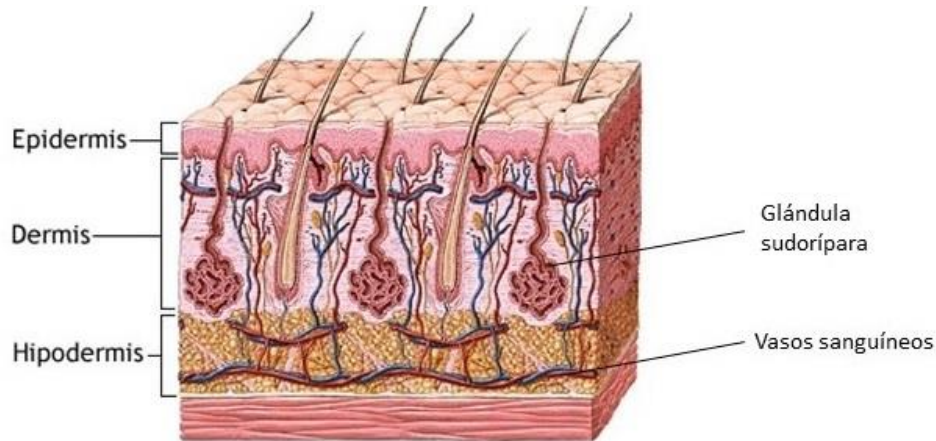


Figura 1. Esquema de las capas de la piel (Khavkin y Ellis, 2011).

La epidermis se compone de un epitelio estratificado queratinizado formado principalmente por queratinocitos, que son las células más abundantes. Estos queratinocitos producen una sustancia llamada queratina que forma una capa que protege al organismo de la deshidratación y la fricción. Presenta tres tipos más de células: los melanocitos, las células de Merkel y las células de Langerhans (Junqueira y Carneiro, 2015).

Los melanocitos tienen grandes prolongaciones y sintetizan la melanina, un pigmento de color marrón a negro. Aparecen en mayor cantidad en las regiones cutáneas más pigmentadas (Brüel et al., 2014). Las células de Merkel son receptores para el tacto y aparecen en mayor cantidad en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se localizan en la parte profunda de la epidermis apoyándose en la membrana basal y fijándose a los queratinocitos por medio de desmosomas (Junqueira y Carneiro, 2015). Las células de Langerhans tienen función inmunitaria originándose en la médula ósea para luego migrar hacia el epitelio. Estas células son muy ramificadas y se localizan en toda la epidermis entre los queratinocitos (Saladin, 2013).

El espesor y la estructura de la epidermis varían según la zona del cuerpo. En la mayor parte de la superficie corporal el espesor de la epidermis es de unos 0,1 mm y se denomina piel fina. En la piel de las palmas de las manos y las plantas de los pies puede alcanzar un grosor de más de 1 mm y entonces recibe el nombre de piel gruesa. Cuando se produce la queratinización de los queratinocitos éstos son empujados hacia la superficie originándose la estructura en estratos de la epidermis. Dependiendo de su espesor podemos encontrar hasta cinco capas o estratos: basal, espinoso, granuloso, lúcido y córneo (Figura 2) (Brüel et al., 2014).

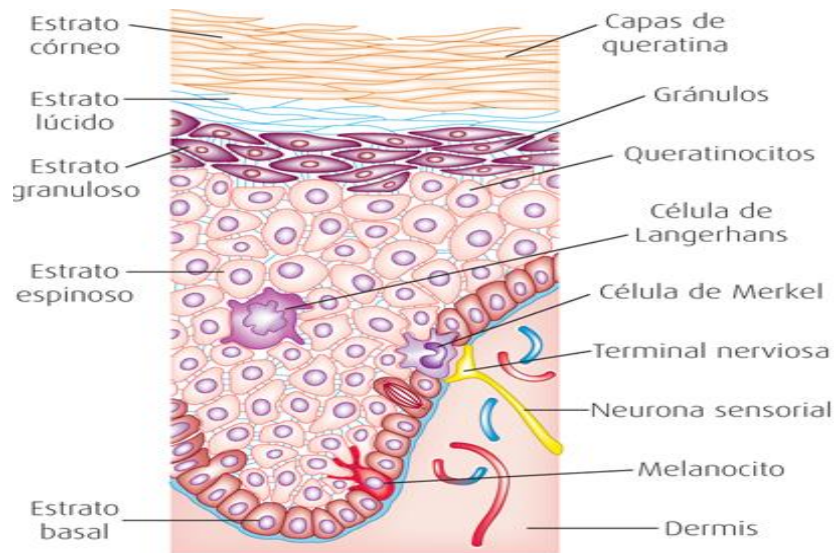


Figura 2. Estratos de la epidermis (Sepúlveda J, 2014).

El estrato basal se caracteriza por su abundancia en células madre y es el encargado, junto con el estrato espinoso, de la renovación constante de los queratinocitos de la epidermis. En este estrato encontramos los melanocitos. Las células del estrato espinoso tienen unas proyecciones citoplasmáticas que permiten la unión con las células adyacentes, por lo que aumenta la cohesión entre las células de la epidermis y su resistencia al desgaste; es en este estrato donde hay mayor cantidad de células de Langerhans. Los queratinocitos del estrato granuloso se caracterizan por tener el citoplasma cargado de gránulos de queratohialina, un precursor de la queratina. Los gránulos se fusionan con la membrana plasmática y contribuyen a formar una barrera que impermeabiliza e impide la penetración de sustancias. El estrato lúcido, más evidente en la piel gruesa, se compone de una capa delgada de queratinocitos que son células aplanadas y translúcidas (Junqueira y Carneiro, 2015). Por último, el estrato córneo se compone de numerosas capas de células planas totalmente queratinizadas y sin núcleo, las células córneas. Se distingue como una gruesa masa de láminas onduladas en la que no se diferencian las células. En la superficie tiene lugar una continua descamación de las células córneas (Brüel et al., 2014).

La epidermis se apoya en la dermis con la cual tiene una fuerte cohesión debido a las proyecciones de la dermis, también llamadas papilas dérmicas, que encajan en las crestas interpapilares o crestas de fricción de la epidermis. Estas crestas forman patrones exclusivos en los dedos para cada individuo, manteniéndose sin modificaciones durante toda la vida, lo cual es la base para el uso de las huellas dactilares para la identificación de las personas (Brüel et al.,

2014). La dermis se compone de dos capas con límites poco claros: la papilar, más superficial, y la reticular, más profunda (Junqueira y Carneiro, 2015). La capa papilar, de tejido conectivo laxo, es más pálida que la dermis reticular, contiene menos colágeno y elastina, pero más matriz. Las fibras finas de colágeno y elastina están organizadas al azar con una mayor proporción de fibras perpendiculares a la superficie cutánea. En esta capa suelen verse capilares que irrigan la epidermis por difusión, ya que la epidermis no contiene vasos sanguíneos. La dermis reticular, de tejido conectivo denso, constituye la mayor parte de la dermis. Está formada por anchas bandas de colágeno con largas fibras gruesas de elastina que forman una red entre los haces de colágeno (Brüel et al., 2014; Lowe y Anderson, 2015).

Esta gran cantidad de colágeno que contiene la dermis proporciona a la piel una notable fortaleza mecánica y de sostén. El contenido en elastina contribuye a las propiedades elásticas de la piel, lo que se demuestra, por ejemplo, cuando un pliegue levantado entre los dedos vuelve a su posición original al soltarlo (Brüel et al., 2014).

Las células que se encuentran con mayor frecuencia en la dermis son fibroblastos y macrófagos y también neutrófilos y gran cantidad de mastocitos. Los fibroblastos sintetizan el colágeno y la elastina, además de glucosaminoglucanos, proteoglucanos y glucoproteínas adhesivas, que serán parte de la matriz extracelular. Los macrófagos tienen capacidad fagocítica, encargándose de eliminar sustancias extrañas y del procesamiento y la presentación de antígenos. Además segregan citocinas y factores que participan en la inflamación. Los mastocitos son células implicadas en las reacciones alérgicas (Junqueira y Carneiro, 2015).

En la dermis encontramos también estructuras derivadas de la epidermis: folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas (figura 1) (Junqueira y Carneiro, 2015).

1.2 La melanina

Como se ha comentado anteriormente, la pigmentación de la piel depende principalmente de la melanina. Ésta es regulada por factores genéticos, ambientales y endocrinos, los cuales modulan la cantidad, el tipo y la distribución de melanina en la piel, el pelo y los ojos (Junqueira y Carneiro, 2015). Hay dos formas de melanina: un pigmento de color marrón negruzco, la eumelanina; y otro de color amarillo rojizo que contiene azufre, la feomelanina (Saladin, 2013). Los individuos pelirrojos pueden contener altos niveles de feomelanina en pelo y piel, pero generalmente, todos los tipos de piel contienen una mayor proporción de eumelanina que de feomelanina (Ito y Wakamatsu, 2003).

La melanina se sintetiza en los melanocitos con la participación de la enzima tirosinasa, que es activada por la radiación UV y transforma primero el aminoácido tirosina en 3,4-dihidroxifenilalanina (dopa). La tirosinasa también actúa sobre la Dopa y produce dopaquinona que después de varias transformaciones se convierte en melanina. Se necesitan otras enzimas además de la tirosinasa para la síntesis de melanina, incluyendo la dopacromo tautomerasa y la proteína relacionada con la tirosinasa 1. Los defectos en estas enzimas producen fenotipos hipomelanóticos como el albinismo (Baxter y Pavan, 2013). Eumelanogénesis y feomelanogénesis divergen después de la formación de dopaquinona. En la ruta de síntesis de la eumelanina aparecen compuestos intermedios como el 5,6 dihidroxiindol (DHI) y el 5,6-dihidroxi-indol-2-carboxílico (DHICA) a partir del dopacromo. La producción de feomelanina depende de la incorporación de una cisteína y la retención de azufre después de la síntesis de dopaquinona (Figura 3) (Wolf Horrel et al., 2016).

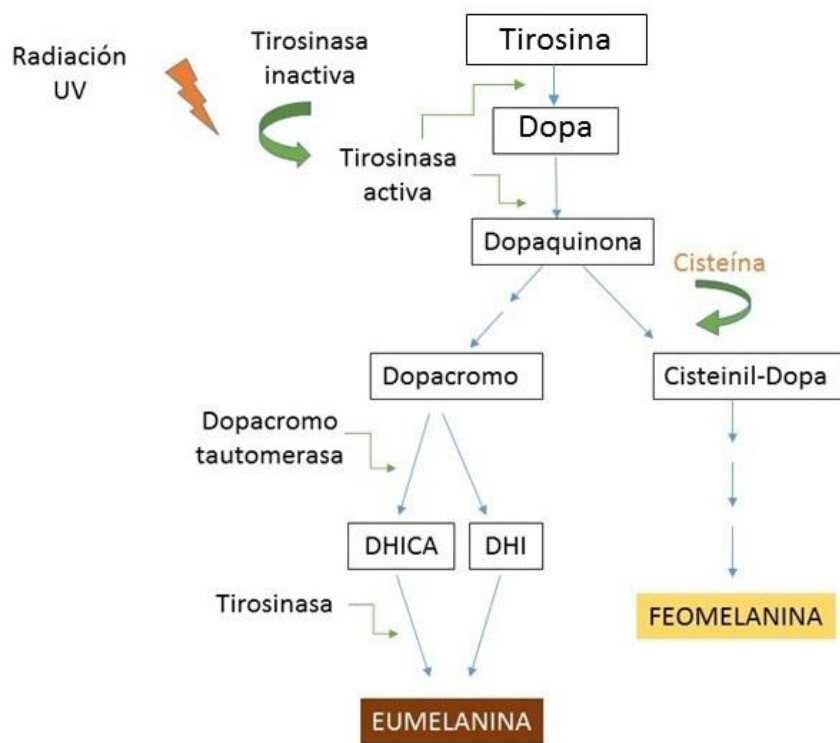


Figura 3. Esquema de síntesis de eumelanina y feomelanina (modificado de Fajuyigbe y Young, 2016).

Dentro del melanocito, la enzima tirosinasa se acumula en unas vesículas llamadas melanosomas donde comienza la síntesis de melanina. Mientras hay síntesis de melanina

coexisten la melanina y la tirosinasa en los melanosomas; sin embargo, cuando la síntesis finaliza el melanosoma está repleto de melanina y se detiene la actividad de la enzima, recibiendo ahora la denominación de gránulo de melanina. Una vez que los melanosomas pasan a ser gránulos de melanina migran por las prolongaciones de los melanocitos y se transportan por un mecanismo poco conocido al citoplasma de los queratinocitos, que funcionan como depósitos de melanina y contienen mayor cantidad de este pigmento que los melanocitos. Los gránulos de melanina se ubican en una posición supranuclear en los queratinocitos ofreciendo una protección máxima al ADN contra los efectos perjudiciales de la radiación solar (Figura 4) (Junqueira y Carneiro, 2015).

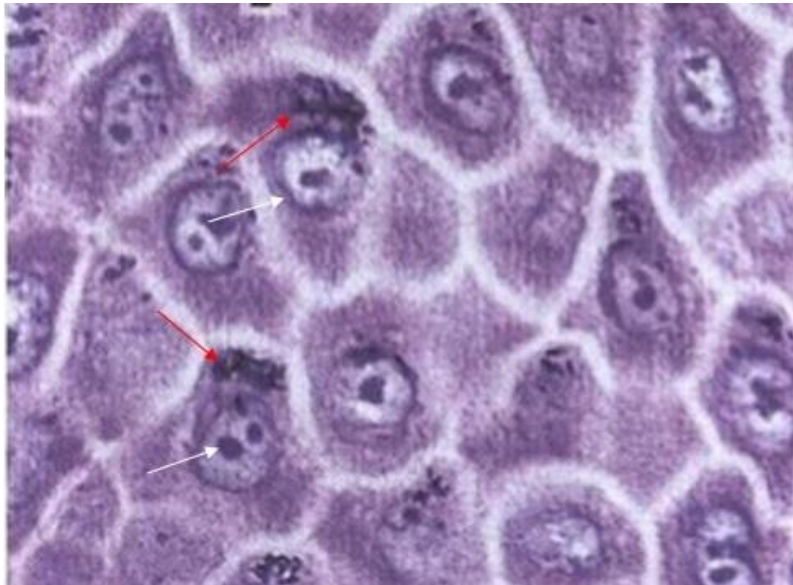


Figura 4. Corte del estrato espinoso de la epidermis que muestra los depósitos de melanina (flechas en rojo) que recubren los núcleos celulares (flechas en blanco) (modificada de Junqueira y Carneiro, 2015).

El número de melanocitos es prácticamente el mismo en todos los individuos pero el grado de actividad varía genéticamente y explica las diferencias raciales e individuales en el color de la piel (Lowe y Anderson, 2015).

Los diferentes tipos de piel, en relación al color y con influencia de la raza y edad, van a determinar cómo será el fotoenvejecimiento. Este proceso puede producir grandes cambios que, sumados al envejecimiento natural, alteran de forma importante la apariencia de la piel. Nuestro organismo posee sistemas de reparación que intentan disminuir las consecuencias del

fotoenvejecimiento, sin embargo la eficacia no es la misma en los diferentes individuos y se observan diferencias derivadas del color de la piel y la edad.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada, centrándonos en cómo el color de la piel determina el grado de envejecimiento provocado por los rayos UV, así como el efecto de la raza y la edad en dicho proceso.

3. METODOLOGÍA

Para este trabajo se han consultado diversas fuentes bibliográficas: libros de texto de Fisiología y Anatomía Humana, Artículos científicos y Páginas Webs.

Respecto a los artículos científicos, se han utilizado principalmente revisiones publicadas en los últimos 5-10 años, pero también originales donde se describen por primera vez un concepto o un mecanismo. La búsqueda de artículos se ha realizado a través de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos llamada NCBI (The National Center for Biotechnology Information) en la base de datos PubMed (permite la búsqueda de libre acceso de resúmenes de artículos de investigación biomédica).

Las palabras clave o combinaciones de éstas que han sido utilizadas, en inglés: “melanin”, “UV radiation”, “skin damage”, “skin pigmentation”, “ethnic differences”, “photoaging”. Se han seleccionado aquellos artículos cuyo resumen se adecuaba más a los objetivos de la revisión.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El fotoenvejecimiento está íntimamente relacionado con factores tales como el tipo de radiaciones, la cantidad y tipo de melanina, la raza de los individuos y la edad de la piel expuesta a la radiación. Las diferentes radiaciones UV muestran distintos mecanismos de daño a la piel, siendo ambas igualmente determinantes en el fotoenvejecimiento. Asumimos que la melanina tiene un papel fotoprotector, pero su cantidad no es únicamente lo que determina la fotoprotección que confiere. Los individuos de diferentes razas parecen tener un proceso de

envejecimiento distinto, que se refleja en signos del envejecimiento más prevalentes en unos que en otros. La edad de la piel influye en el grado de daño que produce la exposición a los rayos UV, aunque en los diferentes trabajos de investigación consultados no está claro qué edad muestra mayor susceptibilidad a sufrir daños por la radiación UV.

4.1 Los efectos de la radiación UV: el fotoenvejecimiento

El envejecimiento puede ser de dos tipos según se produzca en áreas del cuerpo expuestas a la radiación o en áreas más protegidas de la piel. En las primeras el envejecimiento es principalmente atribuido a factores extrínsecos como la radiación UV. En áreas protegidas de la piel los factores intrínsecos como la predisposición genética y los cambios en el sistema endocrino tienen una importancia mayor. El fotoenvejecimiento es la superposición del daño crónico inducido por la radiación con el envejecimiento intrínseco. Puede tardar décadas en manifestarse clínicamente caracterizándose por arrugas, rugosidad, laxitud y pigmentación desigual de la piel (Han et al., 2014).

Los principales efectos que a corto plazo puede producir la radiación UV en la piel humana son el aumento de la pigmentación o melanogénesis, y la inflamación por quemadura solar (piel roja, eritema) cuando la exposición es excesiva. Los cambios histopatológicos tras la radiación UV incluyen el engrosamiento de la epidermis, especialmente del estrato córneo, y la dermis. Este engrosamiento inducido por los rayos UV es el resultado de una mayor actividad mitótica de los queratinocitos alrededor de 24-48 horas después de la exposición aguda a la radiación UV, y está asociada con una mayor síntesis de ADN, ARN y proteínas (Matsumura y Ananthaswamy, 2004). La radiación UV también tiene efectos profundos sobre la inmunidad de la piel, produciendo inmunosupresión, por ejemplo, las células de Langerhans se agotan bajo sus efectos (Gibbs et al., 2008). A largo plazo la sobreexposición a la luz solar se asocia con el fotoenvejecimiento y también a la aparición de cáncer de piel, lo que indica que la radiación UV posee capacidad mutagénica (Panich et al., 2016).

Los efectos de la radiación UV dependen del tipo de rayos UV (Panich et al., 2016). Los rayos UV son un componente natural de la luz solar y son invisibles a los ojos humanos. Se clasifican según su longitud de onda: UVA (luz UV de onda larga) (340-440 nm), UVB (de onda media) (280-320 nm), y UVC (de onda corta) (100-280 nm). A su vez, la luz UVA puede ser: UVA-I (340-400 nm) o UVA-II (320-340). La radiación UVC es absorbida completamente por la capa de ozono de la estratosfera terrestre así que sólo los rayos UVA y UVB pueden alcanzar la superficie de la Tierra (Figura 5) (Matsumura y Ananthaswamy, 2004).

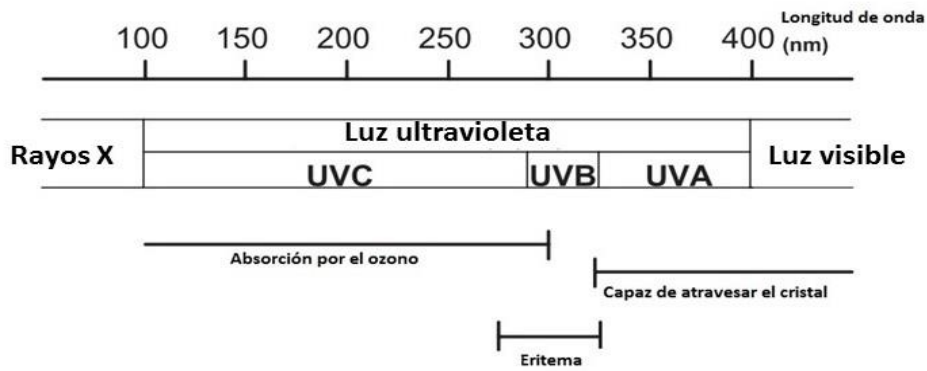


Figura 5. Espectro de la radiación UV (modificado de Matsumura y Ananthaswamy, 2004).

Los rayos UVA y UVB muestran diferentes propiedades en cuanto a sus efectos biológicos sobre la piel. La radiación UVB es más citotóxica y mutagénica que la UVA y, de acuerdo con los estudios dependientes de la longitud de onda, es 3-4 órdenes de magnitud más efectiva por unidad de dosis física, expresada en Julios por cm^2 (J/cm^2), que la UVA. Esto quiere decir que sus efectos son hasta 3-4 veces mayores por cada unidad de energía (en Julios) que llega a cada cm^2 de piel. El eritema inducido por UVB ocurre aproximadamente 4 horas después de la exposición, con picos alrededor de las 8 a 24 horas, y desaparece en un día aproximadamente. En personas de piel clara y personas mayores este eritema puede ser persistente durando a veces semanas. Sin embargo, los rayos UVA son capaces de penetrar más profundamente en la piel y llegar a la dermis con lo que pueden llegar a ser más nocivos (Fajuyigbe y Young, 2016).

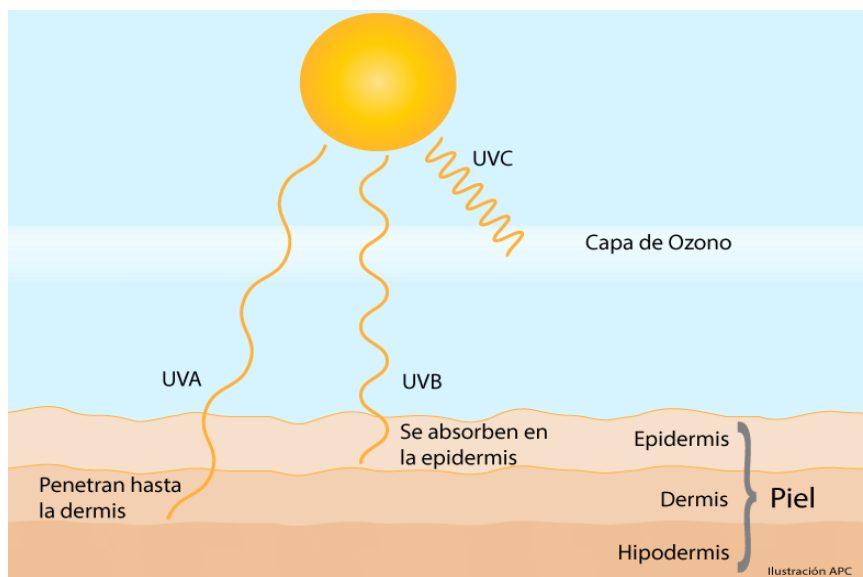


Figura 6. Esquema que muestra la diferente penetración de los rayos solares (EstéticaMédica, 2014).

Además, en contraste con la radiación UVB, los rayos UVA atraviesan los cristales de las ventanas. En general los rayos UVB y UVA-II causan efectos directos en la piel induciendo daños estructurales, mientras que la radiación UVA-I causa efectos indirectos a través de la producción de radicales libres como el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el oxígeno singlete (Fajuyigbe y Young, 2016).

La exposición de la piel a la radiación UVB provoca la liberación de citocinas proinflamatorias por los queratinocitos, y de mediadores inflamatorios por los mastocitos y los neutrófilos. Los neutrófilos son clave en la activación de enzimas como la elastasa y las metaloproteinasas de matriz “matrix metalloproteinases” (MMP) a través de la estimulación de la ruta de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos “mitogen-activated protein kinases” (MAPK). Las MMP son endopeptidasas que causan alteraciones en la matriz extracelular acelerando el envejecimiento de la piel. También son liberadas por los queratinocitos y los fibroblastos en respuesta al estrés solar, aunque en menor grado. Sus niveles basales aumentan con la edad y se incrementan aún más por los contaminantes ambientales y la radiación UV. En particular la MMP-1, también conocida como colagenasa intersticial, es la principal responsable de la degradación del colágeno en la dermis. La degradación del colágeno y la elastina y la inhibición de su síntesis deterioran la integridad estructural de la piel durante el fotoenvejecimiento, provocando así arrugas y otros signos de la edad (Figura 7) (Jung H et al., 2016).

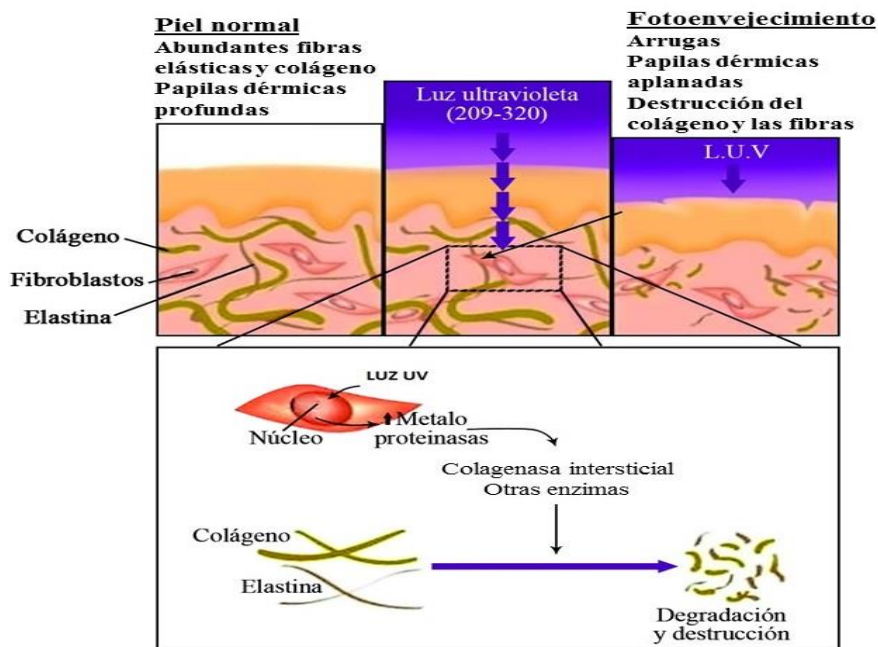


Figura 7. Efecto de la luz UV en la piel (modificado de García Martínez S, 2011).

La actividad de las MMP es regulada por inhibidores tisulares endógenos “tissue inhibitor of metalloproteinase” (TIMPs) que actúan como defensa. El adecuado balance entre ambas moléculas es fundamental para mantener la homeostasis (Kanaki et al., 2016). Tanto UVB como UVA-I inducen la liberación de las MMP. Hace años se pensaba que las especies reactivas de oxígeno o radicales libres “reactive oxygen species” (ROS) inducidas por los rayos UVA eran la principal causa del fotoenvejecimiento ya que como se ha indicado ésta penetra más profundamente en la dermis que la radiación UVB (Figura 8); sin embargo, se ha demostrado que los espectros de acción para el eritema humano provocado por la radiación UVB y la inducción de la expresión del gen MMP-1 en la piel humana *in vivo* son similares. Esto sugiere que los rayos UVB también tienen una gran influencia en el fotoenvejecimiento (Tewari et al., 2012; Tewari et al., 2014).



Figura 8. Hombre expuesto durante 27 años a los rayos UV a través de la ventanilla de un camión. Presenta fotoenvejecimiento acelerado en el lado expuesto (Gordon et Brieva, 2012).

A corto plazo, en respuesta a la exposición a la radiación UV, se induce la melanogénesis, más comúnmente conocida como bronceado. Se clasifica en tres tipos: oscurecimiento pigmentario inmediato, oscurecimiento persistente, y bronceado o melanogénesis tardía (Sklar et al., 2013). El oscurecimiento inmediato se presenta como un color pardo grisáceo que aparece en la piel

justo después de la exposición a los rayos UVA, durando un máximo de 2 horas. Más tarde puede desaparecer para dejar paso al persistente, que es de larga duración en exposiciones iguales o superiores a 10 J/cm^2 de radiación UVA. Se cree que estos cambios son la consecuencia de la redistribución, la oxidación y la polimerización de la melanina que ya existe en los melanocitos por la acción de la enzima tirosinasa, pero la síntesis de nueva melanina también puede estar involucrada. La melanogénesis tardía se asocia con un aumento de la actividad normal y la proliferación de los melanocitos (Wicks et al., 2011; Fajuyigbe y Young, 2016). El espectro de acción para la melanogénesis tardía muestra un máximo en la región de radiación UVB, con una región de mínimos en la longitud de ondas de radiación UVA, y es similar al del eritema. Sin embargo, es muy diferente del espectro de acción para el oscurecimiento inmediato y el persistente, que muestran picos de radiación UVA que se extienden hacia el espectro visible (Sklar et al., 2013). Se comprueba que el bronceado inducido por los rayos UVB, es decir la melanogénesis tardía, ofrece una mayor protección contra el eritema y el daño al ADN comparado con los otros dos tipos de melanogénesis (Coelho et al., 2013; Fajuyigbe y Young, 2016).

Se ha observado que los daños que se producen en la piel son de diferente magnitud dependiendo del tipo de piel que posea el individuo, lo que denominamos fototipo. El concepto de fototipo de piel fue originalmente creado para optimizar las dosis necesarias en fototerapia (Fitzpatrick, 1988). El fototipo I de la piel representa a individuos con piel muy clara que siempre se queman y nunca se broncean cuando se exponen al sol. Los individuos del fototipo II se broncean mínimamente y con dificultad y sufren quemaduras fácilmente. Los del III se broncean gradual y uniformemente y sufren quemaduras moderadamente, mientras que los individuos del tipo IV casi no se queman y adquieren bronceado moderado y fácilmente. Finalmente, el fototipo V de la piel representa a individuos con piel muy oscura que raramente se queman y se broncean abundantemente, y los individuos de tipo VI nunca se queman y se broncean intensamente con la exposición al sol. La sensibilidad a las quemaduras solares se evalúa rutinariamente mediante la determinación de la dosis mínima de eritema “minimal erythema dose” (MED). La MED describe la dosis más baja (J/cm^2) de radiación UV que causará eritema, siendo evaluado a las 24 horas después de la exposición. En general, la capacidad de bronceado se correlaciona con la MED. En contraste con la medición de la MED la determinación del fototipo de la piel se basa en la experiencia personal y por lo tanto no es un índice fiable para la sensibilidad a la radiación UV de la piel (Figura 9) (Brenner y Hearing, 2008).



Fototipos	Color	MED (minutos)	Historia de quemadura o bronceado
I	Blanco	15-30	Siempre se queman, nunca se broncean
II	Blanco	25-40	Siempre se queman y se broncean con dificultad
III	Blanco	30-50	Se quema moderadamente y se broncea gradualmente
IV	Café claro	40-60	Se quema poco y se broncean con facilidad
V	Moreno	60-90	Raramente se queman y se broncean abundantemente
VI	Negro	90-150	Nunca se queman, se broncean intensamente

Figura 9. Cuadro resumen de las características y MED de los fototipos de piel (modificado de Mora Ochoa et al., 2010).

También determina el fotoenvejecimiento el hecho de que el ADN sea un cromóforo (Dong et al., 2008). La epidermis es rica en moléculas absorbentes de radiación, los cromóforos, como por ejemplo el ADN o el ácido trans-urocánico, muy abundante en el estrato córneo. La absorción de la energía UV por los cromóforos puede resultar en cambios en sus estructuras moleculares, de forma que la energía es absorbida por éstos y se generan ROS que pueden dañar otras moléculas y células adyacentes (Fajuyigbe y Young, 2016).

El ADN epidérmico es muy susceptible a la modificación estructural por la radiación UV solar incluso en exposiciones que no llegan a producir eritema (Young et al., 1998). La lesión del ADN más común es la formación del dímero de pirimidina de tipo ciclobutano “cyclobutane pyrimidine dimer” (CPD) (Premi et al., 2015). Otros tipos de daño al ADN incluyen la formación de los productos 6-4 pirimidina-pirimidona (6-4 PP) y el 8-oxo-7,8-dihidroguanina (8-oxoGua). Las lesiones de tipo ciclobutano se forman como resultado de la rotura de los dobles enlaces C=C de dos bases sucesivas de pirimidinas (citosina y timina), mientras que los 6-4 PP se forman cuando hay una ruptura de un doble enlace C=C y un doble enlace C=O en posición 4 y se produce un enlace covalente entre dos bases. La lesión 8-oxoGua consiste en la fotoionización de la guanina que genera un catión radical guanil que más tarde se hidrata. Si el ADN dañado no es reparado puede dar lugar a mutaciones características que conducen al fotoenvejecimiento

de la piel y más adelante a la posibilidad de sufrir cáncer de piel. A partir de estas mutaciones pueden desencadenarse también efectos no genéticos tales como eritema e inmunosupresión (Halliday, 2010).

Existen dos vías principales para reparar el daño del ADN inducido por los rayos UV: la reparación de escisión de nucleótidos “nucleotide excision repair” (NER) y la reparación de escisión de base “base excision repair” (BER). La reparación de los nucleótidos es el principal mecanismo de la reparación de las lesiones en las que se forman 6-4 PP y CPD, mientras que la vía de reparación de las bases repara los daños de las modificaciones de una sola base como la 8-oxoGua (Sethi et al., 2013). Además, la reparación exitosa del daño al ADN dañado por la radiación UV se basa en la detención del ciclo celular en la fase G1/S, mediada por la regulación positiva y la activación de la proteína supresora de tumores p53, también llamada “guardiana del genoma” debido a su papel en la reparación del ADN y/o muerte celular apoptótica (Bäckvall et al., 2002). El éxito de la reparación se puede relacionar con la acción de p53 ya que, además de detener el ciclo celular, influye en la secreción de las melanocortinas, que son hormonas que van a regular la producción de melanina y de las que hablaremos más adelante (Wolf et al., 2016; Fajuyigbe y Young, 2016).

4.2 La melanina y su función fotoprotectora

Estudios epidemiológicos muestran una incidencia de cáncer de piel menor en personas con piel oscura en comparación con las de piel clara, esto es atribuido a la fotoprotección de la melanina epidérmica (Fajuyigbe y Young, 2016). Se piensa que la pigmentación de la piel es el factor fotoprotector más importante frente a los rayos UV ya que la melanina, su mayor determinante, además de ser un filtro de banda ancha para las radiaciones UV es antioxidante y elimina ROS (Brenner y Hearing, 2008). Sin embargo, la función de la “melanina universalmente fotoprotectora” ha sido cuestionada recientemente debido a las observaciones en pacientes con vitíligo que tienen áreas de piel despigmentada y sin embargo no presentan mayor incidencia de cáncer de piel (Nordlund, 2011).

Dentro del cáncer de piel se distingue el melanoma maligno “malignant melanoma” (MM), que surge de los melanocitos, y los carcinomas de tipo basocelular y de células escamosas que se originan de los queratinocitos. Los dos últimos son conocidos como cáncer de piel no melanoma “non-melanoma skin cancer” (NMSC). La incidencia de MM es mucho menor que la de NMSC, pero los primeros son responsables de la gran mayoría de las muertes por cáncer de piel ya que son mucho más metastásicos (American Cancer Society, 2016).

El vitíligo es una patología causada por la destrucción local de los melanocitos. Se ha visto que los pacientes con vitíligo no tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de piel, tanto de tipo MM como de tipo NMSC. Esto se confirmó mediante estudios en los que se compararon individuos africanos de Tanzania (con piel muy oscura) e individuos alemanes con fototipo de piel II/III, que se asemejan a los pacientes con vitíligo, viéndose que éstos pueden tener un menor riesgo de padecer cáncer al haber presentado los primeros mayor incidencia (Teulings et al., 2013). Por tanto, debe haber factores distintos a la cantidad de melanina que definen la susceptibilidad al cáncer de piel, como el tipo de melanina, la reparación del ADN y la capacidad antioxidante. Además, el comportamiento personal de exposición al sol requiere también consideración (Fajuyigbe y Young, 2016).

Se ha visto que la feomelanina puede tener propiedades tóxicas, especialmente después de la exposición a la radiación UV (Brenner y Hearing, 2008). En estudios *in vitro*, se demostró que la feomelanina es capaz de reaccionar con el ADN y actuar como un fotosensibilizador que produce ROS después de la radiación UVA (Noonan et al., 2012). Esto puede producir rupturas de ADN de una sola hebra en las células de la piel y la formación de dímeros de pirimidina, algo que no se encontró en ratones irradiados con rayos UVA que carecían de melanina (Premi et al., 2015). Se ha descrito que la eumelanina es químicamente inerte y altamente fotoprotectora al absorber la radiación UV y los oxidantes (Wolf Horrel et al., 2016). Por el contrario, la feomelanina es mucho menos eficiente bloqueando la penetración de la radiación UV en la piel, y puede promover el daño celular inducido por los rayos UV ya que, en contraste con la eumelanina, la feomelanina es especialmente propensa a la fotodegradación y puede generar peróxido de hidrógeno y aniones superóxido que podrían ocasionar mutaciones en los melanocitos u otras células. Además la feomelanina se ha asociado con mayores tasas de células apoptóticas después de la radiación y aumenta la liberación de histamina que contribuye al eritema y al edema inducidos por el sol en individuos de piel clara. Por todo ello, es posible que la feomelanina tenga un efecto carcinógeno débil que pueda contribuir a la formación del melanoma (Brenner y Hearing, 2008).

La síntesis de eumelanina y feomelanina está controlada por múltiples factores incluyendo el pH del medio celular y la regulación endocrina, sin embargo la presencia de un receptor de melanocortina funcional es necesaria ya que su activación determina los niveles de la enzima tirosinasa (Burchill y Thody, 1986; Ancans et al., 2001).

La familia de receptores de melanocortina “melanocortin receptor” (MCR) es la más pequeña de la clase A de receptores acoplados a proteína G y consta de cinco miembros: MC1R, MC2R,

MC3R, MC4R y MC5R, con diferentes funciones y expresión en tejidos. El MCR1 se encuentra tanto en melanocitos como en leucocitos y su activación promueve la resistencia a los rayos UV y la señalización antiinflamatoria, respectivamente. El gen que lo codifica es altamente polimórfico y la pérdida de su función se correlaciona con un fenotipo más sensible a los rayos UV y propenso al melanoma debido a la melanización epidérmica defectuosa y a la reparación incorrecta del ADN (Mountjoy et al., 1992; Montero-Melendez, 2015).

El mecanismo de acción de MC1R se lleva a cabo mediante la activación de la adenil ciclasa (AC) y la generación del segundo mensajero AMP. Son ligandos del MC1R las melanocortinas, que son agonistas positivos, el agonista negativo agouti “agouti signalling peptide” (ASIP) y el antagonista neutro β -defensina 3 (β D3). Las melanocortinas activan el receptor MC1R, ASIP inhibe directamente a MC1R y el antagonista neutro β D3 bloquea la acción de ambos por su unión al receptor. La melanocortina principal para MC1R, la hormona estimuladora de los melanocitos “melanocytes stimulating hormone” (α -MSH), funciona aumentando los niveles de AMPc después de la unión a MC1R, mientras que la unión de ASIP da como resultado una disminución en los niveles basales de AMPc. La unión de β D3 a MC1R no afecta a los niveles basales de AMPc, sin embargo funciona como un inhibidor competitivo e interfiere con la unión de α -MSH o ASIP (Figura 10) (Wolf Horrel et al., 2016).

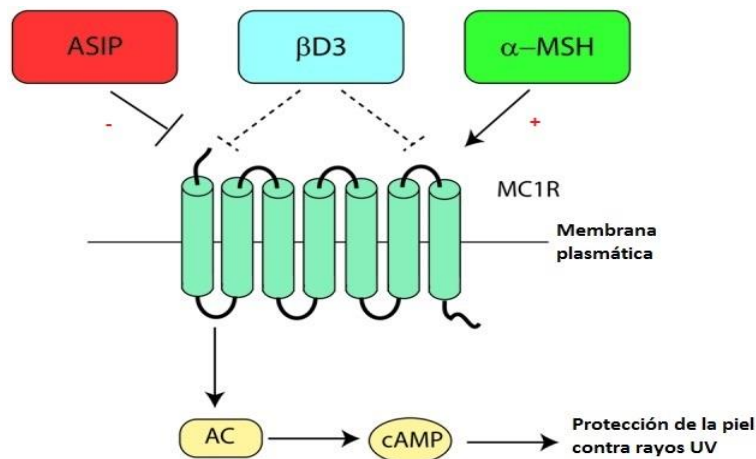


Figura 10. Principales ligandos del receptor MC1R (modificada de Wolf Horrel et al., 2016).

El MC1R regula la pigmentación de la piel, las respuestas UV y el riesgo de melanoma. Su activación aumenta la producción de melanina y su deposición en la epidermis, limitando la penetración de los rayos UV en la piel. La señalización MC1R es un determinante importante

para la cantidad y el tipo de pigmentos de melanina sintetizados por los melanocitos, que regulan tanto la pigmentación basal como la respuesta de bronceado inducida por la radiación UV (D’Orazio et al., 2006). La activación del MC1R aumenta la síntesis de eumelanina, la relación de eumelanina/feomelanina y mejora la transferencia de gránulos de melanina para aumentar su cantidad en los queratinocitos (Hunt et al., 1995; Virador et al., 2002).

Tras la radiación UV se activa la proteína p53, que estimula la secreción de la proteína proopiomelanocortina (POMC), precursora de la α -MSH. Las melanocortinas son producidas basalmente por la adenohipófisis y más tarde inducidas en los queratinocitos. Cuando se activa MC1R y aumenta la producción de AMPc, se inducen los factores de transcripción CREB “cAMP response element-binding”, y MITF “microphthalmia transcription factor”. También hay un aumento en la actividad de la proteína quinasa A “protein kinase A” (PKA). En estas condiciones, la expresión de una variedad de enzimas, que incluyen la tirosinasa (TYR) y la dopacromo tautomerasa (DCT), implicadas en la biosíntesis de melanina se incrementa y la síntesis de eumelanina es regulada positivamente. La melanina producida en los melanosomas, se transfiere a queratinocitos vecinos y de esta manera se establece una capa de pigmento protector en la epidermis para mejorar la capacidad de la piel para resistir más lesiones por UV (Figura 11) (Wolf Horrel et al., 2016).

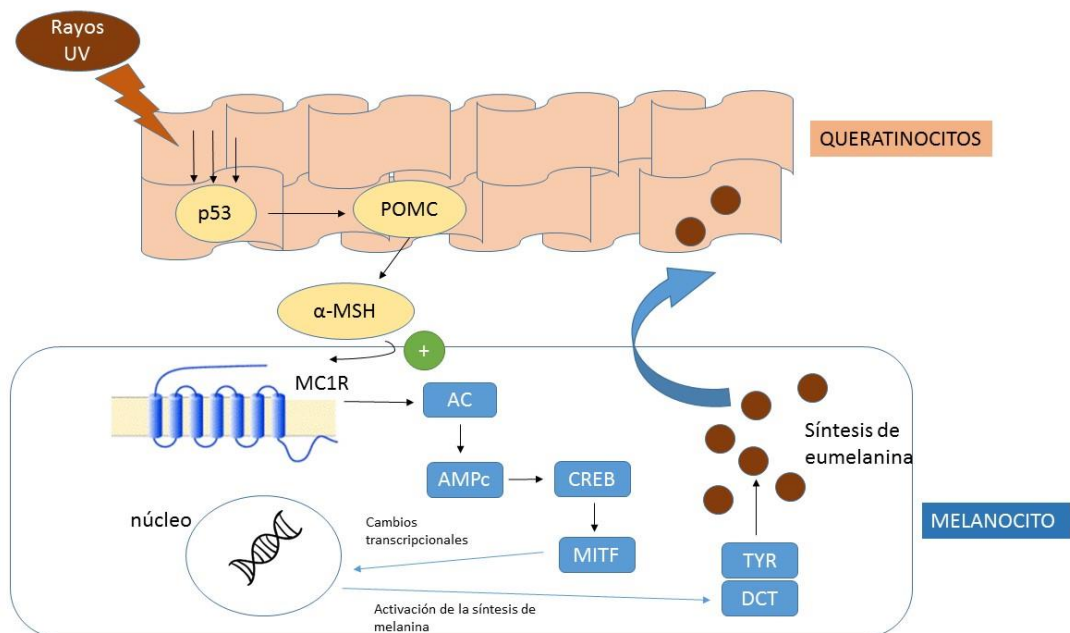


Figura 11. Señalización intracelular tras la unión de α -MSH al MC1R (modificado de Wolf et al., 2016).

La menor probabilidad de padecer NMSC y MM que se observa en los fototipos I, II y III que indicábamos anteriormente puede estar relacionada con el aumento de los niveles de la expresión de p53 en los queratinocitos que muestran estos individuos (Teulings et al., 2013) (Fajuyigbe y Young, 2016).

Se han descrito una gran cantidad de variantes polimórficas del MC1R que llevan a cambios importantes en su activación. Experimentos en ratones han mostrado que el color del pelaje está fuertemente influenciado por la señalización del MC1R como claramente evidencian las variaciones en el color del pelo asociado con mutaciones de MC1R. Los ratones con un tipo de mutación recesiva amarilla producen un MC1R no funcional y exhiben como resultado un color feomelanótico rubio. Por el contrario, un aumento en la actividad de MC1R se encuentra en otro tipo de mutación que se asocia con un aumento en la síntesis de eumelanina y un color de pelaje más oscuro (Wolf Horrel et al., 2016).

Además de su papel en la regulación de la producción de pigmentos melanocíticos, la activación adecuada del MC1R es un determinante crítico para el mantenimiento del genoma celular a través de los mecanismos de reparación del ADN, NER y BER, y juega un papel importante en la capacidad de los melanocitos para recuperarse del daño de la exposición a los rayos UV (Abdel-Malek et al., 2014). Las melanocortinas, a través de MC1R, también aumentan los mecanismos de defensa antioxidante de los melanocitos disminuyendo la lesión de los ROS (Kokot et al., 2009; Kadekaro et al., 2012).

Las variantes polimórficas con pérdida de función se han asociado con el fenotipo de pelo de color pelirrojo (Smith et al., 1998; Abdel-Malek et al., 2014). Los individuos con un MC1R disfuncional pueden tener disminuida la síntesis de eumelanina conduciendo a una piel clara con mayor sensibilidad a la exposición a los rayos UV. Además, por su carencia del "aumento" de reparación del ADN que produce una activación α -MSH-MC1R eficaz hace que se acumulen más mutaciones con el tiempo por lo que tienen mayor riesgo de padecer MM (Landi et al., 2005; Wolf Horrell et al., 2016).

Por último, la melanina podría afectar a la síntesis de vitamina D en el organismo. Como se indica en la introducción, la radiación UVB tiene un papel importante en la síntesis de la vitamina D, fundamental para la integridad ósea. La epidermis es el lugar donde se sintetiza la vitamina D. Durante la exposición a la luz solar, el dehidrocolesterol presente en la epidermis es transformado por la radiación UVB en previtamina D3, que más tarde se convierte en vitamina D3 (colecalférol) mediante isomerización térmica. En el hígado, la vitamina D3 se hidroxila para

formar 25-hidroxi-vitamina-D3, que se convierte en una forma biológicamente activa: 1 α , 25-dihidroxitamina-D3 (calcitriol). La pigmentación de la piel influye en la eficacia de este proceso en la piel, ya que la melanina absorbe los fotones UVB y compite por ellos con el 7-deshidrocolesterol. Sin embargo, hay resultados contradictorios en los estudios de la relación entre la radiación UV, la pigmentación de la piel y la vitamina D. Por un lado, se observó que la pigmentación de la piel reduce en gran medida la síntesis de la vitamina D3 mediada por la radiación UV, ya que los individuos con piel negra requieren al menos una dosis 6 veces mayor de radiación para aumentar los niveles circulantes de la vitamina D3 en comparación con los de piel blanca. También se ha visto que muchos afroamericanos que viven en el norte de Estados Unidos sufren graves deficiencias de vitamina D. Por el contrario, en estudios previos no se encontraron diferencias en los niveles de 1 α , 25-dihidroxitamina-D3 en el suero sanguíneo de diferentes grupos étnicos, aunque hubo una asociación significativa entre el color de la piel y la síntesis de la vitamina D3. Además se comprobó que una muestra de mujeres africanas tenía la misma masa ósea que otra de mujeres del Cáucaso. Es posible que una mayor incidencia de deficiencia de vitamina D en personas de piel oscura resulte de otros factores, como por ejemplo la dieta, ya que hay que tener en cuenta que la melanina absorbe sólo el 50-75% de rayos UV, por lo que la síntesis de vitamina D no debería imposibilitarse, aunque sea más difícil en estos individuos (Brenner y Hearing, 2008).

4.3 Influencia de la raza

Las variaciones en la exposición a la radiación UV de nuestros antepasados son la razón principal de la diversidad geográfica y étnica en el color de la piel (Saladin, 2013). En general hablamos de etnia para referirnos a grupos amplios de poblaciones con una cultura y/o lenguaje común; en cambio, el término raza suele representar a una población específica en términos de semejanza genética (Rawlings, 2006). En las fuentes consultadas, los autores utilizan el término de “piel étnica” para hablar de la amplia gama de fenotipos de la piel y complejones que caracterizan a las personas con piel oscura incluyendo las de ascendencia africana, afroamericana, asiática y latina/hispana (Vashi et al., 2016).

Como se ha comentado anteriormente, el color de la piel es el resultado de una compleja herencia poligénica que implica más de 17 genes (Dessinioti et al., 2011; Jagirdar et al., 2014). De estos genes, los que contribuyen especialmente a las diferencias raciales de la pigmentación son los genes de la familia de la proteína relacionada con la tirosina (TRP), el gen de la hormona α -MSH y el del MC1R. Se ha visto que el gen TRP1, que se manifiesta con mayor intensidad en

pieles oscuras, aumenta la actividad tirosinasa, la síntesis de melanina y el tamaño de los melanosomas (Böhm et al., 2005; Talakoub y Wesley, 2009).

El fotoenvejecimiento afecta a individuos de todos los colores de piel, pero parece ser menos pronunciado o retrasado en aquellos con pieles más oscuras. Aunque hay pocos datos sobre el fotoenvejecimiento en la piel negra y los estudios se limitan a personas afroamericanas, hay consenso en que existe en ellos una mejor preservación de los componentes de la piel expuesta a la luz solar en contraste con la piel blanca, llegando incluso a demorarse las manifestaciones de la edad hasta 10 o 20 años respecto a otros individuos de la misma edad pero de piel clara (Fajuyigbe y Young, 2016).

La diferencia principal entre las personas de color y las caucásicos es la concentración de melanina (Talakoub y Wesley, 2009), ya que ésta es el doble en los melanosomas de las pieles oscuras que en los de las pieles claras. La piel más oscura tiene grandes melanosomas dispersos que contienen más melanina en comparación con los melanosomas más pequeños y agregados que tienen los individuos de piel clara. Se observa que los gránulos son más abundantes y se transfieren en mayor cantidad a los queratinocitos en la piel más pigmentada (Figura 12). Además hay una relación mayor de eumelanina/feomelanina en las pieles más oscuras. Estos datos indican que el contenido y el patrón de dispersión de la melanina confieren protección a las pieles más oscuras contra el envejecimiento acelerado inducido por la radiación UV (Vashi et al., 2016).

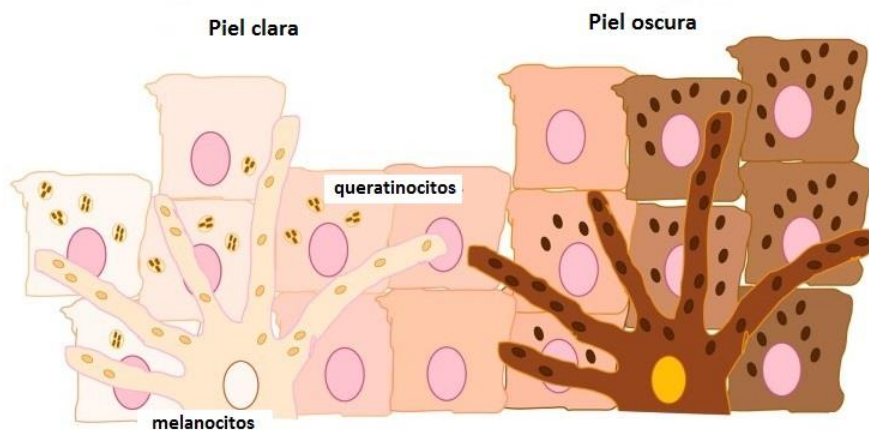


Figura 12. Imagen de los diferentes melanocitos y gránulos de melanina según sea una piel clara u oscura. (Bastonini et al., 2016).

También, se ha observado que la piel de individuos asiáticos y negros es más gruesa y compacta que la piel de los caucásicos. Las pieles más oscuras tienen más células en el estrato córneo que

los fototipos de piel clara, siendo el grado de grosor proporcional al de pigmentación. La dermis también presenta diferencias, siendo los fibroblastos en las pieles más pigmentadas más numerosos, grandes y nucleados, con fibras de colágeno más pequeñas. Este aumento en el número de fibroblastos puede tener gran relevancia en cuanto a la respuesta al envejecimiento de la piel (Vashi et al., 2016; Fajuyigbe y Young, 2016). Además, se han encontrado diferencias en la tasa de reparación del ADN en diferentes colores de piel después de una exposición aguda a dosis similares de radiación UV o exposiciones MED equivalentes, siendo la reparación mayor y más efectiva en las pieles más oscuras (Ishikawa et al., 1984; Kobayashi et al., 1993).

Las personas de color tienen menos arrugas, sin embargo presentan una piel más moteada y áspera, y con frecuencia sufren de dermatosis papulosa y queratosis seborreica (patologías que implican la proliferación de las células de la epidermis) (Nouveau-Richard et al., 2005). Además, en las pieles de fototipos de III a VI la despigmentación es uno de los efectos más comunes del fotoenvejecimiento y se da en mayor cantidad que en las pieles claras (Figura 13) (Alam et al., 2009).



Figura 13. Mujeres de 60 años, con rasgos característicos del envejecimiento facial, de izquierda a derecha: caucasica, asiática, latina/hispana y africana. Se observa que la mujer caucasica presenta arrugas mucho más marcadas que el resto, aparentando más edad (Vashi et al., 2016).

En algunos trabajos se compara la piel de mujeres chinas y francesas caucasicas que no difieren significativamente en la exposición solar a largo de su vida. Aunque se retrasa la aparición de arrugas en las mujeres chinas, la pigmentación de las manchas es mucho más intensa y prevalente en las mismas (Nouveau-Richard et al., 2005). En otro estudio se compararon mujeres procedentes de Japón y Francia, observándose que el daño inducido por el sol y las arrugas aparece antes y con mayor severidad en las mujeres francesas respecto a las japonesas. Sin embargo, se revela que las manchas de pigmentación aparecieron antes en las mujeres

japonesas (Porcheron et al., 2004). Otro estudio evaluó las diferencias en el envejecimiento entre ciudades japonesas ubicadas en diferente localización geográfica, confirmando que las mujeres de ciudades más cercanas al ecuador sufren fotoenvejecimiento mucho antes que las demás (Hillebrand et al., 2001).

4.4 La edad y el fotoenvejecimiento

Varias investigaciones han tenido como objetivo comparar cómo afecta la incidencia de los rayos UV sobre la piel en diferentes etapas de la vida. Los resultados muestran conclusiones contradictorias, por un lado unos indican que la inmadurez de la piel en la infancia puede constituir un riesgo mayor a las radiaciones que en la edad adulta; otros, por el contrario, dicen que el estado envejecido y más oxidado de la piel de los adultos la hace más vulnerable. En lo que no hay duda es que el daño sufrido por la piel en etapas tempranas de la vida determinará en gran medida los problemas que se desarrollen con la edad. Debemos entonces distinguir entre edad cronológica y edad biológica, puesto que debido a la genética y a otros factores externos, como los rayos UV, una no tiene por qué coincidir con la otra. La primera es simplemente la suma de los años que han pasado desde nuestro nacimiento, y la segunda, la edad de nuestro organismo según cómo nos influyan los factores antes mencionados (Volkmer y Greinert, 2011; Green y et al., 2011).

Las alteraciones cutáneas más comunes relacionadas con la exposición a los rayos UV en adultos también pueden observarse en las dos primeras décadas de la vida. Se ha comprobado que desde muy joven se produce el fotoenvejecimiento, referido a arrugas prematuras leves en la piel de los adolescentes y a signos pigmentarios específicos de la exposición a los rayos UV, como las pecas y el desarrollo de lunares. A través de las actividades al aire libre en la vida diaria los niños pueden experimentar niveles de moderados a altos de exposición a la radiación UV. Los órganos más sensibles al daño relacionado con los rayos UV son la piel y los ojos. La infancia parece ser la etapa de la vida en las que las personas son más susceptibles a la iniciación de efectos dañinos latentes de los rayos UV (Balato et al., 2007; Thomas et al., 2007).

Para explicar la relación entre la alta exposición a los rayos UV durante la infancia (los primeros 10 años de vida) y el mayor riesgo de fotoenvejecimiento y de cáncer de piel más adelante, es necesario considerar las diferencias entre la piel infantil y la piel adulta. La diferente estructura anatómica de la piel del niño y del adulto puede influir en el grado de daño que produzcan las

radiaciones. La pigmentación o la quemadura solar nos van a indicar una mayor o menor sensibilidad a los rayos UV (Volkmer y Greinert, 2011).

La piel neonatal muestra una estructura anatómica completa pero inmadura en relación a las funciones de barrera, termorregulación, etc. que posee la piel adulta. La epidermis de los recién nacidos tiene ya una estructura estratificada con todos sus estratos formados y anexos como los folículos capilares. Entre las 6 u 8 semanas después del nacimiento el diámetro de la capa epidérmica alcanza un grosor similar al de la piel adulta aunque la unión epidermodérmica (papilas) sigue siendo reducida. Esto puede explicar una menor protección a los rayos UV de algunas áreas del estrato basal en comparación con la de la piel adulta. En el estrato basal se encuentran melanocitos así como células madre epidérmicas. Una mayor exposición a rayos UV en estas células durante la infancia puede aumentar el riesgo de cáncer de piel más tarde, ya que las células madre permanecen de por vida y esto hace que representen un objetivo ideal para el efecto carcinógeno de la radiación UV (Morris, 2004).

En relación a la capacidad de pigmentación, los melanocitos, que surgen de la cresta neural, emigran a la epidermis durante el primer trimestre de gestación y comienzan la producción de melanina. En el momento del nacimiento el número de melanocitos alcanza unos 1500/mm² de piel, desarrollando plenamente en los primeros meses de vida la capacidad de pigmentación. Antes de la pubertad, la piel tiende a oscurecerse debido a cambios hormonales y se vuelve más clara después del inicio de la pubertad. Después de los 25 o 30 años, el número de melanocitos tiende a disminuir y se describe una atenuación de la capacidad de los melanocitos para producir melanina en edades mayores. Según esta capacidad no hay indicaciones para una mayor sensibilidad a los rayos UV en la infancia en comparación con la adolescencia y la edad adulta (Volkmer y Greinert, 2011; Dulong et al., 2002).

La incidencia y el número de nevos o lunares melanocíticos están entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del MM y en un estudio que incluyó a 11.500 escolares, se correlacionó el número de lunares con las vacaciones en zonas de alta radiación UV (como medida para la exposición a los rayos UV) y las quemaduras solares. Los datos mostraron claramente un aumento del número de lunares con la mayor exposición a los rayos UV, así como con el número de quemaduras solares. En el estudio de seguimiento 4 años después, que incluyó a 400 niños, se demostró que en los niños con alto número de lunares, éstos aumentaron incluso si la exposición a los rayos UV había sido baja en los últimos 4 años. Los datos indican que una alta exposición a los rayos UV en la primera infancia establece un punto de partida para el

desarrollo de los lunares melanocíticos, que conduce a un mayor riesgo de MM (Volkmer y Greinert, 2011; Dulon et al., 2002).

Las estimaciones de la prevalencia de lunares en las últimas dos décadas entre los niños de piel blanca que viven en países con latitudes relativamente altas, como Alemania, muestran unos números muy bajos: un recuento medio de 3 lunares a los 2 años de edad, aumentando a una media de 10 a los 5 años de edad, y a 17 a los 7 años (Bauer et al., 2005). Estos recuentos son significativamente más bajos que los observados en niños muy pequeños que viven en latitudes bajas, como en el Queensland tropical, donde los recuentos medios son: 20 a la edad de 2, 60 a la edad de 5 años y 70 a los 6 años. (Kelly et al. 1994; English et al. 2006).

En estudios de valoración de la MED no hubo diferencias significativas entre la piel de adultos y niños, con una MED media de 34 mJ/m² medidos en adultos y 30 mJ/m² en niños menores de 15 años. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la quemadura solar, con la que se evalúa la MED, es una reacción inflamatoria de la piel sobreexpuesta a la radiación UV y no indica la cantidad de daño al ADN inducida en las células epidérmicas, que depende de la estructura anatómica de la piel, por lo que aunque la MED no varíe significativamente entre las dos edades, esto no quiere decir que el daño no sea más intenso en niños (Volkmer y Greinert, 2011).

Además de la evaluación dermatológica de los signos clínicos visibles del fotoenvejecimiento cutáneo los cambios pueden evaluarse mediante microtopografía superficial de la piel. Esta técnica consiste en utilizar moldes de silicona de la piel del dorso de la mano que reflejan el nivel de deterioro inducido por los rayos UV, obteniéndose puntuaciones de daño que oscilan entre 1 (menor daño) y 6 (más alto) (Figura 14) (Green et al., 2011; Battistutta et al., 2006).

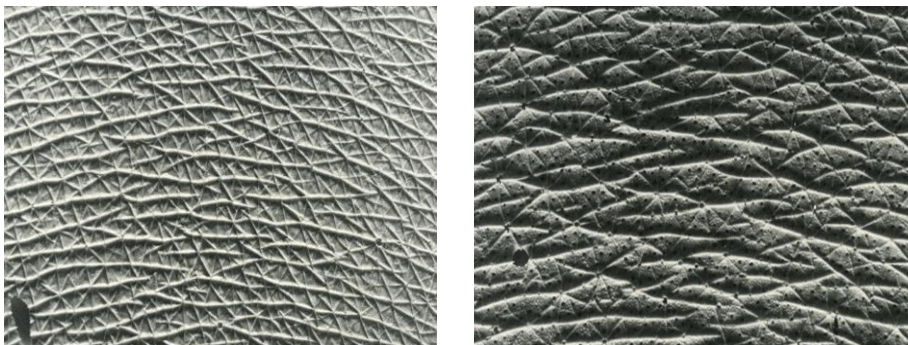


Figura 14. A la izquierda molde de una persona con la piel sana y a la derecha el de una piel que obtuvo una puntuación de 6 de daño. Se observa una pérdida de la textura normal (Green et al., 2011).

En los niños sanos de piel blanca que viven en lugares de alta radiación UV, como Australia, las primeras evidencias clínicas de daño en forma de fotoenvejecimiento son detectables desde los primeros años de la adolescencia. Las microtopografías de adolescentes de entre 13 a 15 años en 4 ciudades del este de Australia mostraron que entre el 40% y el 70% presentaba un daño leve en la piel (Fritschi et al., 1995). Usando los mismos métodos de evaluación, encontraron que los escolares de 13 a 15 años en Escocia tenían tasas de prevalencia de daño leve en la piel del 33%. También los adultos de esta zona muestran tasas de prevalencia mucho más altas que los adultos europeos. En un estudio hospitalario realizado en Leiden, Holanda, sólo el 7% de las personas de 24 a 49 años de edad presentaban elastosis de moderada a severa, es decir una pérdida de la elasticidad de la piel debida a la radiación UV (Kennedy et al., 2003), comparadas con el 35% de personas de la misma edad en Australia. La severidad del fotoenvejecimiento aumentó rápidamente después de los 30 por cada año que aumentaba la edad (Green et al., 2011).

También se encontraron diferencias en la prevalencia en cuanto a sexo, mostrando los hombres jóvenes de 20 a 29 años de edad en Queensland, Australia, una prevalencia del 72% de fotoenvejecimiento de moderado a severo, mientras que en las mujeres jóvenes de la misma edad un 47% (Green, 1991).

5. CONCLUSIONES

- 1.** La exposición a las radiaciones UV a largo plazo se asocia al fotoenvejecimiento. Las radiaciones UVA I producen especies reactivas de oxígeno (ROS), mientras que las UVB y UVA II causan daños directos en la estructura de la piel.
- 2.** La activación de las metaloproteinasas de matriz (MMP), especialmente la MMP-1, tiene una gran implicación en el fotoenvejecimiento al ser las responsables de la destrucción del colágeno y la elastina en la dermis.
- 3.** Las radiaciones UVA y UVB inducen diferentes niveles de melanogénesis. La melanogénesis inducida por la radiación UVB tarda más aparecer, dura más y proporciona mayor fotoprotección.
- 4.** Otra casusa del fotoenvejecimiento es el daño que producen los rayos UV en el ADN. Las lesiones causadas son reparadas por los sistemas NER y BER, que en caso de no ser efectivos dan lugar a mutaciones que aceleran el fotoenvejecimiento y que pueden provocar el desarrollo de cáncer de piel más adelante.

5. La feomelanina puede tener propiedades tóxicas ya que es propensa a la fotodegradación, produciendo ROS que dañan el genoma. En contraste, la eumelanina constituye una gran protección contra los rayos UV y posee capacidad antioxidante.
6. Existen otros factores además de la cantidad melanina que determinan la protección de la piel, como el tipo de melanina, la reparación del ADN y la capacidad antioxidante.
7. El receptor de melanocortina tipo 1 (MC1R) funcional es determinante para la protección contra las radiaciones UV, ya que además de modular la pigmentación su activación aumenta la cantidad de eumelanina en relación a la feomelanina, la transferencia de los gránulos de melanina y promueve la reparación de los sistemas NER y BER.
8. La activación de MC1R es dependiente de la proteína p53, que se expresa en mayor grado en fototipos claros, lo que puede explicar la menor probabilidad de cáncer en individuos con vitíligo.
9. El fotoenvejecimiento es diferente según la raza del individuo. En caucásicos hay mayor prevalencia arrugas mientras que en asiáticos e individuos de color se producen más manchas de pigmentación y despigmentación.
10. Los individuos de pieles más oscuras presentan mayor cantidad de melanina y mayor relación eumelanina/feomelanina, además tanto la epidermis como la dermis son más gruesas y con más fibroblastos.
11. El daño producido en la piel durante los primeros años de vida acelera su fotoenvejecimiento, así como la probabilidad de padecer enfermedades como el cáncer de piel.
12. La unión epidermodérmica más fina en los niños puede determinar un mayor riesgo de lesiones a largo plazo, no siendo determinante la capacidad de pigmentación.
13. El riesgo de desarrollo de melanoma maligno (MM) en la edad adulta está relacionado con la aparición en la infancia de lunares melanocíticos, siendo ésta aparición proporcional a la exposición UV y manteniéndose incluso cuando disminuye.

6. BIBLIOGRAFÍA

Abdel-Malek ZA, Swope VB, Starnes RJ, Koikov L, Cassidy P, Leachman S. Melanocortins and the melanocortin 1 receptor, moving translationally towards melanoma prevention. Arch Biochem Biophys. 2014; 563: 4–12. Agar N, Young AR. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage? Mutat Res. 2005; 571(1-2): 3121–32.

- Alam M, Kundu R, Yoo S. *Cosmetic Dermatology for Skin of Color*. McGraw Hill; 2009.
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. (Atlanta: American Cancer Society); 2016.
- Ancans J, Tobin DJ, Hoogduijn MJ, Smit NP, Wakamatsu K, Thody AJ. Melanosomal pH controls rate of melanogenesis, eumelanin/phaeomelanin ratio and melanosome maturation in melanocytes and melanoma cells. *Exp Cell Res*. 2001; 268(1): 26-35.
- Bäckvall H, Wassberg C, Berne B, Ponten F. Similar UV responses are seen in a skin organ culture as in human skin in vivo. *Exp Dermatol*. 2002; 11(4): 349–56.
- Balato N, Gaudiello F, Balato A, Monfrecola G. Sun habits in the children of Southern Italy. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(5): 883-7.
- Bastonini E, Kovacs D, Picardo M. Skin Pigmentation and Pigmentary Disorders: Focus on Epidermal/Dermal Cross-Talk. *Ann Dermatol*. 2016; 28(3): 279-89.
- Battistutta D, Pandeya N, Strutton GM, Fourtanier A, Tison S, Green AC. Skin surface topography grading is a valid measure of skin photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006; 22(1): 39-45.
- Bauer J, Büttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C. Effect of sunscreen and clothing on the number of melanocytic Nevi in 1,812 German Children Attending Day Care. *Am J Epidemiol*. 2005; 161(7): 620-7.
- Baxter LL, Pavan WJ. The etiology and molecular genetics of human pigmentation disorders. *Wiley Interdiscip. Rev Dev Biol*. 2013; 2(3): 379–92.
- Böhm M, Wolff I, Scholzen TE, Robinson SJ, Healy E, Luger TA et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone protects from ultraviolet radiation- induced apoptosis and DNA damage. *J Biol Chem*. 2005; 280(7): 795–02.
- Brenner M, Hearing VJ. The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin. *Photochem Photobiol*. 2008; 84(3): 539–49.
- Brüel A, Christensen EI, Trantum-Jensen J, Qvortrup K, Geneser F. Capítulo 8: Tejido conectivo. *Geneser Histología*. 4^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. 205-25.
- Burchill SA, Thody AJ. Melanocyte-stimulating hormone and the regulation of tyrosinase activity in hair follicular melanocytes of the mouse. *J Endocrinol*. 1986; 111(2): 225-32.

Coelho SG, Zmudzka BZ, Yin L, Miller SA, Yamaguchi Y, Tadokoro T et al. Non-invasive diffuse reflectance measurements of cutaneous melanin content can predict human sensitivity to UVR. *Exp Dermatol*. 2013; 22(4): 266–71.

Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A, Stratigos AJ. Melanocortin 1 receptor variants: functional role and pigmentary associations. *Photochem Photobiol*. 2011; 87(5): 978–87.

Dong KK, Damaghi N, Picart, SD. UV-induced DNA damage initiates release of MMP-1 in human skin. *Exp Dermatol*. 2008; 17(12): 1037–44.

D’Orazio JA, Nobuhisa T, Cui R, Arya M, Spry M, Wakamatsu K, et al. Topical drug rescue strategy and skin protection based on the role of Mc1r in UV-induced tanning. *Nature*. 2006; 443 (7109): 340–4.

Dulon M, Weichenthal M, Blettner M, Breitbart M, Hetzer M, Greinert R, et al. Sun exposure and number of nevi in 5- to 6-year-old European children. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55(11): 1075-81.

English DR, Milne E, Simpson JA. Ultraviolet radiation at places of residence and the development of melanocytic nevi in children (Australia). *Cancer Causes Control*. 2006; 17(1): 103-7.

EstéticaMédica. Dermatología: La radiación ultravioleta y sus efectos sobre la piel. 2014 [en línea] [Consultado en Julio 2017] Disponible en [:http://www.esteticamedica.info/noticias/val/364/la-radiacion-ultravioleta-y-sus-efectos-sobre-la-piel.html](http://www.esteticamedica.info/noticias/val/364/la-radiacion-ultravioleta-y-sus-efectos-sobre-la-piel.html)

Fajuyigbe D, Young AR. The impact of skin colour on human photobiological responses. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2016; 29(6): 607–18.

Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988; 124(6): 869–71.

Fritschi L, Battistutta D, Stratton GM, Green A. A noninvasive measure of photoageing. *Int J Epidemiol*. 1995; 24(1): 150-4.

García Martínez S. Dermatitis frecuentes en América y el Caribe. Libros de Autores Cubanos. 2011.

Gibbs NK, Tye J, Norval M. Recent advances in urocanic acid photochemistry photobiology and photoimmunology. *Photochem Photobiol Sci*. 2008; 7(6): 655–67.

Gordon JR, Brieva JC. Images in clinical medicine. Unilateral dermatoheliosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(16):e25.

Green AC. Premature aging of the skin in a Queensland population. *Med J Aust*. 1991; 155(7): 473-4, 477-8.

Green AC, Hughes MC, McBride P, Fourtanier A. Factors associated with premature skin aging (photoaging) before the age of 55: a population-based study. *Dermatology*. 2011; 222(1): 74-80.

Halliday, GM. Common links among the pathways leading to UV-induced immunosuppression. *J Invest Dermatol*. 2010; 130(5): 1209–12.

Hillebrand GG, Miyamoto K, Schnell B, Ichihashi M, Shinkura R, Akiba S. Quantitative evaluation of skin condition in an epidemiological survey of females living in northern versus southern Japan. *J Dermatol Sci*. 2001; 27(Suppl 1): S42–S52.

Hunt G, Kyne S, Wakamatsu K, Ito S, Thody AJ. Nle4DPhe7 alpha-melanocyte-stimulating hormone increases the eumelanin:phaeomelanin ratio in cultured human melanocytes. *J Invest Dermatol*. 1995; 104(1): 83–5.

Ishikawa T, Kodama K, Matsumoto J, Takayama S. Photoprotective role of epidermal melanin granules against ultra- violet damage and DNA repair in guinea pig skin. *Cancer Res*. 1984; 44(11): 5195-9.

Jagirdar K, Smit DJ, Ainger SA, Lee KJ, Brown DL, Chapman B et al. Molecular analysis of common polymorphisms within the human Tyrosinase locus and genetic association with pigmentation traits. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014; 27(4): 552–64.

Jung H, Lee EH, Lee TH, Cho MH. The Methoxyflavonoid Isosakuranetin Suppresses UV-B-Induced Matrix Metalloproteinase-1 Expression and Collagen Degradation Relevant for Skin Photoaging. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(9).

Junqueira LC, Carneiro J. Capítulo 18: Piel y anexos. Junqueira & Carneiro *Histología Básica Texto & Atlas*. 12^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015. 353-65.

Kadekaro AL, Chen J, Yang J, Chen S, Jameson J, Swope VB., et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone suppresses oxidative stress through a p53-mediated signaling pathway in human melanocytes. *Mol Cancer Res*. 2012; 10(6): 778–86.

Kanaki T, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Biomarkers of skin aging. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016; 17: 433–442.

Khavkin J, Ellis DA. Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011; 19(2):229-34.

Kelly JW, Rivers JK, MacLennan R, Harrison S, Lewis AE, Tate BJ. Sunlight: a major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian schoolchildren. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30(1): 40-8.

Kennedy C, Bastiaens MT, Bajdik CD, Willemze R, Westendorp RG, Bouwes Bavinck JN. Effect of smoking and sun on the aging skin. *J Invest Dermatol.* 2003; 120(4): 548-54.

Kobayashi N, Muramatsu T, Yamashina Y, Shirai T, Ohnishi, T, Mori, T. Melanin reduces ultraviolet-induced DNA damage formation and killing rate in cultured human melanoma cells. *J Invest Dermatol.* 1993; 101 (5): 685–9.

Kokot A, Metze D, Mouchet N, Galibert M D, Schiller M, Luger TA, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone counteracts the suppressive effect of UVB on Nrf2 and Nrf-dependent gene expression in human skin. *Endocrinology.* 2009; 150(7): 3197–06.

Landi MT, Kanetsky PA, Tsang S, Gold B, Munroe D, Rebbeck T, et al. MC1R, ASIP, and DNA repair in sporadic and familial melanoma in a Mediterranean population. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(18): 998–1007.

Lowe J, Anderson P. Capítulo 18: Piel y mamas. *Histología Humana.* 4^a ed. Barcelona: Elsevier; 2015. 363-78.

Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004; 195: 298–08.

Montero-Melendez, T. ACTH: the forgotten therapy. *Semin Immunol.* 2015; 27(3): 216–26.

Mora Ochoa Moraima, Olivares Savigñon AR, González Gross TM, Castro Mela I. The sun: enemy of our skin? *Medisan.* 2010; 14(6): 825.

Morris, RJ. A perspective on keratinocyte stem cells as targets for skin carcinogenesis. *Differentiation.* 2004; 72(8): 381-6.

Mountjoy KG, Robbins LS, Mortrud MT, Cone RD. The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. *Science.* 1992; 257(5074): 1248-51.

Noonan FP, Zaidi MR, Wolnicka-Glubisz A, Anver MR, Bahn J, Wielgus A et al. Melanoma induction by ultraviolet A but not ultraviolet B radiation requires melanin pigment. *Nat Commun.* 2012; 3: 884.

Nouveau-Richard S, Yang Z, Mac-Mary S, Li L, Bastien P, Tardy I, et al. Skin aging: a comparison between Chinese and European populations. A pilot study. *J Dermatol Sci*. 2005; 40(3): 187–93.

Panich U, Sittihumcharee G, Rathviboon N, Jirawatnotai S. Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging. *Stem Cells Int*. 2016.

Porcheron A, Latreille J, Jdid R, Tschachler E, Morizot F. Do features of aging differ between Asian and Caucasian women. *J Invest Dermatol*. 2004; 123: A67.

Premi S, Wallisch S, Mano CM, Weiner AB, Bacchiocchi A, Wakamatsu K et al. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure. *Science*. 2015; 347(6224): 824–47.

Rawlings AV. Ethnic skin types: are there differences in skin structure and function? *Int J Cosmet Sci*. 2006; 28(2): 79–93.

Saladin, KS. Capítulo 6: El Sistema tegumentario. *Anatomía y Fisiología. La unidad entre forma y función*. 6^a ed. México D.F: The McGraw-Hill Companies; 2013. 180-205.

Sepúlveda J. Capítulo 16: Sistema Tegumentario. *Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular*. 2^a ed. México D.F: The McGraw-Hill Companies; 2014.

Sethi M, Lehmann AR, Fassihi H. Xeroderma pigmentosum: a multidisciplinary approach. *EMJ Dermatol*. 2013; 1:63.

Sklar LR, Almutawa F, Lim HW, Hamzavi I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochem Photobiol Sci*. 2013; 12(1): 54–64.

Smith R, Healy E, Siddiqui S, Flanagan N, Steijlen PM, Rosdahl I, et al. Melanocortin 1 receptor variants in an Irish population. *J Invest Dermatol*. 1998; 111(1): 119–22.

Talakoub L, Wesley NO. Differences in perceptions of beauty and cosmetic procedures performed in ethnic patients. *Semin Cutan Med Surg*. 2009; 28(2): 115–29.

Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, Nieuweboer-Krobotova L, Bos JD, Nijsten T, 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(1): 162–71.

Tewari A, Gryb K, Kollet J, Sarkany R, Young AR. Upregulation of MMP12 and its activity by UVA1 in human skin: potential implications for photoaging. *J Invest Dermatol*. 2014; 134(3): 2598–09.

Tewari A, Lahmann C, Sarkany R, Bergemann J, Young AR. Human erythema and matrix metalloproteinase-1 mRNA induction, in vivo, share an action spectrum which suggests common chromophores. *Photochem Photobiol Sci.* 2012; 11(1): 216–23.

Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Millikan RC, Groben PA, Hao H et al. Number of nevi and early-life ambient UV exposure are associated with BRAF-mutant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16(5): 991-7.

Vashi NA, De Castro MB, Kundu, RV. Aging Differences in Ethnic Skin. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016; 9(1): 31–8.

Virador VM, Muller J, Wu X, Abdel-Malek ZA, Yu ZX, Ferrans VJ, et al. Influence of alpha-melanocyte-stimulating hormone and ultraviolet radiation on the transfer of melanosomes to keratinocytes. *FASEB J.* 2002; 16(1): 105–7.

Volkmer B, Greinert R. UV and children's skin. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011; 107(3): 386-8.

Wicks NL, Chan JW, Najera JA, Ciriello JM, Oancea E. UVA phototransduction drives early melanin synthesis in human melanocytes. *Curr Biol.* 2011; 21(22): 1906–11.

Wolf Horrell EM, Boulanger MC, D'Orazio JA. Melanocortin 1 Receptor: Structure, Function, and Regulation. *Front Genet.* 2016; 31(7): 95.