

Abbronzatura e protezione dagli UV



SKIN BIOLOGY

A Healthy Tan?

A dark natural tan offers unparalleled protection against skin cancer. So scientists are developing compounds that trigger tanning without the sun's damaging effects

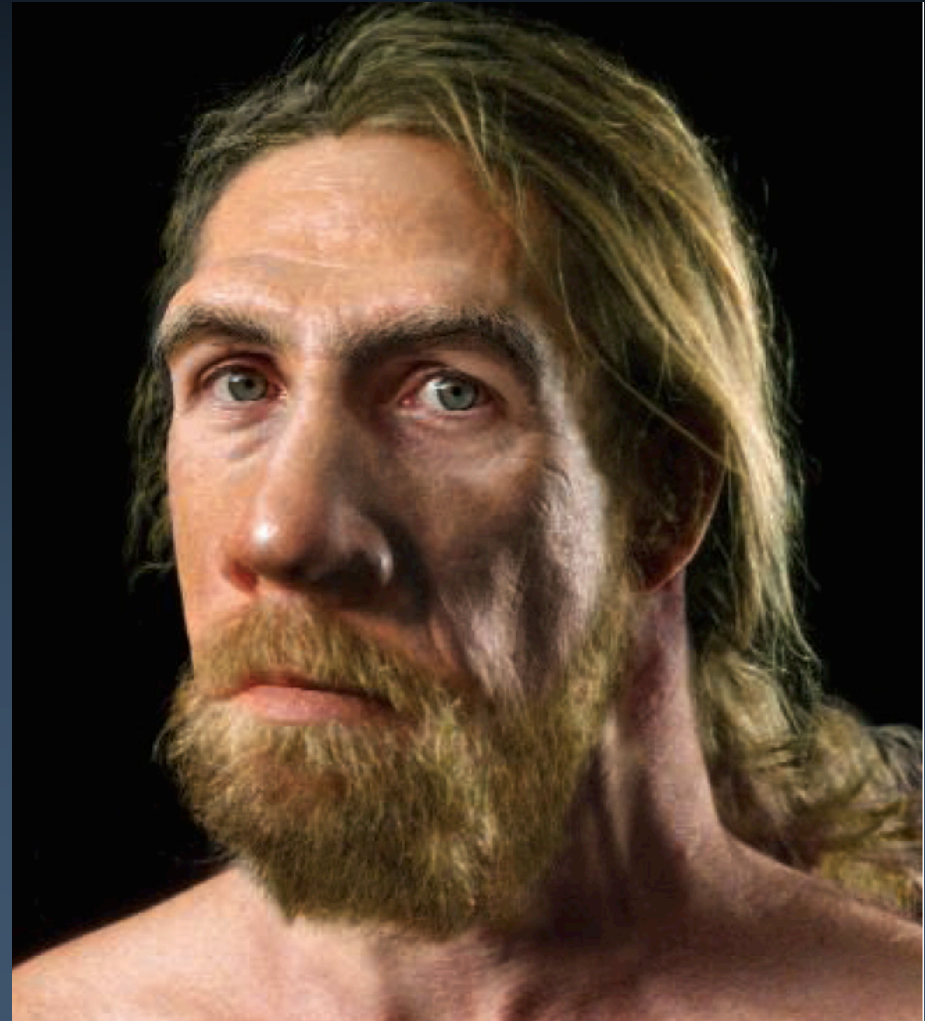
2 MARCH 2007 VOL 315 SCIENCE

Le persone con la **pelle scura** o che si abbronzano facilmente sono meno predisposte allo sviluppo dei tumori cutanei rispetto alle persone che hanno la **pelle chiara** e che non si abbronzano, malgrado l'utilizzo di creme solari, le quali pur proteggendo la pelle da scottature e carcinomi, **non proteggono dai melanomi**.

Ma perché noi Europei abbiamo la pelle più chiara?

Anche l'uomo di Neanderthal aveva capelli rossi e pelle chiara?

L'analisi del DNA di due individui vissuti 40-50.000 anni fa ha rivelato una mutazione nel gene MC1R. Si ipotizza che, come per i nostri antenati, avere la pelle chiara fosse un vantaggio, perché alle latitudini europee garantiva una maggiore sintesi di vitamina D a livello della pelle.



Variazioni patologiche della pigmentazione

Si possono manifestare con aumento o diminuzione della pigmentazione, possono dipendere da un difetto primario o secondario delle cellule pigmentate, possono essere acquisiti

(**vitiligine** e **melanoma**)

o congeniti/genetici

(**piebaldismo/WS** and **albinismo**).

L'albinismo è una malattia dei melanosomi



Cos'è l'albinismo?

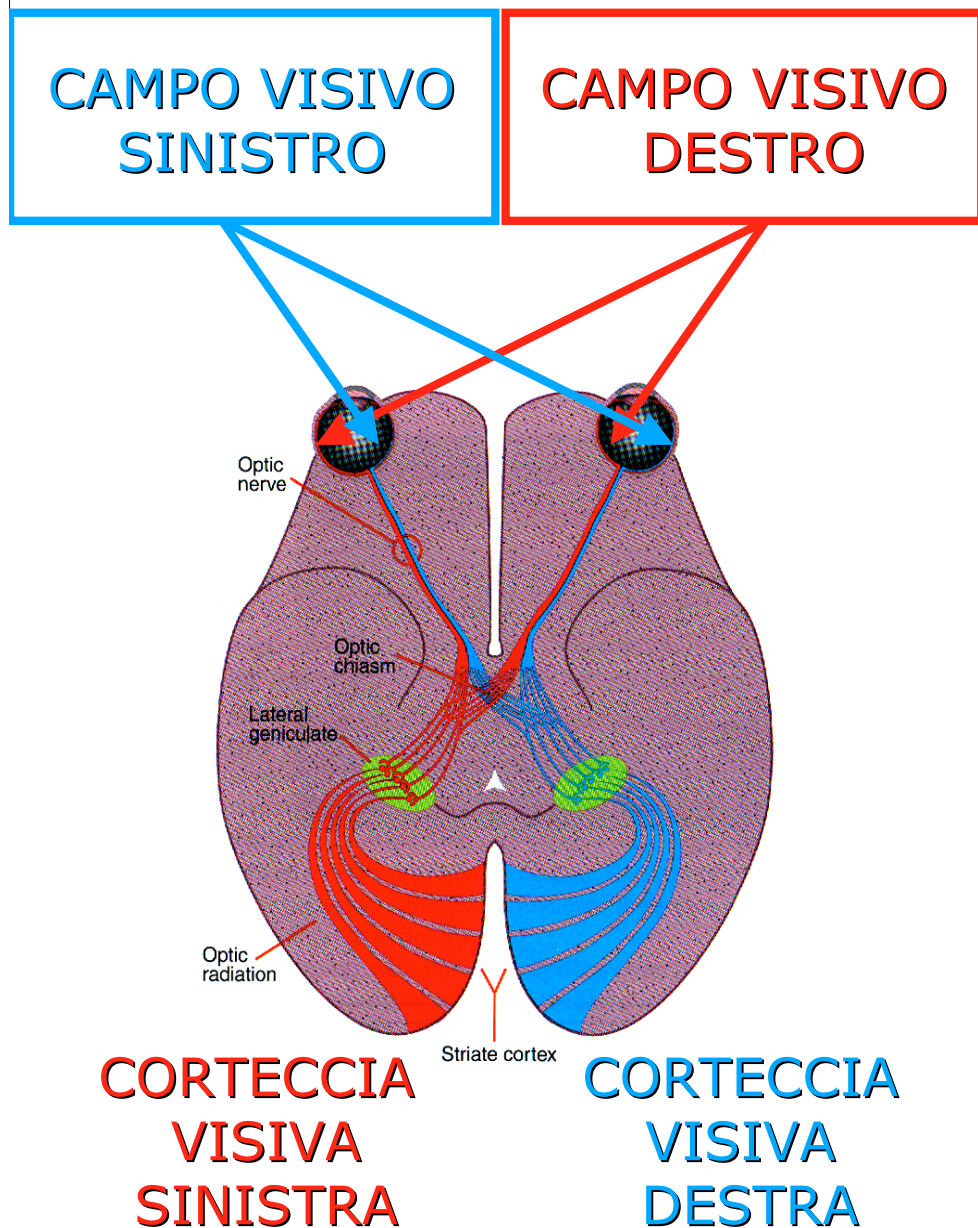
L'ALBINISMO rappresenta un gruppo di patologie ereditarie caratterizzate da IPOPIGMENTAZIONE CONGENITA, che può interessare pelle, capelli e occhi (ALBINISMO OCULOCUTANEO) o essere limitata principalmente agli occhi (ALBINISMO OCULARE)

I difetti visivi nell'albinismo

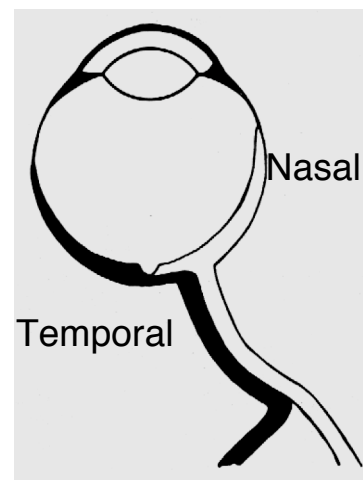
Nell'albinismo sono presenti specifiche alterazioni del **SISTEMA VISIVO**:

- ✓ ipopigmentazione della retina, translucenza dell'iride e fotofobia
- ✓ ipoplasia della fovea, ridotta acuità visiva e nistagmo
- ✓ alterato incrocio dei nervi ottici, perdita della visione stereoscopica e strabismo

Vie ottiche nell'uomo

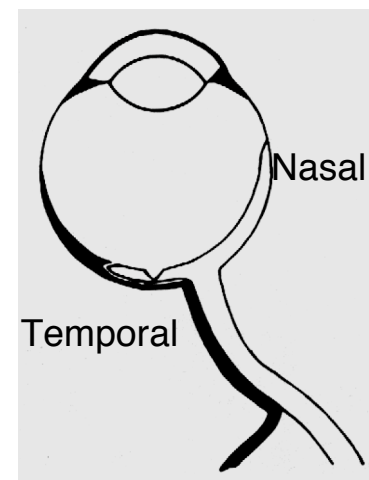


Occhio
sinistro
normale



FIBRE CHE
NON
INCROCIANO:
45%

Occhio
sinistro
albino



FIBRE CHE
NON
INCROCIANO:
<10%

Geni mutati nell'albinismo primario

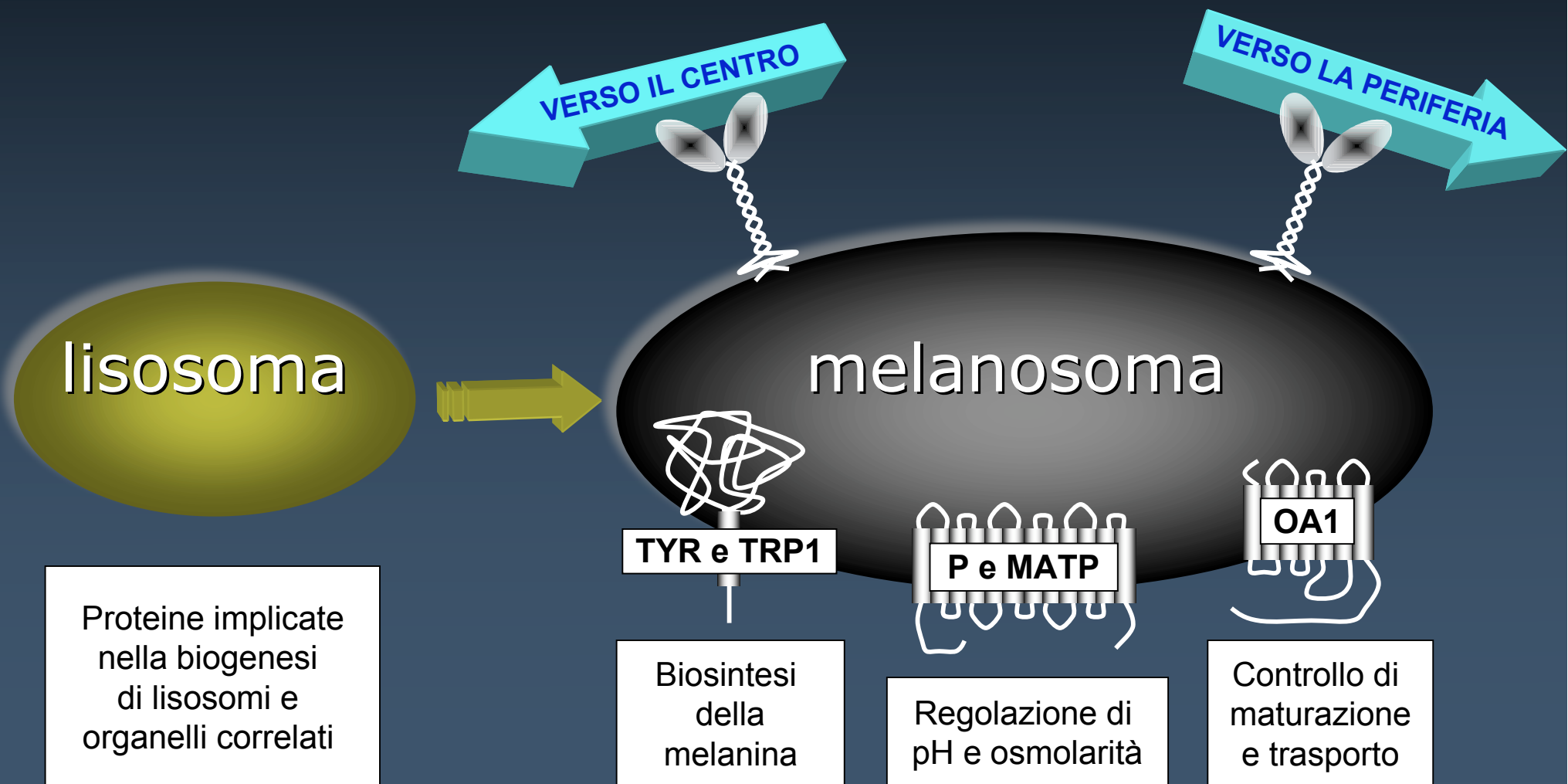
Human gene product	Human pigmentation disorder	Mouse gene locus and mutant name	Proposed functions	General structure
Tyrosinase	Oculocutaneous albinism type 1 (OCA1)	<i>Tyr^c</i> (<i>albino</i>)	Limiting enzyme in melanin biosynthesis	Type I transmembrane protein
TRP1/ Tyrp1	Oculocutaneous albinism type 3 (OCA3)	<i>Tyrp1^b</i> (<i>brown</i>)	Melanin biosynthesis; tyrosinase stabilization	Type I transmembrane protein
TRP2/ Tyrp2/ DOPACHrome tautomerase	Unknown	<i>Dct^{slt}</i> (<i>slaty</i>)	Melanin biosynthetic enzyme	Type I transmembrane protein
Pmel17 /gp100/ ME20	Unknown	<i>si</i> (<i>silver</i>)	Striation formation; melanin polymerization	Type I transmembrane protein
P/OCA2	Oculocutaneous albinism type 2 (OCA2)	<i>p</i> (<i>pink-eyed dilute</i>)	Melanosome acidification	Protein containing 12 transmembrane domains
MATP	Oculocutaneous albinism type 4 (OCA4)	<i>Matp</i> (<i>underwhite</i>)	Regulator of melanosome osmolarity	Protein containing 12 transmembrane domains
SLC24A5	Unknown	<i>golden</i> (<i>golden zebrafish</i>)	Regulator of melanosomal Ca ²⁺	Multispanning membrane protein
OA1	Ocular albinism type 1 (OA1)	<i>Oa1</i> (<i>ocular albinism</i>)	Maintenance of melanosomal size	G protein-coupled receptor

Geni mutati nell'albinismo sindromico

Human disease	Mouse model	Gene mutated	Gene product/function
<u>Hermansky–Pudlak syndrome*</u> : - Oculocutaneous albinism - Bleeding due to platelet dense-granule defects - Ceroid accumulation in lysosomes - Pulmonary fibrosis	<i>pale ear</i>	Human type1: <i>HPS1</i> Mouse: <i>Ep</i>	?
	<i>pearl</i>	Human type 2: <i>AP3B1</i> Mouse: <i>Ap3b1</i>	AP-3 β subunit; protein sorting to lysosomes and lysosome-like organelles
	<i>mocha</i>	Mouse: <i>Ap3d</i>	AP-3 δ subunit; protein sorting to lysosomes and lysosome-like organelles
	<i>subtle gray</i>	Human type 3: <i>HPS3</i> Mouse: <i>Sut</i> [?]	
	<i>gunmetal</i>	Mouse: <i>Rabgta</i>	Rab geranylgeranyl transferase α subunit; Rab prenylation
	<i>pallid</i>	Mouse: <i>Pldn</i>	Pallidin; <i>trans</i> -SNARE regulation
<u>Griscelli syndrome[§]</u> : - Partial albinism (PA) - Haemophagocytic syndrome due to defects in CTLs (HS; type 1 only) - Severe neurological impairment (NI; type 2 only)	<i>ashen</i> (PA; HS)	Human type 1: <i>RAB27A</i> Mouse: <i>Rab27a</i>	Movement of melanosomes, CTL granule secretion
	<i>dilute</i> (PA; NI)	Human type 2: <i>MYO5A</i> Mouse: <i>Myo5a</i>	Movement of melanosomes, other organelles
	<i>leaden</i> (PA)	Mouse: <i>Mlph</i>	Melanophilin; movement of melanosomes
<u>Chediak Higashi syndrome</u> : - Partial albinism - Severe immunodeficiency - Bleeding owing to platelet dense-granule defect - Giant lysosome-like organelles	<i>beige</i>	Human: <i>CHS1</i> Mouse: <i>Lyst</i>	Lysosome biogenesis?

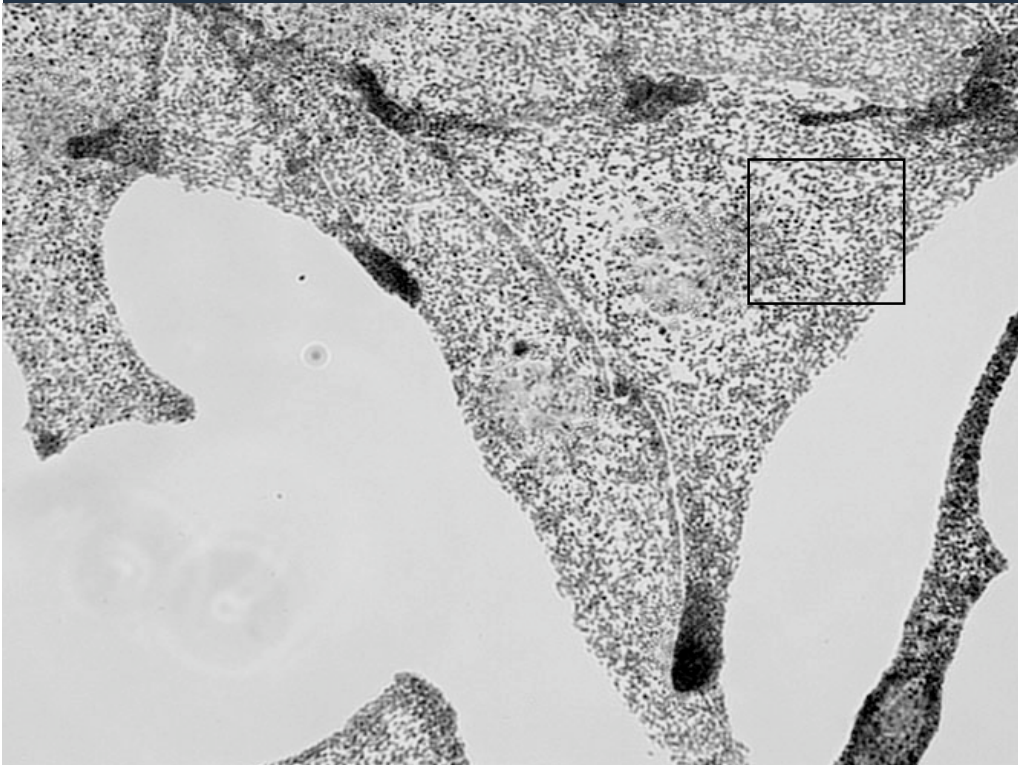
(da Marks & Seabra, 2001)

I geni mutati nell'albinismo sono coinvolti nella biogenesi e nel trasporto dei melanosomi

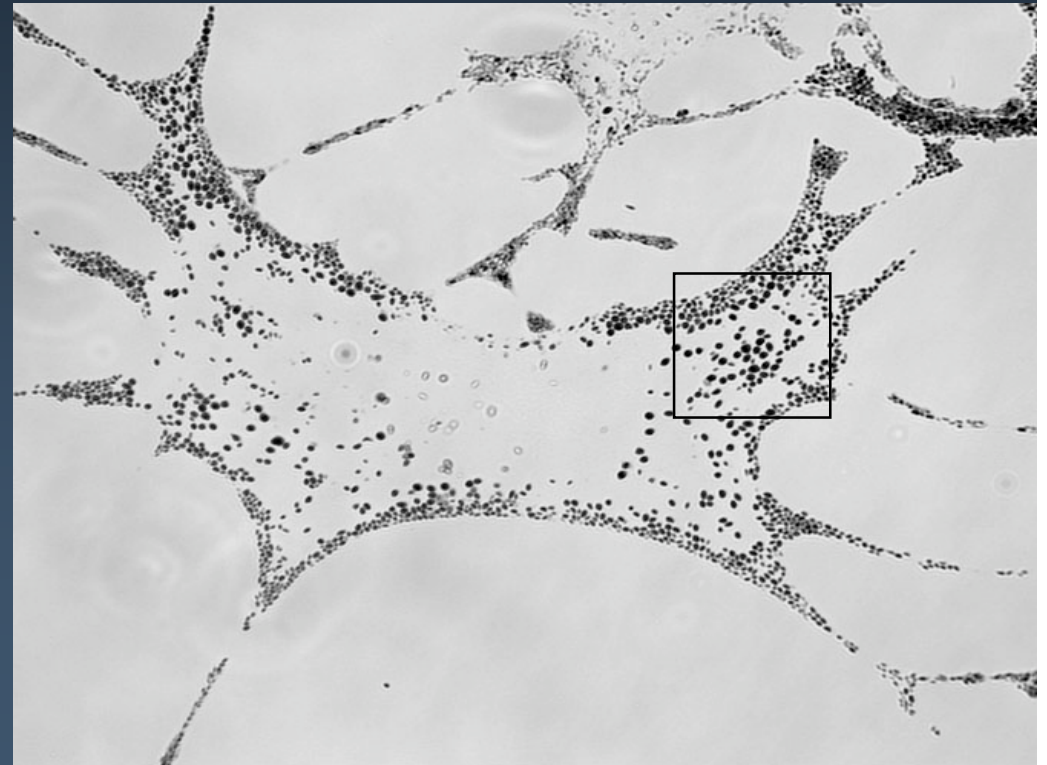


I difetti dei melanosomi sono evidenti nelle cellule mutanti

melanociti
normali



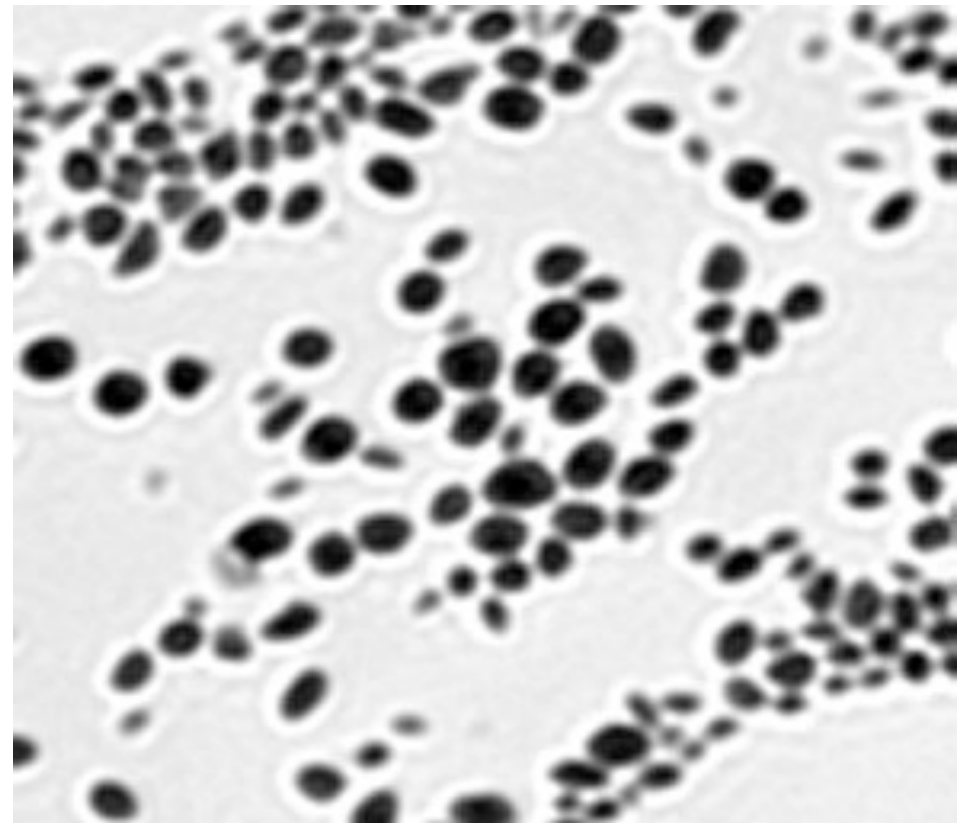
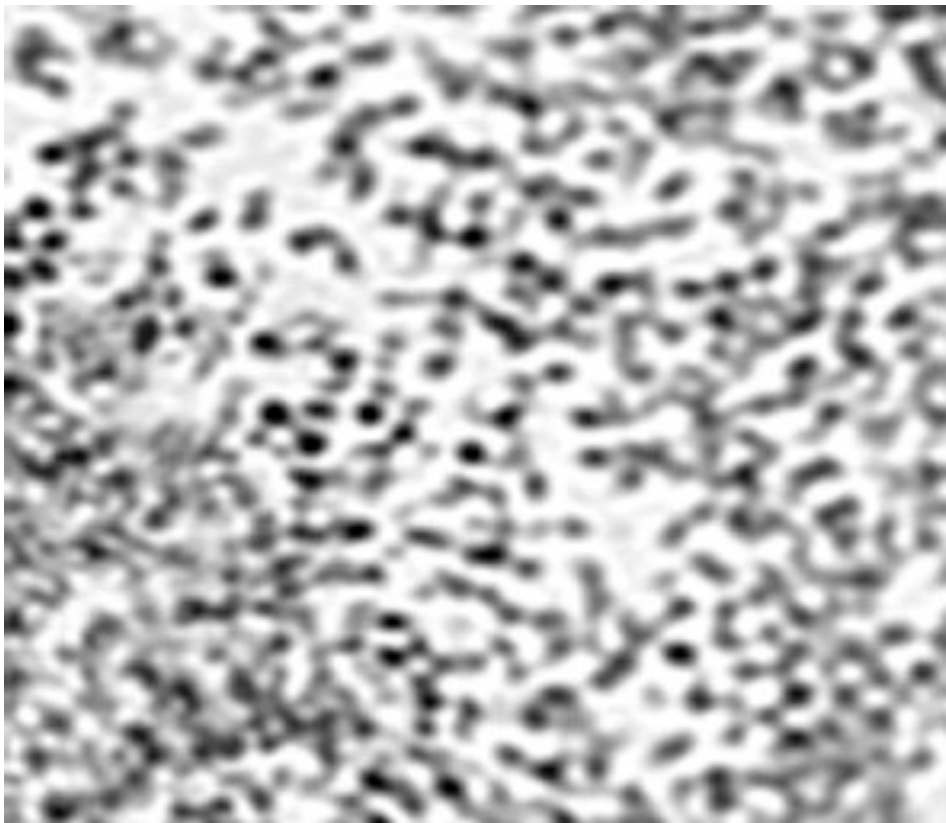
melanociti
mutanti per OA1



I difetti dei melanosomi sono evidenti nelle cellule mutanti

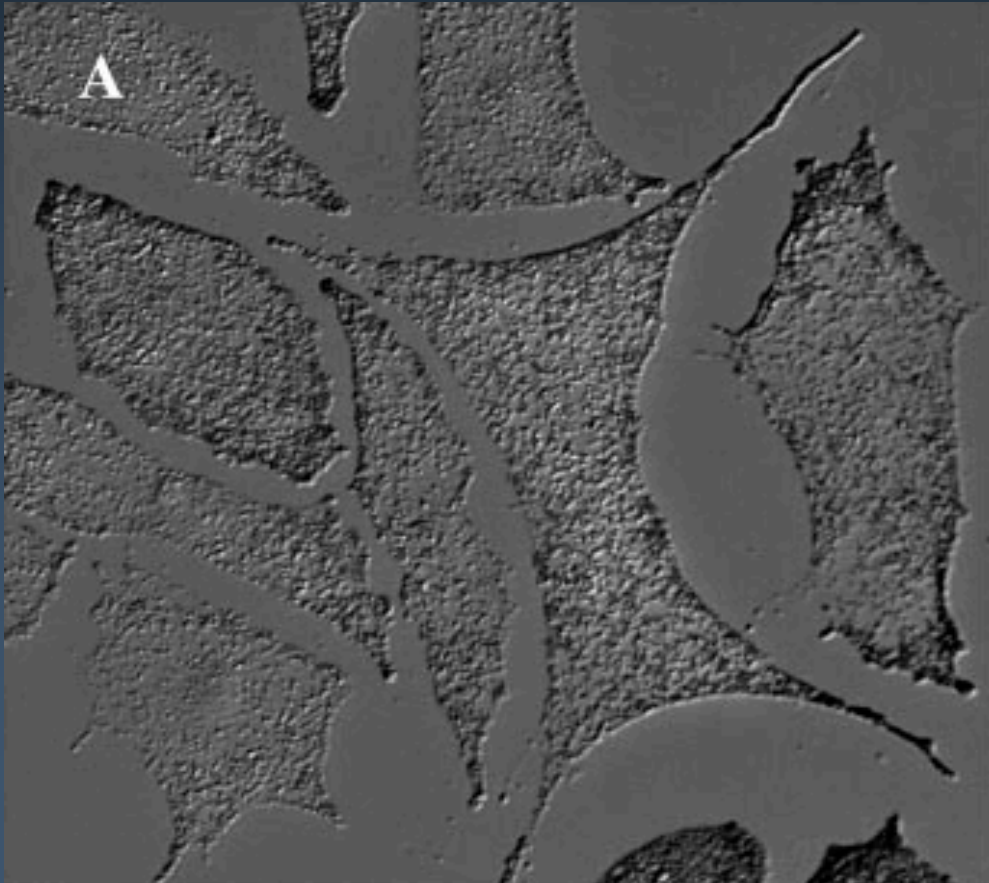
melanociti
normali

melanociti
mutanti per OA1

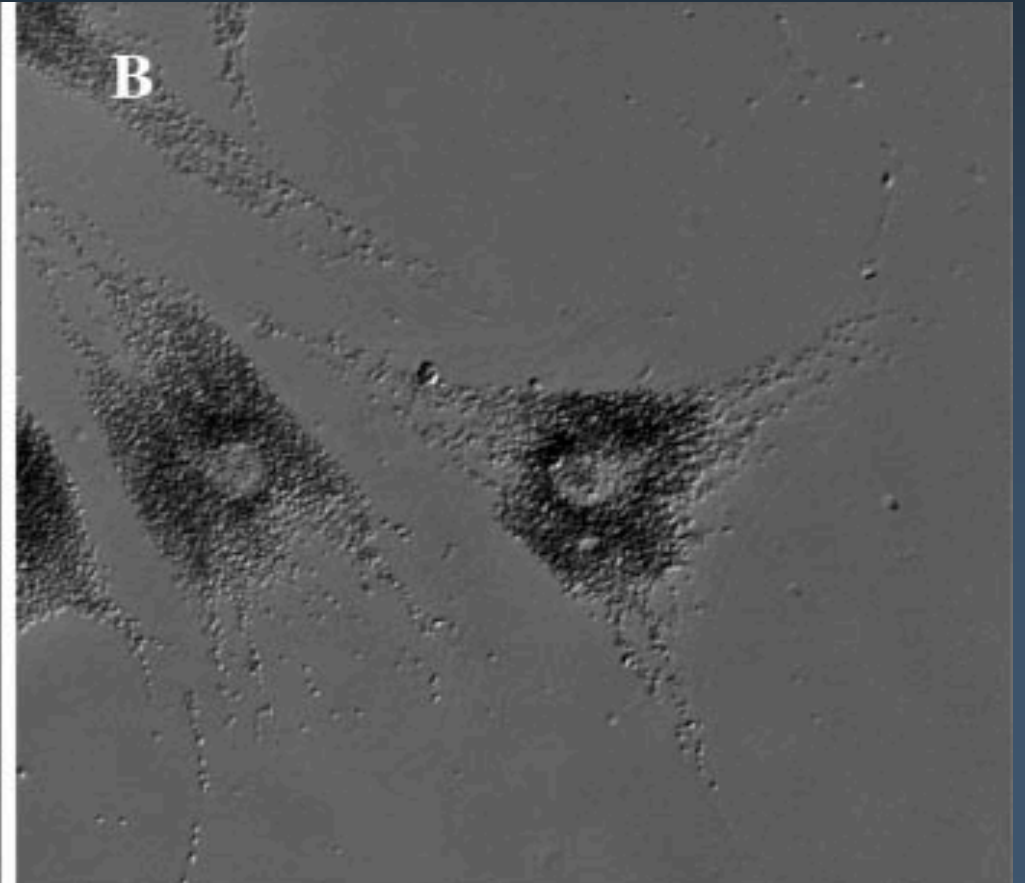


I difetti dei melanosomi sono evidenti nelle cellule mutanti

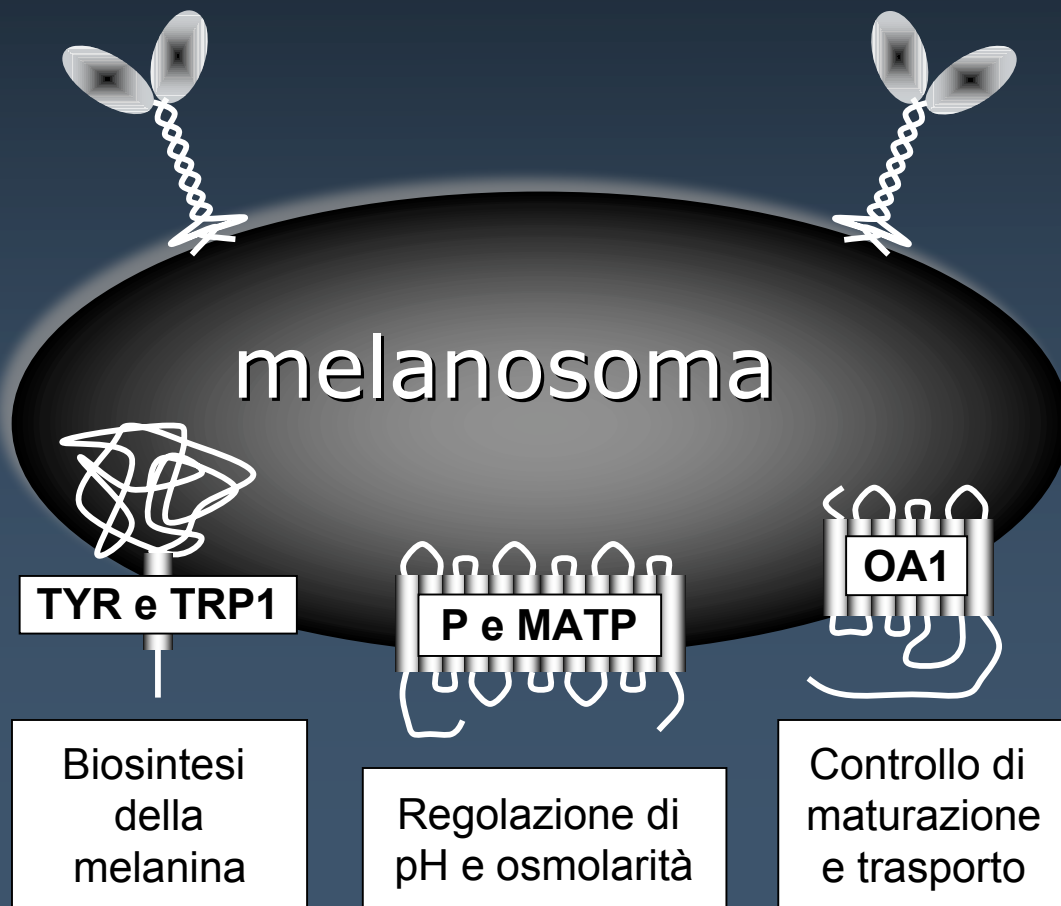
melanociti
normali



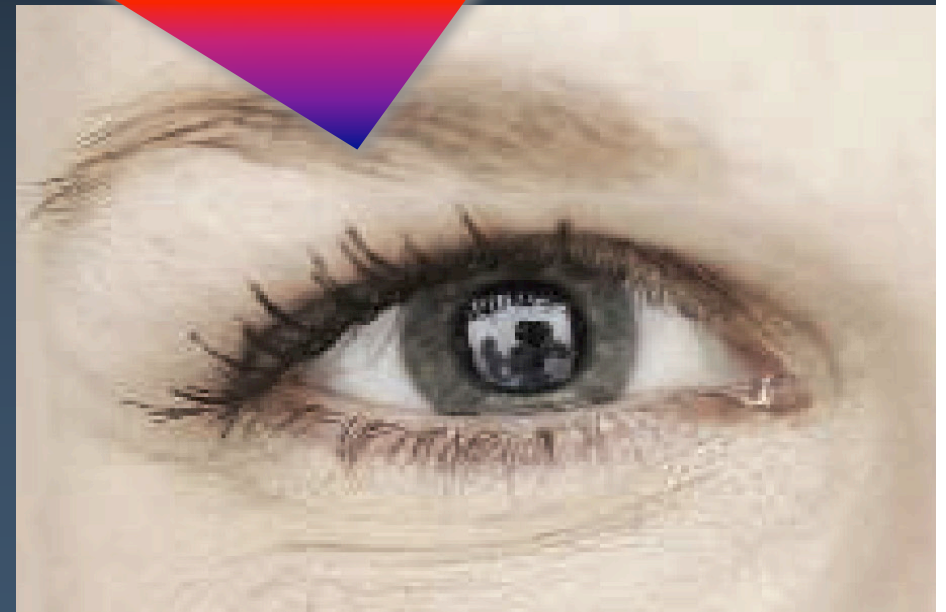
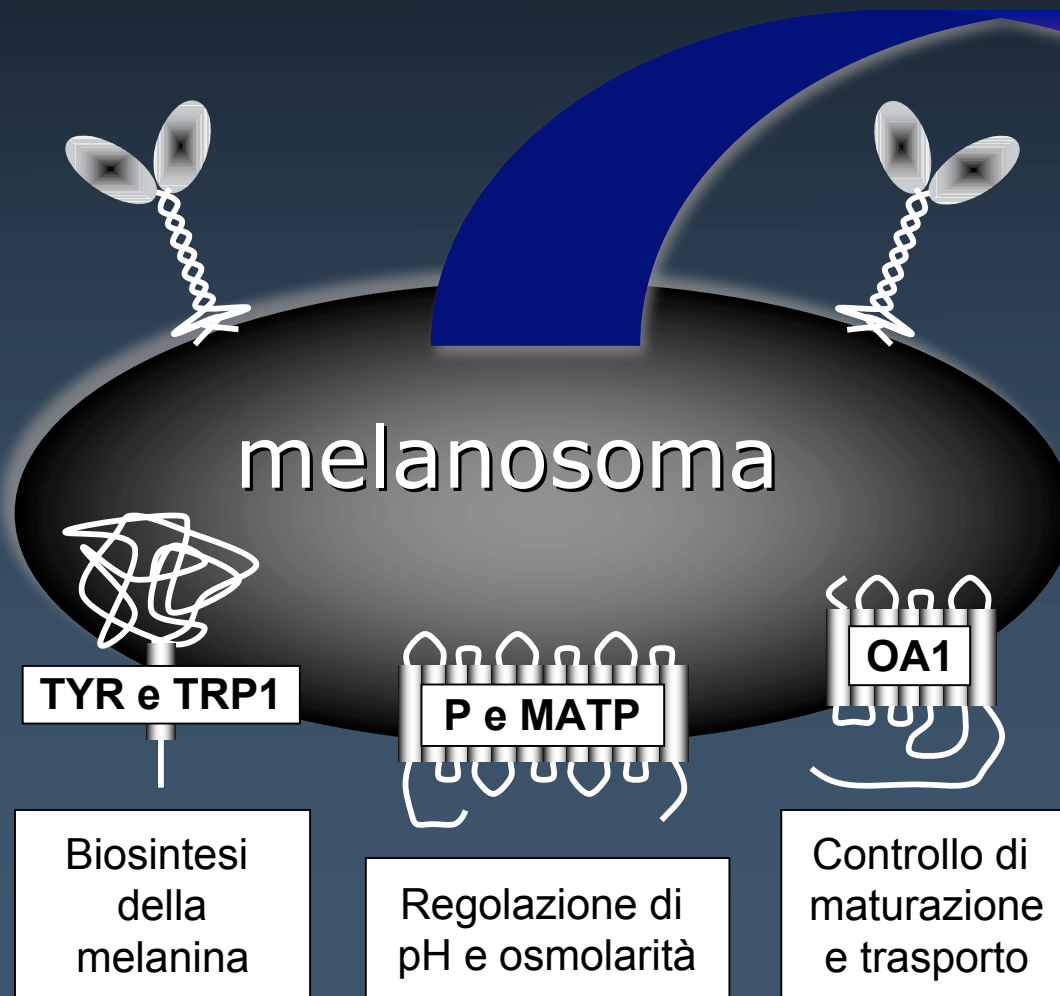
melanociti
Griscelli



I difetti cellulari possono essere corretti geneticamente reintroducendo il gene sano...



... ma non sappiamo ancora come
correggere il difetto oculare, una
delle principali sfide per il futuro!



Per ulteriori informazioni
scrivete a

Vittoria Schiaffino
Istituto Scientifico San Raffaele
Via Olgettina 58, 20132 Milano, Italy
Tel: +39-02-2643-4729
Fax: +39-02-2643-4723
Email: schiaffino.mariavittoria@hsr.it
Email: vittoria_schiaffino@yahoo.it