

Melanina - Melanomacrófagos - Melanosis



Carlos Sandoval^{1,2}, Enrique Paredes³, Manuel Ulloa², Barbara Etcharren², Fernanda Molina², Paulo Salinas⁴, Paulina Moreno²

¹ M.V., MSc (c). Escuela de Graduados, Fac. Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile.

² Investigación & Desarrollo Laboratorio Vehice

³ M.V., Dr. med.vet. Instituto de Patología Animal, Universidad Austral de Chile.

⁴ MV, MSc, PhD. Instituto de Biología, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

La melanina es un pigmento de amplia distribución en la naturaleza, incluida dentro de un grupo, los cuales son responsables de la coloración de plantas y animales.

En mamíferos, a la melanina se le atribuye como principal función la protección solar, sin embargo, en vertebrados ectotermos cumple una función inmunológica, jugando un rol importante en la defensa antimicrobiana.

En contraste a los mamíferos y aves, los vertebrados ectotérmicos poseen células tipo inflamatorias productoras de melanina llamadas melanomacrófagos (Roberts 1975; Agius & Roberts 2003), los cuales contienen fragmentos derivados de las células fagocitadas, principalmente eritrocitos y pigmentos como la melanina, lipofuscina y hemosiderina (Micale y Perdichizzi, 1990; Passantino y col., 2005; Bombonato y col., 2007).

En peces, el avance en la escala evolutiva se correlaciona con una mayor organización celular de los melanomacrófagos. En peces óseos se presentan en grupos celulares organizados denominados centros melanomacrófagos (Ferguson, 1989). En peces, se observan frecuentemente en inflamaciones crónicas asociadas a un daño tisular severo, por lo tanto, han sido considerados como monitores del estado de salud, dado que existen reportes que evidencian una estimulación en las líneas linfoides por medio de CD83+ (Haugarvoll et al. 2006).

La melanina es sintetizada en los melanosomas, organelo incluido en los melanocitos, ubicados en la dermis. (Agius and Roberts, 2003). Respecto a los melanomacrófagos, son producidos en las células madres del tejido mesenquimal hematopoyético de riñón y bazo (Sichel et al. 1997) y en algunas especies se puede presentar en hígado. En salmonídeos se producen en la línea celular SHK-1 ubicada en el intersticio de la cabeza del riñón, las cuales se expresan en transcripciones de la familia de las tirosinasas y produce los melanosomas, específicamente se expresan por la proteína TYRP-2/Dct.

Los pigmentos de los centros de melanomacrófagos

Los centros melanomacrófagos poseen pigmentos orgánicos con alto peso molecular de color amarillo, café-amarillento y negro, los que son insolubles en la mayoría de los solventes, esta definición incluye la melanina y lipofuscina. El origen y la naturaleza de estos pigmentos son diferentes, al igual que sus roles bioquímicos. Junto a los macrófagos, la lipofuscina aparece como el pigmento más abundante, seguida por la melanina.

MELANINA

Se encuentra en agregados complejos que absorben y neutralizan radicales libres, cationes y otros potenciales agentes tóxicos derivados de la degradación y fagocitosis de material celular. De igual forma, se sugiere que la melanina puede ser importante en la producción de componentes bactericidas, especialmente peróxido de hidrógeno, y que sus precursores de la quinona, cuando la activación enzimática está restringida a bajas temperaturas, pueden ser bactericidas y tener un beneficio heterotérmicos. Sobre la melanogénesis, esta toma lugar en los melanocitos, que son melanóforos inmaduros que producen activamente melanina. Estas células son capaces de convertirse en melanóforos y subir a una capa melanófora funcional (Roberts 1975).

LIPOFUSCINA

Es el resultado de la polimerización oxidativa de ácidos grasos poliinsaturados. Estos productos pueden acumularse en el pez como resultado de deficiencias dietarias (Pickford, 1953). Se han observado incrementos en los depósitos de lipofuscina en caquexias de diferentes especies. De igual forma, este incremento es frecuente en enfermedades infecciosas, problemas nutricionales y alteraciones por tóxicos. Se tienen dificultades para determinar la diferencia entre la Lipofuscina y los cuerpos ceoides, dado que son parte del mismo proceso oxidativo.

HEMOSIDERINA

Es un pigmento relativamente insoluble, granular y de color café, y sus pigmentos contienen proteínas y componentes férricos. Esta proviene del catabolismo de la hemoglobina durante el reciclamiento de la eritropoyesis, que se da cuando un tejido se satura con ferritina (compuesto tradicional de acumulación de hierro), posteriormente se almacena en forma de hemosiderina intracelular.

Pueden existir dos causas que explican el incremento de la hemosiderina: i) el incremento de metabolismo por daño de los eritrocitos; y ii) la sobre retención de hierro en los centros de melanomacrófagos como mecanismo protectorio.

La hemosiderina se presenta en los tejidos en alteraciones patológicas como por ejemplo en casos de anemia hemolítica (Roberts, 2001) y ayunos prolongados (Angius 1979^a)

Funciones de los pigmentos

Dentro de las funciones descritas para los centros de melanomacrófagos, se encuentra el almacenamiento de fosfolípidos de derivados celulares y hierro luego de la eritropoyesis, deposición de patógenos de resistencia como bacterias y esporas de parásitos y presentación de antígenos a respuesta inmune, promoviendo la línea linfoide.

Estudios sugieren que la función principal de los melanomacrófagos es la desintoxicación y reúso de materiales tanto exógenos como endógenos. También se presentan en mayor tamaño y número ante degeneraciones tisulares, con una alta importancia respecto a patógenos intracelulares.

Melanomacrófagos como indicadores de estrés ambiental

Como en los vertebrados, el estrés somete a los peces a una susceptibilidad ante enfermedades, acompañado por alteración en la cantidad de células leucocitarias, observándose un incremento de granulocitos y una disminución en la cantidad de células linfocitarias. El efecto más prominente es el aumento de la cantidad de células fagocíticas y el mejoramiento en la degradación de glóbulos rojos.

La cantidad y tamaño de los melanomacrófagos pueden verse alterados por causas fisiológicas tales como la edad. Wolke, George & Blazer (1995) han señalado que los melanomacrófagos son biomarcadores de contaminación ambiental.

Se sugiere la participación de los centros de melanomacrófagos en las enfermedades y en los consecuentes cambios observados en el organismo provocados por factores tales como la inanición y exposición química. Estos centros son indicadores sensibles ante el estrés por las condiciones del ambiente acuático.

Melanomacrófagos y enfermedades infecciosas

Los macrófagos del riñón juegan un papel importante en la proliferación intracelular de bacterias en la patogénesis de ciertas

afecciones crónicas como la tuberculosis (Chinabut 1999), nocardiosis (Chen 1992) y BKD (Wolke 1975). Los macrófagos llevan los agentes etiológicos altamente resistentes de estas afecciones a los centros esplénicos o renales para la deposición y a menudo crean los focos iniciales de infección. Con la proliferación intracelular de las bacterias altamente resistentes, estas se convierten en los granulomas esplénicos y renales característicos de tales afecciones crónicas.

Los centros también desempeñan un papel importante en afecciones como la vibriosis y yersiniosis. En ambas condiciones existe una anemia hemolítica grave y cuando la afección es crónica, es posible detectar grandes cantidades de hemosiderina en las células de los melanomacrófagos (Hjeltnes y Roberts 1993).

Al igual que las infecciones bacterianas, muchas infecciones virales tienen una predilección por los tejidos hematopoyéticos de los peces y generalmente inician focos o zonas más extensas de necrosis aguda. Estos invariablemente incluyen melanomacrófagos, pero generalmente parece dar como resultado la destrucción indiscriminada de tales centros junto con otros elementos hematopoyéticos.

En infecciones fúngicas se observa una necrosis simultánea de los centros melanomacrófagos junto con otros elementos tisulares, especialmente en riñón, donde los granulomas grandes de hongos desplazan o destruyen los tejidos renales y hematopoyéticos (Carmichael, 1966).

Cuando el estrés, el trauma o una enfermedad han llevado a una hembra a reabsorber óvulos dentro del ovario en lugar de progresar al desove, o cuando grandes áreas de la piel son dañadas por ulceración traumática, se desarrollan centros de melanomacrófagos, en grandes cantidades dentro del tejidos de soporte (Roberts 2001).

Causas de Melanosis Muscular

Etiología Melanosis Muscular

- Traumatismos
- Fracturas de espinas
- Infecciones bacterianas
- Infecciones parasitarias
- Infecciones virales-Piscine reovirus (PRV)
- Efectos secundarios por vacunación
- Idiopático

Rebelan & Magali, 1975; Larsen *et al.*, 2012; Nylun *et al.*, 2011; Bjorgen *et al.*, 2015

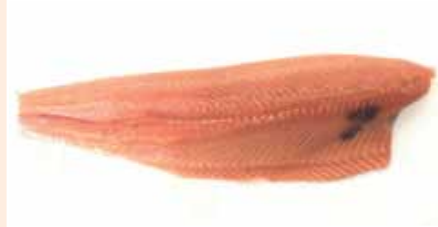
Distintos Patrones de Melanosis



Melanosis Peduncular.
Imagen Carlos Sandoval.



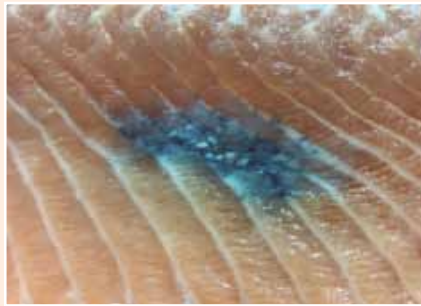
Melanosis Muscular.
Imagen Carlos Sandoval.



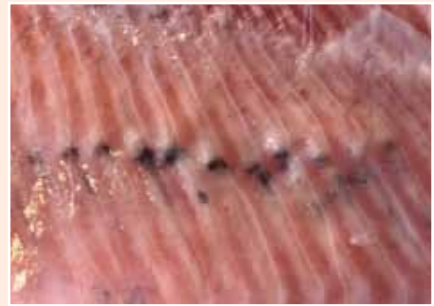
Melanosis Muscular.
Imagen Carlos Sandoval.



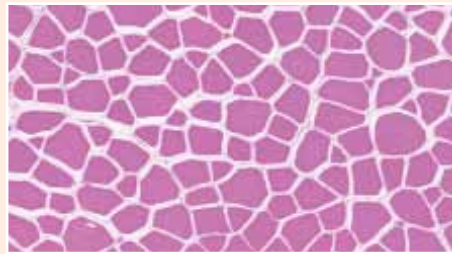
Melanosis Muscular. Imagen Carlos Sandoval.



Melanosis Muscular. Imagen Carlos Sandoval.



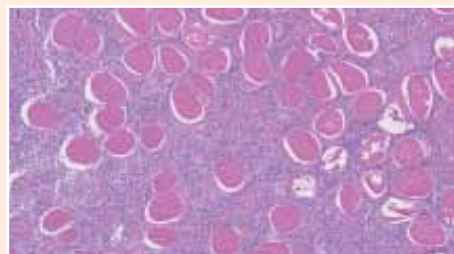
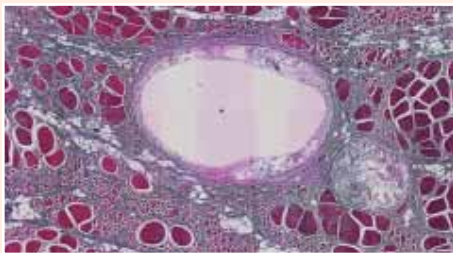
Melanosis Muscular. Imagen Carlos Sandoval.



Músculo Sano. H&E.
Imagen Carlos Sandoval.

Músculo. T. Mas-
son. Se observa
músculo con
fibrosis,
melanina
y presencia
de vesículas
vacías
sugerentes
a exci-
pientes
oleosos.

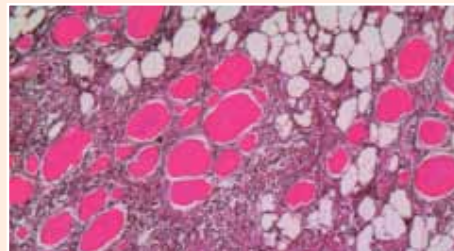
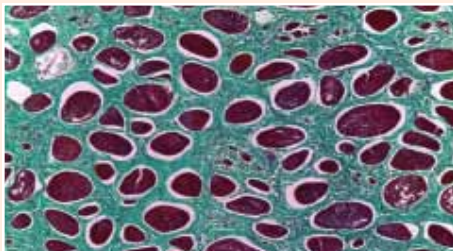
Imagen Carlos
Sandoval.



Músculo. H&E.
Músculo con in-
flamación,
fibrosis
y depósitos
de melanina.
Imagen
Carlos Sandoval.

Músculo. T. Mas-
son. Músculo
con fibrosis
intersticial
y depósitos
de melanina.

Imagen Carlos
Sandoval.



Músculo. H&E.
Melanoma.
Imagen
Carlos Sandoval.