

# CONTRIBUCIÓN DEL CLORURO DE CALCIO EN LA MELANOGÉNESIS DE LA PIEL

Eliane De La Torre Núñez<sup>1</sup>,  
Gabriel Manuel Coto Valdés<sup>2</sup>,  
Jaime Paulino Uamusse<sup>3</sup>,  
Jenneiffar Hadit Vargas Díaz<sup>4</sup>

*Escuela Latinoamericana de Medicina  
Facultad Salvador Allende  
Facultad Calixto García*

## RESUMEN

**Objetivos:** describir el origen y desarrollo de los melanocitos y los queratinocitos. Evaluar la relación entre el cloruro de calcio y el proceso de melanogénesis. Relacionar el entorno melanocito-queratinocitos.

**Desarrollo:** existen pocas evidencias experimentales del efecto del cloruro de calcio en los melanocitos humanos y su efecto sinérgico con la Melagenina Loción®. No se encontró información reciente de la contribución del calcio en el proceso de melanogénesis en la piel, sin embargo, se estudia en diferentes modelos experimentales la contribución del cloruro de calcio, en la homeostasis del entorno queratinocitos-melanocitos y el entorno melanocito-queratinocitos.

**Conclusiones:** en el proceso de melanogénesis participan los iones cloruro en los queratinocitos y el calcio en la homeostasis del entorno melanocito-queratinocito.

**Palabras clave:** melanogénesis, sinergismo, Melagenina Loción®, melanocitos, queratinocitos

## INTRODUCCIÓN

Breve reseña histórica de las Melagenina Loción®-Melagenina Plus®

En 1989 se celebra en Cuba, el “Primer Encuentro Científico Internacional de Investigadores y de las Asociaciones de Portadores de Vitíligo”, con el objetivo de exponer los resultados de la Melagenina Loción® en el tratamiento del vitíligo después de 16 años de su empleo <sup>(1)</sup>.

En la década del 90 del siglo pasado, Cuba enfrenta una crisis energética difícil, producto de la desintegración del campo socialista, esa situación provoca la pérdida de contratos y convenios con esos países, se intensifica el bloqueo económico, financiero y comercial que los Estados Unidos de Norteamérica había impuesto a Cuba. Entre los daños ocasionados están las fallas del fluido eléctrico prolongado en las ciudades, que repercute en el desarrollo económico del país <sup>(2)</sup>.

El vitíligo es una enfermedad que provoca la pérdida de pigmentación en algunas áreas de la piel. Durante el período descrito, para el tratamiento del vitíligo <sup>(3)</sup> se usa un medicamento que recibe el nombre comercial de Melagenina Loción® <sup>(4)</sup>, una sustancia lipoproteica extraída de la placenta humana, cuyas propiedades melanogénicas le confieren una notable eficacia (84 %) <sup>(5)</sup>.

La Melagenina Loción®, para lograr su efecto, debe aplicarse tres veces al día (cada 8 horas), con una sesión acompañada de una lámpara de luz infrarroja de 250

## Artículos de Revisión

watts de intensidad, que se sitúa a 40 cm de distancia de la zona afectada, durante 15 minutos a intervalo de 5 minutos, pero las fallas en el fluido eléctrico, interfiere que el enfermo cumpla el tratamiento indicado <sup>(1)</sup>.

Es durante ese período que, el Dr. Carlos Miyares Cao, creador de la Melagenina Loción® acelera y generaliza una investigación basada

en los resultados de la influencia del calcio (Ca<sup>++</sup>), en los melanocitos presentes en el oído interno <sup>(6)</sup>, así como otro trabajo que trata acerca del papel del calcio, en la respuesta de la luz en los melanóforos de los peces de la familia oryzias <sup>(7)</sup>. La genialidad de este investigador se sustenta en el sinergismo que existe cuando le adicionan 1mG.mL-1 de cloruro de calcio en la Melagenina Loción®, de esa adición surge la Melagenina Plus® <sup>(8)</sup>. (Anexo 1)

### Anexo 1. Dos generaciones de Melagenina (Loción y Plus)



Las investigaciones realizadas en Cuba, demuestran que el cloruro de calcio (CaCl<sub>2</sub>), adicionado al fármaco, disminuye las frecuencias de aplicación de la loción a una vez al día y sin necesidad de utilizar la lámpara infrarroja. El cambio en la forma de aplicación de la loción, permite continuar el tratamiento del vitiligo en un momento difícil para el país <sup>(9)</sup>.

Los beneficios obtenidos constituyen un logro social y político, pues se obtiene un resultado positivo, gracias al apoyo dado por la investigación. En el desarrollo de la ciencia cubana,

y sobre todo en Dermatología, se estudia aún la contribución del CaCl<sub>2</sub> en la actividad melanogénica <sup>(9)</sup>.

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar, un grupo de investigaciones acerca del papel del cloruro de calcio en el proceso de la melanogénesis en la piel y el entorno entre los melanocitos con los queratinocitos.(Anexo 2)

Objetivos:

- ☒ Describir el origen y desarrollo de los melanocitos y queratinocitos.
- ☒ Evaluar la relación del cloruro de calcio en el proceso de melanogénesis.
- ☒ Relacionar el entorno melanocito-queratinocitos.



## DESARROLLO

Origen y desarrollo de los melanocitos y queratinocitos.

Al inicio de la tercera semana del desarrollo, la capa germinal ectodérmica tiene forma de disco, siendo más ancho en la región cefálica que en la región caudal. La notocorda y el mesodermo precordial inducen al ectodermo suprayacente, y este se engrosa formando la placa neural. Las células de esta placa forman el neuroectodermo, el resto, el ectodermo superficial o no neural, esta inducción es el primer acontecimiento en el proceso de la neurulación <sup>(10)</sup>.

La neurulación es el proceso por el cual la placa neural forma el tubo neural. Al final de la tercera semana, los bordes laterales de la placa neural se elevan y forman los pliegues neurales, la región central deprimida forma el surco neural. Al tiempo que los pliegues neurales se elevan y fusionan, las células en el borde lateral o cresta del neuroectodermo comienzan a disociarse de las células vecinas. En esta población celular, las células de la cresta neural, ocurre una transición epitelio-mesénquimatoso mientras abandona, por migración activa y desplazamiento, el neuroectodermo, para ingresar al mesodermo subyacente <sup>(11)</sup>.

Una vez que ocurre el cierre del tubo neural, las células de las crestas neurales que provienen de la región del tronco migran a través de dos rutas: una dorsal, a través de la dermis, mediante la cual ingresan al ectodermo a través de los orificios en la lámina basal para formar melanocitos en la piel y los folículos pilosos, y otra vía ventral por la mitad anterior de cada somita, para convertirse en ganglios sensitivos, neuronas simpáticas y entéricas, células de Schwann y células de la médula suprarrenal <sup>(11)</sup>.

Los melanocitos, que confieren el color a la piel, derivan de las células de las crestas neurales, que migran hacia el interior de la epidermis <sup>(10)</sup>. La piel, es la cubierta protectora membranosa del cuerpo, representa un complejo sistema orgánico, consta de dos capas derivadas de dos capas germinales distintas: ectodermo y mesodermo <sup>(11)</sup>.

La epidermis es un tejido epitelial superficial derivado del ectodermo

## Artículos de Revisión

superficial o ectodermo no neural, la dermis es una capa más profunda procedente del mesodermo. La red de tejido conjuntivo embrionario o mesénquima, derivado del mesodermo, forma los tejidos conjuntivos de la dermis <sup>(11)</sup>.

La interacción que ocurre entre el ectodermo (epidermis) y el mesénquima (dermis) implican el mecanismo básico del desarrollo por inducción, específicamente, interacción epitelio-mesénquima. A las cuatro o cinco semanas, la piel embrionaria está formada por una única capa de ectodermo de superficie que recubre el mesénquima <sup>(11)</sup>.

La capa externa de la piel comienza como una capa única de células ectodérmicas, a medida que el desarrollo avanza aparecen varias capas de ectodermo. El primer estadio de la constitución de las capas epidérmicas es la formación de una fina capa externa de células aplanadas conocida como peridermo, al final del primer mes de gestación. Al tercer mes la epidermis se convierte en una estructura de tres capas, con una capa basal (o germinal) dotada de actividad mitótica. Durante el sexto mes, la epidermis situada debajo del peridermo se diferencia en las capas definitivas que son características de su estructura posnatal, en muchas de las células peridérmicas ocurre apoptosis y se desprenden, quedando en el líquido amniótico <sup>(12)</sup>.

La epidermis se convierte en una barrera entre el feto y el medio externo, en lugar de participar en los intercambios entre ambos. Al principio del segundo mes, los melanoblastos derivados de las células de las crestas neurales migran a la dermis embrionaria y poco tiempo después,

a la epidermis; dichas células no empiezan a producir cantidades detectables de pigmento hasta la mitad de la gestación. Esta producción ocurre antes en los individuos muy pigmentados que en aquellos de piel más blanca. La diferenciación de los melanoblastos en melanocitos maduros implica la formación de gránulos de pigmento denominados melanosomas, que derivan de los premelanosomas <sup>(12)</sup>.

Los melanocitos aparecen en la piel en desarrollo entre los días 40 y 50, inmediatamente después de la migración de las células de la cresta neural. En condiciones normales, en la dermis aparece únicamente un número pequeño de células con melanina. Los melanocitos comienzan a producir melanina antes del nacimiento y la distribuyen a células epidérmicas <sup>(11)</sup>.

La transformación del ectodermo superficial en una epidermis de varias capas es consecuencia de interacciones de inducción continua con la dermis. La piel se clasifica como gruesa o fina en función del grosor de la epidermis:

☒ La piel gruesa cubre las palmas de las manos y plantas de los pies; carece de folículos pilosos, músculos erectores del pelo y glándulas sebáceas, pero dispone de glándulas sudoríparas.

☒ La piel fina recubre casi todo el resto del cuerpo; contiene folículos pilosos, músculos erectores del pelo, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas <sup>(11)</sup>.

La dermis se forma a partir de la capa del mesodermo que subyace al ectodermo superficial. Según la región corporal, este mesodermo corresponde a los arcos faríngeos, a los dermatomas de los somitas o a la hoja parietal del mesodermo lateral<sup>(13)</sup>.

Inicialmente la superficie que separa la epidermis de la dermis es lisa, a partir del cuarto mes, partes del estrato basal proliferan en dirección de la dermis y generan las crestas epidérmicas y las papilas dérmicas. Las papilas dérmicas son más grandes en la palma de las manos y en la planta de los pies. En los dedos se llaman dermatoglifos, los cuales responden a patrones individuales que se establecen genéticamente y dan lugar a las huellas digitales. Finalmente; por debajo de la dermis aparece un tejido conectivo laxo adiposo y se forma la hipodermis, cuyo aumento redondea la silueta del feto a medida que avanza la gestación <sup>(13)</sup>.

El número de células pigmentarias de la piel no difiere en gran medida entre las distintas razas, pero los melanocitos de los individuos de piel oscura contienen más gránulos pigmentarios por célula. Existe un gran número de trastornos de la pigmentación, pueden clasificarse como enfermedades del desarrollo, la función y la sobrevivencia de los melanocitos <sup>(10)</sup>.

Ejemplos de anomalías de la función de los melanocitos son el piebaldismo o albinismo parcial (ausencia de pigmentación en pelo y piel con distribución en parches) y el síndrome de Waardenburg, que se caracteriza por parches de piel y pelos blancos. Estos defectos se generan por una migración celular o proliferación anómala de las células de las crestas neurales. Entre los trastornos de la función de los melanocitos están los distintos tipos de albinismo generalizado, que se caracterizan por una disminución o ausencia global de la pigmentación en la piel, pelo y ojos. Otro trastorno es el vitíligo, que se debe a la pérdida de melanocitos por un trastorno autoinmune, se trata de una pérdida en parches del pigmento en las áreas afectadas, que afecta a la piel y al pelo de la zona, así como a la mucosa oral <sup>(10)</sup>.

Como se mencionó anteriormente, al inicio del desarrollo, el embrión está cubierto por una sola capa de células ectodérmicas (ectodermo superficial), al comienzo del segundo mes, este epitelio se divide, y en su superficie se deposita una capa de células aplanadas, el peridermo que se extiende por la superficie del embrión. Posteriormente las células de la capa basal proliferan formando una tercera zona en la parte intermedia, por último, al final del cuarto mes la epidermis adquiere su disposición definitiva, y pueden identificarse cuatro capas <sup>(10)</sup>.

La capa basal, o capa germinativa, es responsable de la producción de células nuevas, esta capa forma más adelante crestas y surcos, que se aprecian en la superficie de la piel en la huella dactilar. Otra capa espinosa gruesa, constituida por células poliédricas grandes que contienen tonofibrillas delgadas. Una capa granulosa, que contiene gránulos pequeños de queratohialina dentro de sus células. Y otra capa córnea, que forma la superficie dura similar a escamas de la epidermis, integrada por células muertas en aposición estrecha, que contienen queratina <sup>(10)</sup>.

Cuando la epidermis queda constituida por varias capas, en ella se produce una organización celular regular y aparece una secuencia de diferenciación. Las células madres de la capa basal (estrato basal) se dividen y aportan células a la siguiente capa, el estrato espinoso. Las células del estrato espinoso producen unos haces llamativos de filamentos de queratina, que convergen en los desmosomas distribuidos en forma de parches, uniendo unas células con otras <sup>(12)</sup>.

Los gránulos de queratohialina, que constituyen un marcador de diferenciación epidérmica, comienzan a aparecer en el citoplasma de las células más externas posmitóticas del estrato espinoso, y son un componente relevante del estrato granuloso. Los gránulos de queratohialina se componen de dos tipos de agregados proteicos, uno rico en histidina y el otro en sulfuros, relacionados en forma íntima con los haces de filamentos de queratina <sup>(12)</sup>.

Las células epidérmicas reciben el nombre genérico de queratinocitos, debido a su alto contenido de queratina. Se van desplazando hacia el estrato granuloso, sus núcleos comienzan a exhibir signos característicos de diferenciación terminal, como un aspecto aplanado, masas densas de cromatina nuclear y los primeros signos de ruptura de la membrana nuclear. En estas células los haces de queratina se vuelven más prominentes, y el peso molecular de las queratinas que se sintetizan es mayor que los

## Artículos de Revisión

queratinocitos menos maduros. Las células pierden sus núcleos a medida que se mueven hacia la capa externa, el estrato córneo, y parecen bolsas aplanadas con una gran densidad de filamentos de queratina. Las células de esta capa están interconectadas por una proteína rica en histidina, la filagrina, que a su vez deriva de uno de los componentes granulares de la queratohialina <sup>(12)</sup>.

La proliferación de las células de la epidermis basal está controlada por varios factores de crecimiento. Algunos de ellos estimulan la mitosis y otros la inhiben. En la etapa posnatal, los queratinocitos necesitan aproximadamente 4 semanas para pasar de la capa basal de la epidermis hasta su descamación final, pero en algunas enfermedades cutáneas, como la psoriasis, la proliferación de las células epidérmicas está mal regulada, y los queratinocitos se pueden desprender una semana antes de su generación <sup>(12)</sup>.

Algunas de las anomalías por la producción de queratina son: la Ictiosis que es una queratinización excesiva de la piel, característica de trastornos hereditarios; la Hipertrichosis (exceso de pelo) se debe a una abundancia inusual de folículos pilosos; la Atriquia, ausencia congénita de pelo, asociándose con alteraciones de otros derivados como los dientes y las uñas <sup>(10)</sup>.

**Importancia del calcio en el organismo.** Se conoce la importancia del calcio en el organismo, este pertenece al grupo de los minerales que debe siempre formar parte de nuestra dieta. Es el elemento mineral más abundante en el cuerpo. Representa alrededor del 2% del peso corporal; en cifras

absolutas, (aproximadamente 1,2 kg) <sup>(14-16)</sup>.

De todo el calcio corporal, el 99% se encuentra en el esqueleto y los dientes en forma de hidroxapatita, un compuesto cristalino que incluye fósforo ( $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$ ). El resto (1%) se encuentra en los tejidos blandos y en los fluidos corporales <sup>(16)</sup>.

El Calcio como elemento químico, está ubicado en el grupo II del sistema periódico (los alcalinotérreos), presenta una masa molar de 40,08, su bivalencia ( $\text{Ca}^{++}$ ) le proporciona su reactividad biológica, controlado por hormonas de diferentes glándulas endocrinas, ubicadas en diferentes regiones del cuerpo, la forma de presentarse este elemento químico, sólo se encuentra en un 0,5 % del total de calcio en el organismo <sup>(16)</sup>.

Esta particular distribución corporal, en sus diferentes compuestos, justifica sus funciones esenciales en el organismo, la mineralización de huesos y dientes y la regulación de las funciones celulares en prácticamente todos los tejidos corporales. Como ejemplos, el  $\text{Ca}^{++}$  es imprescindible para la contracción muscular y la función del sistema nervioso <sup>(17)</sup>. (Anexo 3 y 4)

Este trabajo, aborda contenidos referentes a la importancia fisiológica del  $\text{Ca}^{++}$ , y su actividad en la piel, relacionando la actividad melanogénica, realizada por los melanocitos y su interacción con los queratinocitos, entre ambos forman la unidad epidérmica funcional cutánea.

El estudio sobre el entorno de los melanocitos y sus vecinos los queratinocitos, es un proceso difícil de comprender, y aún desconocido <sup>(18,19)</sup>, sobre todo cuando se trabaja en condiciones "in vitro" para relacionarlo con la actividad "in vivo" <sup>(20)</sup>.

Principalmente definir el contacto físico entre ambas células y la proporción promedio conocida como unidad epidérmica integrada por 1:32 (melanocito: queratinocito) <sup>(21- 28)</sup>.

**Funciones no esquelética**

El Ca iónico:  $\text{Ca}^{++}$  es un componente celular imprescindible para mantener y/o realizar las diferentes funciones especializadas de prácticamente todas las células del organismo. Estas funciones, no esqueléticas, pueden ser divididas en estructurales y propiamente reguladoras <sup>(16-19)</sup>.

El  $\text{Ca}^{++}$  está implicado en el mantenimiento de

estructuras celulares (orgánulos), gránulos de secreción, incluyendo los melanomas que contienen el pigmento melanina, dentro de los melanocitos, membranas celulares y subcelulares y estructuras nucleares (como los cromosomas) <sup>(18,19)</sup>.

Algunas enzimas como la tirosinasa requiere de cationes divalentes para su actividad melanogénica en los melanocitos. La función reguladora activa, la ejerce la concentración intracelular de  $Ca^{++}$  <sup>(22,23)</sup>.

El mantenimiento de una concentración adecuada de  $Ca^{++}$  citoplasmático (del orden de  $0,1 \mu\text{mol/l}$ ), respecto al extracelular (del orden de  $1,1 \text{mmol/l}$ ), puede mantener una función óptima de la célula; en cambio, un incremento no regulado en el citoplasma puede iniciar un proceso de daño y muerte celular <sup>(24-26)</sup>.

Debido a su actuación como segundo mensajero intracelular, el calcio divalente, interviene en la proteólisis intracelular, apoptosis y autofagia, activación/desactivación enzimática (por fosforilación/desfosforilación), secreción (incluida la de neurotransmisores y neuromoduladores en el sistema nervioso), contracción muscular, agregación plaquetaria, bioenergética celular, transcripción génica <sup>(24,26)</sup>.

**Función en la transmisión neuromuscular**

La función del sistema nervioso depende de forma crítica de la capacidad de las neuronas para comunicarse de forma rápida y precisa mediante la liberación de neurotransmisor desde la célula presináptica hacia la posináptica a través de la sinapsis. Este proceso depende de la entrada del calcio en la brecha presináptica para que se libere el neurotransmisor a la hendidura sináptica <sup>(15)</sup>.

Para que se produzca la liberación del neurotransmisor a la llegada de un potencial de acción, el terminal debe de disponer de vesículas preparadas para ser liberadas de forma inmediata tras la entrada de calcio a través de los canales de calcio con un voltaje dependiente <sup>(15,16)</sup>.

**Papel del calcio mitocondrial en los procesos de supervivencia celular**

La regulación de los niveles de calcio en la mitocondria, también es clave en la regulación de los distintos procesos energéticos que tienen que ver con los procesos de supervivencia celular, es posible su relación con la melanogénesis ya que

este proceso de síntesis requiere un gasto energético considerable intracelular <sup>(16)</sup>.

**Melanocitos, su entorno, actividad bioquímica y fisiológica**

El tema sobre el entorno de los melanocitos y sus vecinos los queratinocitos, es un proceso difícil de comprender, y aún desconocido <sup>(7,8)</sup>, sobre todo cuando se trabaja en condiciones “in vitro” para relacionarlo con la actividad “in vivo”. A pesar de que aún hay mucha incertidumbre sobre la actividad de esta unidad epidérmica entre estas dos células, hay conceptos ya establecidos y que ofrecen bases para trazar nuevas investigaciones sobre la biología de ambas, su entorno, e interdependencia bioquímica <sup>(9)</sup>.

La interacción melanocito-queratinocito es la base de la generación del color de la piel. Hay evidencias sobre la actividad de los melanosomas que pueden captar el  $Ca^{++}$  y contribuir en la homeostasis intracelular <sup>(7)</sup>.

Se ha estudiado la acción del  $Ca^{++}$  intracelular en la transferencia de melanina de los melanosomas maduros hacia los queratinocitos, debido, entre otros factores, a la acción de la polarización de las membranas <sup>(7)</sup>, estos resultados se han realizado mayormente in vitro por cultivo celular, utilizando diferentes líneas celulares <sup>(6,7,18,19)</sup>.

Los melanocitos presentan tantas modificaciones en las diferentes especies de animales, que es aconsejable referirse en particular al humano, cuando se evalúa su actividad con el entorno, donde es posible que la acción de traspaso de melanina al queratinocito

## Artículos de Revisión

aún no está del todo dilucidado, posiblemente por la metodología de los experimentos realizados, es difícil conocer el mecanismo de cooperación entre ambas células <sup>(20)</sup>.

Existen diferentes hipótesis de este mecanismo y se han evaluado por los investigadores, varias hipótesis, como por ejemplo la unión entre las células melanocito-queratinocitos donde es mayor el número de queratinocitos, por lo que las prolongaciones del primero, nombradas por diferentes autores como dendritas, en similitud a una neurona, pudiera ser por la fusión de las membranas vecinas, una acción de fagocitosis diferentes y otros incluyen factores de crecimiento activando receptores de proteasas <sup>(29,30)</sup>.

Por otro lado también la interacción entre estas células y sus uniones hasta el momento no está ampliamente aclarado e involucra diferentes mecanismos como son: adhesión, movilidad, estructura y forma, proliferación diferenciación celular y apoptosis <sup>(21)</sup>.

Todos los procesos antes mencionados y realizados en diferentes modelos han sugerido de forma general el papel del  $Ca^{++}$  intracelular, como una señal inicial a estos procesos, sin embargo el  $Cl^{-}$  así como otros iones  $K^{+}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Cu^{++}$  influyen o contribuyen a la estabilidad del entorno y en la actividad bioquímica de la tirosinasa, enzima clave en el proceso de la melanogénesis <sup>(22,23)</sup>.

La tirosina, aminoácido aromático, presente en la fracción proteica de Melagenina Loción y la Melagenina plus, representa el aminoácido iniciador de este proceso enzimático, complejo donde está involucrado diferentes vías para un acople molecular normal en la formación de la pigmentación cutánea <sup>(23)</sup>.

La presencia de la tirosina en estos dos medicamentos permitió su marcaje con I125 para conocer la biodistribución en diferentes modelos biológicos así como la migración de la lipoproteína presente en la Melagenina Loción®. Sobre este aspecto existen investigaciones que deben ser consultadas en el momento de trazar estrategias para lograr una cura efectiva ante esta enfermedad <sup>(31,32)</sup>.

Se ha realizado innumerables experimentos para poder entender este mecanismo de transferencia de la melanina hacia los queratinocitos, sin embargo, en vez de despejar algunas incógnitas se han incrementado, aunque por supuesto toda actividad sobre el tema motiva a nuevas investigaciones, sobre todo cuando se involucran estudios que relacionan este ambiente de ambas células y aparece la patología más agresiva, el melanoma aspecto que merece otras consideraciones <sup>(19)</sup>.

Para los investigadores que buscan medicamentos para estimular la síntesis de este polímero surge la limitación de trabajar en niveles fisiológicos, para evitar efectos secundarios que pueden producir la síntesis desordenada de la melanina, lo que conlleva estudios preclínicos toxicológicos <sup>(19)</sup>.

Otro aspecto a considerar es la acción extracelular del  $Ca^{++}$  y el  $Cl^{-}$ , que puede ser por la liberación de este catión divalente del citoplasma del melanocito, o del intersticio entre las dos poblaciones celulares y sus uniones <sup>(13)</sup>. Se ha estudiado y considerado la influencia que ejerce la apertura de los canales de estos iones para lograr la estabilidad de ambas células en su medio fisiológico, ya in vitro se ha utilizado soluciones tampones con  $Ca^{++}$  y con agentes quelantes para inactivar el  $Ca^{++}$  lo que disminuye la transferencia del pigmento <sup>(7)</sup>.

Es un paralelismo histórico que en el período especial (década de los 90) se logró solucionar un aspecto científico en beneficio de la población, y actualmente la ciencia cubana vuelve bajo circunstancias similares a resolver una problemática mundial ante la epidemia del COVID-19, mediante la elaboración de vacunas de cobertura nacional. (Anexo 5)

### CONCLUSIONES:

En el proceso de melanogénesis participan los iones cloruro en los queratinocitos y el calcio en la homeostasis del entorno melanocito-queratinocito.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miyares C. Melagenina: 16 años de experiencia cubana en el tratamiento del vitiligo. En: La Melagenina, nuevo medicamento cubano para el tratamiento del vitiligo. Resultados de su utilización en Cuba y en el extranjero. Palacio de Convenciones de La Habana 1989.
2. Oficina de Publicaciones del Consejo de Estado de la República de Cuba. Cien Horas con Fidel, Conversaciones con Ignacio Ramonet ISBN 959-274-038-0 2006 Cap. 17: 403-417.
3. Miyares C, Taboas M, López H. Informe Preliminar sobre el empleo de Extracto Placentario Humano en la terapéutica del vitiligo. Rev. Cub. Farm. 1976; 10:1-7.
4. Miyares CM, Taboas M, Roque S. La Melagenina, 10 años de experiencia clínica en el tratamiento del vitiligo. XI Congreso Iberoamericano de Dermatología, Madrid, España 1987.
5. CECMED. Ensayo clínico multicéntrico de la Melagenina Plus. Empleo de la Melagenina Cálcica en el tratamiento de los enfermos de vitiligo. 2000.
6. Meyer A. Influence of calcium on the melanocytes in the inner ear. 13th International Pigment Cell Conference. 1986.
7. Nogishi S. The role of calcium in light response of oryzias melanophores. 13th International Pigment Cell Conference. 1986.
8. García R. Comprobación experimental del efecto estimulante de la pigmentación cutánea de la Melagenina. Primer Encuentro Científico Internacional de Investigadores y de las Asociaciones de Portadores de Vitiligo. Palacio de Convenciones de la Habana. 1989.
9. Coto G. Melanocitos, su entorno, actividad bioquímica y fisiológica. XI Congreso Cubano de Dermatología. V Seminario Internacional de Histoterapia Placentaria. 2022.
10. Sadler TW. Embriología médica. 14a edición. Barcelona (España): Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. 2019, Cap. 21.
11. Moore P. Embriología Clínica. 7ma edición. 2004, Cap. 20.
12. Bruce MC. Embriología humana y biología del desarrollo. 5ta edición. Barcelona (España): Elsevier Saunders; 2014. Cap. 9: 156-161.
13. Hib J. Embriología Médica. 8va Edición. 2006.
14. Martínez E. El calcio, esencial para la salud. Departamento de Fisiología. Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos "José Mataix". [internet]. Centro de Investigación Biomédica; 2016. Universidad de Granada. Granada. [citado en 24 de May 2021]; 9(1) Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/681>
15. Sánchez MG. Efecto del calcio de la dieta sobre el peso corporal y características del perfil energético y mineral en ratones. Universidad de Valladolid. Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología. España. 2017 [Citado en 23 de May 2021].
16. Manzaneda ML. Estudio del calcio mitocondrial en terminales nerviosos motores y su relación en el proceso de neurotransmisión. [internet]. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, departamento de fisiología médica y biofísica, Sevilla, España, 2019. [Citado en 24 de Mayo 2021]. Disponible en: [www.medigraphic.com/patologiaclinica](http://www.medigraphic.com/patologiaclinica).
17. Guzmán Y, Sánchez S, Castaño M, Flórez G, Falla I, Archila D. Anemia de células falciformes y embarazo. Reporte de caso. [internet]. Rev. Salud. Volumen 9. 2019 [citado 24 de Mayo 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.18270/rsb.v9i2.2809>.
18. Joshi GP, Nair N, Begum NB, Sinkar VP, Vora S. Melanocyte-keratinocyte interaction induces calcium signalling and melanin transfer to keratinocytes. Pigment Cell Res. 2007. 20:380-384.
19. Bush WD, Simon JD. Quantification of Ca<sup>++</sup> binding to melanin supports the hypothesis that melanosomes serve a functional role in regulating calcium homeostasis. Pigment Cell Res. 2007. 20:134-139.
20. Jeong H, Mi Yu S, Song, K. Inhibitory effects on melanogenesis by thymoquinone are mediated through the catenin pathway in B16F10 mouse melanoma cells. International Journal of Oncology. 2020. 56: 379-389.
21. Kowalsska J, Banach K, Beberok A, Rok J, Rzepka Z, Wrzesniok D. The Biochemical and Molecular Analysis of Changes in Melanogenesis Induced by UVA-Activated Fluoroquinolones -In Vitro Study on Human Normal Melanocytes. Cells. 2021. 10: 2900.
22. Borbón R. Estudio comparativo de diferentes tratamientos en la producción de melanina. En: Miyares-Cao CM. Melagenina: único recurso eficaz contra el vitiligo. 1998. Editorial Científico-Técnica, S.S.A.G., S.L.-Madrid (España) I.S.B.N. 959-05-0191-5.
23. Rodríguez S. Efecto regulador de la Melagenina sobre la melanogénesis En: Miyares-Cao CM. Melagenina: único recurso eficaz contra el vitiligo. 1998. Editorial Científico-Técnica, S.S.A.G., S.L.-Madrid (España) I.S.B.N. 959-05-0191-5
24. Martínez R, Svarch E, Menéndez A. El ion calcio ante la muerte celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. [revista en la Internet]. 2017 Abr [citado 26 May 2021]; 25(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-)
25. Martínez R, Martínez M, Guerra C, Guerra E, Machado T, Machín S, et al. Importancia del Calcio para la piel. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2015; 28(4):385-97.
26. Hernández-Chavarría F, Segura K, Hernández E, Soto L, Chacón L.R. Papel del calcio para el tejido tegumentario; Laboratorio Clínico, Hospital San Vicente de Paul, Heredia, Costa Rica. 2019; [Artículo en la Internet]; [citado 26 May 2021]; disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02557.x>
27. Cifuentes-Tang I, Victoria J. La biología del melanocito y su papel en la respuesta inmunitaria cutánea; Dermatol Rev Mex. 2019. 63(5): 534-538.
28. Martínez C, Domínguez J. Endocrinología de la piel; Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo 2019. 16 (13) pp 149-166
29. Turunen A, Syrjanen S. Extracellular calcium regulates keratinocyte proliferation and HPV 16 E6 RNA expression in vitro. APMIS. 2014 122: 781-789
30. Yoshida Y, Hachiya A, Sriwiriyanont P. et.al. Functional analysis of keratinocytes in skin color using a human skin substitute model composed of cells derived from different skin pigmentation types The FASEB Journal. 2007. Research Communication. Vol. 21 September.
31. Miyares CM. Melagenina: único recurso eficaz contra el vitiligo. 1998. Editorial Científico-Técnica, S.S.A.G., S.L.-Madrid (España) I.S.B.N. 959-05-0191-5.
32. Miyares-Díaz E. Empleo de la Melagenina Cálcica en el tratamiento del Vitiligo. Informe Final. 2005.

# Artículos de Revisión

## SUMMARY

**Objectives:** describe the origin and development of melanocytes and keratinocytes. Evaluate the relationship between calcium chloride and the melanogenesis process. Relate the melanocyte-keratinocyte environment.

**Development:** there is little experimental evidence of the effect of calcium chloride on human melanocytes and its synergistic effect with Melagenina Lotion®. No recent information on the contribution of calcium in the melanogenesis process in the skin was found, however, the contribution of calcium chloride in the homeostasis of the keratinocyte-melanocyte environment and the melanocyte-keratinocyte environment is studied in different experimental models.

**Conclusions:** chloride ions in keratinocytes and calcium participate in the melanogenesis process in the homeostasis of the melanocyte-keratinocyte environment.

**Keywords:** melanogenesis, synergism, Melagenina Lotion®, melanocytes, keratinocytes

