

# Melanocyty – immunokompetentne komórki barwnikowe

## Melanocytes – immunocompetent pigmented cells

Irena Tam, Krystyna Stępień

Katedra Analizy Instrumentalnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego,  
kierownik Katedry: dr hab. n. biol. Krystyna Stępień

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 4: 188–193

### Streszczenie

Melanocyty to nie tylko wyjątkowe komórki produkujące melaninę, ale również komórki immunokompetentne, będące ważnym elementem układu odpornościowego skóry. Pobudzone melanocyty wykazują ekspresję cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej oraz immunologicznie ważnych markerów powierzchniowych. Ponadto przetwarzają i prezentują antygeny limfocytom T. W odpowiedzi na stres uwalniają cytokiny prozapalne, czynniki wzrostu oraz inne mediatory zapalenia, łącznie z tlenkiem azotu. Z drugiej strony, mediatory zapalenia mogą zmieniać funkcję melanocytów, m.in. przez zaburzenie syntezy melaniny, co w konsekwencji doprowadza do niedobarwień lub przebarwień. Zbadanie immunologicznych funkcji melanocytów pozwoli na lepsze zrozumienie patomechanizmu zaburzeń barwnikowych, szczególnie tych o podłożu zapalnym.

**Słowa kluczowe:** melanocyty, zapalenie, cytokiny, tlenek azotu, zaburzenia barwnikowe.

### Abstract

Melanocytes are not only unique melanin-producing cells, but also immunocompetent cells, which are considered as important components of the skin immune system. Stimulated melanocytes can express MHC molecules and immunologically important surface markers. Additionally, they are capable of processing and presenting antigens to T cells. In response to stress, they secrete proinflammatory cytokines, growth factors and other inflammatory mediators, including nitric oxide. On the other hand, the mediators can directly affect melanocyte functions and may be involved in the altered melanin production associated with hypo- or hyperpigmentation. Exploration of the immunologic functions of melanocytes will allow a better understanding about the pathomechanism of pigmentary disorders, especially those of inflammatory nature.

**Key words:** melanocytes, inflammation, cytokines, nitric oxide, pigmentary disorders.

Melanocyty, komórki barwnikowe zawierające melaninę, opisano po raz pierwszy na początku XIX w. Przez wiele lat sądzono, że ich jedyną funkcją w organizmie jest synteza i dystrybucja melaniny, która głównie chroni skórę przed szkodliwym wpływem promieniowania UV. Przypuszczenia te jednak komplikował fakt, że melaninę zidentyfikowano nie tylko w skórze i oku, ale również w obszarach nieekspozowanych na światło, np. w mózgu i uchu wewnętrznym. Obecnie liczne dowody wskazują, że melanocyty nie tylko uczestniczą w fotoprotekcji, ale są także komórkami układu odpornościowego organizmu, wykazującymi powiązania funkcjonalne i biochemiczne z układem immunologicznym. W skórze wchodzą w interakcję z innymi komórkami układu odpornościowego (układ immuno-

logiczny skóry, ang. *skin immune system* – SIS) i biorą czynny udział w reakcjach obronnych toczących się w jej obrębie [1]. Melanocyty mają zdolność do wytwarzania wielu różnorodnych cząsteczek sygnalizacyjnych, których uwalnianie nasila się w wyniku działania czynników stresogennych (np. uraz, UV, toksyny bakteryjne). Wykazują również ekspresję antygenów charakterystycznych dla komórek efektorowych odpowiedzi immunologicznej, a reakcje immunologiczne toczące się w skórze, w szczególności te o podłożu zapalnym, wpływają znacząco na funkcję melanocytów, co uwidocznia się w postaci odbarwień lub przebarwień [2]. Zdolność melanocytów do wydzielania neuropeptydów oraz ich bliskie sąsiedztwo anatomiczne z zakończeniami nerwowymi skóry wskazują na melano-

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Irena Tam, Katedra Analizy Instrumentalnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Narcyzów 1, 41-206 Sosnowiec, tel. +32 364 10 52, e-mail: [tami@slam.katowice.pl](mailto:tami@slam.katowice.pl)

cyty jako komórki neuroendokrynne. Sformułowano nawet hipotezę, że melanocyty są *elementami* łączącymi skórę z centralnym układem nerwowym [2].

### Udział melanocytów w inicjacji procesu zapalnego

Stan zapalny, toczący się w obrębie skóry, prowadzi do aktywacji komórek wchodzących w skład SIS. Pobudzone komórki wykazują ekspresję antygenów i cząsteczek adhezyjnych oraz wytwarzają wiele cytokin immunoregulacyjnych i czynników wzrostowych. Produkty sekcji SIS zapewniają wymianę sygnałów między komórkami, aktywują śródbłonek naczyń, pobudzają proliferację limfocytów T i ułatwiają ich pozyskanie z układu krążenia. Równocześnie zwiększają sekrecję mediatorów zapalenia, indukują syntezę prostaglandyn i uwalnianie białek ostrej fazy. Mimo iż w zapoczątkowaniu reakcji immunologicznej biorą udział przede wszystkim klasyczne komórki prezentujące antygen, również melanocyty mogą uczestniczyć w komórkowych reakcjach cytotoksycznych zależnych od przeciwciał, prezentując antygeny limfocytom T [3]. Na powierzchni melanocytów stwierdzono konstytutywną obecność antygenów głównego układu zgodności tkankowej (ang. *major histocompatibility complex* – MHC) klasy I i II [1]. Interakcja z limfocytami T, skutkująca pobudzeniem zarówno limfocytów, jak i melanocytów, wynika m.in. z ekspresji na powierzchni melanocytów cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 (cząsteczka adhezji międzykomórkowej, ang. *intracellular adhesion molecule* – ICAM) i VCAM-1 (cząsteczka adhezji komórkowej naczyń, ang. *vascular cell adhesion molecule* – VCAM) oraz cząsteczek CD40 [4]. Zaobserwowano, że ekspresja wymienionych cząsteczek zwiększa się w wyniku działania interferonu INF- $\gamma$  i/lub czynnika martwicy nowotworów TNF- $\alpha$  (ang. *tumour necrosis factor* – TNF) [5], które stymulują również melanocyty do produkcji fibronektyny – białka macierzy zewnątrzkomórkowej [6]. Ponadto atraktyna – proteina szybko uwalniana przez aktywne limfocyty T – wzmacnia produkcję melanokortyny  $\alpha$ -MSH (ang. *melanocyte stimulating hormone*), neuropeptydu o działaniu melanotropowym [7].  $\alpha$ -MSH oddziałując z obecnymi na powierzchni melanocytów receptorami dla melanokortyny (ang. *melanocortin receptor* – MC1R), stymuluje aktywność tyrozynazy – kluczowego enzymu melanogenezy [8]. Melanocyty zaangażowane w proces zapalny komunikują się z innymi komórkami skóry za pośrednictwem N- i E-kadheryny, desmogleiny, koneksyny, endoteliny 1, czynnika stymulującego kolonie granulocytarno-makrofagowe (ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF), czynnika wzrostu komórek pnia (ang. *stem cell factor* – SCF), czynnika wzrostu hepatocytów (ang. *hepatocyte growth factor* – HGF) oraz tlenu azotu (NO) [9, 10].

Melanocyty są zdolne do fagocytozy patogenów [11]. Na ich powierzchni wykryto ekspresję receptorów dla fragmentu Fc przeciwciał klasy IgG, które odpowiadają m.in. za indukowanie fagocytozy [1]. Natomiast melanosomy

– organelle zawierające melaninę – uczestniczą w szlaku lizosomalnej degradacji i przetwarzania antygenów dzięki obecności charakterystycznych dla lizosomów pomp protonowych oraz enzymów, np. fosfatazy kwaśnej,  $\beta$ -galaktozydazy, lipazy, mannozydazy i N-acetylo- $\beta$ -glukozaminidazy [12]. Udział melanocytów w odpowiedzi immunologicznej sugerują również dane dotyczące białka Pmel-17 macierzy melanosomu, odpowiadającego za unikalny proces dojrzewania tych wyspecjalizowanych organelli. Wykazano, że epitopy Pmel-17 są swoiście rozpoznawane przez układ immunologiczny pacjentów z czerniakiem [13].

### Sekrecja cząsteczek sygnalizacyjnych przez melanocyty

Pobudzone melanocyty skórne są zdolne do produkcji i sekrecji różnorodnych cząsteczek sygnalizacyjnych. Uwalniają cytokiny zapalenia (IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-3, IL-6, IL-10 i TNF- $\alpha$ ), czynniki chemotaktyczne (IL-8, aktywujący i chemotaktyczny czynnik monocytów, ang. *monocyte chemotactic and activating factor* – MCAF) [14] oraz transformujący czynnik wzrostu TGF- $\beta$ 1 (ang. *transforming growth factor* – TGF) [15]. Syntetyzują również katecholaminy [16], eikozanoidy [17], serotoninę [18],  $\alpha$ -MSH [19] oraz tlenek azotu (NO) [20]. Wymienione substancje uczestniczą w ostrej i przewlekłej fazie zapalenia i wykazują działanie zarówno immunostymulujące, jak i immunosupresyjne. Przykładem tej dwoistości działania jest  $\alpha$ -MSH. Hormon ten, wytwarzany przez melanocyty na drodze enzymatycznej modyfikacji proopiomelanokortyny (POMC), znosi efekty prozapalne IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF oraz indukuje wytwarzanie IL-10 [8]. Komórkami docelowymi dla produktów sekrecji melanocytów są keratynocyty, limfocyty, fibroblasty, komórki tuczne, dendrytyczne oraz komórki śródbłonna i w tym aspekcie melanocyty działają jako ważne miejscowe regulatory ich aktywności.

Melanocyty są również podatne na działanie wielu cząsteczek sygnalizacyjnych, w tym cytokin zapalenia. Na ich powierzchni stwierdzono obecność receptorów dla IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , epidermalnego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor* – EGF), zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *basic fibroblast growth factor* – bFGF), czynnika wzrostu nerwów (ang. *nerve growth factor* – NGF) i TGF, przy czym jedynie dla receptorów IL-6-R i TNF- $\alpha$  wykazano konstytutywną transkrypcję odpowiadającego im RNA [1, 15]. Melanocyty wykazują także ekspresję receptorów dla histaminy [21], prostaglandyn i leukotrienów [22].

Cytokiny charakteryzują się aktywnością plejotropową i mogą wywoływać różne skutki biologiczne. Prawdopodobną konsekwencją wrażliwości melanocytów na ich autokrynne lub parakrynne działanie są zaburzenia barwnikowe skóry. Kwestią otwartą pozostaje, czy zaburzenia barwnikowe wynikają ze zmiany liczby melanocytów, czy też są efektem modulacji procesu melanogenezy? Nieznany jest także mechanizm działania cytokin na melanocyty. Przypuszcza się, że uczestniczy w nim cykliczny AMP,

ważny regulator proliferacji melanocytów i procesu melanogenezy. Pod uwagę bierze się także mediację za pośrednictwem prostaglandyn [23].

Dowiedziano, że cytokiny mogą wpływać na proliferację różnych komórek skóry, przy czym efekt ich działania jest uwarunkowany typem komórki, rodzajem i dawką cytokiny oraz czasem stymulacji. Do czynników pobudzających wzrost melanocytów należą bFGF, HGF oraz czynnik wzrostu mastocytów (ang. *mast cell growth factor* – MGF). Natomiast inhibitorami proliferacji są IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\beta$  i TGF- $\beta$  [24, 25]. Cytokiny modulują nie tylko wzrost prawidłowych melanocytów, ale również komórek zmienionych nowotworowo (czerniak). Transformacja nowotworowa wzmagana na ich powierzchni ekspresję receptorów dla IL-1, IL-6 oraz TNF- $\alpha$ , a wraz z progresją zmiany na komórkach pojawiają się receptory dla TGF- $\beta$  i GM-CSF [15]. Wykazano, że w tym przypadku efekt działania cytokin uwarunkowany jest stopniem rozwoju nowotworu. We wczesnych stadiach wzrostu IL-6 i TNF- $\alpha$  działają jako inhibitory proliferacji, jednak wraz z progresją nowotworu w zaawansowanej, przerzutowej fazie stają się autokrynowymi czynnikami wzrostu [26].

TNF- $\alpha$  jest niezwykle ważną cytokiną uwalnianą przez melanocyty i wpływającą na funkcje tych komórek. TNF- $\alpha$  odgrywający podstawową rolę w odporności przeciwnowotworowej pobudza prawidłowe melanocyty do proliferacji, natomiast hamuje proliferację komórek czerniaka. Czynnik ten może zwiększać tempo apoptozy zarówno komórek prawidłowych, jak i zmienionych nowotworowo [27]. Indukuje również wydzielanie IL-8 i MCAF [14]. Wpływ TNF- $\alpha$  na melanocyt wiąże się nie tylko z działaniem parakrynowym, ale również autokrynowym. *In vitro* zaobserwowano, że komórki melanocytne wydzielają TNF- $\alpha$  w ilościach kilkakrotnie wyższych niż komórki amelanocytne [28], a  $\alpha$ -MSH hamował sekrecję tego czynnika przez melanocyty [29].

Innym ważnym aspektem udziału melanocytów w reakcjach zapalnych jest ich zdolność do produkcji NO [30]. Zdolność tę wykazują również inne komórki układu SIS, w których w odpowiedzi na działanie bodźców stresogennych, i w dużej mierze za pośrednictwem cytokin, dochodzi do aktywacji indukowanej syntazy tlenku azotu (ang. *inducible nitric oxide synthase* – iNOS), a w konsekwencji wzmożonej produkcji i sekrecji NO. Wśród czynników stymulujących ekspresję iNOS najczęściej wymienia się INF- $\gamma$ , lipopolisacharyd LPS oraz TNF- $\alpha$ . Wymienione stymulatory są również zdolne do indukcji syntazy NO w ludzkich melanocytach *in vitro* [30]. Zjawiska tego nie obserwuje się w komórkach czerniaka, jednak – mimo braku reakcji na działanie cytokin i LPS – wykazują one niewielką ekspresję iNOS [27].

Melanocyty nie tylko produkują NO, ale są również wrażliwe na działanie tej łatwo dyfundującej cząsteczki. Konstytutywna ekspresja endotelialnej syntazy tlenku azotu (ang. *endothelial nitric oxide synthase* – eNOS) i neuronalnej syntazy tlenku azotu (ang. *neuronal nitric oxide*

*synthase* – nNOS) przez melanocyty sugeruje możliwość autokrynowego działania NO [31]. Z badań *in vitro* wynika, że niskie stężenia NO nie wpływają znacząco na fizjologię melanocytów, jednak przy nadprodukcji NO jest toksyczny dla komórek i wpływa niekorzystnie na ich żywotność [32]. Uwalniany w nadmiarze może redukować *de novo* adhezję melanocytów do składników macierzy międzykomórkowej, co ma przypuszczalny związek z utratą komórek barwnikowych w przebiegu bielactwa [31]. Sugeruje się także udział NO w indukcji apoptozy melanocytów [33]. NO jest nie tylko uczestnikiem odpowiedzi immunologicznej, ale także jej regulatorem. W pewnych przypadkach amplifikuje transkrypcję cytokin, w innych hamuje ich ekspresję. Obserwacje kliniczne dowiodły, że zaburzenia prawidłowej produkcji cytokin oraz NO w skórze prowadzą do modyfikacji funkcji melanocytów lub wręcz do ich destrukcji i są przyczyną zaburzeń barwnikowych, a nawet transformacji nowotworowej [27].

### Udział mediatorów zapalenia w procesie melanogenezy

Proces melanogenezy modulowany jest przez cytokiny zapalenia i inne mediatory odpowiedzi immunologicznej. Wiele cytokin pobudza uwalnianie  $\alpha$ -MSH w ośrodkowym układzie nerwowym oraz wzmagana ekspresję receptora MC1R. Z drugiej strony, główne cytokiny zapalenia IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$  hamują biosyntezę melaniny w następstwie hamowania aktywności niektórych enzymów szlaku melanogenezy [34]. Biosyntezę melaniny stymulują histamina, steroidy (glikokortykosteroidy), endoteliny i eikozanoidy [35]. Istotny mechanizm regulacji melanogenezy wiąże się z ekspozycją skóry na promieniowanie UVB (280–320 nm), które jest ważnym bodźcem pobudzającym komórki naskórka i wpływającym na rozwój miejscowej oraz ogólnoustrojowej reakcji immunologicznej. UVB indukuje w melanocytach powstawanie diacyloglicerolu, NO oraz wolnych rodników [36]. Stymuluje także syntezę hormonu  $\alpha$ -MSH i pobudzenie receptora MC1R. Wymienione czynniki wywołują kaskadę reakcji nasilających aktywność tyrozynazy, a wzmożonej melanogenezie towarzyszy wzrost transferu melanosomów do keratynocytów. Przebieg tych procesów modulują cytokiny wydzielane przez keratynocyty i melanocyty. Promieniowanie UVB pobudza syntezę endoteliny 1 (ang. *endothelin 1* – ET-1) w komórkach naskórka, co dodatkowo stymuluje biosyntezę melaniny [37].

Mimo niezaprzeczalnego wpływu reakcji immunologicznych na fizjologię melanocytu, mało wiadomo o bezpośrednim udziale melaniny w procesach odpornościowych. Postuluje się zdolność melaniny do neutralizowania toksyn bakteryjnych, hamowania proliferacji mikroorganizmów i aktywności przeciwwirusowej, np. wobec ludzkiego wirusa niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV) [38]. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o wpływie melaniny na syntezę cytokin zapalenia. Wykazano, że egzogenna melanina hamowała sekrecję

IL-1, IL-6 i IL-10 oraz TNF- $\alpha$  przez stymulowane monocyty krwi obwodowej oraz obniżała produkcję IL-6 w pobudzonych komórkach śródbłonki naczyń i fibroblastach [39, 40]. Dowiedziano również, że neuromelanina może stymulować komórki mikrogleju i indukować powstawanie cząsteczek o właściwościach prozapalnych, przyczyniając się do rozwoju przewlekłego zapalenia, będącego jednym z objawów choroby Parkinsona [41]. Melanina może także indukować stan zapalny w błonie naczyniowej oka [42].

Immunomodulatoryjne właściwości ludzkich melanin nie są wyjątkowe w świecie organizmów żywych. U bezkręgowców melanogeneza odgrywa ważną rolę w obronie przed pasożytami i innymi patogenami [43]. Wykazano także, że melanina wyizolowana z winogron modyfikowała reakcję zapalną u ludzi poprzez oddziaływanie z prostaglandynami i leukotrienami [44], natomiast melanina grzybów aktywowała układ dopełniacza [45].

### Związek zaburzeń barwnikowych z chorobami skóry o podłożu zapalnym

Zaburzenia barwnikowe towarzyszą wielu chorobom skóry o podłożu zapalnym lub autoimmunologicznym. Odbarwienia skóry są objawem charakterystycznym dla bielactwa nabytego (łac. *vitiligo*). Jest to choroba o charakterze postępującym, w której dochodzi do uszkodzenia i utraty melanocytów, co prowadzi do powstania w skórze obszarów odbarwień. Etiopatogeneza bielactwa nie została w pełni wyjaśniona, ale wiele argumentów przemawia za teorią autoimmunologiczną, która sugeruje udział autoprzeciwciał w uszkodzeniach melanocytów [46]. Wiele białek, które ulegają ekspresji w melanocytach, jest immunogennych. W surowicy chorych na bielactwo stwierdzono obecność m.in. przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom tyrozynazy TRP-1 (ang. *tyrosine-related protein-1*), TRP-2 (ang. *tyrosine-related protein-2*) i Pmel-17 – białek uczestniczących w procesie melanogenezy. Immunohistochemiczne badania nacieków zapalnych w obszarze granicznym między skórą zdrową i chorą oraz wykrycie swoistych dla melanocytów CD8+ limfocytów T w krwi obwodowej chorych z bielactwem, wskazuje na udział immunologicznej odpowiedzi komórkowej w patogenezie bielactwa [47]. Wysunięto sugestię, że destrukcja melanocytów może zachodzić na drodze apoptozy. Cytokiny, takie jak IL-1, IFN- $\gamma$  czy TNF- $\alpha$ , uwalniane przez limfocyty, keratynocyty i melanocyty, mogą inicjować apoptozę [47]. W obrębie zmiany bielacznej wykazano zwiększoną ekspresję IL-6 i TNF- $\alpha$  oraz zmniejszoną ekspresję GM-CSF i bFGF, cytokin stymulujących melanocyty do proliferacji i melanogenezy [48].

Przebarwienia skóry występują w atopowym zapaleniu skóry oraz zapaleniu zastoinowym, którym sporadycznie może towarzyszyć pojawienie się melanocytów w obrębie skóry właściwej [49, 50]. Odczyny zapalne wywoływane promieniowaniem UV, uwarunkowane działaniem głównie IL-1 i TNF- $\alpha$ , ujawniają się również w postaci zwiększonej

melanizacji skóry i współistniejących zmian rumieniowo-zapalnych [51]. Zaburzenia barwnikowe towarzyszą także łuszczycy. W schorzeniu tym dochodzi do zwiększonej proliferacji naskórka, w konsekwencji czego pojawiają się złuszczone, grudkowe wykwity. Aktywną rolę w rozwoju tych zmian przypisuje się cytokinom prozapalnym [52]. Udział cytokin sugeruje się także w rozwoju trądu. Postać gruzlicza tej choroby charakteryzuje się występowaniem zmian skórnych o zwiększonej lub zmniejszonej pigmentacji [53]. Zaburzenia barwnikowe występują również w schorzeniach o podłożu autoimmunologicznym, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów [54], astma oskrzelowa oraz układowy liszaj rumieniowaty [55]. Zastanawiające jest to, że zaburzenia barwnikowe mogą dotyczyć także błon śluzowych, np. pojawiają się w samoistnych pigmentacjach śluzówkowo-skórnych [56] i mucynozie [57]. Przebarwienia, a czasem objawy bielactwa, mogą również stanowić jeden z symptomów rozwijającego się guza mózgu i być może wiązać się z procesem zapalnym toczącym się w obrębie zmiany nowotworowej [58].

Zmiany zapalne, towarzyszące rozwojowi czerniaka, mogą być skutkiem występowania nieprawidłowości w tzw. sieci cytokin. Komórki czerniaka uwalniają czynniki wzrostu (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , FGF) oraz cytokiny (IL-1, IL-2, IL-8, TNF- $\alpha$ , czynnik stymulujący kolonie granulocytowe, ang. *granulocyte colony-stimulating factor* – GCSF), które wpływają na proliferację, różnicowanie i funkcjonowanie zarówno komórek nowotworowych, jak i komórek sąsiadujących z nowotworem [59]. Cytokiny wytwarzane w wyniku odczynu zapalnego mogą:

- wspomagać lub aktywować kolejne komórki układu odpornościowego, np. limfocyty B (IL-6);
- bezpośrednio niszczyć komórki nowotworowe (TNF- $\alpha$ );
- aktywować makrofagi tak, aby stały się one zdolne do zabicia komórek nowotworowych (IFN- $\gamma$ ).

Przytoczone jednostki chorobowe stanowią w niektórych przypadkach jedynie problem estetyczny, w innych decydują o życiu pacjenta. Przypuszcza się, że rola melanocytów w patomechanizmie tych chorób nie ogranicza się jedynie do pełnienia funkcji *czutego barometru warunków zapalnych* [60]. Wyjaśnienie immunologicznej funkcji melanocytów pozwoli na lepsze zrozumienie patomechanizmu zaburzeń barwnikowych, szczególnie tych o podłożu zapalnym, i powinno przyczynić się do opracowania nowych, bardziej skutecznych metod leczenia, wykorzystujących zjawisko prezentacji antygenów, syntezę mediatorów zapalenia oraz ekspresję niektórych antygenów i cząsteczek adhezyjnych.

### Piśmiennictwo

- Smit N, Le Poole I, van den Wijngaard R, et al. Expression of different immunological markers by cultured human melanocytes. *Arch Dermatol Res* 1993; 285: 356-65.
- Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 36-43.



3. Norris DA. Cytokine modulation of adhesion molecules in the regulation of immunologic cytotoxicity of epidermal targets. *J Invest Dermatol* 1990; 95 (Suppl 6): 111S-20S.
4. Yang Y, Wilson JM. CD40 ligand-dependent T cell activation: requirement of B7-CD28 signaling through CD40. *Science* 1996; 273: 1862-4.
5. Lu Y, Zhu WY, Tan C, et al. Melanocytes are potential immunocompetent cells: evidence from recognition of immunological characteristics of cultured human melanocytes. *Pigment Cell Res* 2002; 15: 454-60.
6. Varani J, Mitra RS, McClenic BJ, et al. Modulation of fibronectin production in normal human melanocytes and malignant melanoma cells by interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol* 1989; 134: 827-36.
7. Duke-Cohan JS, Tang W, Schlossman SF. Attractin: a cub-family protease involved in T cell-monocyte/macrophage interactions. *Adv Exp Med Biol* 2000; 477: 173-85.
8. Tsatmali M, Ancans J, Thody AJ. Melanocyte function and its control by melanocortin peptides. *J Histochem Cytochem* 2002; 50: 125-33.
9. Imokawa G. Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pigment Cell Res* 2004; 17: 96-110.
10. Haass NK, Smalley KS, Li L, Herlyn M. Adhesion, migration and communication in melanocytes and melanoma. *Pigment Cell Res* 2005; 18: 150-9.
11. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, et al. Phagocytosis by normal human melanocytes in vitro. *Exp Cell Res* 1993; 205: 388-95.
12. Dell'Angelica EC, Mullins C, Caplan S, Bonifacio JS. Lysosome-related organelles. *FASEB J* 2000; 14: 1265-78.
13. Yasumoto K, Watabe H, Valencia JC, et al. Epitope mapping of the melanosomal matrix protein gp100 (PMEL17): rapid processing in the endoplasmic reticulum and glycosylation in the early Golgi compartment. *J Biol Chem* 2004; 279: 28330-8.
14. Zachariae COC, Thestrup-Pedersen K, Matsushima K. Expression and secretion of leukocyte chemotactic cytokines by normal human melanocytes and melanoma cells. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 593-9.
15. Mattei S, Colombo P, Melani C, et al. Expression of cytokine/growth factors and their receptors in human melanoma and melanocytes. *Int J Cancer* 1994; 56: 853-7.
16. Schallreuter KV, Wood JM, Lemke R, et al. Production of catecholamines in the human epidermis. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 189: 72-8.
17. Okano-Mitani H, Ikai K, Imamura S. Human melanoma cells generate leukotrienes B4 and C4 from leukotriene A4. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 347-51.
18. Johansson O, Liu PY, Bondesson L, et al. A serotonin-like immunoreactivity is present in human cutaneous melanocytes. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1010-4.
19. Wakamatsu K, Graham A, Cook D, Thody AJ. Characterisation of ACTH peptides in human skin and their activation of the melanocortin-1 receptor. *Pigment Cell Res* 1997; 10: 288-97.
20. Tsatmali M, Graham A, Szatkowski D, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone modulates nitric oxide production in melanocytes. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 520-6.
21. Yoshida M, Takahashi Y, Inoue S. Histamine induces melanogenesis and morphologic changes by protein kinase A activation via H2 receptors in human normal melanocytes. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 334-42.
22. Tomita Y, Maeda K, Tagami H. Melanocyte-stimulating properties of arachidonic acid metabolites: possible role in postinflammatory pigmentation. *Pigment Cell Res* 1992; 5: 357-61.
23. Scott G, Jacobs S, Leopardi S, et al. Effects of PGF2alpha on human melanocytes and regulation of the FP receptor by ultraviolet radiation. *Exp Cell Res* 2005; 304: 407-16.
24. Krasagakis K, Garbe C, Zouboulis CC, Orfanos CE. Growth control of melanoma cells and melanocytes by cytokines. *Recent Results Cancer Res* 1995; 139: 169-82.
25. Swope VB, Abdel-Malek Z, Kassem LM, Nordlund JJ. Interleukins 1 alpha and 6 and tumor necrosis factor-alpha are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 180-5.
26. Castelli C, Sensi M, Lupetti R, et al. Expression of interleukin 1 alpha, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha genes in human melanoma clones is associated with that of mutated N-RAS oncogene. *Cancer Res* 1994; 54: 4785-90.
27. Fecker LF, Eberle J, Orfanos CE, Geilen CC. Inducible nitric oxide synthase is expressed in normal human melanocytes but not in melanoma cells in response to tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma and lipopolysaccharide. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 1019-25.
28. Zarzeczna M, Kozłowska K, Cichorek M. Sekrecja TNF- $\alpha$  i IL-6 przez linie melanocytów czerniaka przeszczepionego w aspekcie progresji nowotworu. *Onkol Pol* 1998; 3-4: 131-5.
29. Eves PC, MacNeil S, Haycock JW. Alpha-melanocyte stimulating hormone, inflammation and human melanoma. *Peptides* 2006; 27: 444-52.
30. Rocha IM, Guillo LA. Lipopolysaccharide and cytokines induce nitric oxide synthase and produce nitric oxide in cultured normal human melanocytes. *Arch Dermatol Res* 2001; 239: 245-8.
31. Ivanova K, Le Poole IC, Gerzer R, et al. Effect of nitric oxide on the adhesion of human melanocytes to extracellular matrix components. *J Pathol* 1997; 183: 469-76.
32. Iuga A, Qureshi AA, Lerner EA. Nitric oxide is toxic to melanocytes in vitro. *Pigment Cell Res* 2004; 17: 302-6.
33. Bowen AR, Hanks AN, Allen SM, et al. Apoptosis regulators and responses in human melanocytic and keratinocytic cells. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 48-55.
34. Martinez-Esparza M, Jimenez-Cervantes C, Solano F, et al. Mechanisms of melanogenesis inhibition by tumor necrosis factor-alpha in B16/F10 mouse melanoma cells. *Eur J Biochem* 1998; 255: 139-46.
35. Shibata T, Prota G, Mishima Y. Non-melanosomal regulatory factors in melanogenesis. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 274S-80S.
36. Eller M, Maeda T, Magnoni C, et al. Enhancement of DNA repair in human skin cells by thymidine dinucleotides: evidence for a p53-mediated mammalian SIS response. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12627-32.
37. Hachiya A, Kobayashi A, Yoshida Y, et al. Biphasic expression of two paracrine melanogenic cytokines, stem cell factor and endothelin-1, in ultraviolet B-induced human melanogenesis. *Am J Pathol* 2004; 165: 2099-109.
38. Mackintosh JA. The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin. *J Theor Biol* 2001; 211: 101-13.
39. Mohaghehpour N, Waleh N, Garger SJ, et al. Synthetic melanin suppresses production of proinflammatory cytokines. *Cell Immunol* 2000; 199: 25-36.
40. Tam I, Skop B, Stępień K. Model neuromelanins suppress interleukin-6 production in cultured endothelial cells. *Acta Bioch Pol* 2003; 50: 76.
41. Li J, Scheller C, Koutsilieris E, et al. Differential effects of human neuromelanin and synthetic dopamine melanin on neuronal and glial cells. *J Neurochem* 2005; 95: 599-608.
42. Hae-Sook K, Sungjoo KY, Choin-Ki J. The expression of multiple cytokines and inducible nitric oxide synthase in experimental

- melanin-protein-induced uveitis. *Ophthalmic Res* 2001; 33: 329-35.
43. Boman HG, Hultmark D. Cell-free immunity in insects. *Annu Rev Microbiol* 1987; 41: 103-26.
  44. Avramidis N, Kourounakis A, Hadjipetrou L, et al. Anti-inflammatory and immunomodulating properties of grape melanin. Inhibitory effects on paw edema and adjuvant induced disease. *Arzneimittelforschung* 1998; 48: 764-71.
  45. Rosas AL, MacGill RS, Nosanchuk JD, et al. Activation of the alternative complement pathway by fungal melanins. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 144-8.
  46. Placek W. Etiopatogeneza bielactwa nabytego. *Dermatologia Estetyczna* 1999; 1: 4-10.
  47. Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert J. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 90-100.
  48. Moretti S, Spallanzani A, Amato L, et al. New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res* 2002; 15: 87-92.
  49. Manabe T, Inagaki Y, Nakagawa S, et al. Ripple pigmentation of the neck in atopic dermatitis. *Am J Dermatopathol* 1987; 9: 301-7.
  50. Kim D, Kang WH. Role of dermal melanocytes in cutaneous pigmentation of stasis dermatitis: a histopathological study of 20 cases. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 648-54.
  51. Tomita Y, Maeda K, Tagami H. Mechanisms for hyperpigmentation in postinflammatory pigmentation, urticaria pigmentosa and sunburn. *Dermatologica* 1989; 179 (Suppl 1): 49-53.
  52. Chodorowska G. Badania zachowania się wybranych cytokin prozapalnych i białek ostrej fazy w łuszczycy. Rozprawa habilitacyjna, Akademia Medyczna w Lublinie, Lublin 1999.
  53. *Clinical Applications of Cytokines. Role in Pathogenesis, Diagnosis and Therapy.* Oppenheim JJ, Rossio JL, Gearing AJH (eds). Oxford University Press, New York, Oxford 1993.
  54. Gedalia A, Gewanter H, Baum J. Dark skin discoloration of finger joints in juvenile arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 797-9.
  55. Nader-Djalal N, Ansarin K. Hypopigmented skin lesions associated with atopic dermatitis in asthma. *J Asthma* 1996; 33: 231-8.
  56. Gerbig AW, Hunziker T. Idiopathic lenticular mucocutaneous pigmentation or Laugier-Hunziker syndrome with atypical features. *Arch Dermatol* 1996; 132: 844-5.
  57. Noto G, Pravata G, Arico M. Reticulate postinflammatory hyperpigmentation with band-like mucin deposition. *Int J Dermatol* 1998; 37: 829-32.
  58. Adreev VC, Petkov I. Skin manifestations associated with tumors of the brain. *Br J Dermatol* 1975; 92: 675-8.
  59. Wankowicz-Kalinska A, Le Poole K, van den Wijngaard R, et al. Melanocyte-specific immune response in melanoma and vitiligo: two faces of the same coin? *Pigment Cell Res* 2003; 16: 254-60.
  60. Papa CM, Kligman AM. The behavior of melanocytes in inflammation. *J Invest Dermatol* 1965; 45: 465-73.