

Rola melaniny naczyńiówkowej w patofizjologii chorób oczu

ANNA KLONOWSKA¹, BOŻENA ROMANOWSKA-DIXON²

Wprowadzenie

W niniejszym artykule przedstawiono funkcje melaniny obecnej w błonie naczyniowej oka, ze szczególnym uwzględnieniem jej roli w kancerogenezie. Czerniak naczyńiówki jest najczęstszym obserwowanym pierwotnym nowotworem oka wywodzącym się z komórek barwnikowych (melanocytów) błony naczyniowej. Mimo udoskonalenia technik diagnostycznych oraz chirurgicznych, ułatwiających wykrywanie tego nowotworu i leczenie dotkniętych nim chorych, w ostatnich kilkudziesięciu latach śmiertelność spowodowana przerzutami niezmiennie pozostaje duża [1]. Czerniak naczyńiówki rzadko występuje u osób o ciemnym zabarwieniu skóry, takich jak Afrykanie, a zdecydowana większość zachorowań (97,8 %) dotyczy osób o jasnym fenotypie skóry (odpowiednio 1:143) [2].

Typy melanin

Melanina jest naturalnym barwnikiem skóry, włosów, błony naczyniowej, nabłonka barwnikowego siatkówki oraz opon miękkich i substancji czarnej w mózgu ssaków [3]. Jest wytwarzana przez melanocyty, specjalistyczne komórki wywodzące się z grzebienia nerwowego.

W oku ludzkim wyróżnia się dwie kategorie komórek barwnikowych: melanocyty błony naczyniowej oraz komórki upigmentowane zewnętrznej blaszki siatkówki, tj. nabłonka barwnikowego siatkówki (retinal pigment epithelium, RPE). Nabłonek ten zawdzięcza swą nazwę występowaniu w jego komórkach ziarnistości barwnika. Warstwa ta rozwija się bezpośrednio z zewnętrznej części dwuwarstwowego kubka ocznego, powstałej w trakcie rozwoju z neuroektodermy przodomózgowia.

W melanocytach błony naczyniowej znajdują się różne typy melaniny. Ich funkcje biologiczne i właściwości fizykochemiczne są zdeterminowane przez eumelaninę i feomelaninę. Kaskada reakcji biochemicznych prowadzących

do powstania melaniny polega na stopniowej hydroksylacji pierścienia aromatycznego tyrozyny i polimeryzacji powstających związków chininowych do pigmentu. Feomelanina o barwie od czerwonej do żółtej powstaje, gdy w procesie bierze udział cysteina i/lub głutation. Brak tych substancji sprawia, że następuje synteza brunatnej lub czarnej eumelaniny (rycina) [4].

Jakość, rodzaj i ilość melaniny w melanocytach naczyńiówkowych różnią się w zależności od rasy oraz koloru tęczy.

¹Zakład Biologii
Rozwoju Człowieka
Collegium Medicum
Uniwersytetu
Jagiellońskiego
w Krakowie

²Katedra i Klinika
Onkologii Okulistycznej
Collegium Medicum
Uniwersytetu
Jagiellońskiego
w Krakowie

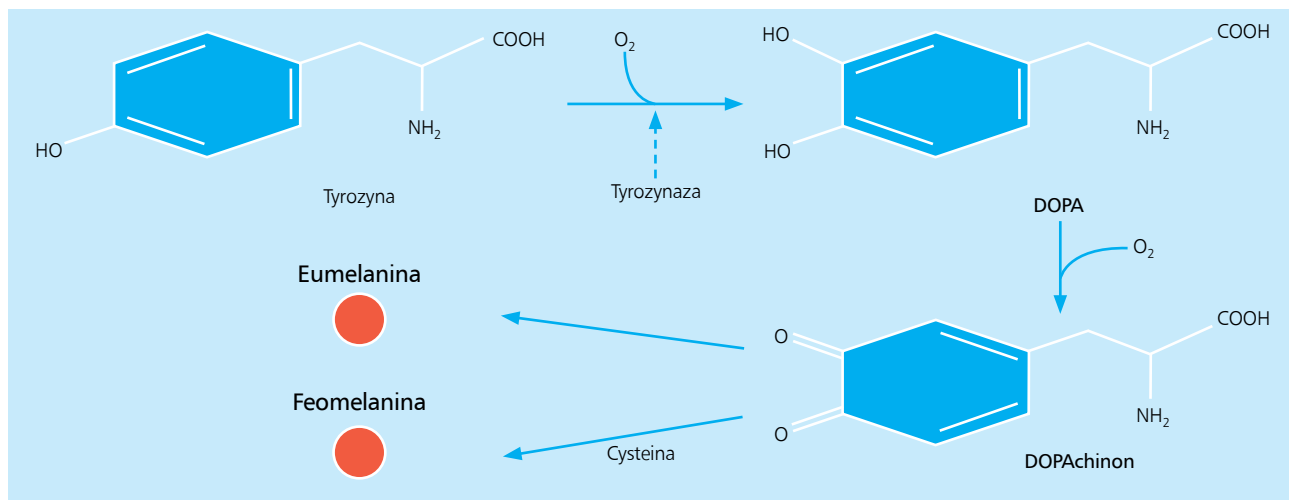
Adres do korespondencji:
Dr Anna Klonowska,
Zakład Biologii
Rozwoju Człowieka
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego,
ul. Kopernika 7,
31-034 Kraków;

e-mail: annaklonowska
@cm-uj.krakow.pl

Funkcje melaniny ocznej

Melanina naczyńiówkowa chroni tkanki oka na drodze biofizycznej i biochemicznej. Efekt fotoekranu dominuje w tkankach ekspozowanych na promieniowanie słoneczne (tęcza), natomiast w tylnym odcinku oka, do którego dociera śladowa ilość promieniowania UV (siatkówka, naczyńiówka) dominuje mechanizm biochemiczny [5].

Światło słoneczne było jednym z pierwszych odkrytych czynników kancerogennych u człowieka. Słońce jest głównym źródłem promieniowania elektromagnetycznego dochodzącego do atmosfery. Większość promieniowania przenikającego przez atmosferę ziemską mieści się w przedziale światła widzialnego (400-700 nm). Promieniowanie o długości fali krótszej niż widzialne określa się mianem promieniowania ultrafioletowego (UV) [5]. Zgodnie z definicją WHO z 1994 r. UV jest promieniowaniem o długości fali w zakresie od 100 do 400 nm. Wyróżnia się trzy rodzaje promieniowania ultrafioletowego: UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) i UVC (100-280 nm).



Rycina. Szlaki syntezy melanin

Zgromadzono wiele przekonujących dowodów na to, że promieniowanie UV jest główną przyczyną powstawania czerniaka skóry u osób rasy kaukaskiej i odpowiada za wzrastającą zapadalność na ten nowotwór [7,8].

Najważniejsze mechanizmy chroniące ludzką skórę przed promieniowaniem UV to wytwarzanie melaniny oraz aktywne mechanizmy naprawy DNA.

Znikoma, praktycznie nieistotna ilość UV przenika przez rogówkę, soczewkę, RPE i dociera do naczyńki. Wśród struktur błony naczyniowej to właśnie tęczęwka otrzymuje największą ilość promieniowania UV. Soczewka działa jak filtr UV dla fali w zakresie 300-400 nm [9].

Chociaż do melanocytów naczyniówkowych docierają zaledwie śladowe ilości promieniowania UV, uważa się, że mogą one pełnić rolę fotoekranu, absorbując bowiem widzialne promieniowanie, które nie zostało pochłonięte przez komórki fotoreceptorowe. Wydaje się jednak, że nie jest to ich główna rola w przeciwdziałaniu rozwojowi czerniaka naczyniówki.

Ostatnie doniesienia wskazują, że promieniowanie UVB jest nie tylko czynnikiem sprawczym, ale również pełni rolę ochronną wobec tkanek nienarażonych bezpośrednio na promieniowanie świetlne. Ten dualizm działania wynika stąd, że promieniowanie UV jest naturalnym bodźcem do syntezy witaminy D w skórze, która hamuje wzrost i indukuje apoptozę różnych nowotworów złośliwych, m.in. chłoniaków, raków gruczołu krokowego, piersi, jelita grubego i jajnika [10].

Paradoksalnie, wyniki niektórych badań wykazują, że promieniowanie słoneczne również zmniejsza ryzy-

ko rozwoju czerniaka naczyniówki. Wynika to ze wspomnianego dualizmu promieniowania UV, które działając bezpośrednio na ekspozowane tkanki, wywiera wpływ mutageny, natomiast w tkankach nienarażonych na promieniowanie słoneczne działa protekcyjnie [11].

Powodowany przez melaninę efekt fotoekranu jest widoczny na przykładzie czerniaka tęczęwki. Nowotwór ten stanowi zaledwie 5-8% czerniaków naczyniówki i u 80% chorych rozwija się w dolnej połowie tęczęwki [12]. Lokalizacja ta nie jest przypadkowa i wynika prawdopodobnie stąd, że w dolnych segmentach tęczęwki ekspozycja na światło słoneczne jest największa.

Podstawowa różnica między melanocytami pochodzącymi z tęczęwek a tymi, które wywodzą się z naczyńki, jest następstwem ich odmiennego środowiska. Tęczęwka z racji swego położenia jest wystawiona na działanie szerokiego spektrum promieniowania UV, podczas gdy do naczyńki dociera tylko światło widzialne. Ponadto naczyniówka jest tkanką silnie unaczynioną, a zatem szczególnie narażoną na stres oksydacyjny. Wykazano, że najwrażliwszą na działanie aktywnych form tlenu pigmentowaną strukturą oka jest kompleks naczyniówka-RPE. Można przypuszczać, że podstawową funkcją melanocytów tęczęwkowych jest pochłanianie promieniowania UV, podczas gdy melanocyty naczyniówkowe mają większą zdolność do zmiatania wolnych rodników [13].

Melanina zawarta w ciele rzęskowym i naczyniówce może chronić melanocyty przed stresem oksydacyjnym i zmniejszać prawdopodobieństwo ich transformacji nowotworowej. Melanocyty u osób o ciemnych

tęczówkach zawierają więcej melaniny, która ma większe zdolności protekcyjne niż melanina u osób o jasnych tęczówkach [5].

W układach modelowych wykazano ponad wszelką wątpliwość, że melanina działa jako zmiatacz wolnych rodników i hamuje wywołaną przez promieniowanie UV peroksydację lipidów. Okazuje się jednak, że eumelanina cechuje się silniejszymi właściwościami antyoksydacyjnymi niż feomelanina, która w pewnych sytuacjach może nawet sprzyjać utlenianiu i stymulować indukowaną promieniowaniem UV peroksydację lipidów [5,14]. W skórze poddanej ekspozycji na promieniowanie UVA feomelanina uwalnia wolne rodniki tlenowe, przyczyniając się do uszkodzenia DNA i mutacji genowych. Osoby o rudych włosach, zawierających głównie feomelaninę, są obciążone zwiększonym ryzykiem rozwoju czerniaka skóry [15]. Genoprotekcyjne właściwości eumelaniny potwierdzono w licznych badaniach epidemiologicznych, wskazując na różnice rasowe w zapadalności na czerniaka skóry [16]. Uważa się natomiast, że obecność feomelaniny powoduje nasiloną apoptozę komórek poddanych promieniowaniu UV, zwiększając wrażliwość skóry osób o włosach rudych lub blond na oparzenia słoneczne i nowotworzenie [17]. Feomelanina stymuluje również uwalnianie histaminy, która bierze udział w powstawaniu rumienia i obrzęku skóry u osób o jasnym fenotypie skóry.

W badaniach przeprowadzonych na myszach wykazano, że pod wpływem promieniowania UVA i UVB feomelanina zachowuje się jak fotouczulacz, przyczyniając się do śmierci komórek. Być może to właściwości prorakotwórcze feomelaniny sprzyjają rozwojowi czerniaka [18]. Wyniki badań epidemiologicznych świadczą również, że czerniak naczyńiówki częściej rozwija się u osób o jasnym fenotypie skóry, jasnych tęczówkach i włosach [6].

Intrygująca i nie do końca wyjaśniona jest zależność między rodzajem melaniny a czerniakiem. Eumelanina silniej niż feomelanina chroni przed mutacjami w genach wywoływanymi promieniowaniem UV. Pojawiły się przypuszczenia, że produkty pośrednie melanogenezy, a także produkty rozkładu feomelaniny, są cytotoksyczne i zwiększają wrażliwość melanocytów na stres oksydacyjny [19-21]. Wyniki ostatnich badań oceniających zawartość eumelaniny i feomelaniny w czerniaku naczyńiówki wskazują, że w komórkach czerniaka stosunek zawartości eumelaniny do feomelaniny jest mniejszy niż w prawidłowych melanocytach. Niewielka zawartość melaniny, a zwłaszcza eumelaniny, zwiększa wrażliwość

komórek czerniaka na stres oksydacyjny oraz mutagenne następstwa promieniowania UV. Może to przyspieszać rozplem komórek czerniaka i progresję nowotworu, a także ułatwia powstawanie jego przerzutów [22].

Przewlekłe naświetlenie siatkówki promieniowaniem widzialnym wywołuje stres oksydacyjny poprzedzony degeneracją fotoneuronów. Występowanie tego zjawiska tłumaczy częściowo nasilone wytwarzanie tlenku azotu (NO), który jest toksyczny dla neuronów siatkówkowych [23].

Hu i wsp. wykazali neuroprotektoryjne właściwości melaniny w hodowlach naczyńiówkowych melanocytów pochodzących od osób o różnym kolorze tęczówek, poddanych działaniu dużych dawek NO [24]. W komórkach pochodzących z oczu o ciemnych tęczówkach ilość melaniny i stosunek eumelaniny do feomelaniny są większe niż w komórkach pochodzących z oczu o jasnych tęczówkach [25].

Dzięki swym właściwościom antyoksydacyjnym melanina naczyńiówkowa chroni siatkówkę przed stresem oksydacyjnym. Z wiekiem zdolności zmiatania wolnych rodników tlenowych maleją i w pewnych sytuacjach melanina może się stać prooksydantem, co prowadzi niekiedy do zniszczenia fotoreceptorów, a następnie do zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (age-related macular degeneration, AMD). Melanocyty naczyńiówkowe osób o ciemnym kolorze tęczówki zawierają więcej eumelaniny, której właściwości protekcyjne są silniejsze i zapobiegają starzeniu się komórek. Może to tłumaczyć rzadsze występowanie AMD u osób o ciemnych tęczówkach [5].

Podsumowanie

Należy pamiętać, że potwierdzono kancerogenne właściwości zarówno promieniowania UV, jak i stresu oksydacyjnego, których działanie wystarcza do zapoczątkowania procesu nowotworowego.

Mimo prowadzenia wielośrodkowych badań znajomość przebiegu melanogenezy w czerniaku naczyńiówki pozostaje skromna. Zgromadzono wiele przekonujących danych, że niewielkiej zawartości eumelaniny w nowotworze odpowiada przyspieszenie wzrostu komórek czerniaka, zatem może ona być czynnikiem niekorzystnym rokowniczo [22]. Dalsze badania powinny się skupić zarówno na genetycznych, jak i molekularnych zaburzeniach na szlaku syntezy melaniny w komórkach czerniaka naczyńiówki.

Piśmiennictwo

- 1 Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment and survival. *Ophthalmology* 2011;118:1881-1885.
- 2 Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003;110(5):956-961.
- 3 Goldgeier MH, Klein LE, Klein-Angerer S, et al. The distribution of melanocytes in the leptomeninges of the human brain. *J Invest Dermatol* 1984;82:235-238.
- 4 Wólnicka-Głubisz A, Płonka PM. Rola promieniowania UV w etiopatogenezie czerniaka skóry. *Współczesna Onkol* 2007;11:419-429.
- 5 Hu DN, Simon JD, Sarna T. Role of ocular melanin in physiology and pathology. *Photochem Photobiol* 2008;84:639-644.
- 6 Singh AD, Rennie IG, Seregard S, et al. Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 2004;49:419-428.
- 7 Sitium M, Uljan M, Bulić SO, Simić D. The mechanisms of UV radiation in the development of malignant melanoma. *Coll Antropol* 2007;1:13-16.
- 8 Rass K, Reichrath J. UV damage and DNA repair in malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol* 2008;624:162-178.
- 9 Inskip PD. *Epidemiology*. 2001;12:1-4.
- 10 Grant WB. How strong is the evidence that solar ultraviolet B and vitamin D reduce the risk of cancer? *Dermatoendocrinol* 2009;1:17-24.
- 11 Yu GP, Hu DN, McCormick SA. Latitude and incidence of ocular melanoma. *Photochem Photobiol* 2006;82:1621-1626.
- 12 Romanowska-Dixon B. Leczenie chirurgiczne czerniaka tęczówki. *Klin Oczna* 2005;107:10-12.
- 13 Hong L, Simon JD, Sarna T. Melanin structure and the potential functions of uveal melanosomes. *Pigment Cell Res* 2006;19:465-466.
- 14 Wood JM, Jimbow K, Bossy RE, et al. What's the use of generating melanin? *Exp Dermatol* 1999;8:153-164.
- 15 Hida T, Wakamatsu K, Sviderskaya E, et al. Agouti protein, mahogunin, and attractin in pheomelanogenesis and melanoblast-like alteration of melanocytes: a cAMP-independent pathways. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009;22:623-634.
- 16 Riley PA. Melanogenesis and Melanoma. *Pigment Cell Res* 2003;16:548-552.
- 17 Takeuchi S, Hang W, Wakamatsu K, et al. Melanin acts as a potent UVB photosensitizer to cause an atypical mode of cell death in murine skin. *PNAS* 2004;101(42):15076-15081.
- 18 Brenner M, Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem Photobiol* 2008;84:539-549.
- 19 Pawelek JM, Lerner AB. 5,6-dihydroxyindole is a melanin precursor showing potent cytotoxicity. *Nature* 1978;276:626-628.
- 20 Hill HZ, Hill GJ. Eumelanin causes DNA strand breaks and kills cells. *Pigment Cell Res* 1987;1:163-170.
- 21 Korytowski W, Pilas B, Sarna T, Kalyanaram B. Photoinduced generation of hydrogen peroxide and hydroxyl radicals in melanin. *Photochem Photobiol* 1987;45:185-190.
- 22 Hu DN, Wakamatsu K, Ito S, McCormick SA. Comparison of eumelanin and pheomelanin content between cultured uveal melanoma cells and normal uveal melanocytes. *Melanoma Res* 2009;19:75-79.
- 23 Piehl L, Capani F, Facorro G, et al. Nitric oxide increases in the rat retina after continuous illumination. *Brain Research* 2007;1156:112-119.
- 24 Hu DN, Savage HE, Roberts JE. Uveal Melanocytes, Ocular Pigment Epithelium and Muller Cells in Culture: In Vitro Toxicology. *Int J Toxicol* 2002;21:465-472.
- 25 Peles DN, Hong L, Ito S, et al. Human Iridial melanosomes of Varying Pheomelanin Contents Possess a Common Eumelanin outer Surface. *J Phys Chem* 2009;113:11346-11351.