

Le système pigmentaire



Inserm

Institut National
de la Santé et de la Recherche Médicale

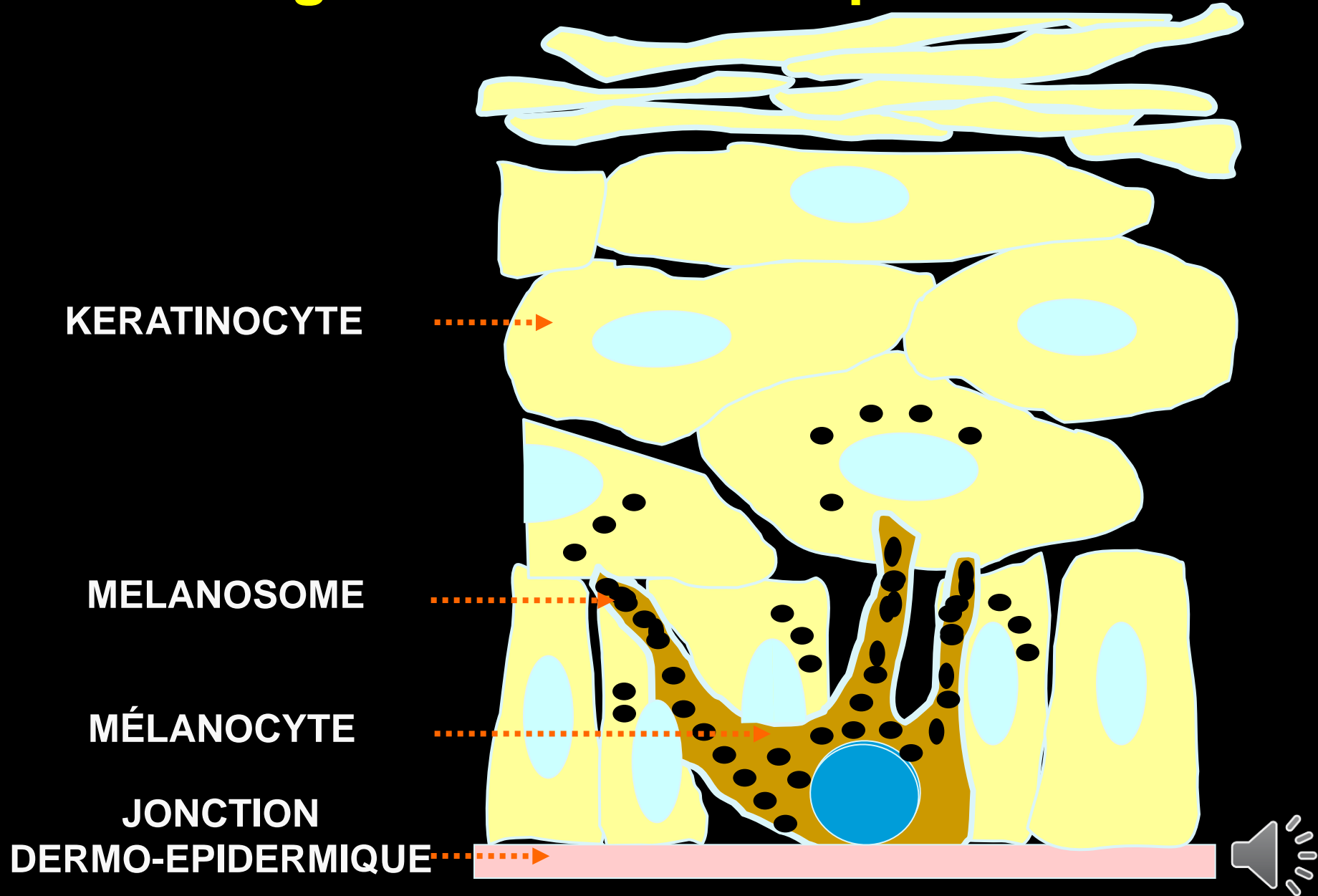
Thierry Passeron, MD, PhD
Service de Dermatologie, CHU de Nice
INSERM U1065 équipe 12, C3M



378 loci impliqués dans la régulation de la pigmentation cutanée (la moitié avec gène connu) !



Pigmentation Mélanique Cutanée



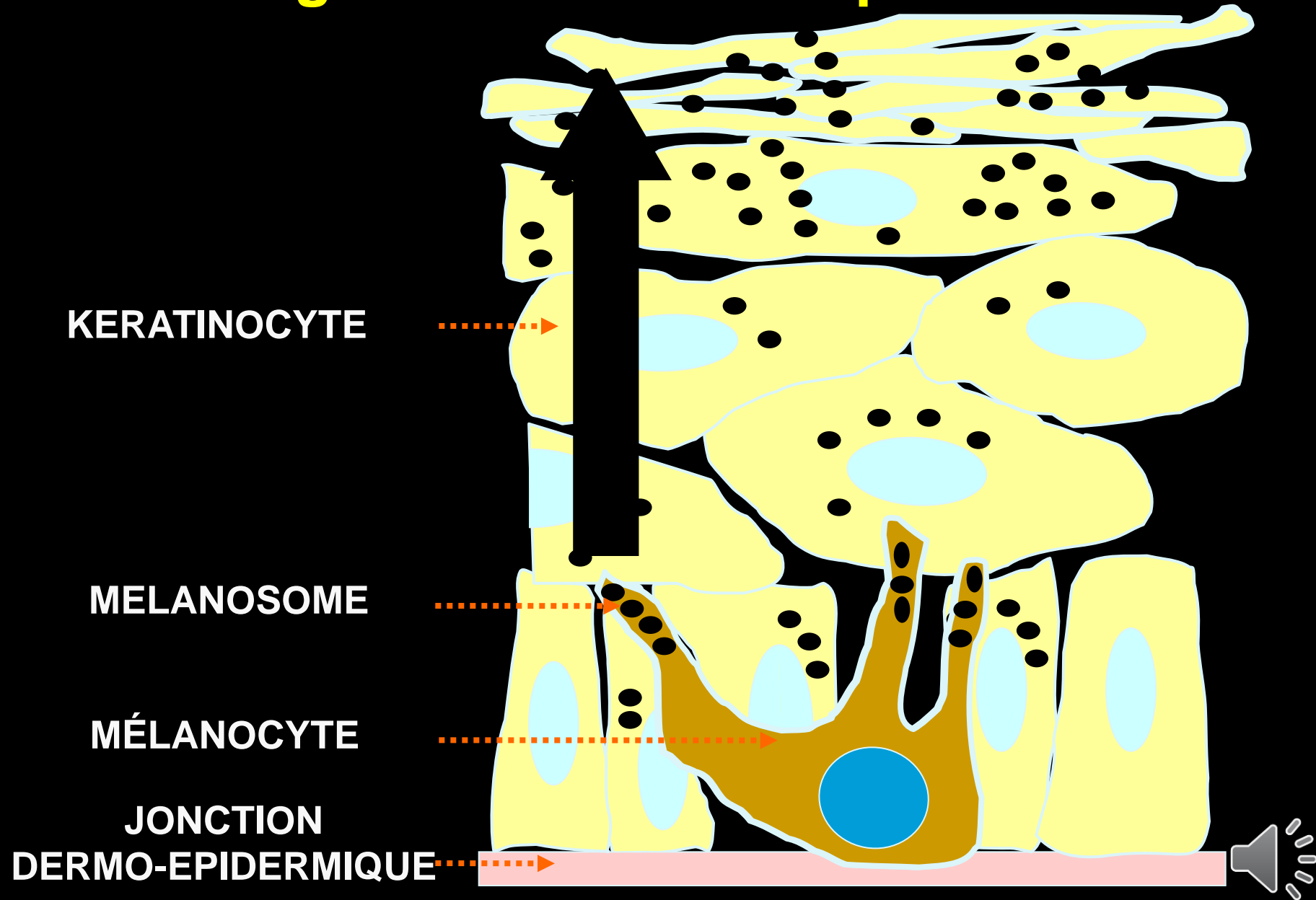
Pigmentation basale → couleur constitutive (génétique)

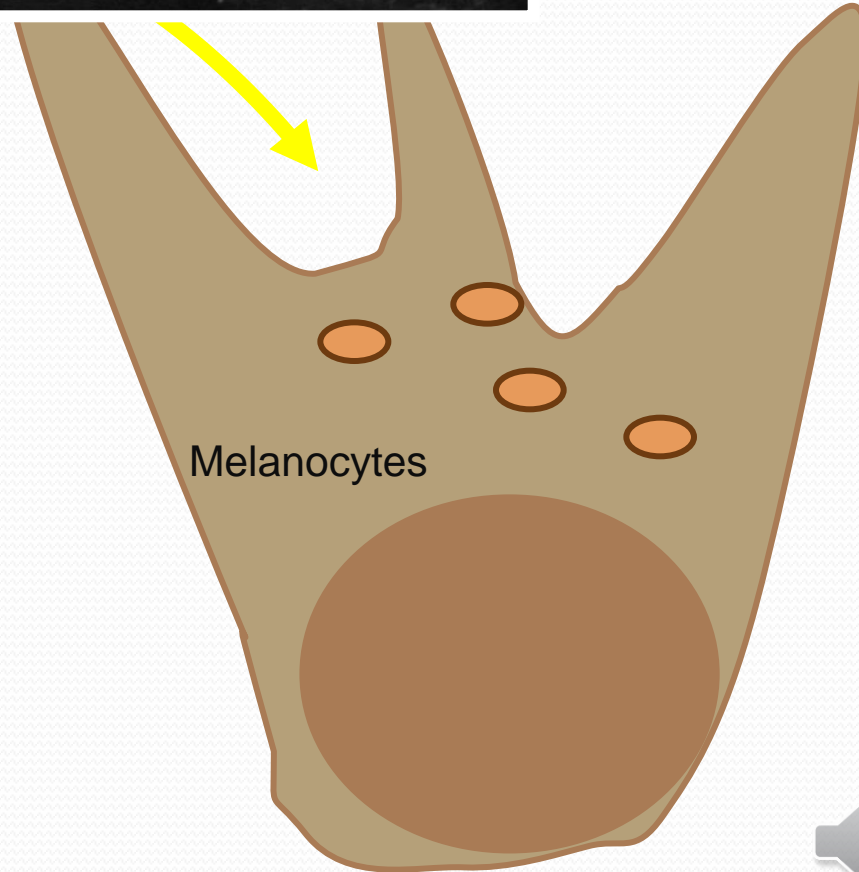
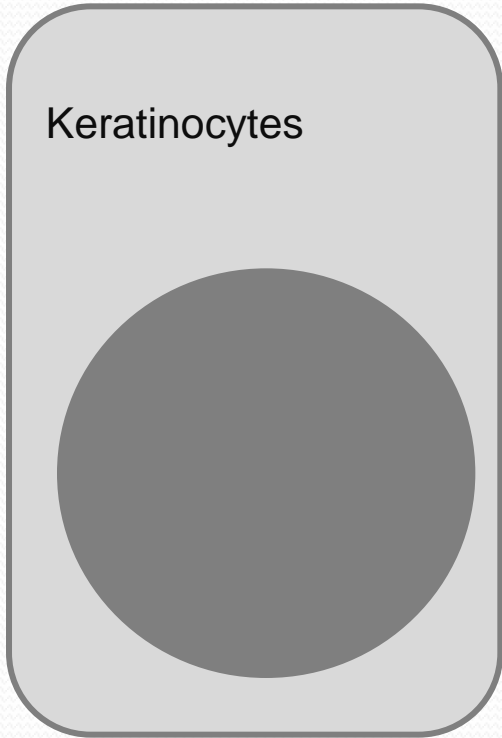
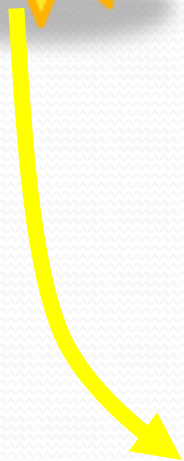
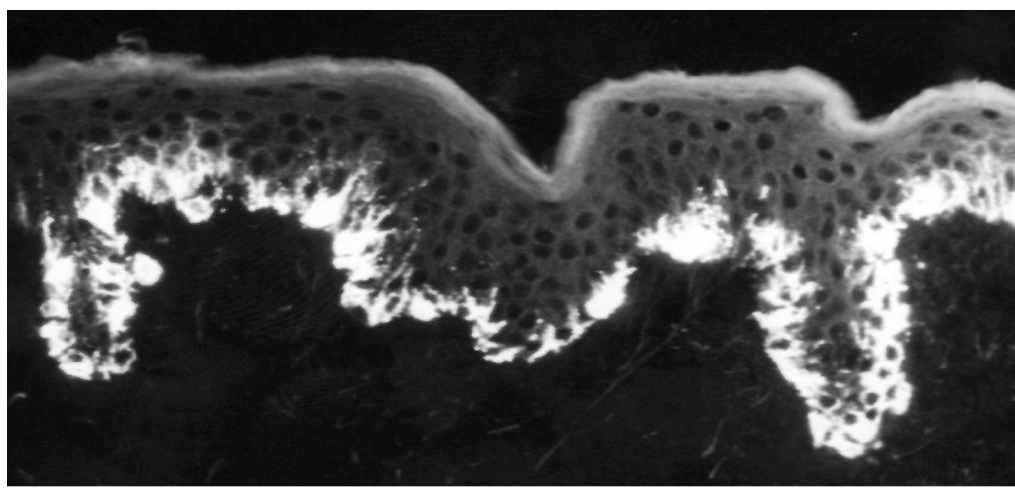


Pigmentation stimulée → couleur facultative (bronzage)



Pigmentation Mélanique Cutanée



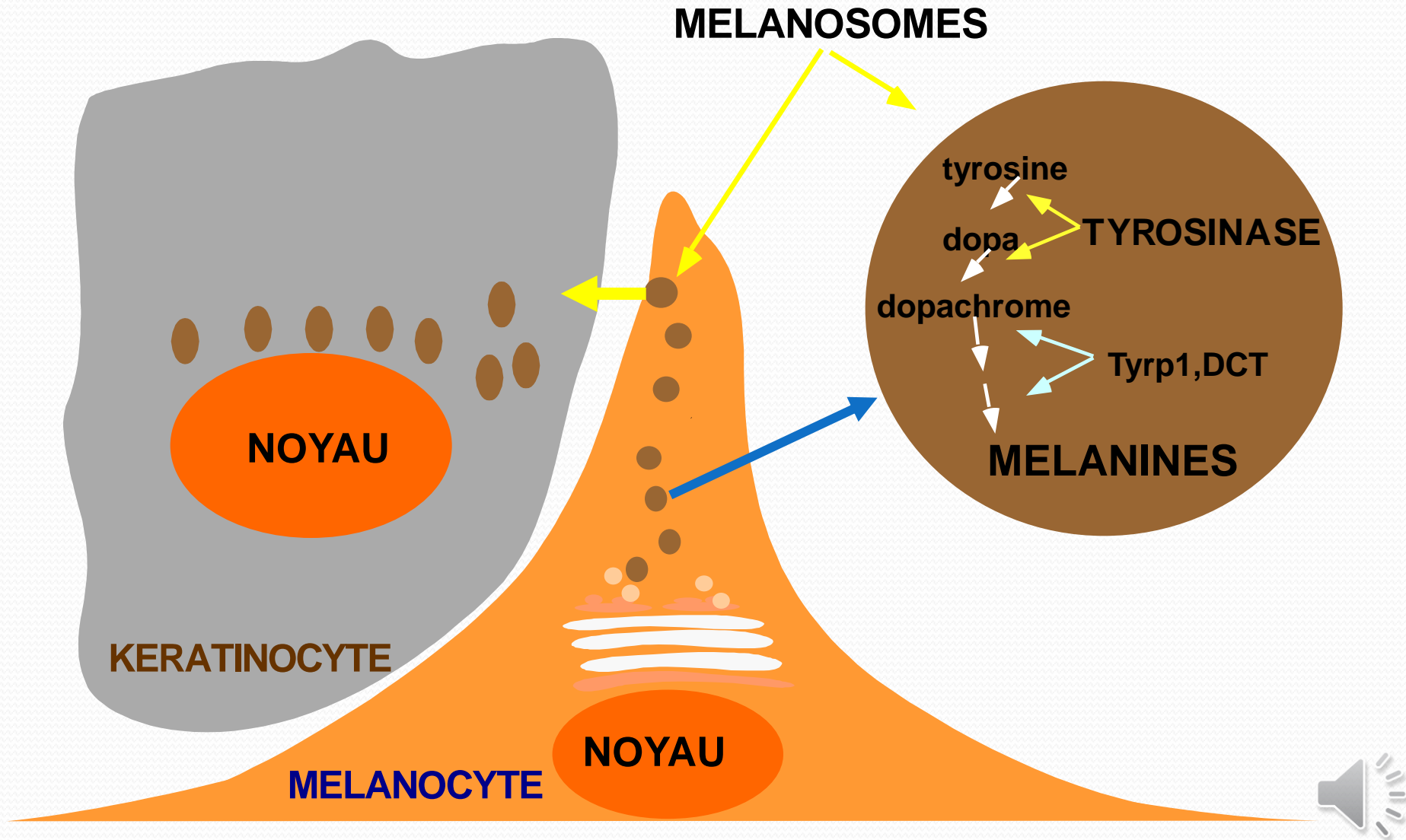


Paramètres déterminant la pigmentation cutanée

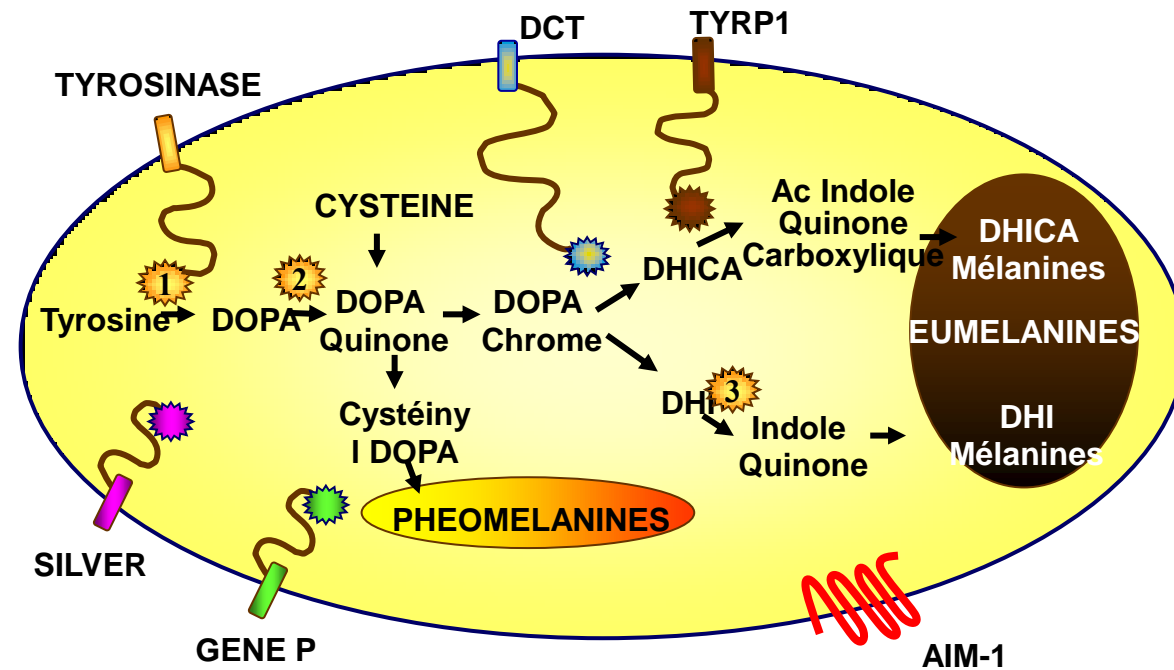
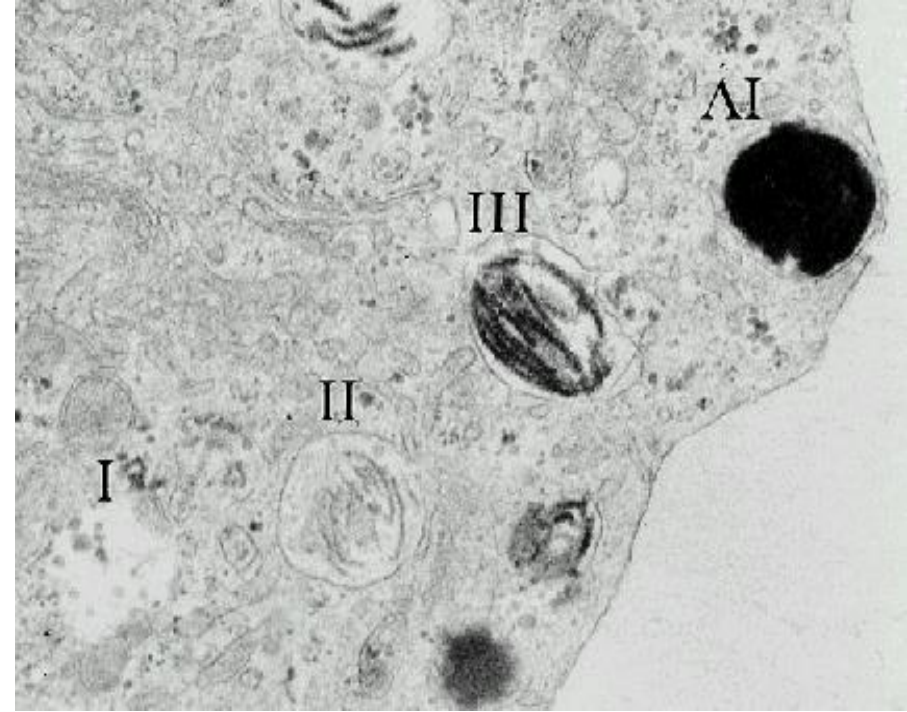
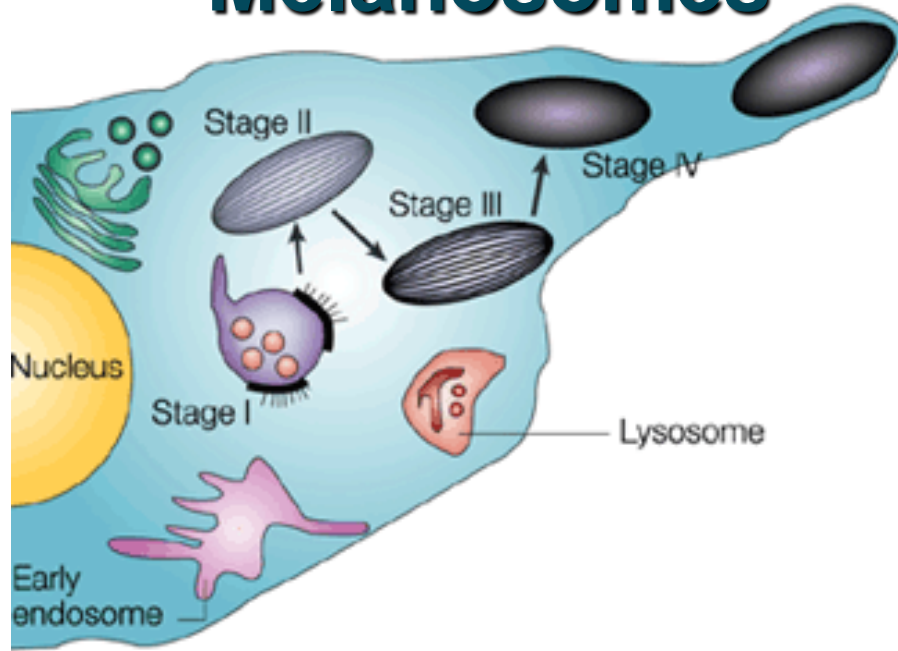
- 1. Nombre de Mélanocytes**
- 2. Quantité et la Qualité des Mélanines produites**
- 3. Dendricité**
- 4. Transport et Transfert des Mélanosomes**
- 5. Localisation en profondeur des pigments**
- 6. Taux d'élimination et/ou de dégradation des mélanosomes**
- 7. pH du mélanosome**



Pigmentation cutanée



Mélanosomes



TYROSINASE

ENZYME LIMITANTE DE LA VOIE DE SYNTHÈSE DES MELANINES

TYRP1 et DCT

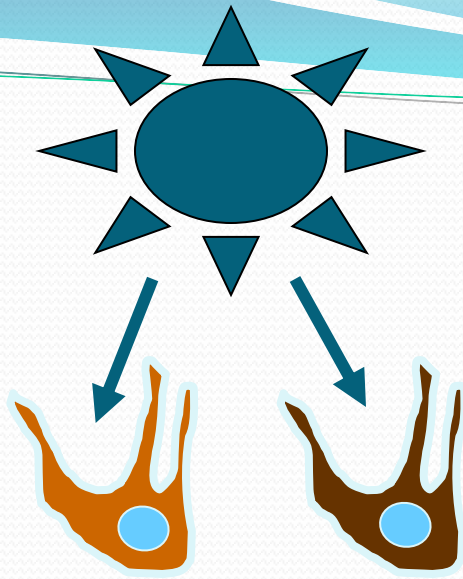
INTERVIENNENT DANS LA VOIE DE SYNTHÈSE DES EUMELANINES

ROUX ET SOURIS AGOUTI: activité TYRP1 et DCT absente

**CIBLES POTENTIELLES POUR AGENTS PIGMENTANTS
OU DEPIGMENTANTS**



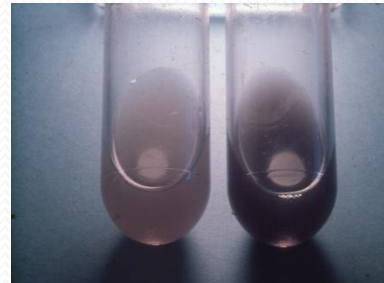




PHEOMELANINES

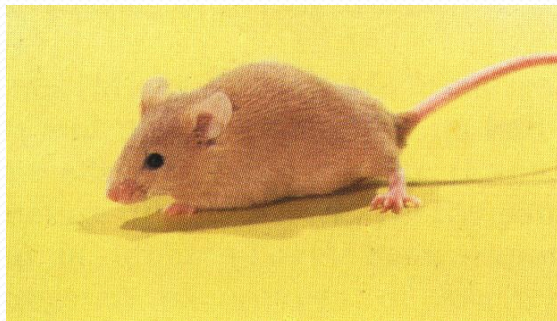


EUMELANINES



Production de radicaux libres

Diminution des radicaux libres



Dégâts cellulaire
photoagression



Photoprotection

An ultraviolet-radiation-independent pathway to melanoma carcinogenesis in the red hair/fair skin background

Nature. 2012;491:449-53.

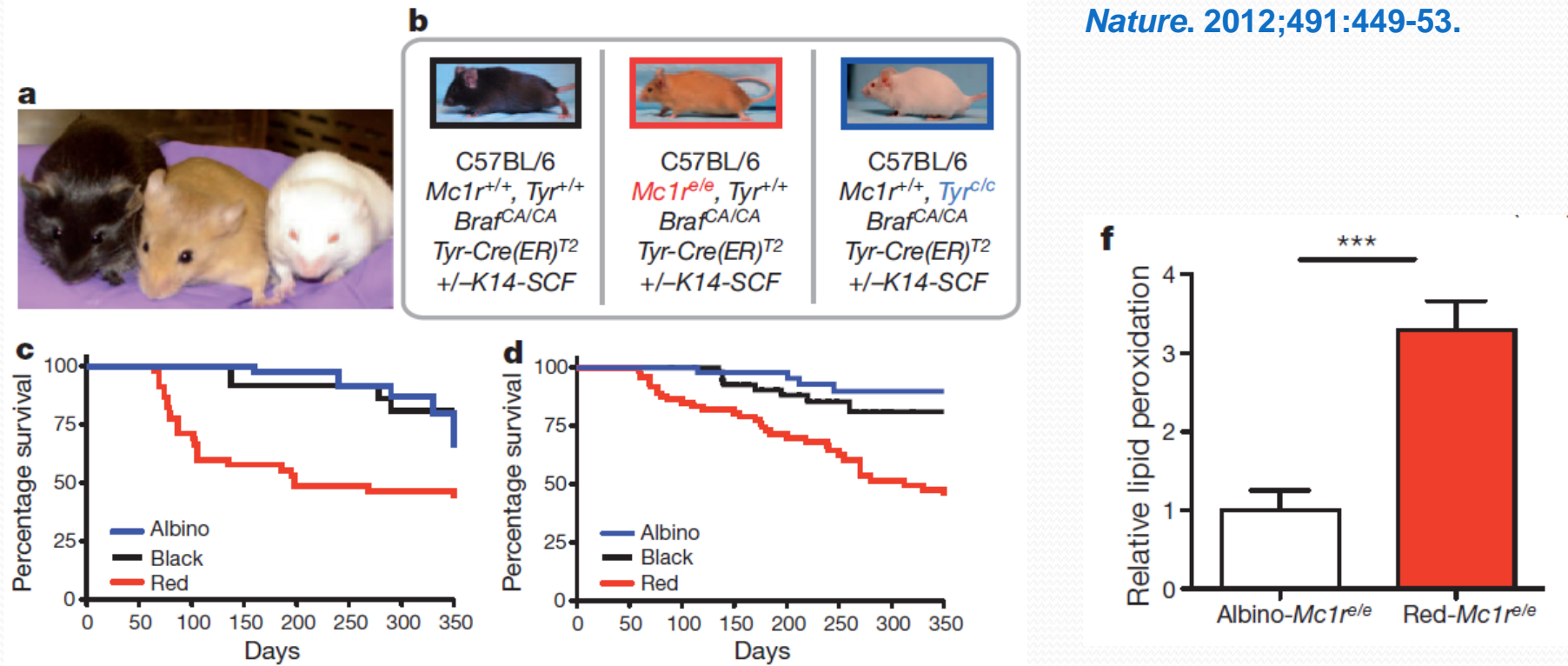


Figure 1 | Without ultraviolet radiation, *Braf*^{CA} red mice have an increased rate of melanoma development relative to black and albino *Braf*^{CA} animals.

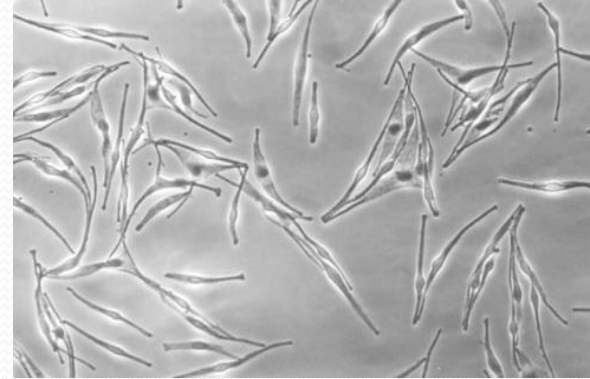
- ⇒ Rôle pro carcinogène de la phéomélanine
- ⇒ Intérêt potentiel de stimuler la voie MC1R
- ⇒ Attention aux agents dépigmentant favorisant la voie de la phéomélanine



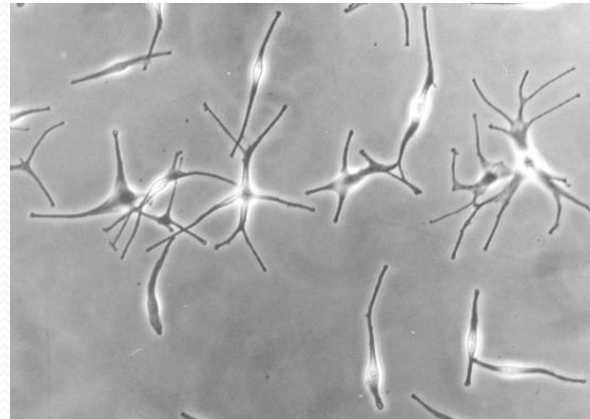
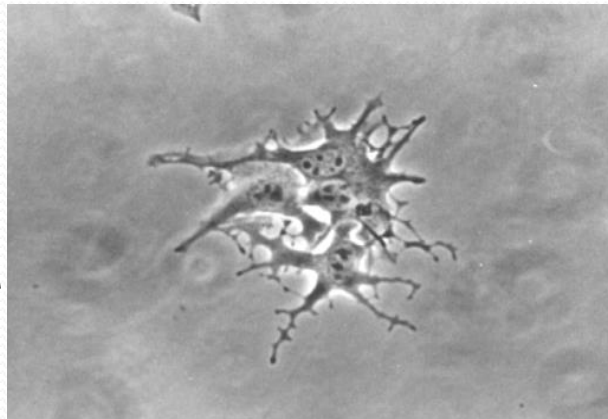
DENDRICITE

B16 melanoma cells Human melanocytes

Basal



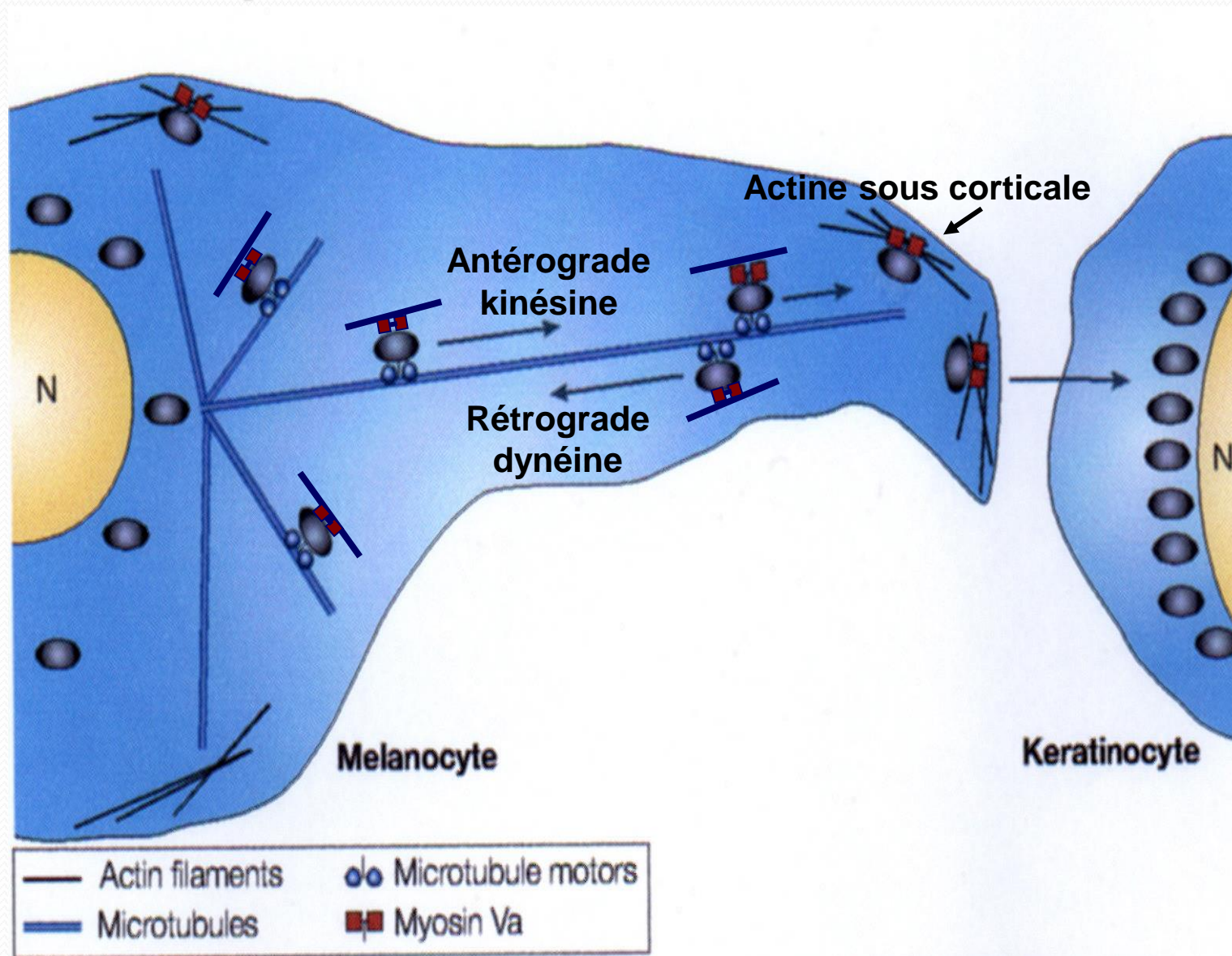
Agent pigmentant



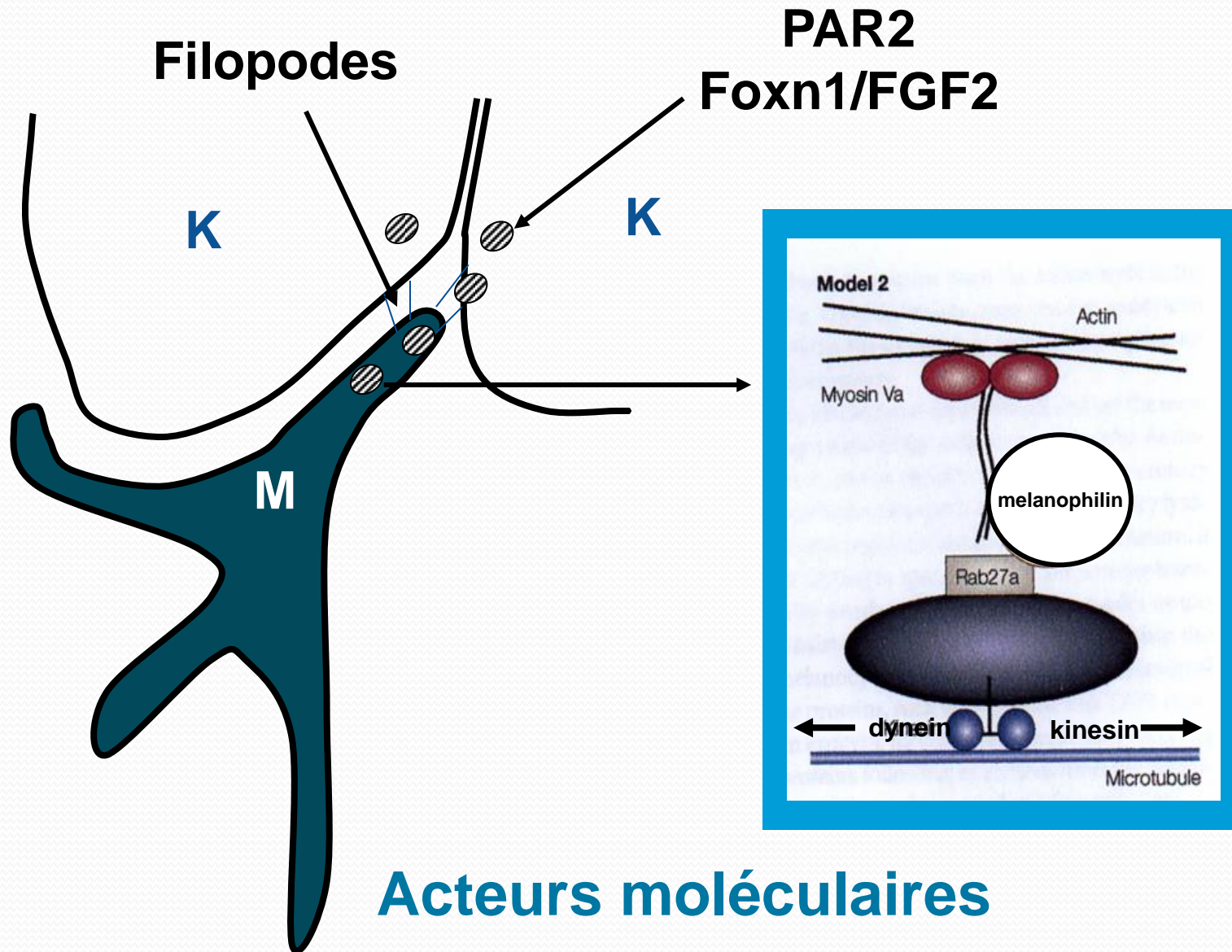
La dendricité augmente la possibilité de transfert des mélanosomes aux kératinocytes



Transport et Transfert des Mélanosomes



Transport et transfert des mélanosomes



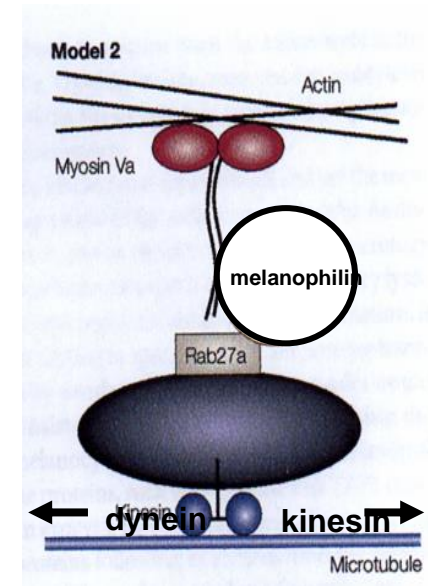
Acteurs moléculaires



Transport des Melanosomes

Homme

Syndrome de Griscelli

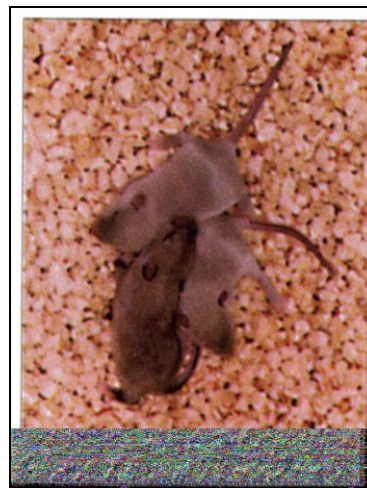


Dilute,
Myosin V

Ashen,
Rab27a

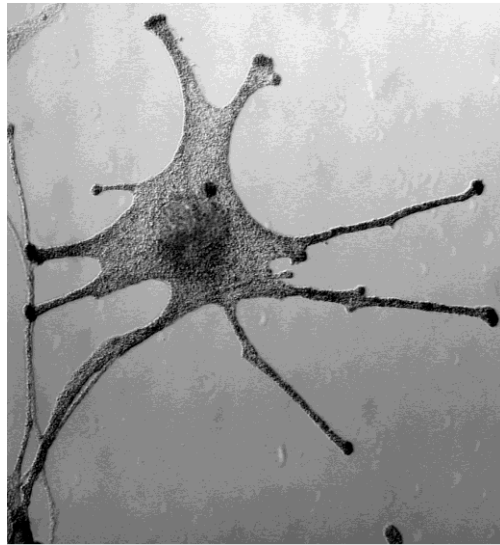
Leaden,
melanophilin

Souris



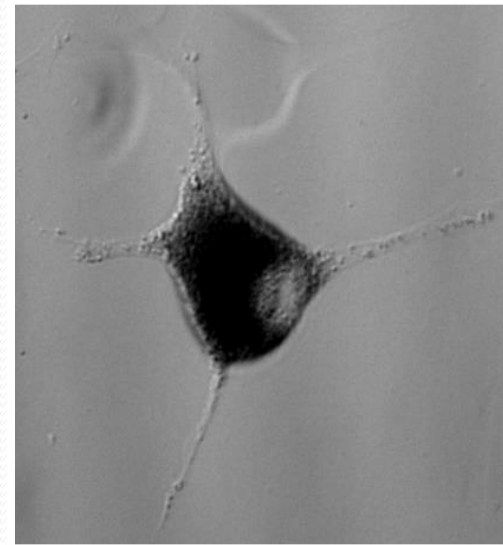
Transport des mélanosomes

La mutation de Rab27a bloque le transport mélanosomal



Contrôle

+RAB27a
←



Rab27a mut



Transport et Transfert des Mélanosomes



=> AMPc régule le transport des mélanosomes



Paramètres déterminant la pigmentation cutanée

1. Nombre de Mélanocytes
2. Quantité et la Qualité des Mélanines produites
3. Dendricité
4. Transport et Transfert des Mélanosomes
 1. Localisation en profondeur des pigments
 2. Taux d'élimination et/ou de dégradation des mélanosomes
 3. pH du mélanosome





Plaques de psoriasis sur peau noire

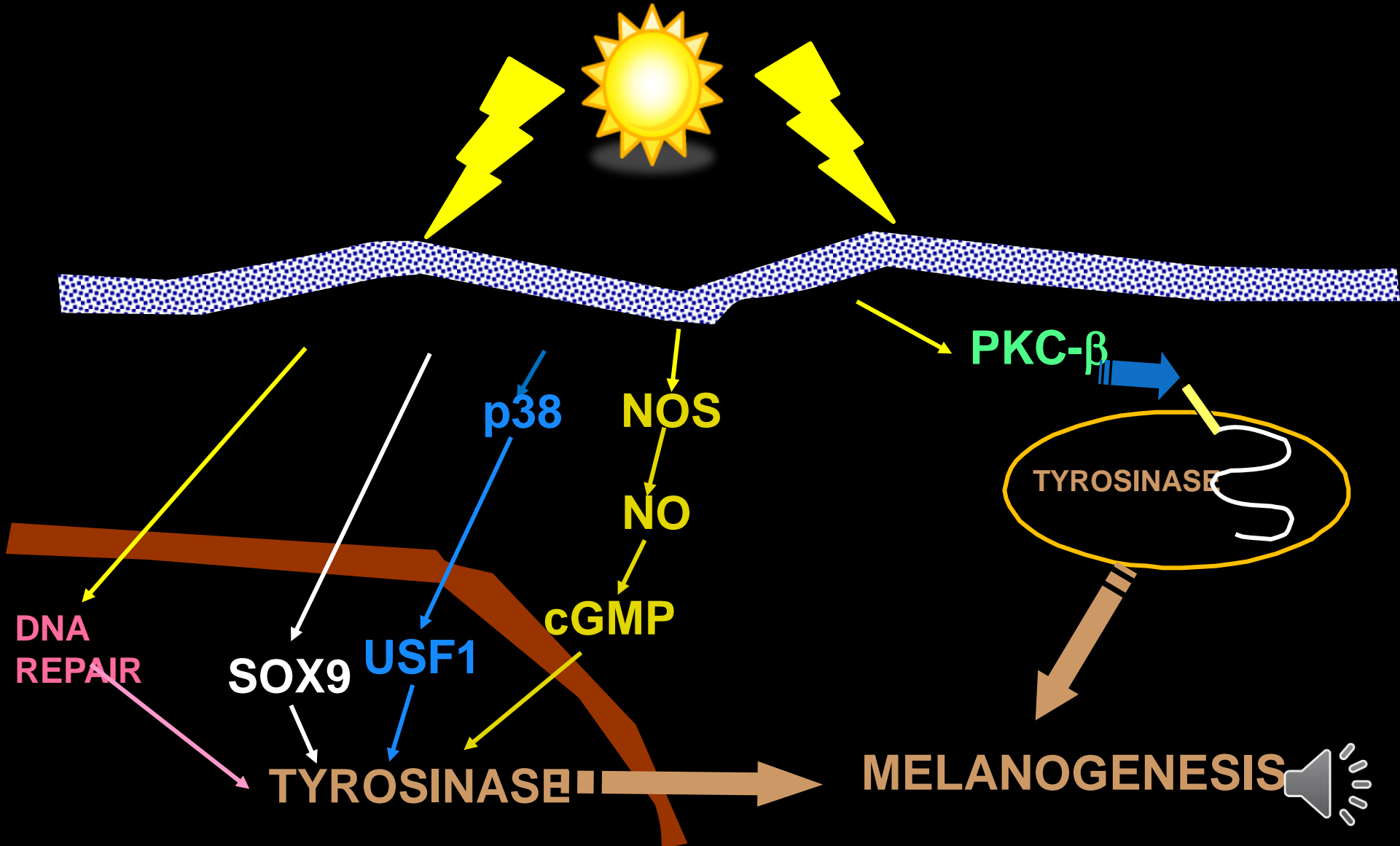


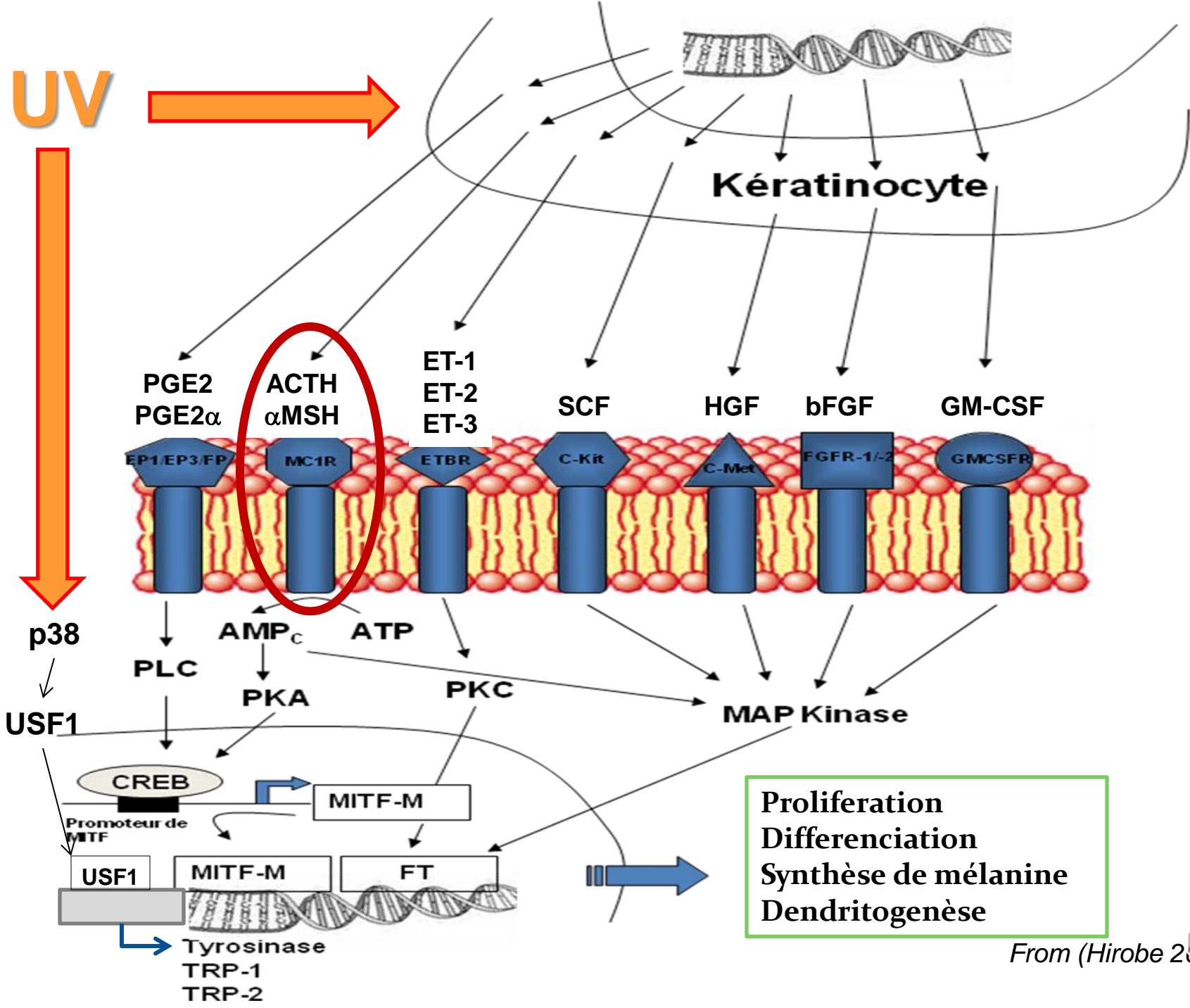
UV et pigmentation

- Effets direct sur les mélanocytes
- Effets indirects par le biais des kératinocytes +++
- UVA / UVB :
 - Si UVB ou SSR :
 - Bronzage
 - Augmentation de la quantité de mélanine
 - Effet protecteur / dommages ADN très modeste
 - Si UVA :
 - Bronzage
 - MAIS pas d'augmentation de la quantité de mélanine
 - Redistribution de la mélanine au sein des Kc
 - PAS d'effet photoprotecteur



Régulation de la mélanogénèse par les UV: Effets directs sur les mélanocytes



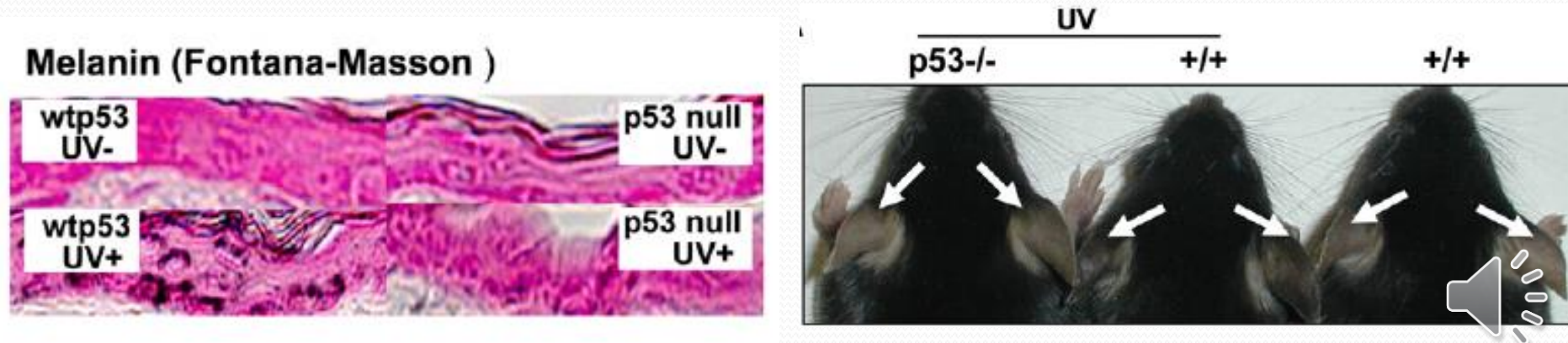


From (Hirobe 2005)

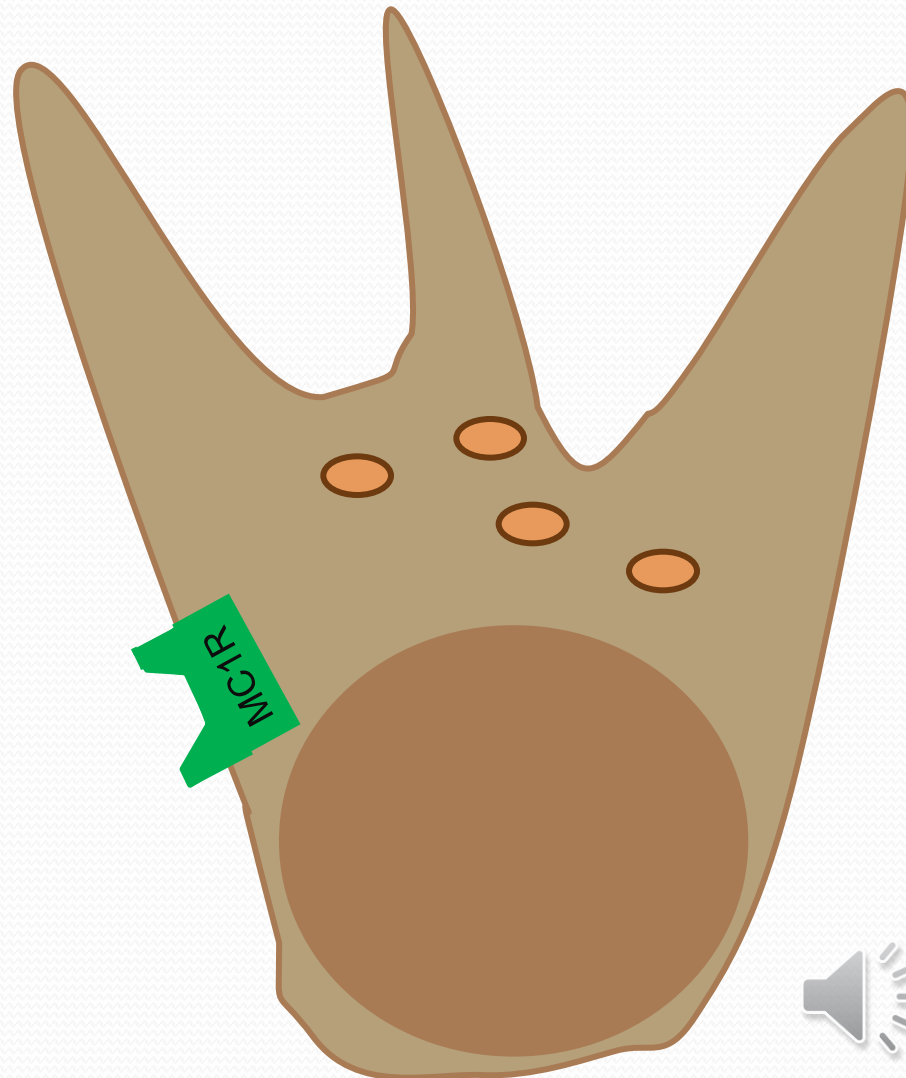
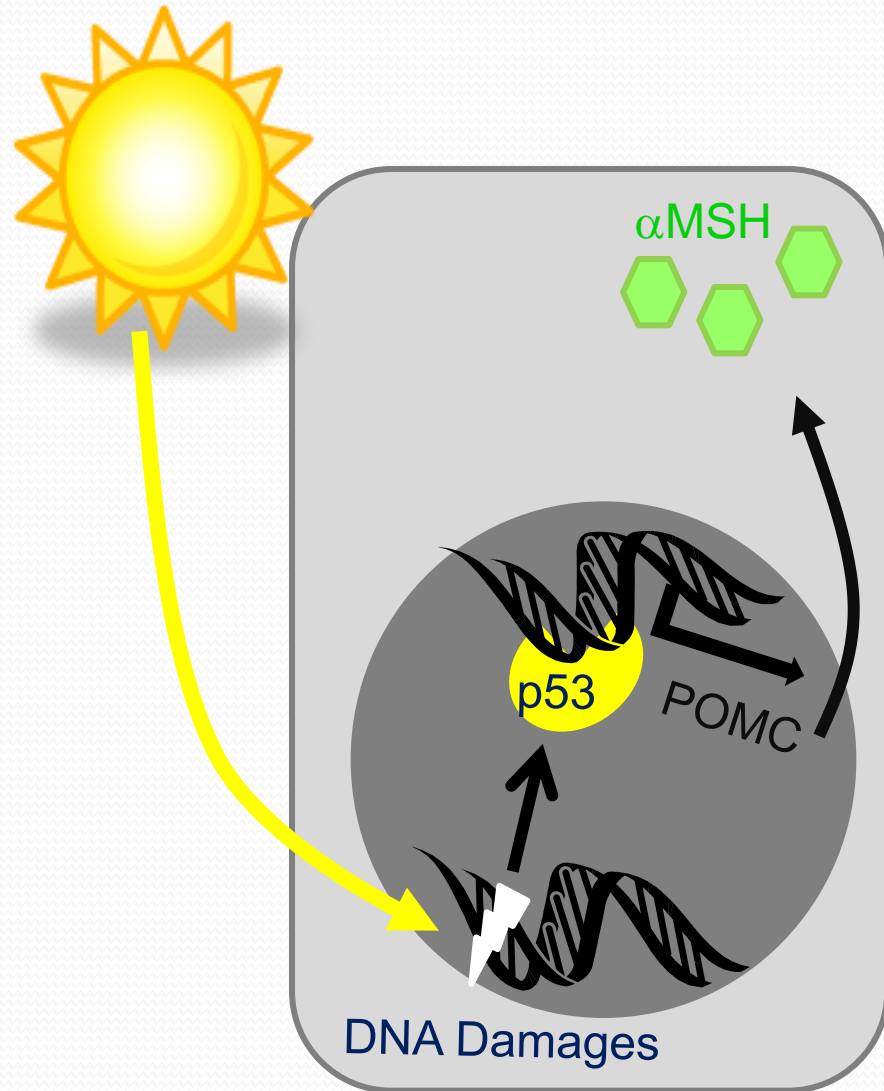
Central Role of p53 in the Suntan Response and Pathologic Hyperpigmentation

Rutao Cui,^{1,2} Hans R. Widlund,^{1,2} Erez Feige,^{1,2} Jennifer Y. Lin,^{1,2} Dara L. Wilensky,^{1,2} Viven E. Igras,^{1,2} John D’Orazio,^{1,2,6} Claire Y. Fung,³ Carl F. Schanbacher,⁴ Scott R. Granter,^{1,5} and David E. Fisher^{1,2,*}

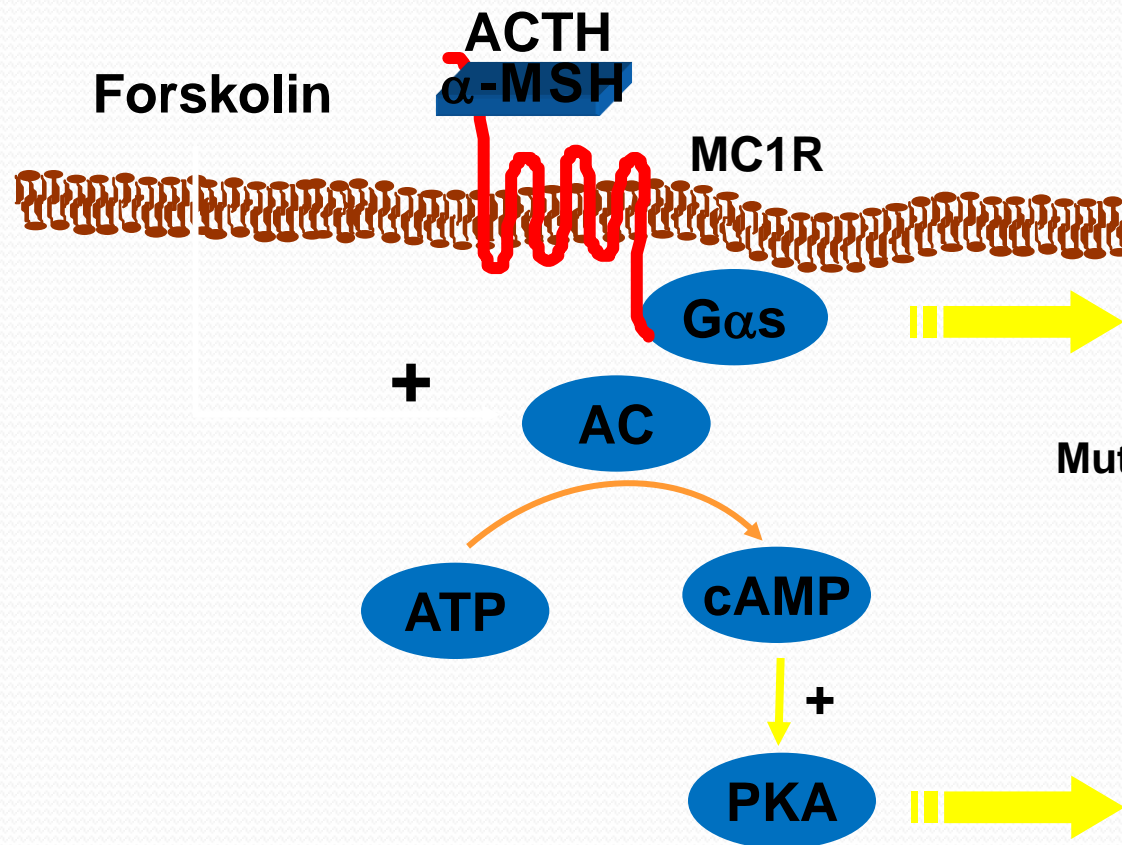
- p53 :
 - Facteur de transcription
 - Rôle clef dans la réponse au stress (réparation / apoptose)
- p53 est indispensable aux kératinocytes pour sécréter la POMC en réponse aux UV



p53, initiateur de la voie de l' α MSH



Rôle de l'AMP cyclique



Mutation activatrice de la protéine G α s
Syndrome de Mc Cune Albright



Mutation dans la sous-unité régulatrice de la PKA
Syndrome de Carney

Rôle des peptides POMC

~~POMC~~



~~MC1R~~

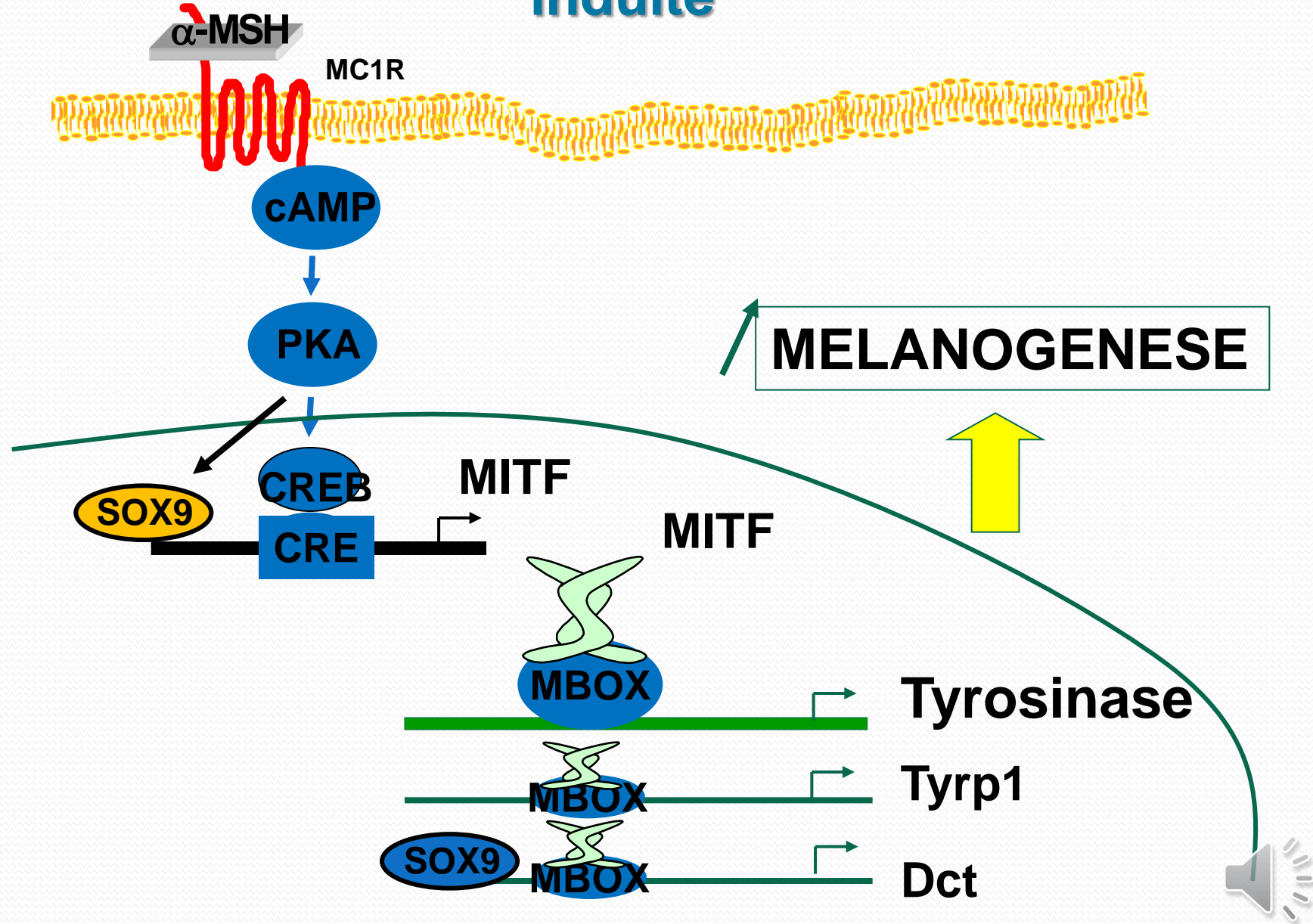


ACTH, α MSH

- ★ Surproduction d'ACTH
 - Maladie d'Addison
- ★ Surproduction d' α MSH
- ★ Administration d'analogue d' α MSH aux Hommes



Rôle clef de MITF dans la mélanogenèse UV induite



MITF facteur clef de la mélanogenèse

Syndrome de Waardenburg type 2

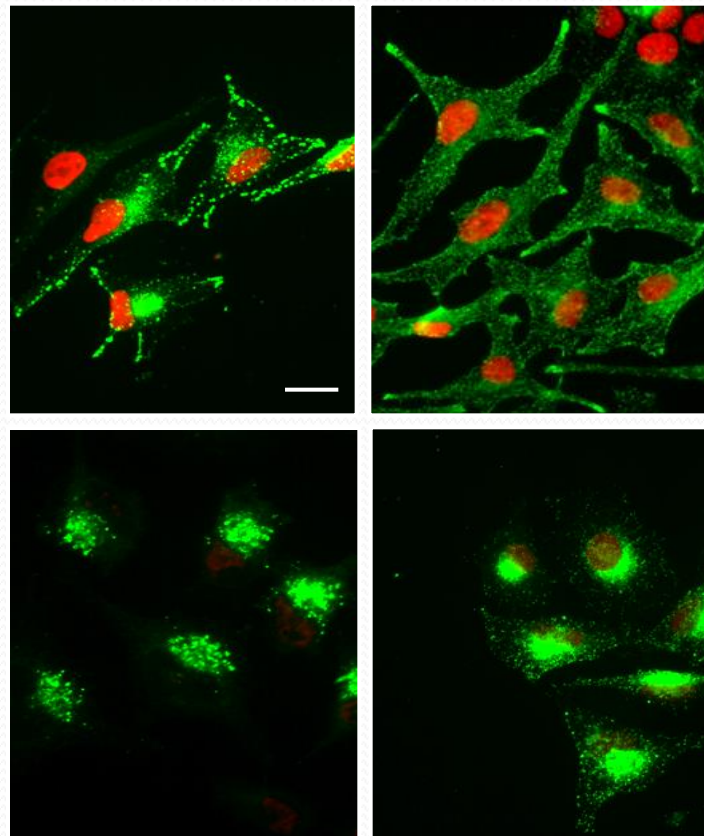


Souris microphthalmique



MITF controle le transport des mélanosomes par la régulation de l'expression de RAB27A

A



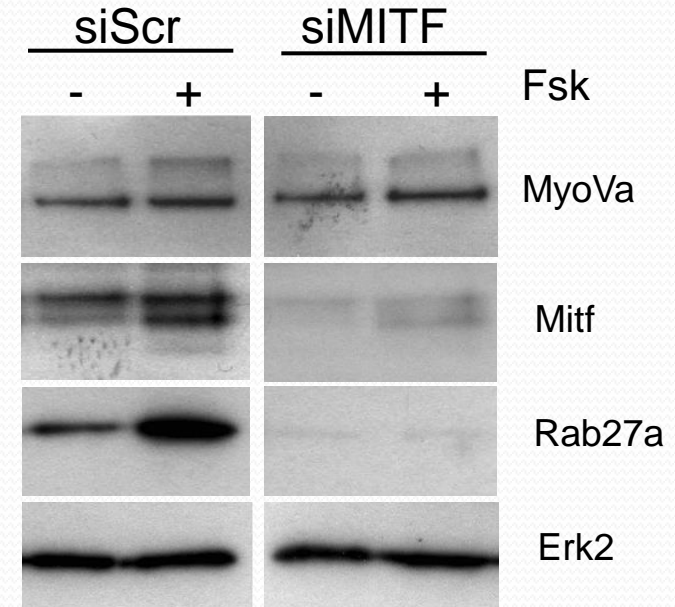
siScr

siMitf

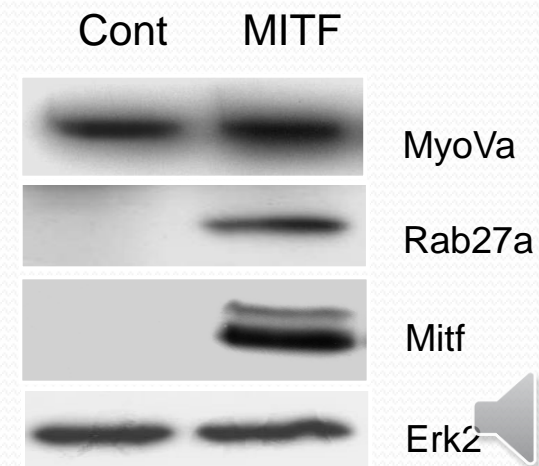
Silver/MITF

Tyrp1/MITF

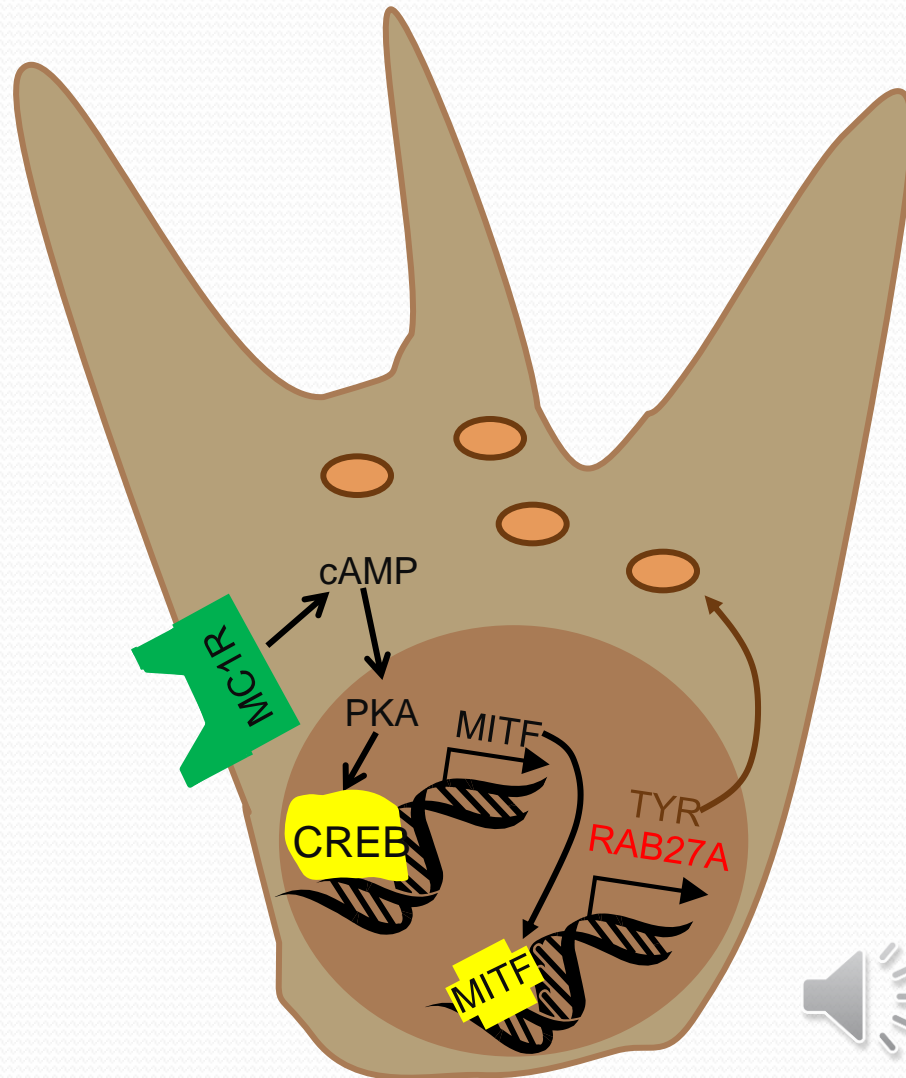
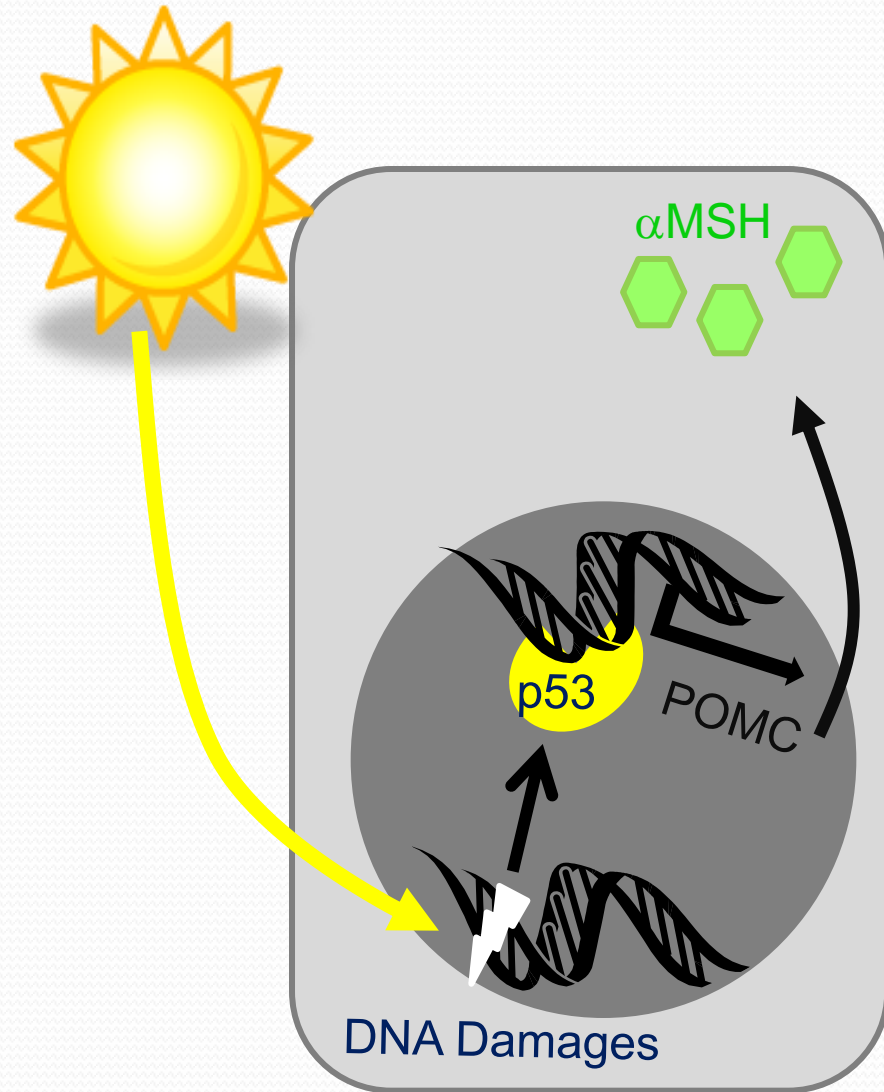
B



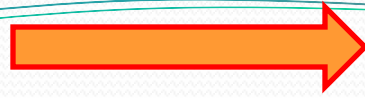
C



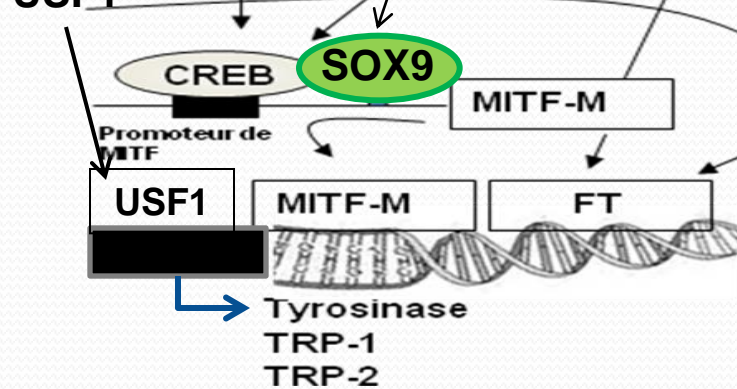
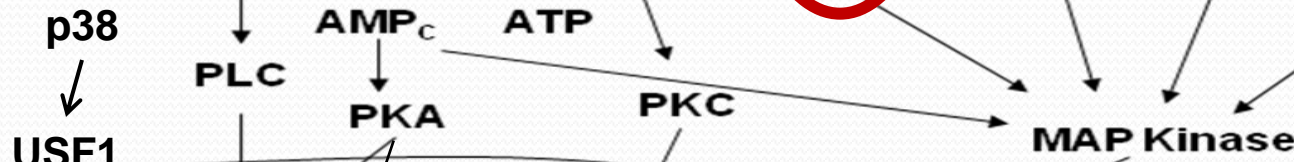
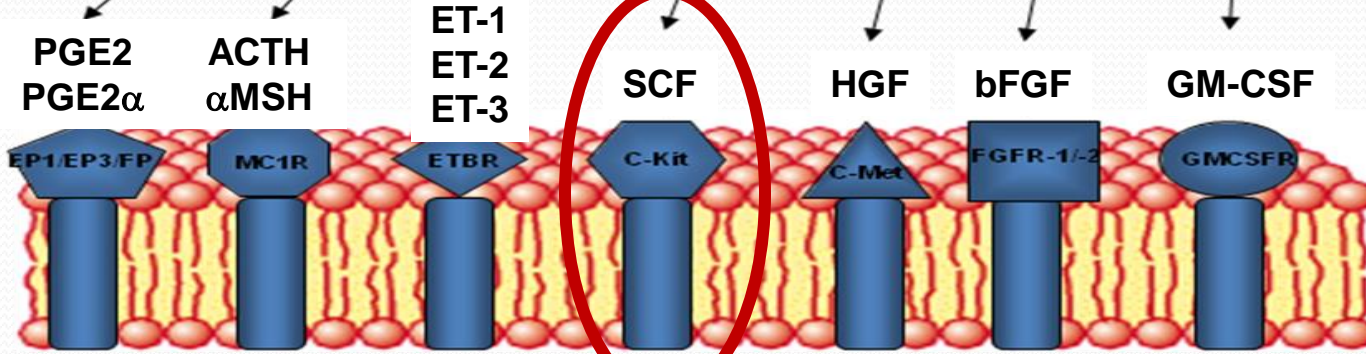
La pigmentation UV induite



UV

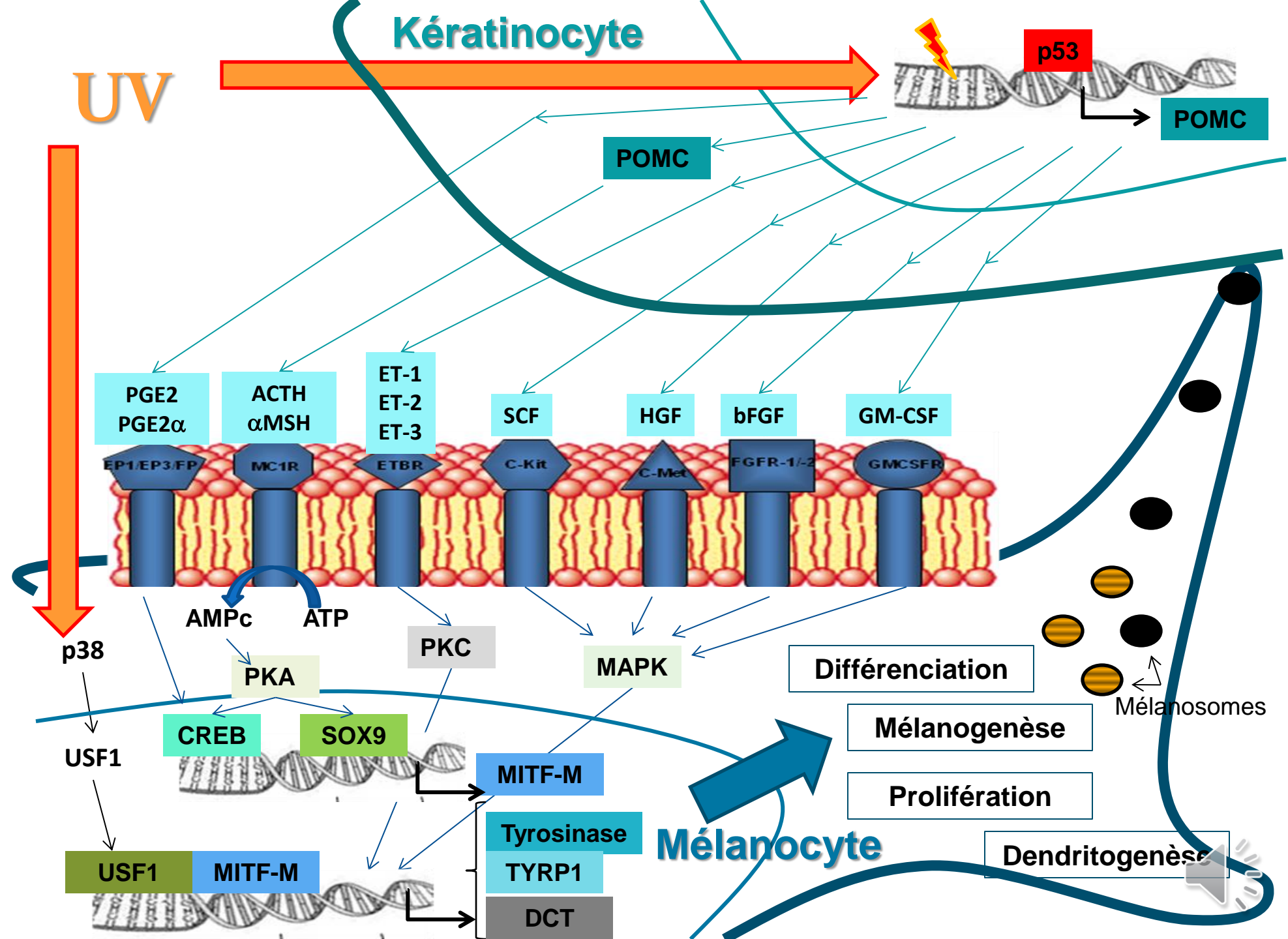


Kératinocyte



Prolifération
Différenciation
Synthèse de Mélanine
Dendritogenèse

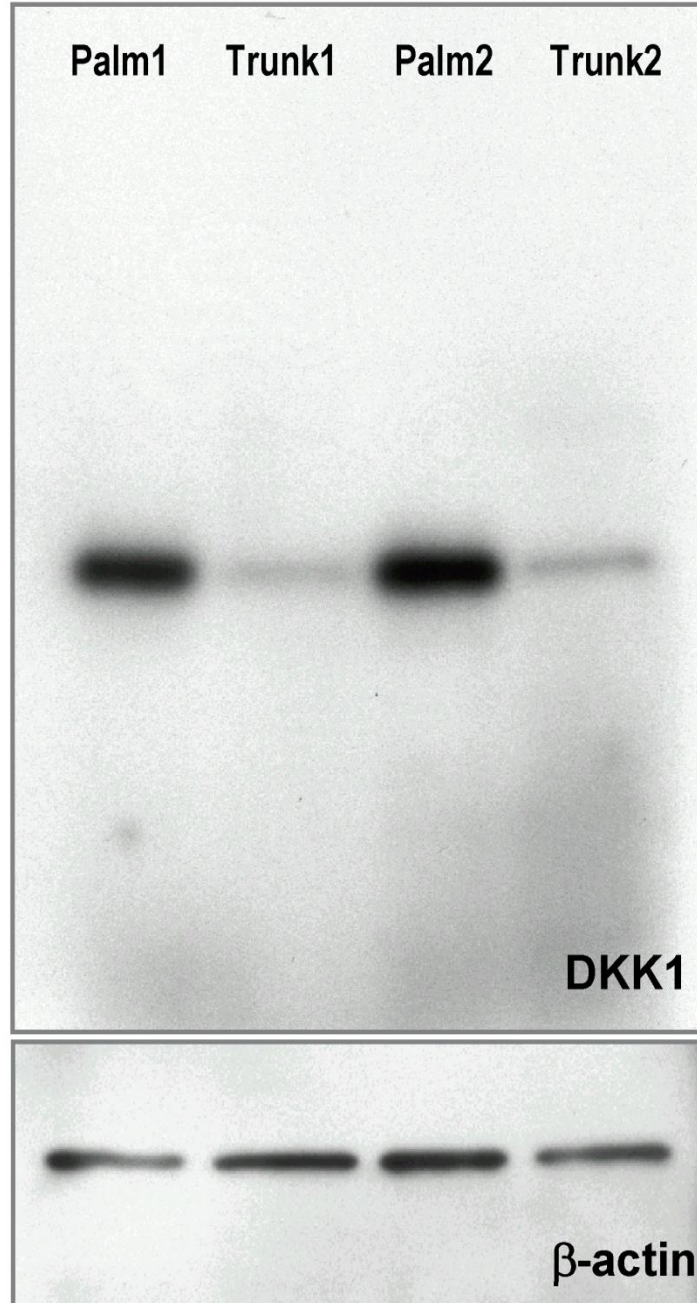




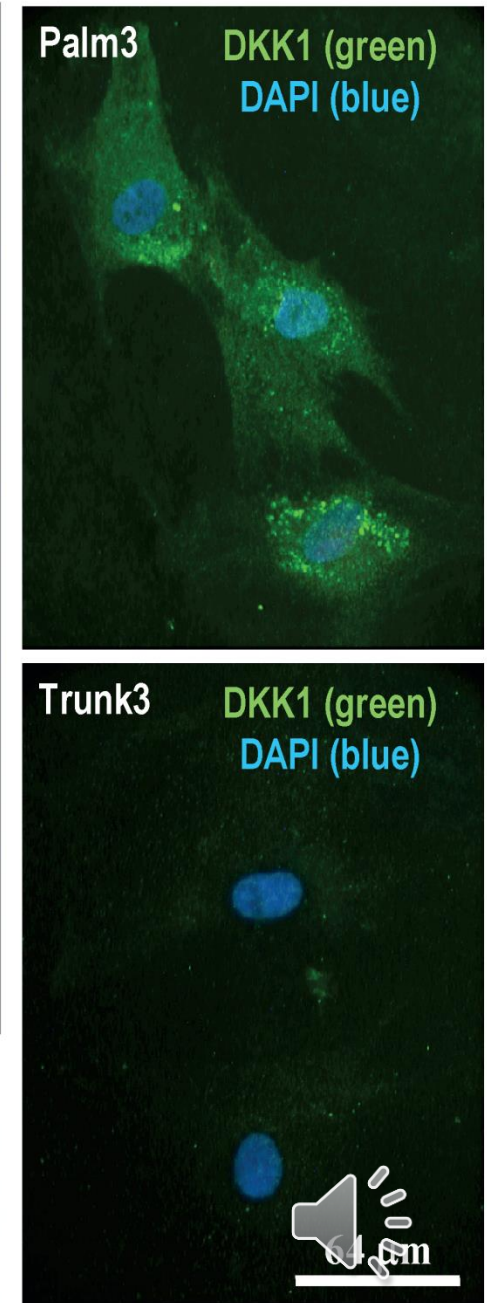
Rôle du fibroblaste L'exemple de DKK1



A)



B)

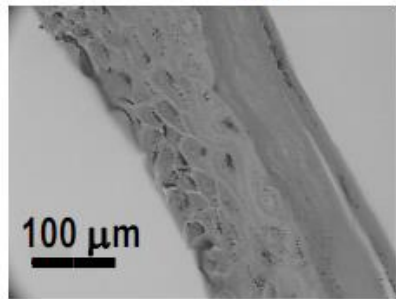
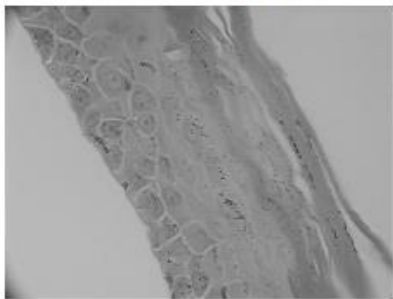




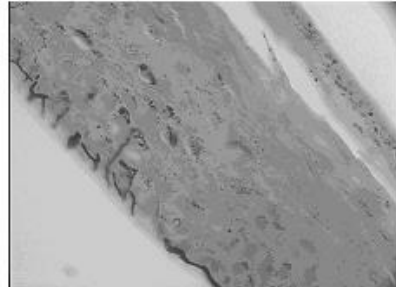
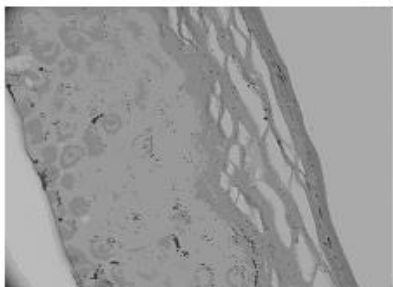
DKK1 (+)

DKK1 (-)

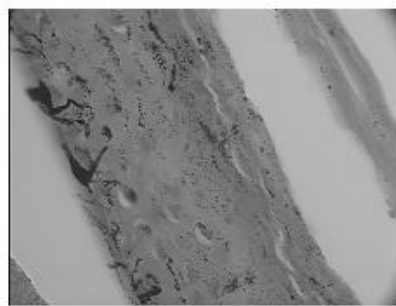
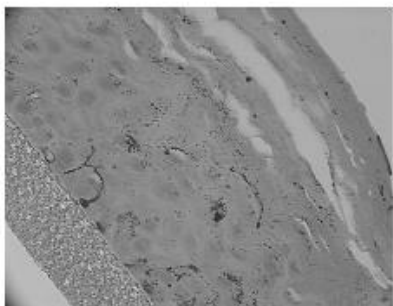
4 d



7 d

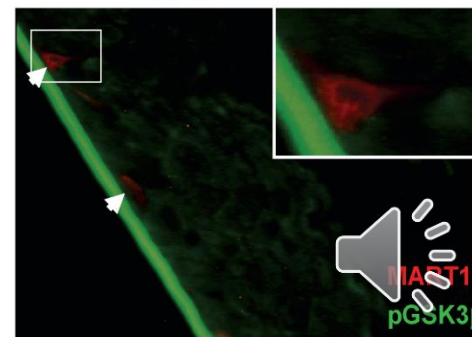
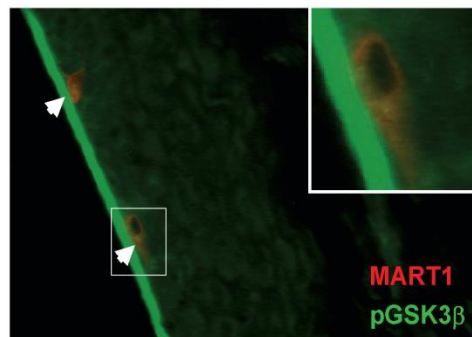
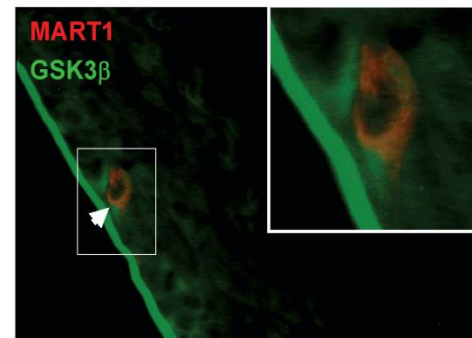
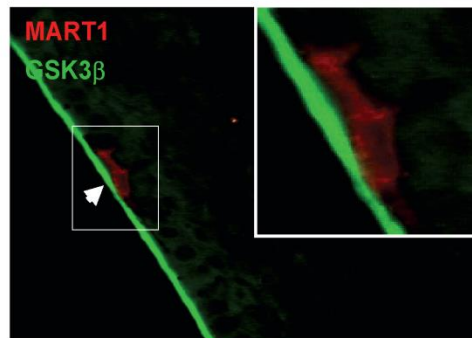
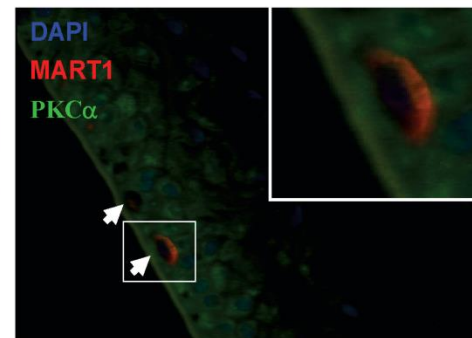
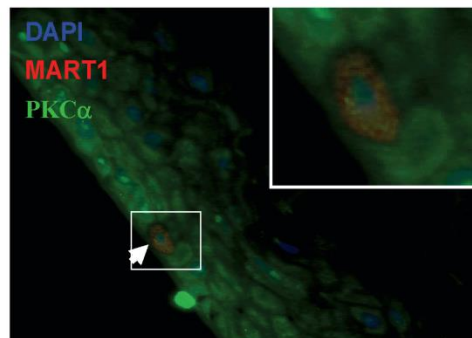
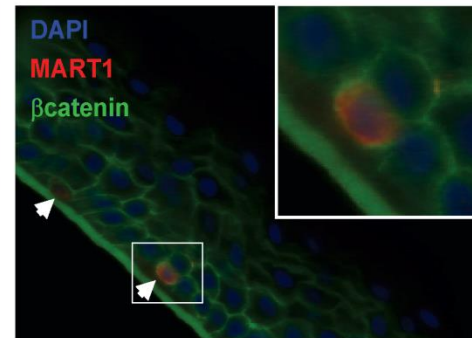
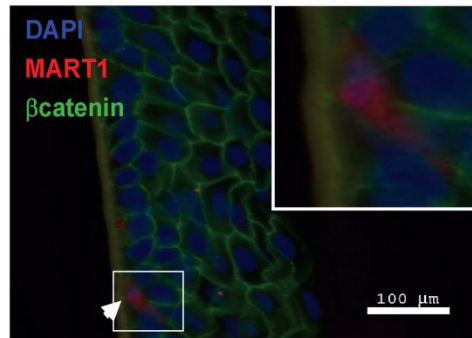


10 d

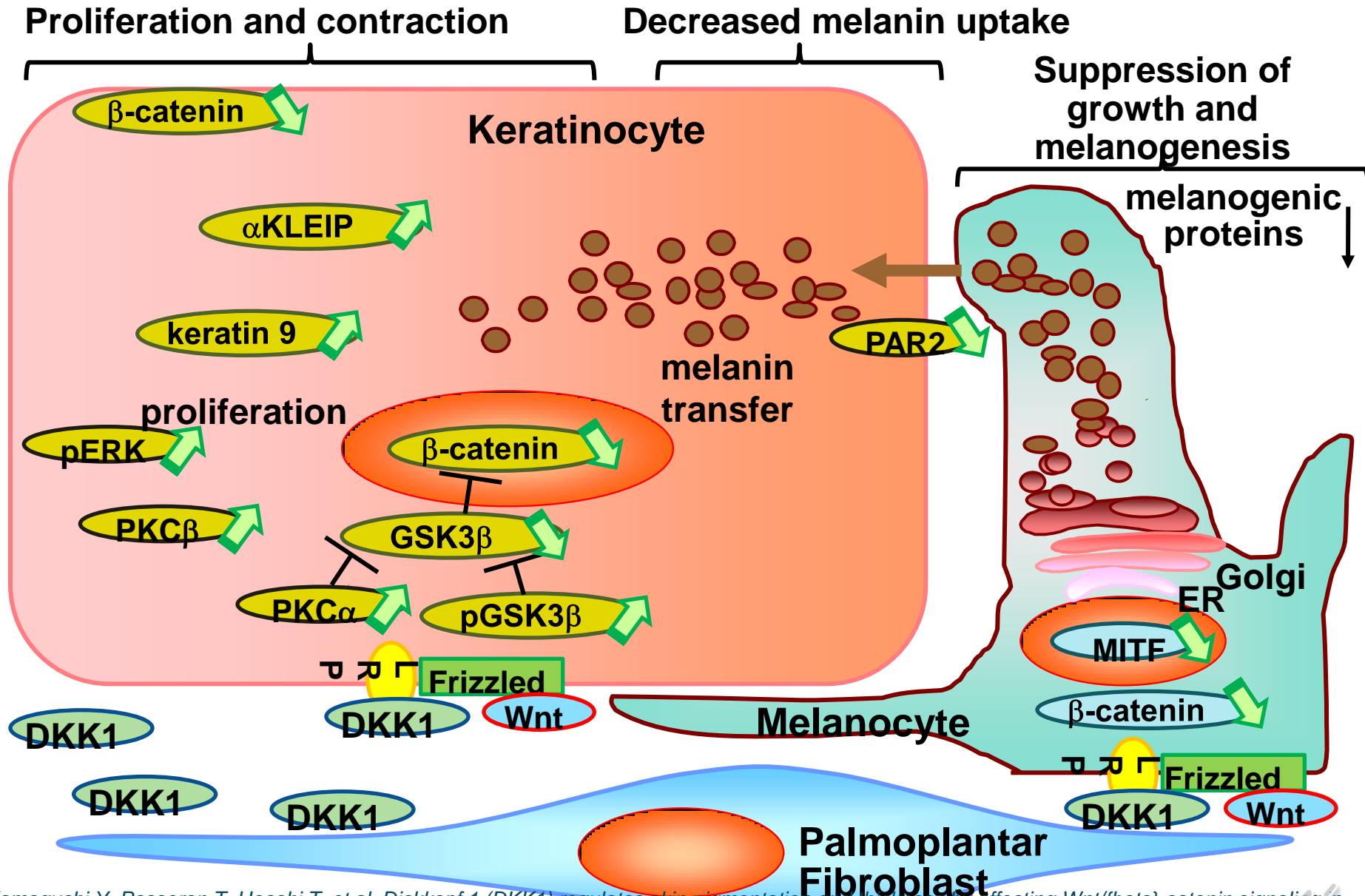


rhDKK1

cont



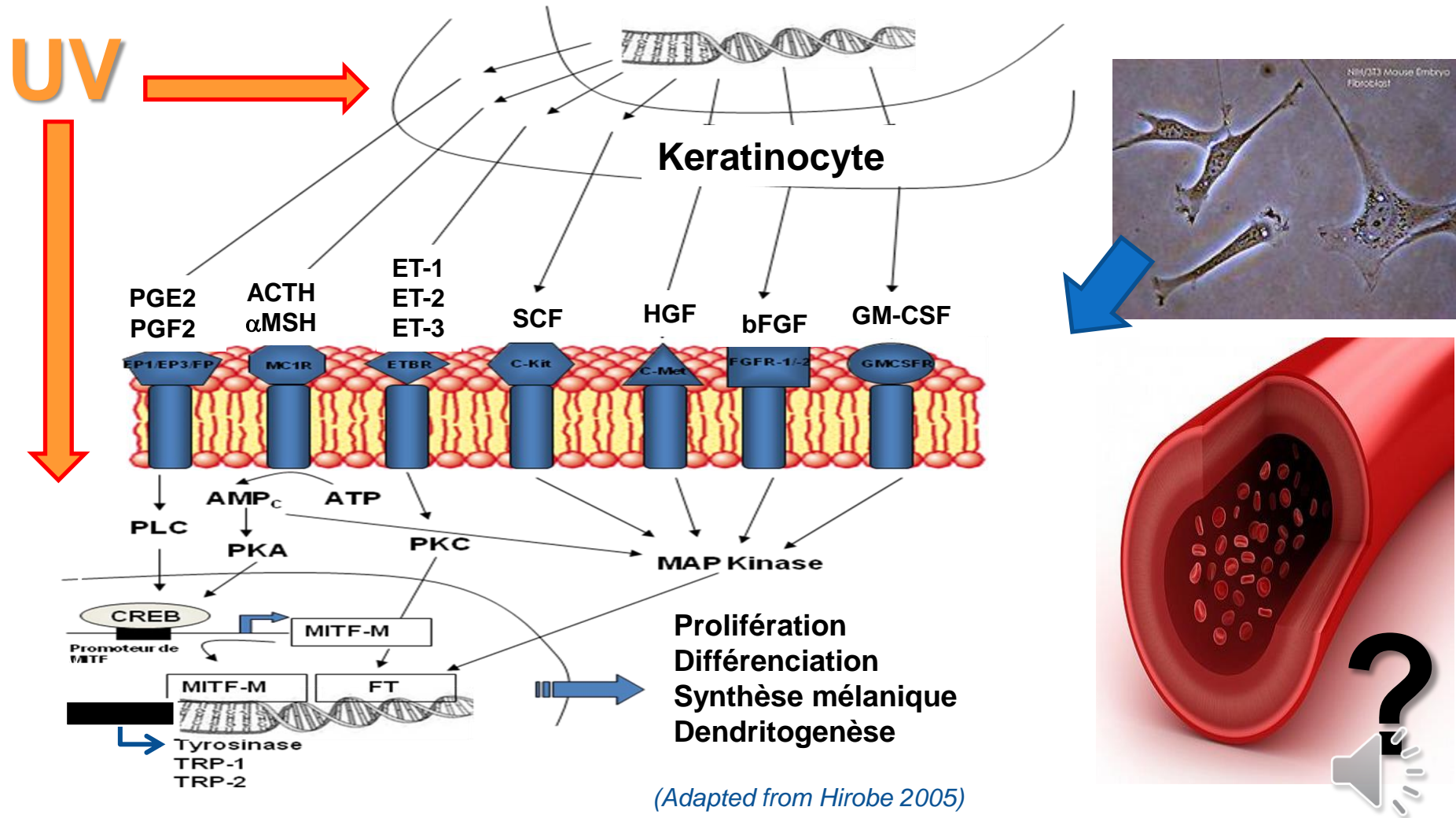
Role of DKK1 in Kc and Mc

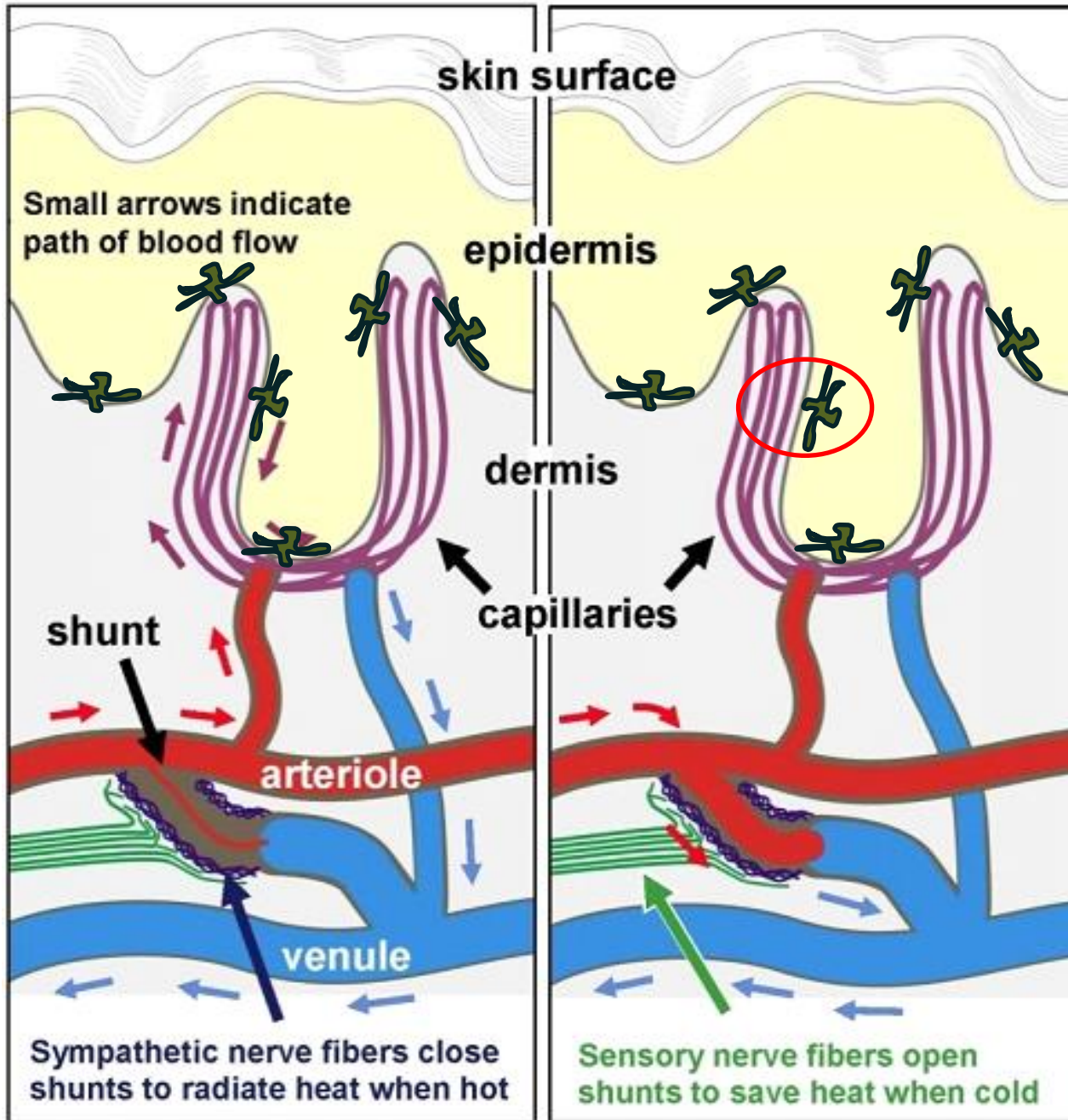


- Yamaguchi Y, Passeron T, Hoashi T, et al. Dickkopf 1 (DKK1) regulates skin pigmentation and thickness by affecting Wnt/ β -catenin signaling in keratinocytes. *Faseb J* 2008;22:1009-20.

- Yamaguchi Y, Passeron T, Watabe H, Yasumoto K, Rouzaud F, Hoashi T, Hearing VJ. The effects of dickkopf 1 (DKK1) on gene expression and Wnt signaling by melanocytes: mechanisms underlying its suppression of melanocyte function and proliferation. *J Invest Dermatol.* 2007; 127:1217-25.

Régulation de la pigmentation cutanée: Un processus complexe



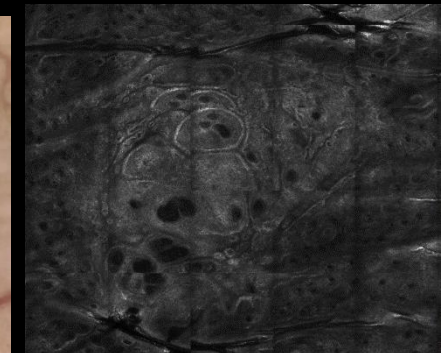
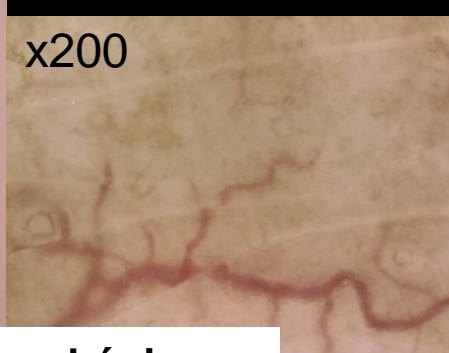


- Récepteurs présents à la surface des mélanocytes :
 - Oxyde nitrique
 - VEGF
 - Endothéline
 - Prostaglandines

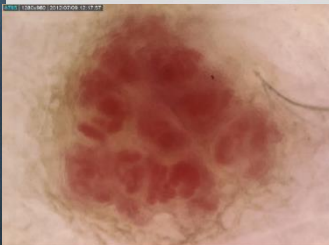
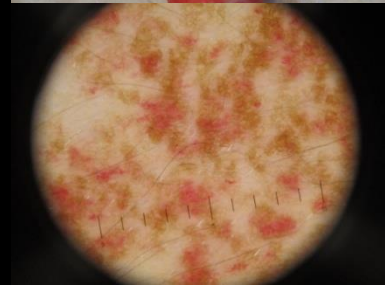
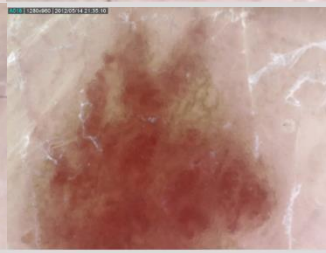
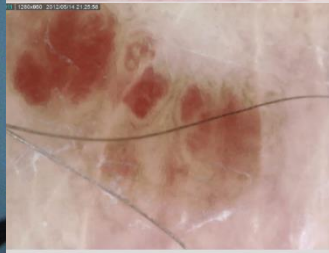
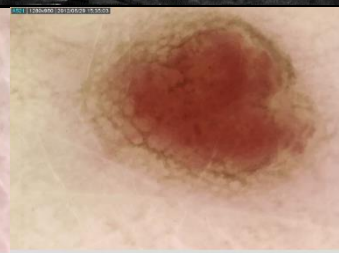
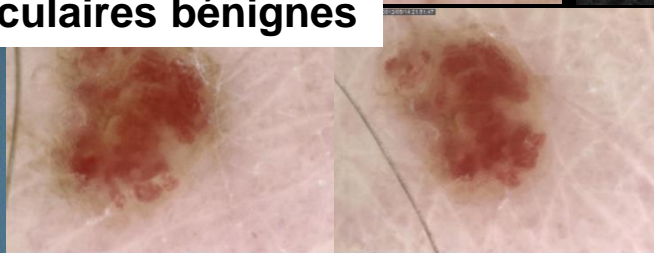
What are melanocytes really doing all day long?
Exp Dermatol.
 2009;18:799-819

- Rôle de la vascularisation dans la pigmentation cutanée non étudié

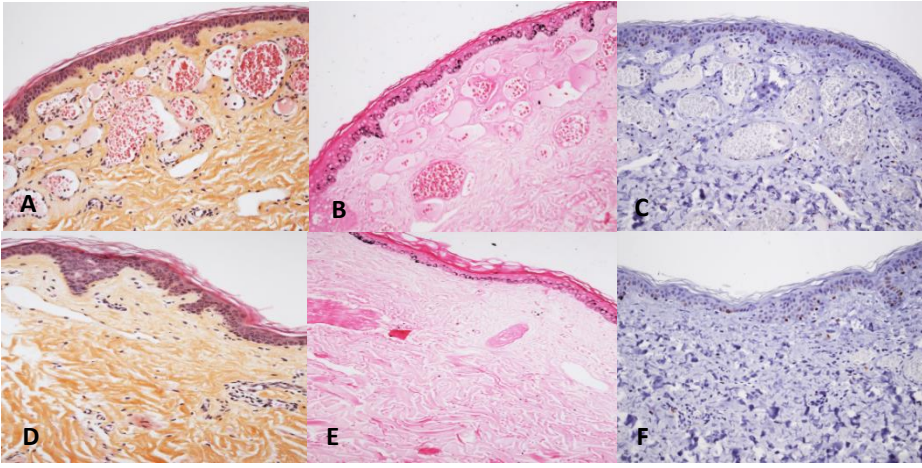




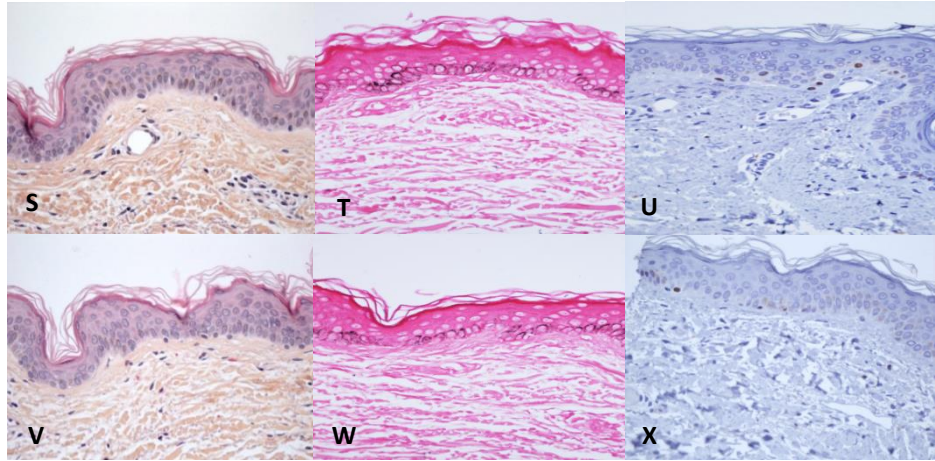
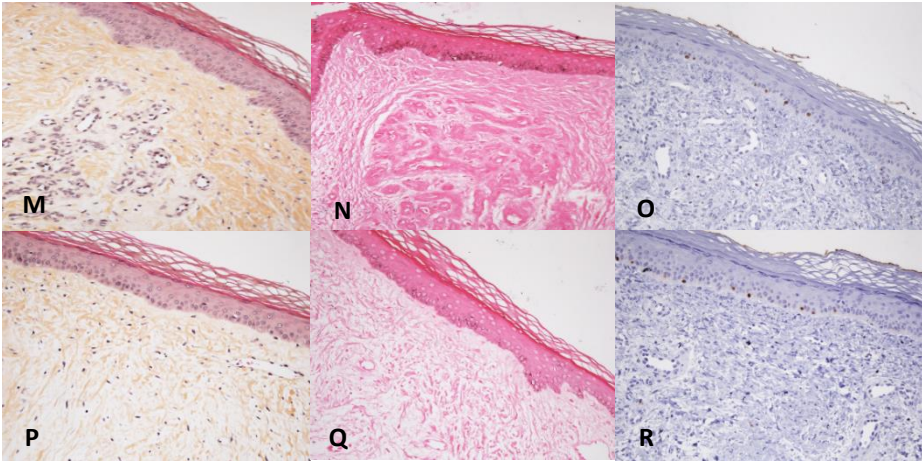
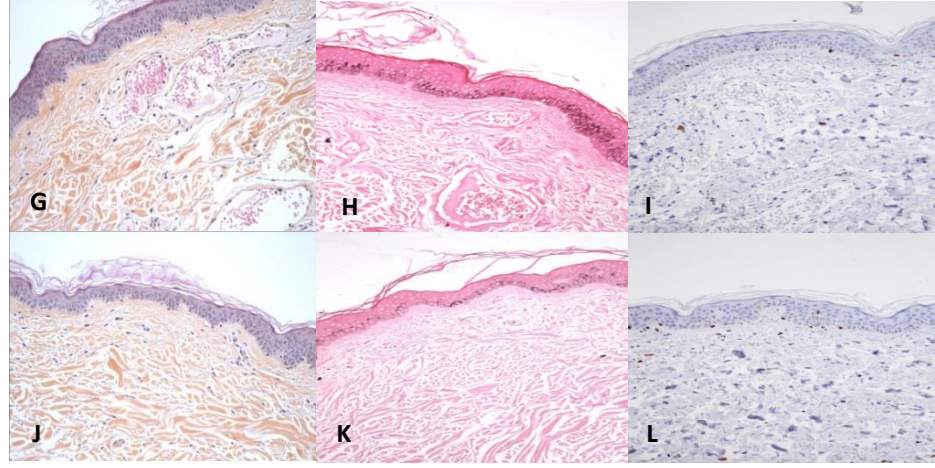
100 lésions vasculaires bénignes



Angiome rubis



Malformation capillaro-veineuse



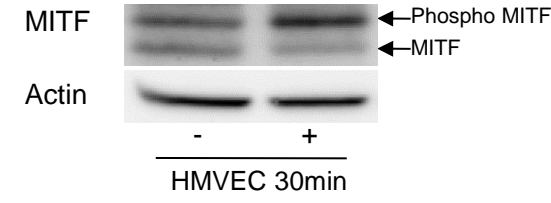
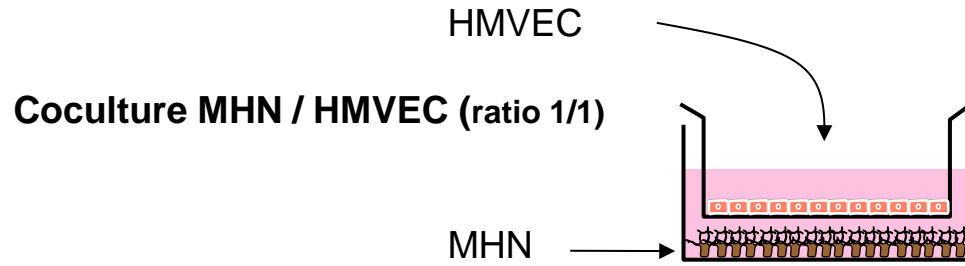
Botriomycome

Macules télangiectasiques bilatérales acquises

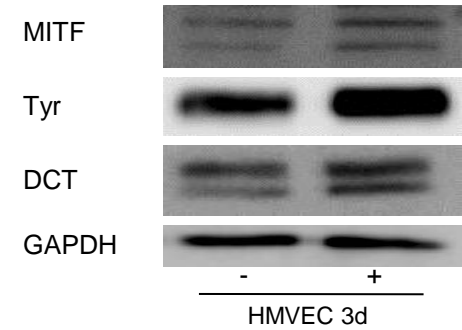
Marquage Pearls négatif => pas de dépôt ferrique



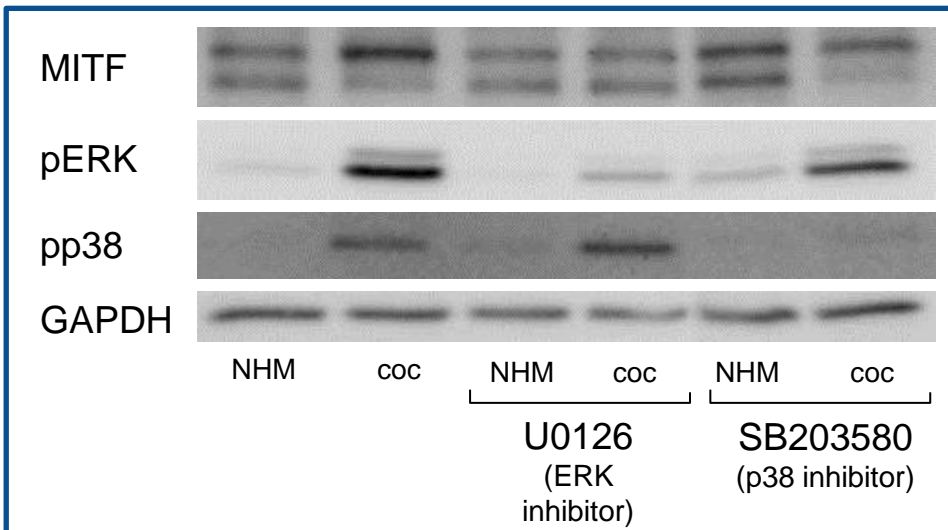
Pathway involved



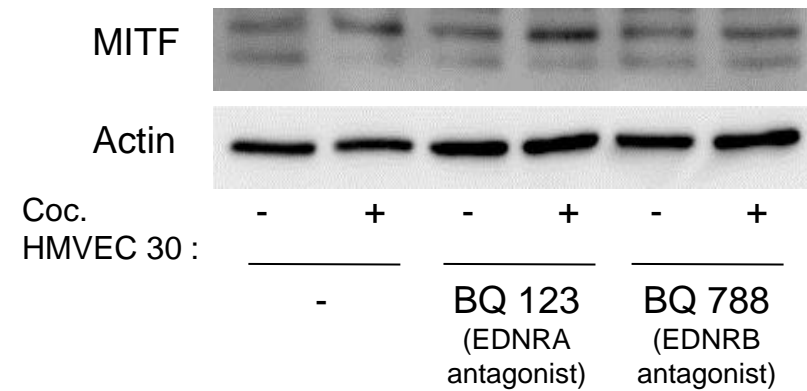
phosphorylation of MITF as soon as 30min



Increase tyrosinase and DCT at 3 days

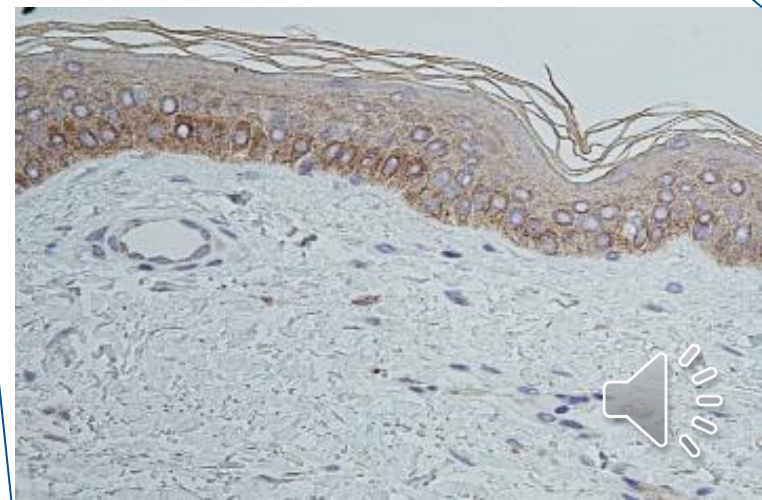
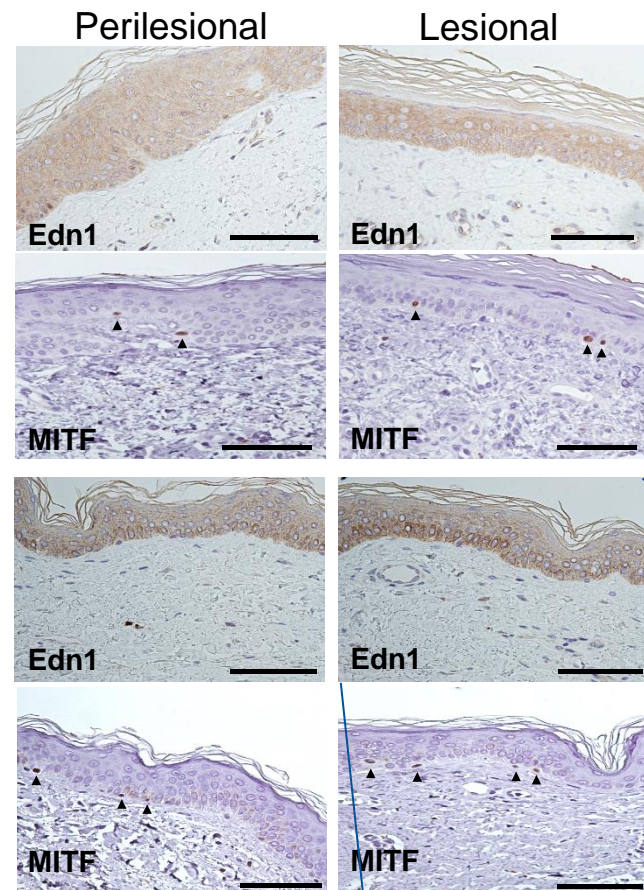
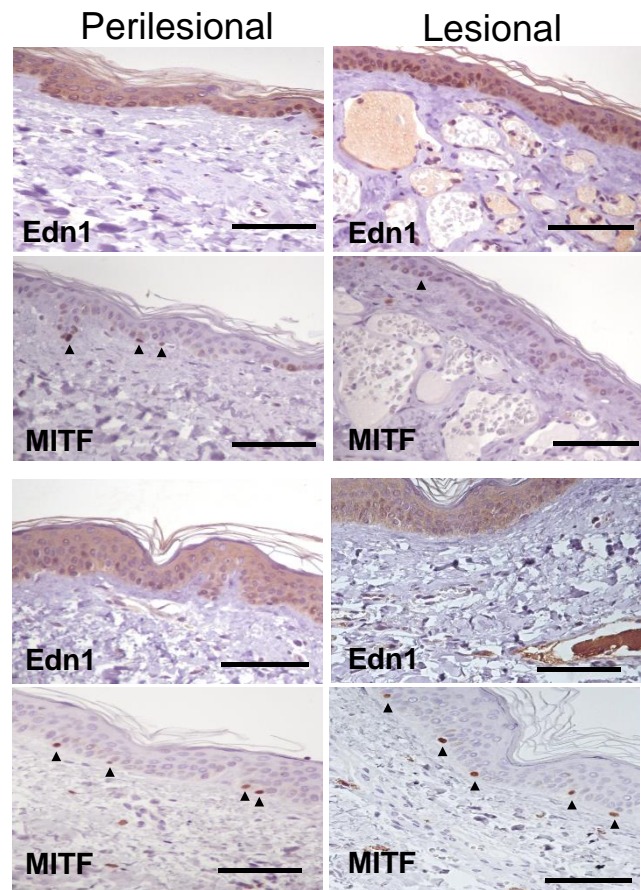


Endothelin induces the phosphorylation of MITF in NHM through ERK activation

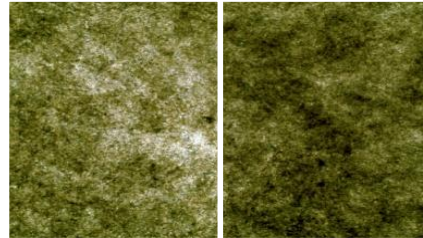
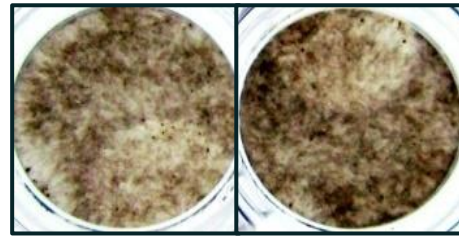


Endothelin induces the phosphorylation of MITF in NHM through the endothelin receptor B

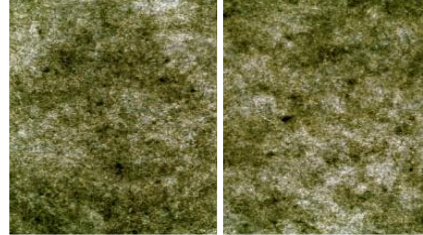
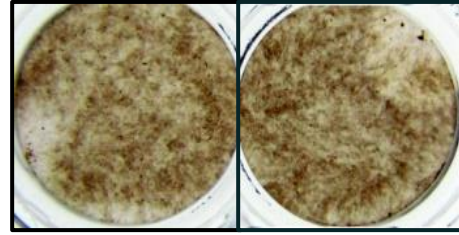




Ctrl



BQ788



-

+

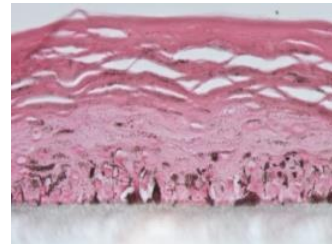
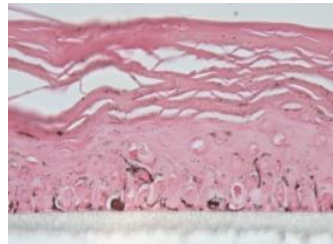
-

+

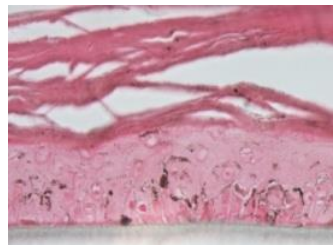
HMVEC

HMVEC

Ctrl



BQ788



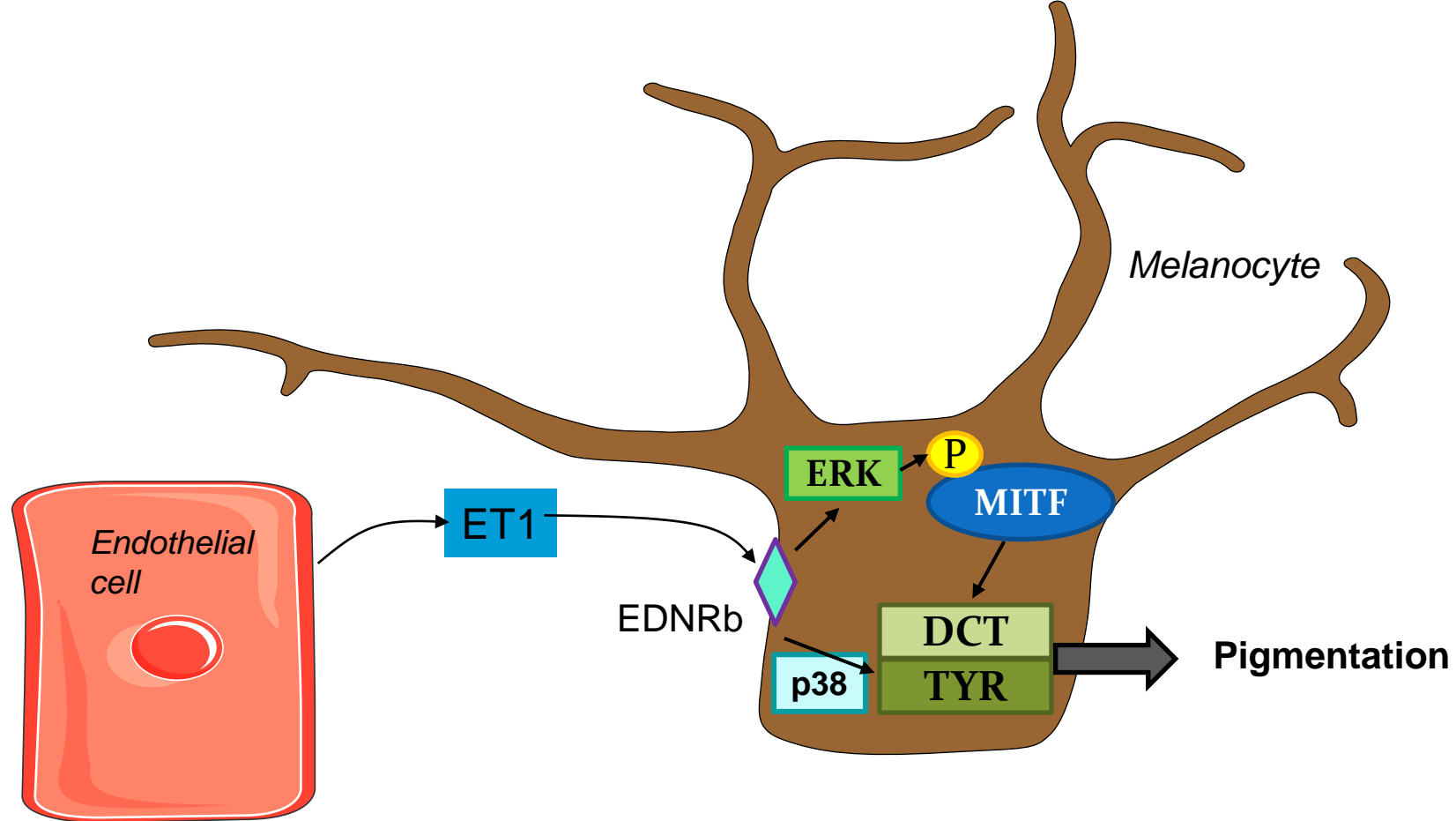
-

+

HMVEC

The inhibition of EDN1/EDNRB activation prevents the pigmentation induced by endothelial cells





- ⇒ Première démonstration que les cellules endothéliales de la microvascularisation cutanée régule la pigmentation
- ⇒ Possibilité de cibler EDNRb pour traiter la pigmentation associée à la vascularisation (mélasma)



Lumière visible et pigmentation ?

- Rôle démontré de la lumière visible et des infra rouges dans le vieillissement cutané
- Mécanisme impliqué (au moins en partie)
 - Production de ROS
- Rôle de ces longueurs d'onde dans la pigmentation ?

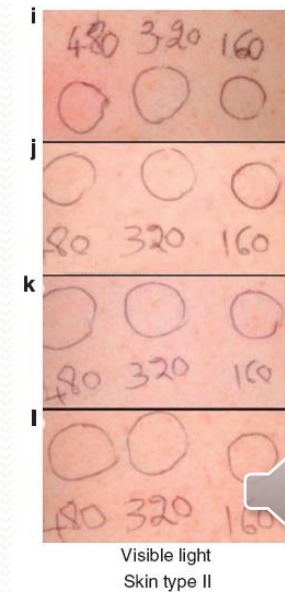
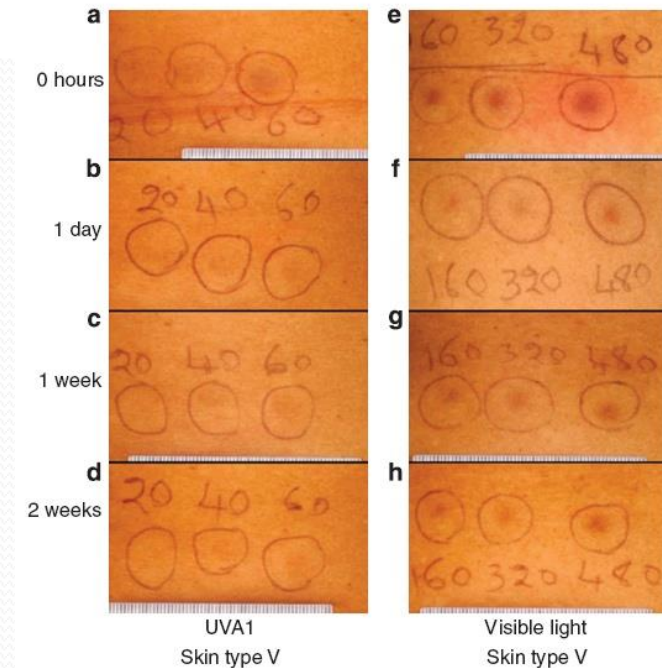


Impact of Long-Wavelength UVA and Visible Light on Melanocompetent Skin

Journal of Investigative Dermatology
(2010) 130, 2092–2097

Bassel H. Mahmoud¹, Eduardo Ruvolo², Camile L. Hexsel¹, Yang Liu^{2,3}, Michael R. Owen¹, Nikiforos Kollias², Henry W. Lim¹ and Iltefat H. Hamzavi¹

- Effet des UVA₁ vs lumière visible chez sujets sains
- ⇒ Lumière visible capable d'induire une pigmentation chez sujets de phototype IV à VI
- ⇒ Pigmentation plus intense et plus prolongée qu'avec les UVA₁ !
- ⇒ Pas de pigmentation observée chez phototypes clairs
- ⇒ **Démonstration du rôle de la lumière visible dans la régulation de la pigmentation**
- ⇒ **Filtre utilisé dans cette étude laisse passer une partie des UVA₁**
- ⇒ **Quelles longueurs d'onde sont impliquées ?**



Objectifs

- **OBJECTIF PRINCIPAL**

- Evaluer l'effet pro-pigmentant de la lumière visible à deux longueurs d'onde : 415nm (bleu-violet) et 630nm (rouge)

- **OBJECTIF SECONDAIRE**

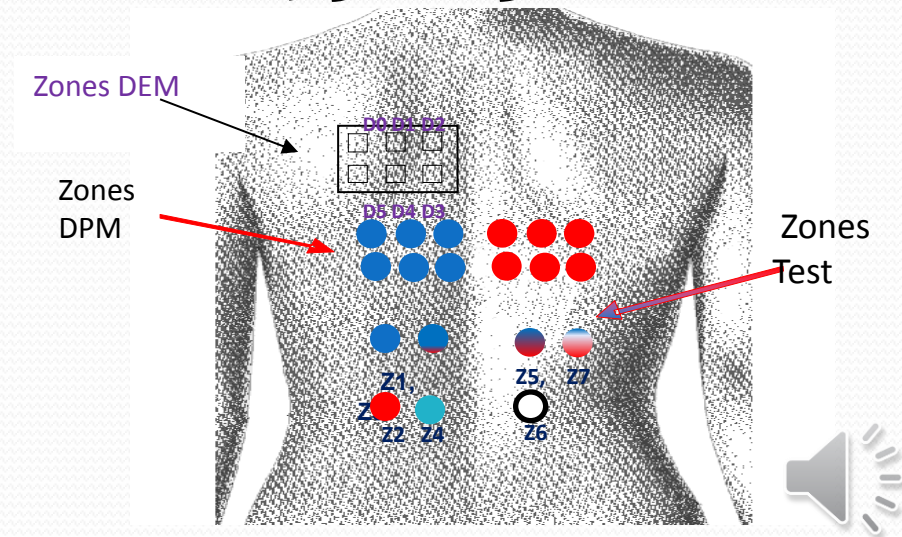
- Evaluer l'éventuelle synergie de ces deux longueurs d'onde sur l'induction de la pigmentation.
- Evaluer les éventuels dégâts induits au niveau cellulaire en comparaison aux dégâts induits par les UVB.
- Evaluer les effets secondaires d'une exposition à ces deux longueurs d'onde.



Méthodes

- Etude monocentrique en double aveugle, randomisée, contrôlée sur un groupe de 12 sujets (6 phototypes IV et 6 phototypes III)

- 1) Détermination de la Dose Erythémateuse Minimale en UVB
- 2) Dose Pigmentogène Minimale en 415 et 630 nm
- 3) Irradiation comparative avec DPM pour le visible et 1,5DEM pour UVB



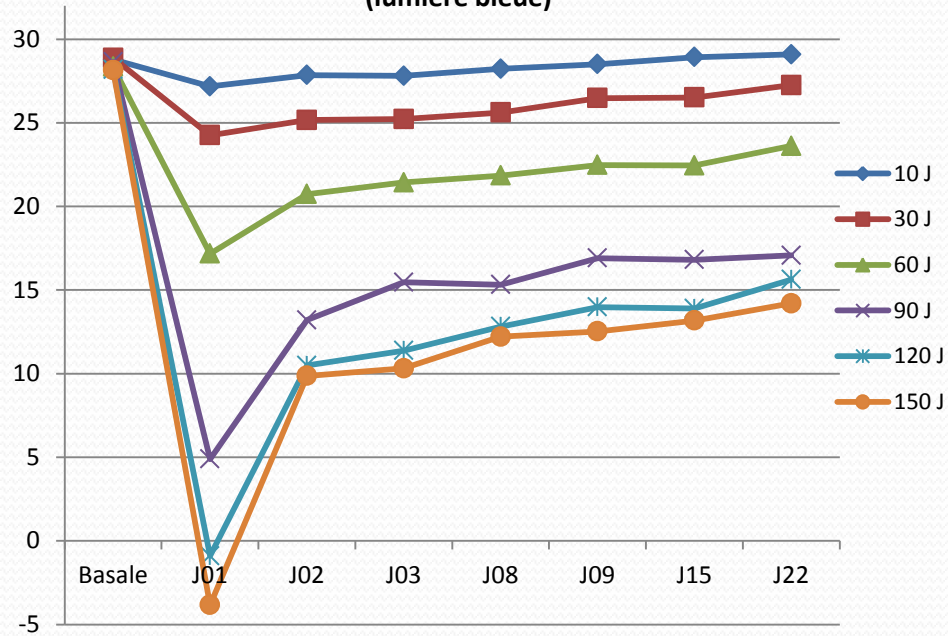
Méthodes

- Etude colorimétrique
- Photographies standardisées
- 1h après exposition, 24h , J8, J15 et J22
- Examen histologique à 24h et 8j
 - HE
 - FM
 - MITF
 - p53
 - 8 Oxo-guanine

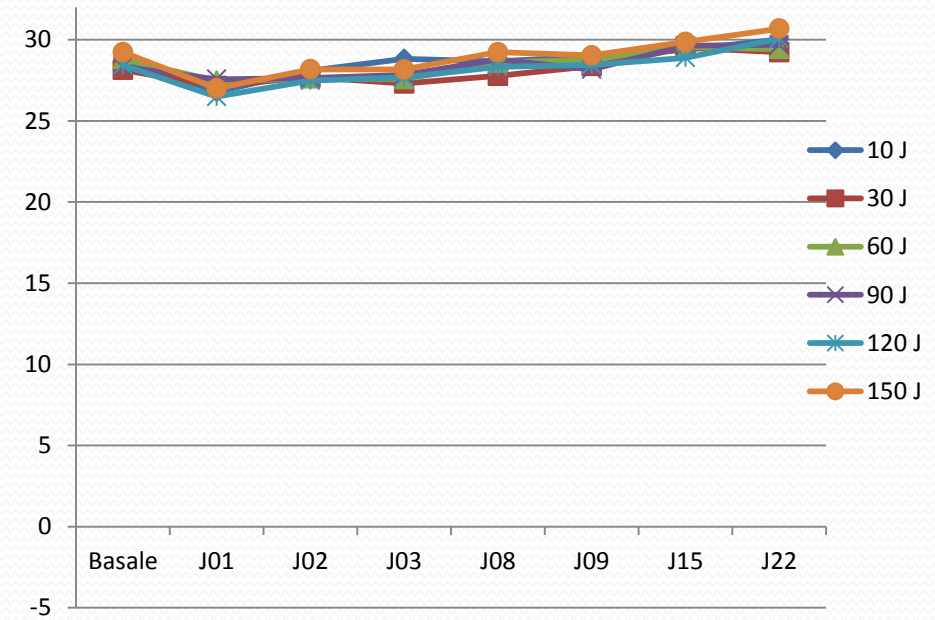


Résultats

Evolution de l'angle ITA en fonction des doses
(lumière bleue)

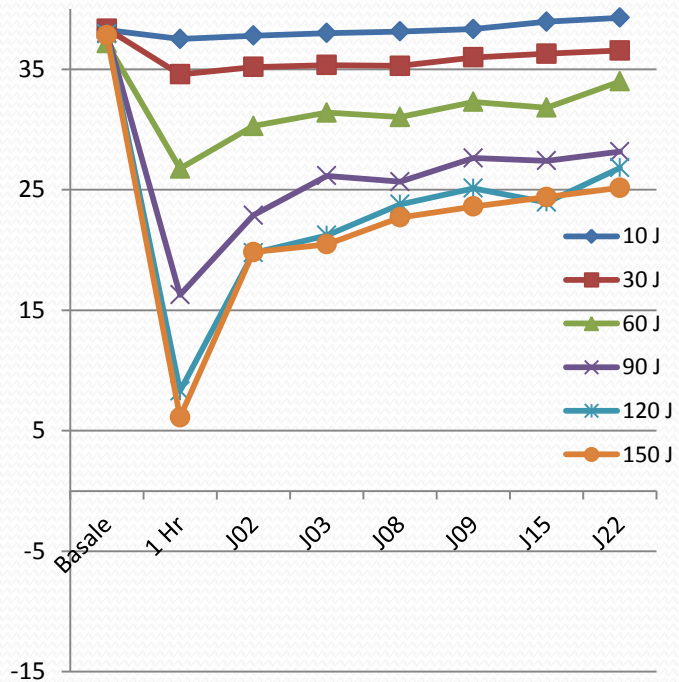


Evolution de l'angle ITA en fonction des doses
(lumière rouge)

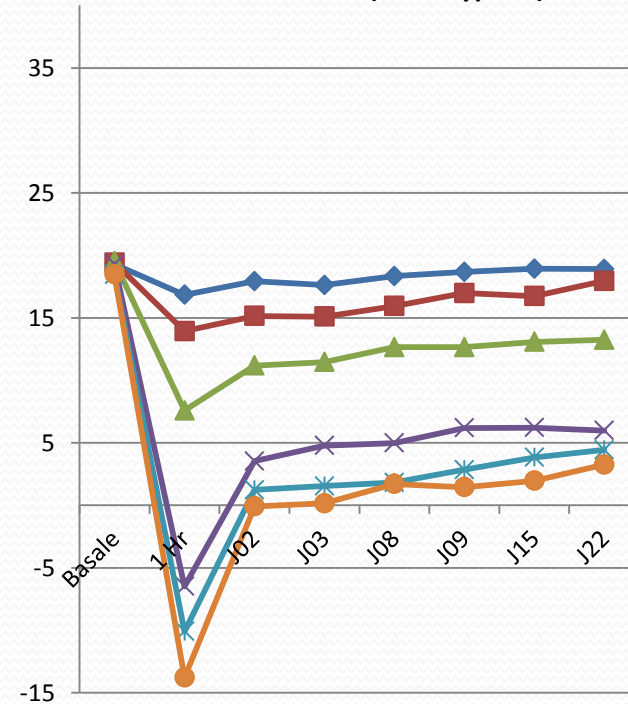


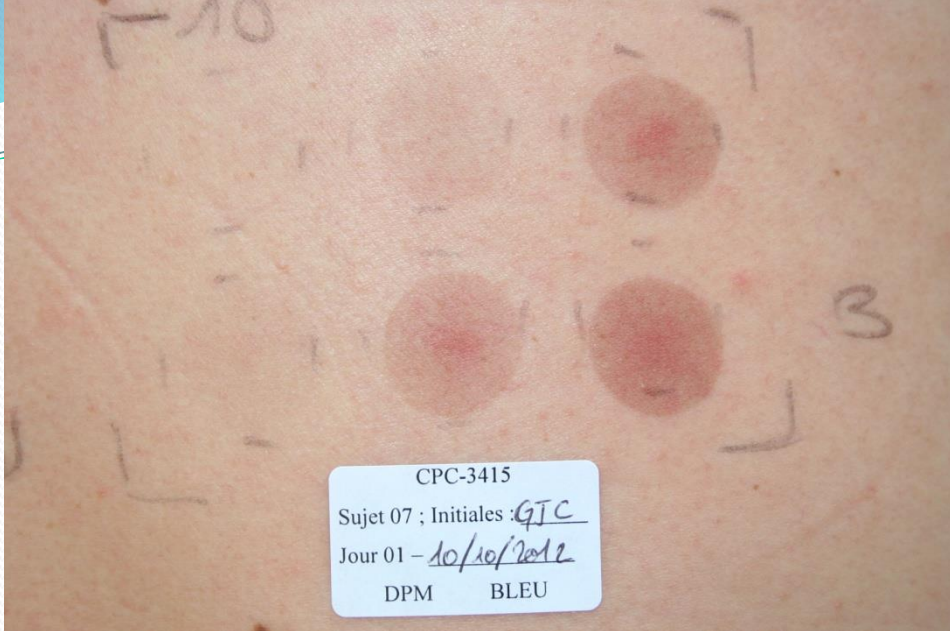
Résultats

Evolution de l'angle ITA en fonction des doses de lumière bleue (Phototype III)

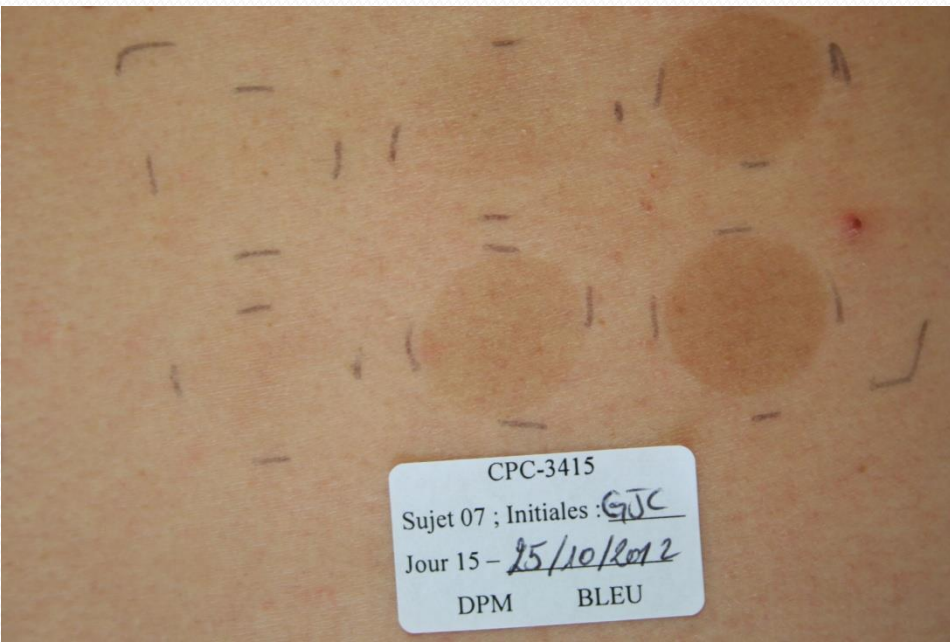


Evolution de l'angle ITA en fonction des doses de lumière bleue (Phototype IV)





Phototype III



CPC-3415
Sujet 12 ; Initiales : Z-R
Jour 22 - 28.11.2012
01 DPM BLEU

CPC-3415
Sujet 12 ; Initiales : Z-R
Jour 08 - 05.12.2012
DPM BLEU

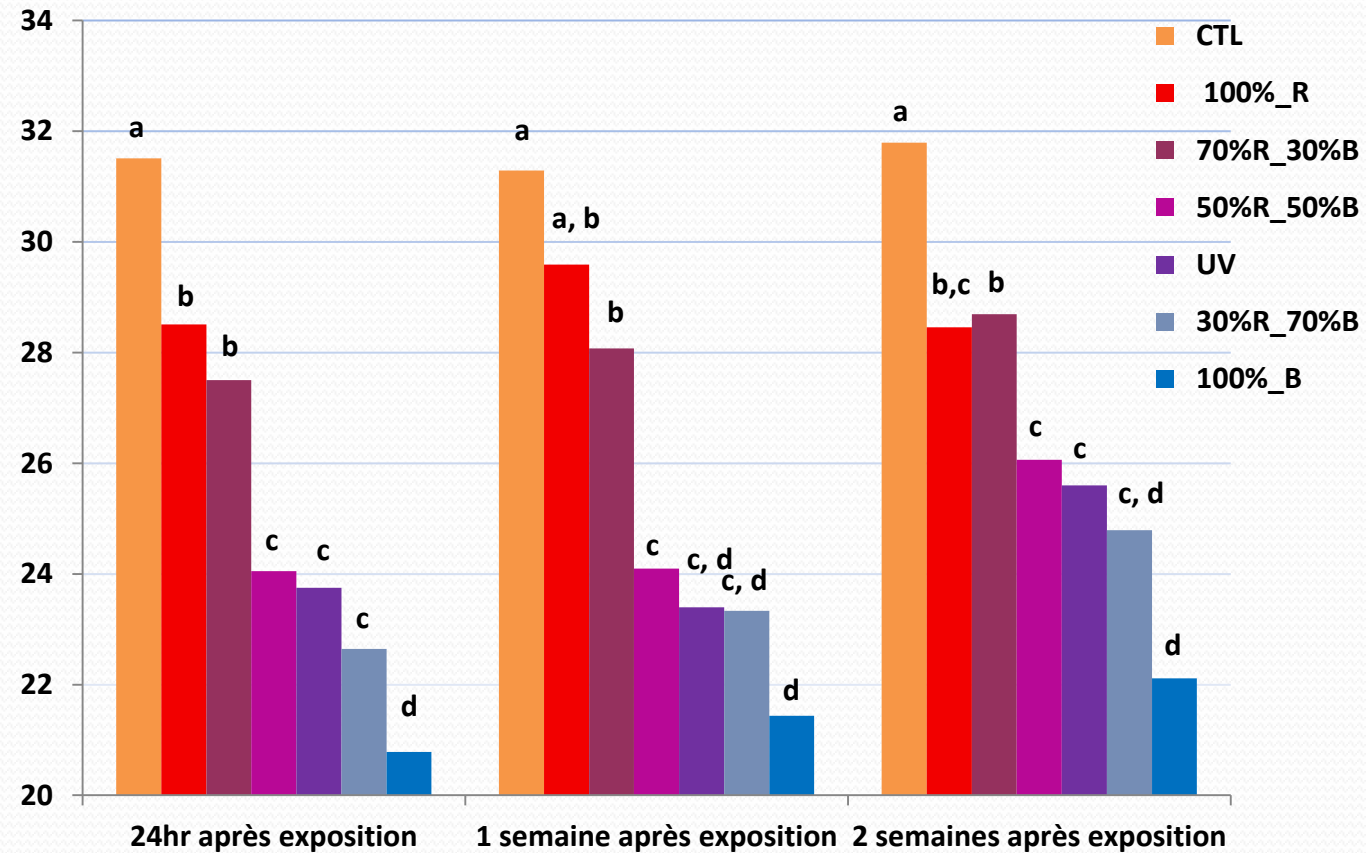


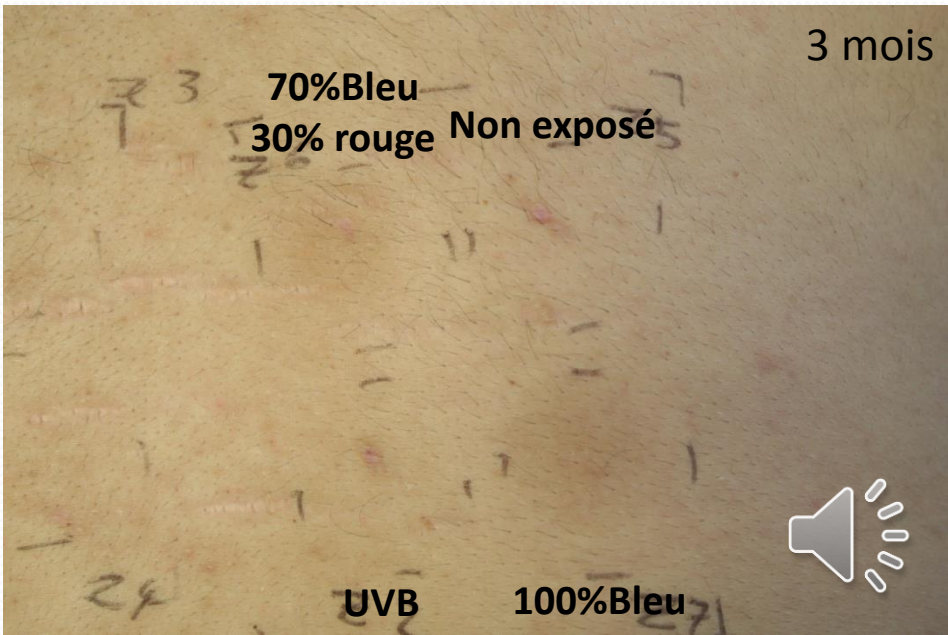
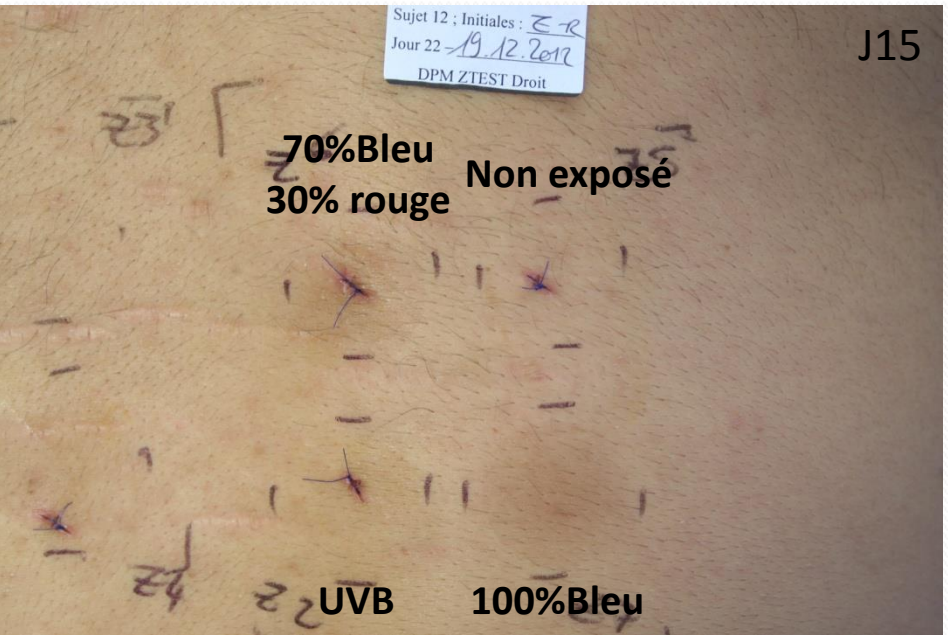
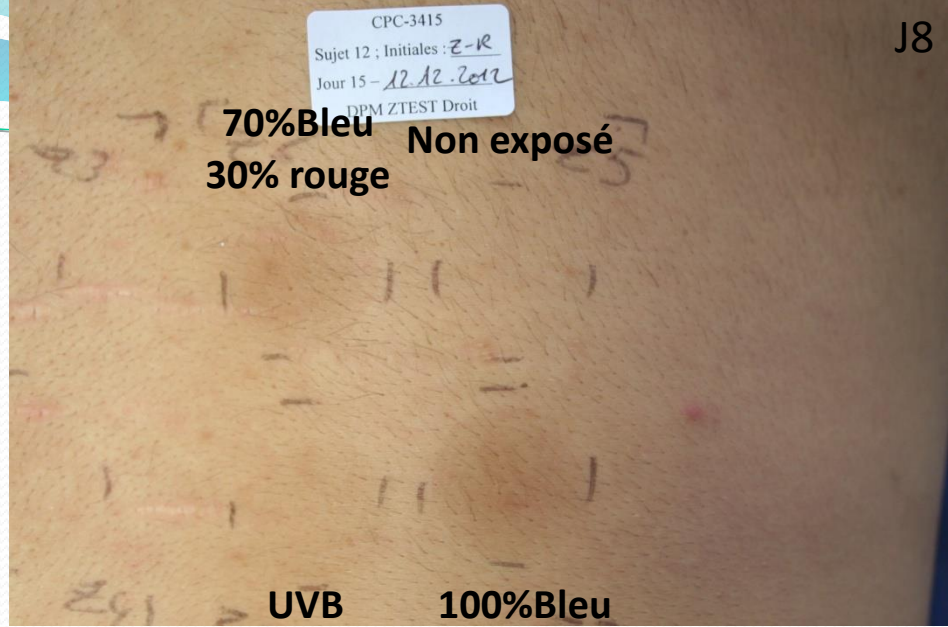
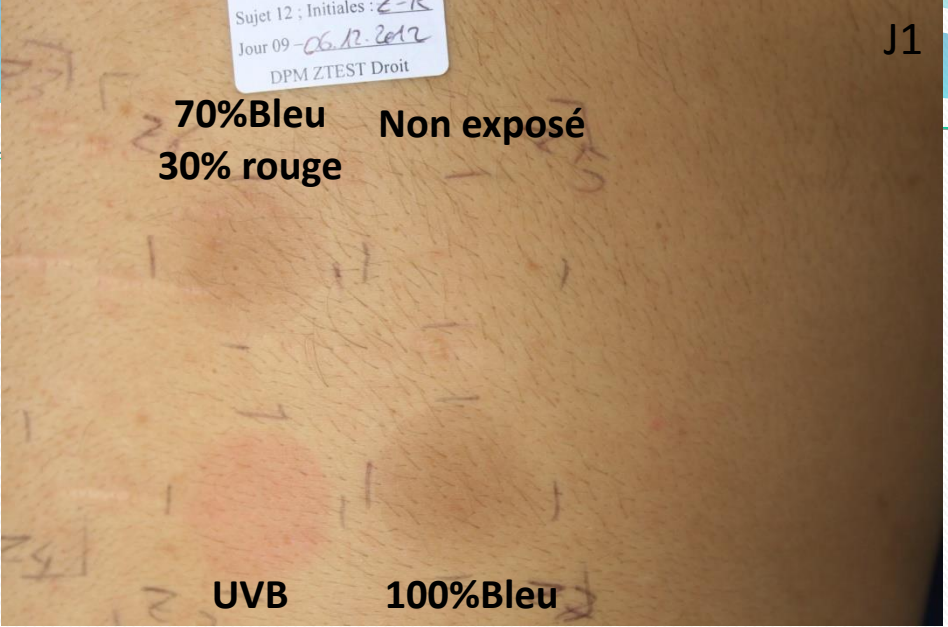
3 mois après une seule exposition !



Résultats

Evolution de l'angle ITA en fonction des types d'irradiation

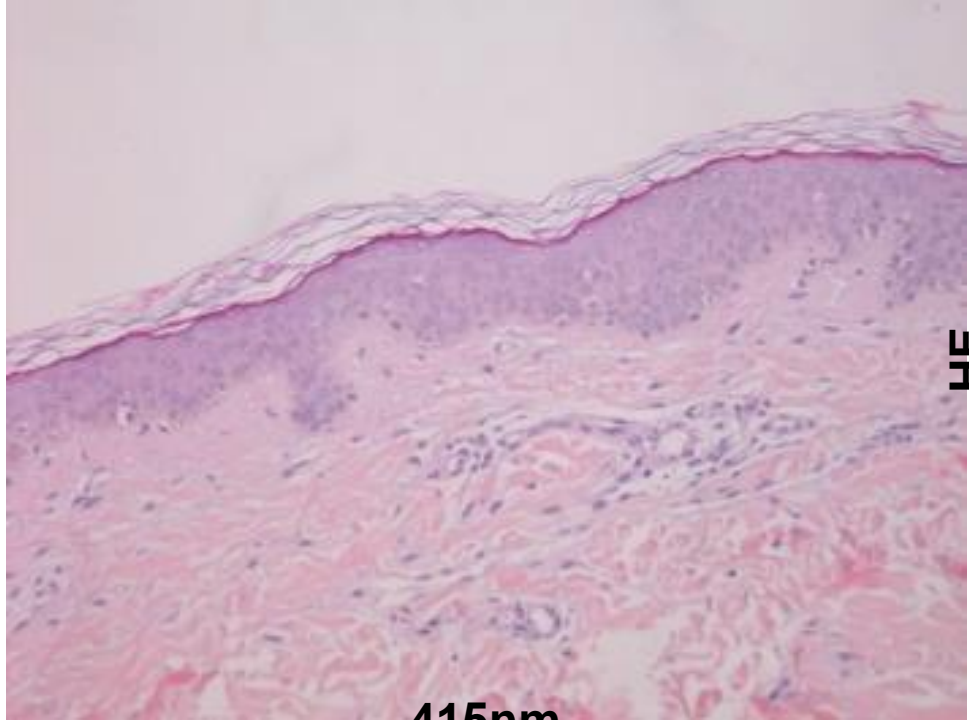




Résultats

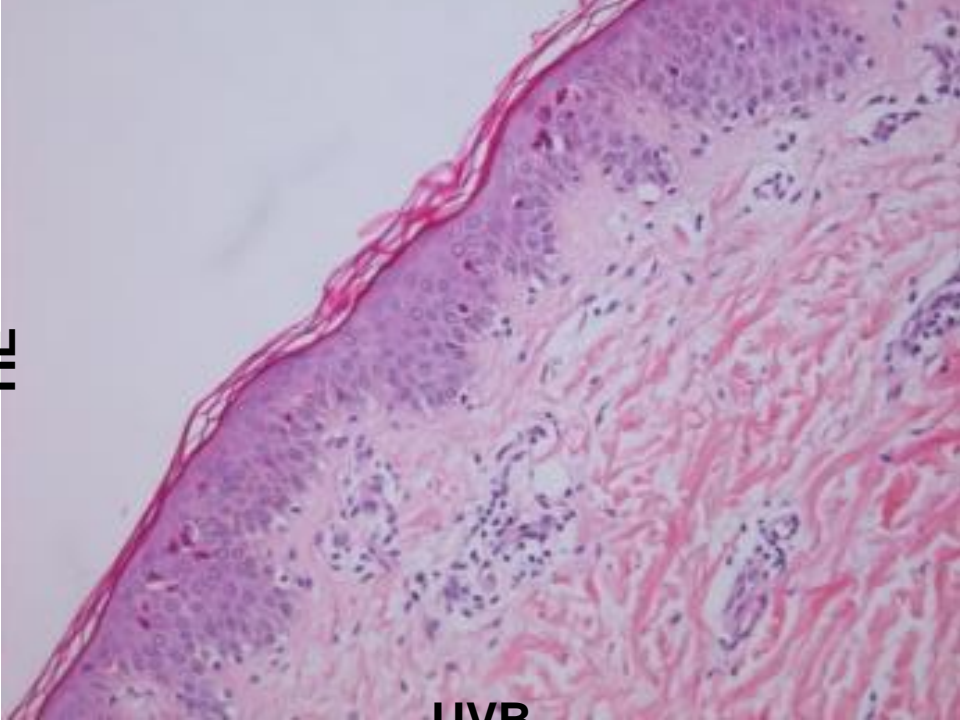
- Histologie :
 - Hypermélaninose avec UVB et lumière bleue
 - Pas de prolifération mélanocytaire significative
 - Nécroses kératinocytaires, mélanophages et positivité de p53 significativement plus élevés en UVB / lumière bleue
 - 50% de dose de lumière bleue = pigmentation de 1,5 DEM UVB. A cette dose quasiment pas de nécroses ou de positivité p53 avec lumière bleue
 - Pas de stress oxydatif (marquage 8 oxoG) du moins après 1 seule irradiation



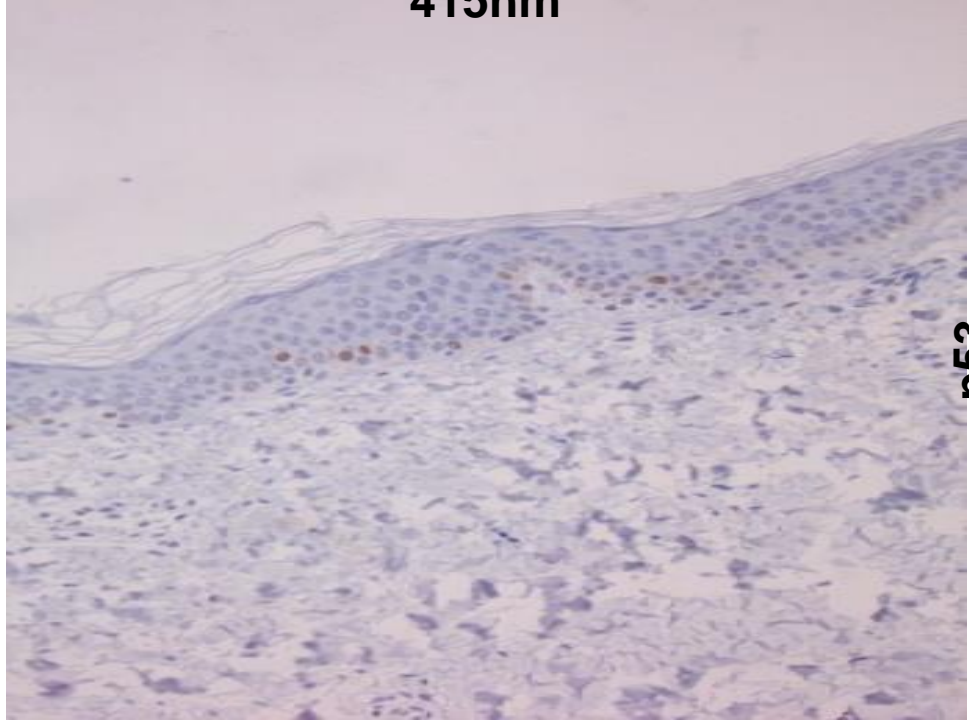


HE

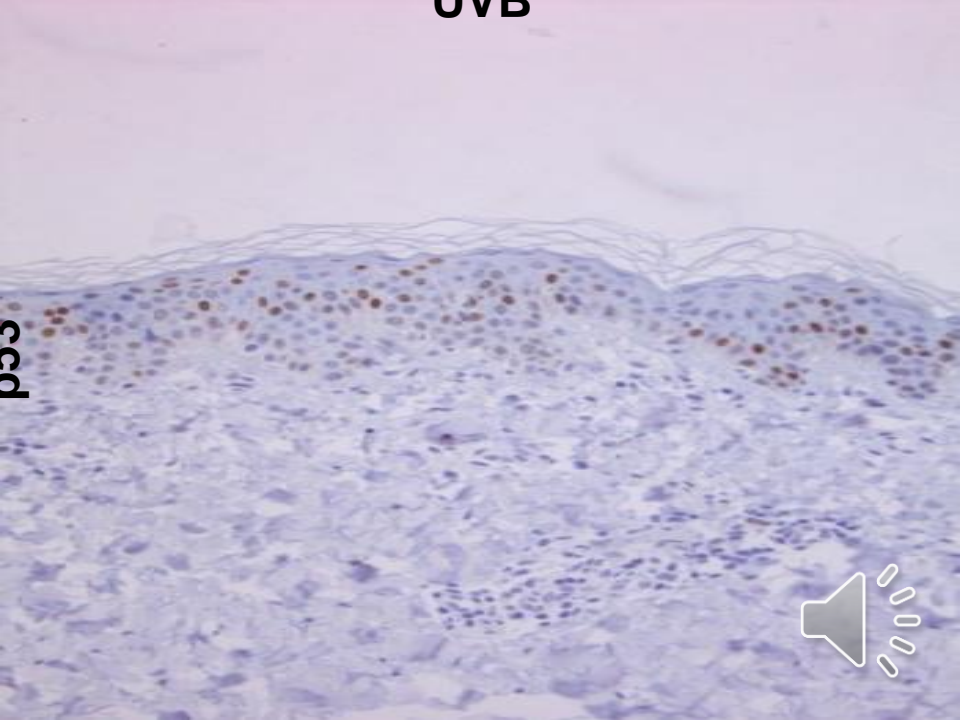
415nm



UVB



p53



- Confirmation du rôle propigmentant de la lumière visible y compris chez les phototypes III
 - Lumière bleue-violette propigmentante / lumière rouge sans effet sur la pigmentation
 - Doses propigmentantes de lumière bleue correspondent à des expositions « physiologiques » (1h30 en été)
 - A pigmentation égale dégâts cellulaires significativement inférieurs avec la lumière bleue / UVB
 - Pas de stress oxydatif aux doses utilisées
-
- Rôle de la lumière bleue/violette dans les pathologies pigmentaires ?
 - Mécanismes impliqués ? Ne passe pas par p53/POMC comme avec les UVB



Conclusions

- Pigmentation cutanée : mécanisme complexe très finement régulé
- Rôle clef de la voie de l'AMPC mais pas seulement
- Mélanocytes en permanence stimulés par les cellules environnantes (kératinocytes, fibroblastes, cellules endothéliales) avec implication de celles-ci dans de nombreux troubles pigmentaires
- Influence des UV mais aussi des longueurs d'onde courtes de la lumière visible mais aussi d'autres facteurs comme le tabac et la pollution,

