

# ENDOCRINOLOGÍA DE LA PIEL

*Carolina Martínez, Joaquín Domínguez*

Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(3): 149-166**

## RESUMEN

La piel es un tejido heterogéneo que tiene muchas funciones diferentes y vitales. A través de su compleja estructura, protege al cuerpo del daño y al mismo tiempo proporciona una superficie para interacciones con el ambiente externo. Otra función importante de la piel es que actúa como un órgano endocrino. Numerosos estudios realizados en años recientes han establecido firmemente que la piel humana no solo es blanco de hormonas sino que también es una fuente activa de hormonas y sustancias con actividad similar a la de las hormonas. La evidencia emergente sugiere que estas sustancias actúan a través de mecanismos paracrinos, autocrinos, intracrinos y endocrinos para llevar a cabo sus efectos. La actividad del sistema endocrino de la piel es esencial para la preservación y el mantenimiento de la integridad estructural y funcional de la piel y, por consiguiente, de la homeostasis sistémica. La presente revisión aborda principalmente la producción de hormonas por la piel humana y la expresión de los correspondientes receptores. La regulación cutánea de la comunicación endocrina será analizada y su función discutida en el contexto de la homeostasis de la piel. En las siguientes secciones se revisan con especial atención los datos más recientes relacionados con la expresión, regulación y función de los esteroides sexuales, el sistema neuroendocrino cutáneo, las vitaminas que exhiben propiedades de hormonas de la piel y otras hormonas como glucocorticoides, hormonas tiroideas, proteína relacionada con hormona paratiroidea y melatonina.

**Palabras claves:** Endocrinología; piel; hormonas.

## ENDOCRINOLOGY OF THE SKIN

### ABSTRACT

Skin is a heterogeneous tissue that has many different and vital functions. Through its complex structure, it acts both to protect the body from damage and to provide a surface for external interactions. Another important function of skin is that acts as an endocrine organ. Numerous studies performed in recent years have firmly established the human skin as not only a target but also an active source of hormones and substances with hormone-like activity. Emerging evidence suggests that these substances act through paracrine, autocrine, intracrine and endocrine mechanisms to fulfill their pleiotropic effects. The skin endocrine system acts by preserving and maintaining the skin structural and functional integrity and, by inference, systemic homeostasis. The current review primarily focuses on the production of hormones by human skin and on the expression of the corresponding receptors. Cutaneous regulation of endocrine communication will be analyzed and its function discussed within the context of skin homeostasis. In the following sections, special attention will be given to the most recent data regarding the expression, regulation and function of sex steroid hormones, cutaneous neuroendocrine system, vitamins that exhibit properties of skin hormones, and other hormones including glucocorticoids, thyroid hormones, parathyroid hormone-related protein and melatonin.

**Keywords:** Endocrinology; skin; hormones.

---

**Artículo recibido en:** Junio 2018. **Aceptado para publicación en:** Septiembre 2018  
**Dirigir correspondencia a:** Joaquín Domínguez. Email: profesorjoaquind@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más grande del cuerpo y funciona como una barrera biológica metabólicamente activa que separa la homeostasis interna del ambiente externo. La piel continuamente está expuesta a variaciones externas fluctuantes representadas por la radiación solar, la energía mecánica, cambios en la humedad y cambios químicos y/o biológicos. El mantenimiento de la integridad estructural es por lo tanto crítico y debe ser atendido por mecanismos rápidos para restaurar las propiedades de barrera de la epidermis cuando son alteradas por algún trauma externo. En las últimas décadas se ha hecho evidente que la piel, particularmente la epidermis, tiene poderosas capacidades metabólicas y endocrinas<sup>1,2</sup>. A partir del moderno enfoque dermato-endocrinológico, la piel no solamente recibe señales de distintas hormonas, sino que también es un órgano endocrino<sup>3</sup>. Por ejemplo, la piel sintetiza vitamina D, la cual pasa a la circulación y una vez activada, ejerce profundos efectos metabólicos y endocrinos. En este contexto, mecanismos endocrinos como expresión y función de receptores de hormonas específicas, síntesis de hormonas, activación, inactivación y eliminación de hormonas en células especializadas, ejecución de la actividad biológica de las hormonas y liberación de hormonas en la circulación han sido identificados en la piel<sup>4</sup>. La presencia de una rica red vascular proporciona mecanismos adicionales para la expresión de las funciones endocrinas. Las hormonas generadas en la piel pueden actuar localmente de manera paracrina, autocrina e intracrina o ejercer efectos sistémicos de una manera endocrina. En esta revisión nos ocupamos de aspectos relacionados con la producción y la función de las hormonas en la piel humana.

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL

La piel comprende tres capas: epidermis, dermis e hipodermis; también está poblada por apéndices (folículos pilosos, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas, y glándulas apocrinas), nervios, corpúsculos sensoriales y vasos

sanguíneos. Algunas células del sistema inmune residen en la piel e incluyen células de Langerhans, mastocitos, macrófagos y células T. La epidermis es un epitelio poliestratificado queratinizado del que surgen los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y las uñas; consta de cuatro tipos de células: queratinocitos, melanocitos, células de Merkel que forman complejos con las terminaciones nerviosas y células de Langerhans que tienen la función de captar, procesar y presentar antígenos. Los queratinocitos son las células mayoritarias y forman una red con melanocitos interconectados. Cada melanocito está en contacto con 30 a 40 queratinocitos vecinos y sintetizan el pigmento melánico, responsable del color de la piel, y tiene acción fotoprotectora. Los melanosomas, unidades que contienen melanina, son producidos por los melanocitos y pasan a los queratinocitos, afectan la pigmentación de la piel y protegen contra los rayos ultravioleta<sup>5</sup>. En el embrión de los vertebrados, los melanocitos provienen de la cresta neural y migran hacia la capa basal de la epidermis y los apéndices de la piel. Los melanocitos se adhieren a la membrana basal y su morfología, crecimiento, adhesión y migración están bajo control de los queratinocitos vecinos. Los queratinocitos de la piel humana controlan a los melanocitos de una manera paracrina a través de la secreción de una variedad de citoquinas y factores de crecimiento. En condiciones de exposición a rayos ultravioleta (UV), los queratinocitos secretan factores que promueven el crecimiento de los melanocitos<sup>6</sup>. Los rayos ultravioleta también inducen la expresión de citoquinas proinflamatorias en los queratinocitos<sup>7</sup>. Los queratinocitos no solo secretan citoquinas sino que también expresan receptores de varias citoquinas, formando asas de autorregulación inmune en la epidermis<sup>8</sup>, lo cual contribuye a una respuesta inmune eficiente. La epidermis está separada de la dermis por la membrana basal (unión dermoepidérmica).

La dermis está situada por debajo de la epidermis y tiene tres componentes: células, fibras y sustancia fundamental. El fibroblasto es la célula más numerosa e importante, fabrica las fibras y la sustancia fundamental. Además hay otras células

como linfocitos y mastocitos. Existen fibras de colágeno y fibras elásticas que representan 70-80% y 2% del peso seco de la dermis, respectivamente. La sustancia fundamental se interpone entre las fibras, les sirve de lubricante y consiste fundamentalmente de dos glucosaminoglucanos: dermatán sulfato y ácido hialurónico; es capaz de almacenar gran cantidad de agua. La dermis también contiene terminaciones nerviosas, folículos pilosos, glándulas sudoríparas y vasos sanguíneos, entre otras estructuras. Puede dividirse en dos capas, papilar y reticular. La dermis papilar es la capa más superficial, limita superiormente con la epidermis y rodea a los anexos cutáneos; es rica en vasos sanguíneos. La dermis reticular es la capa más profunda, está formada por haces de fibras de colágeno y limita inferiormente con la hipodermis; además de su rol estructural, está involucrada en la protección mecánica, proporciona a la piel fuerza y elasticidad debido a las fibras de colágeno y las fibras de elastina. El deslizamiento y realineación de las fibras de colágeno permite a la piel deformarse manteniendo su integridad, mientras las fibras elásticas retornan la piel a su estado de reposo después que la fuerza externa es removida<sup>9</sup>. Los fibroblastos de la dermis son células claves en la cicatrización de las heridas. Adicionalmente, la dermis contribuye a la termorregulación a través de su rica red vascular.

La hipodermis, llamada también tejido celular subcutáneo, es altamente elástica y está constituida por tejido conectivo laxo en donde hay cantidades variables de adipocitos llenos de lípidos, los cuales se disponen en lóbulos separados por tabiques interlobulillares. Es pobremente irrigada y contiene terminaciones nerviosas (corpúsculos de Pacini) que son sensibles a la presión. Las funciones de la hipodermis son: protección contra traumatismos, material aislante del frío, y reservorio de energía calórica en caso de ayuno.

El desarrollo de la epidermis tiene lugar durante la embriogénesis a través de un complejo proceso por el cual una capa de epitelio derivada del ectodermo embrionario da origen a un epitelio estratificado diferenciado. Este proceso requiere un balance entre proliferación, diferenciación y muerte

celular programada<sup>10</sup>. La epidermis humana es un epitelio estratificado que retiene la capacidad de autorrenovación en condiciones homeostáticas y de injuria mediante el mantenimiento de una población de células mitóticamente activas en el folículo piloso y la capa basal más interna<sup>11</sup>. En humanos, la epidermis comprende cuatro niveles en la mayoría de sitios del cuerpo. Estos niveles son: (1) la capa más profunda (capa basal o estrato basal) que está situada sobre la membrana basal en la unión dermoepidérmica. Es una capa única en la piel no lesionada que contiene queratinocitos proliferativos y “stemcells” de queratinocitos interfoliculares; (2) la capa espinosa (estrato espinoso) formada por varias capas de queratinocitos que han perdido su potencial de proliferación e inician la diferenciación; (3) la capa granular (estrato granular) cuya apariencia granular se debe a la presencia de gránulos querato-hialinos llenos con proteínas entrecruzadas con filamentos de queratina; (4) la capa córnea (estrato córneo) formada por 15 a 20 capas de células cornificadas (muertas) carentes de núcleo u organelos citoplasmáticos. Las células no queratinocíticas de la epidermis como los melanocitos y las células de Merkel también son de origen ectodérmico, pero los melanocitos migran a la epidermis a partir de la cresta neural. En la epidermis sana, los queratinocitos proliferan lentamente y se diferencian en las capas suprabasales. Sin embargo, en respuesta a la injuria, o en ciertas condiciones patológicas como la psoriasis, deben responder rápidamente al daño. En estas condiciones, los queratinocitos producen moléculas centinelas para señalar que ha ocurrido un daño y el tejido necesita ser reparado. Los queratinocitos activados reparan el tejido y eventualmente son desactivados. Este proceso, conocido como ciclo de activación del queratinocito, es gobernado por señales extracelulares y se caracteriza por cambios en la expresión de la queratina<sup>12</sup>. Durante la diferenciación, los queratinocitos basales dejan de proliferar, pierden la adherencia a la membrana basal y migran a las capas más externas. En la epidermis normal, los queratinocitos basales pueden proliferar y dar origen a células hijas que migran a las capas supra-basales de la epidermis. La migración hacia arriba de los queratinocitos es

acompañada por un programa de maduración de 2 a 4 semanas de duración que provoca la formación de corneocitos<sup>13</sup>. Los corneocitos son escamas poligonales cargadas con proteínas entrecruzadas y rodeadas por una matriz rica en lípidos; forman la capa más externa de la piel (estrato córneo), la cual es altamente hidrofóbica. El estrato córneo funciona como una barrera que previene la salida de agua y el ingreso de xenobióticos. Esta función de barrera hace a la piel un órgano vital.

El folículo piloso con las glándulas sebáceas y sudoríparas apocrinas asociadas forman la unidad pilosebácea (UPS) que tiene ciclos de transformación y regeneración durante la vida. El folículo piloso maduro, además del pelo mismo, tiene una raíz externa contigua a la capa basal de la epidermis y una raíz interna que sirve de canal para que el pelo salga a la superficie de la piel. El pelo tiene tres fases en su ciclo de crecimiento: anagen, fase de crecimiento de dos a cinco años; catagen, fase de involución de dos a cinco semanas hasta su caída; telogen, período de dos a cinco meses en el cual el folículo está inactivo. En condiciones normales el 90% de los folículos se encuentra en fase de anagen. El número y distribución corporal de los folículos pilosos está condicionado por factores genéticos y hormonales. La UPS es considerada órgano endocrino porque sintetiza hormonas y expresa diversos receptores hormonales<sup>14</sup>. En este contexto, los folículos pilosos no solamente son estructuras dependientes de hormonas, sino que también pueden producir una variedad de hormonas que causan cambios en la piel y la biología del pelo. Las glándulas sebáceas están compuesta por acinos adheridos a un conducto excretor común y se encuentran en la piel de todo el cuerpo con excepción de la palma de la mano y la planta del pie. Ellas son altamente sensibles a las hormonas y llevan a cabo una gran parte del metabolismo de hormonas en la piel<sup>15</sup>. Permanecen inactivas durante la vida prepuberal, se desarrollan y activan por estímulos hormonales durante y después de la pubertad. Las glándulas sebáceas confieren a la piel una función endocrina independiente y juegan un rol importante en el proceso de envejecimiento de la piel inducido hormonalmente. Las células de

la glándula sebácea (o sebocitos) son de origen epitelial y su diferenciación y maduración se acompaña con la acumulación de cantidades crecientes de una mezcla única de lípidos (sebo). La principal actividad de las glándulas sebáceas maduras es producir y secretar el sebo cuya composición es diferente entre las especies probablemente debido a la función que tiene que cumplir el sebo. En humanos, la composición del sebo incluye triglicéridos, esteroides de cera, escualeno, colesterol y ácidos grasos. Entre las funciones atribuidas al sebo en los humanos están: fotoprotección, actividad antimicrobiana, actividad anti-inflamatoria y traslado de antioxidantes solubles en grasa hacia la superficie de la piel. Los sebocitos migran hacia el conducto excretor central de la UPS y eventualmente se desintegran y liberan su contenido de lípidos de una manera holocrina. La descarga de sebo representa una etapa de los estadios finales de la diferenciación de los sebocitos y es el resultado de la acumulación de gotas de lípidos en el citoplasma y la liberación de su contenido en el folículo. La mayoría de los lípidos de la superficie de la piel se originan en las secreciones de las glándulas sebáceas y aproximadamente 25% de los lípidos sebáceos son esteroides de cera que no son sintetizados por otras células del cuerpo<sup>16</sup>. Las glándulas sudoríparas apocrinas desembocan en el folículo piloso. Se encuentran mayoritariamente en la región ano-genital y las axilas e incrementan su tamaño y actividad con la madurez sexual. La función de las glándulas sudoríparas apocrinas se encuentra bajo control de fibras postganglionares del sistema nervioso simpático.

En los humanos, durante el último trimestre de la vida intrauterina, las glándulas sebáceas producen vérmix caseoso, una película de lípidos que protege la piel fetal del agua amniótica. Después del nacimiento, las glándulas sebáceas son responsables de la organización tridimensional de los lípidos de la superficie de la piel que apoyan la integridad de la barrera de la piel y también influyen en la diferenciación folicular. Las glándulas sebáceas aumentan de tamaño en la pubertad e incrementan la producción de sebo en ambos sexos, aunque dicha producción

generalmente es menor en las hembras que en los varones<sup>17</sup>. Generalmente, la actividad de las glándulas sebáceas disminuye gradualmente en las mujeres después de la menopausia, mientras se mantiene inalterada en los hombres hasta los 70-80 años. Los cambios en las mujeres postmenopáusicas son atribuidos a la disminución de los niveles plasmáticos de estrógenos más que a cambios en la actividad metabólica de la glándula sebácea<sup>18</sup>.

Las glándulas sudoríparas ecrinas se desarrollan en la epidermis superficial y permanecen independientes del folículo piloso y tienen forma de tubo con salida al exterior por un orificio situado en la epidermis, llamado poro. Se localizan de forma difusa por toda la piel distribuyéndose predominantemente en palmas, plantas, axila y frente. No se encuentran en mucosas. La función de la glándula sudorípara ecrina se encuentra bajo control de terminaciones postganglionares del sistema nervioso simpático. Se activan principalmente por estímulos térmicos y son esenciales para la termorregulación, la preservación de la integridad de la barrera física y la regulación del balance de electrolitos. Las células de estas glándulas expresan receptores de varias hormonas<sup>14</sup>.

## HORMONAS Y PIEL

Clásicamente, la piel humana ha sido reconocida como blanco de la acción de muchas hormonas, cuyos efectos han sido en algunos casos bien caracterizados. Las hormonas, sin lugar a dudas, juegan un rol importante en el desarrollo y la función fisiológica de la piel humana. Sin embargo, la piel también produce hormonas, las cuales además de su acción local pueden entrar en los plexos vasculares superficiales y profundos de la dermis o en los vasos sanguíneos que irrigan las estructuras anexas y actuar en otros tejidos. Este rol endocrino es más aparente en el caso de las hormonas y citoquinas producidas en la dermis que tienen libre acceso, por difusión, a los capilares locales. La función endocrina de la piel es desarrollada por células arregladas en "unidades endocrinas". Estas unidades están compuestas

por células cutáneas y de las estructuras anexas que producen hormonas y expresan los correspondientes receptores, lo cual sugiere que los mecanismos de interacción entre los diferentes compartimentos de la piel son predominantemente de naturaleza auto y paracrina. Las unidades endocrinas de la epidermis y la dermis con sus rutas de comunicación bidireccional a través de mediadores solubles o de fibras nerviosas, se combinan para formar la organización endocrina de la piel. En general, la organización endocrina de la piel funciona para coordinar los cambios en la epidermis y la dermis necesarios para reforzar la barrera física y mantener la integridad estructural. Las hormonas ejercen sus efectos biológicos sobre las células de la piel a través de la unión e interacción con receptores de alta afinidad. La piel humana expresa receptores para hormonas peptídicas y neurotransmisores, los cuales se localizan principalmente en la superficie celular, y para esteroides y hormonas tiroideas en el citoplasma o el núcleo. Por otra parte, la piel humana también es capaz de metabolizar hormonas para activarlas e inactivarlas. En la mayoría de los casos, estos mecanismos ocurren de manera coordinada en diferentes poblaciones celulares, lo cual sugiere una autonomía endocrina de la piel<sup>19</sup>.

**Hormonas sexuales:** Varias funciones de la piel humana dependen de hormonas sexuales biológicamente activas, es decir, andrógenos, estrógenos y progestinas. La acción de estas hormonas es mediada principalmente por la unión a receptores intracelulares. Los efectos de las hormonas sexuales pueden diferir de un tipo de célula a otro y entre las células de diferentes localizaciones. La piel humana es capaz de sintetizar colesterol, el cual es utilizado en las membranas celulares, la formación de la barrera epidérmica y la producción de sebo. La piel también posee la capacidad esteroideogénica para asegurar el control homeostático local de hormonas esteroides. Sin embargo, el nivel local de cada esteroide sexual depende de la expresión de las enzimas que intervienen en la síntesis de andrógenos y estrógenos en cada tipo de células, con las glándulas sebáceas y sudoríparas como

los mayores contribuyentes de la producción de esteroides sexuales<sup>20</sup>. Aunque tanto las glándulas sebáceas como las glándulas sudoríparas expresan pobremente la enzima citocromo P450c<sup>17</sup>, necesaria para la síntesis de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, estas prohormonas pueden ser producidas y secretadas por la corteza adrenal y posteriormente convertidas por las glándulas sebáceas y sudoríparas en andrógenos más potentes como testosterona y dihidrotestosterona (DHT)<sup>20</sup>.

Entre los andrógenos circulantes, la DHEA y el sulfato de DHEA (DHEA-S) son producidos predominantemente en la corteza adrenal. La androstenediona es producida aproximadamente en la misma cantidad por la corteza adrenal y los ovarios y en menor cantidad por los testículos. La testosterona es secretada principalmente por los testículos en los varones, comenzando en la pubertad, y en cantidades iguales por los ovarios y la corteza adrenal en las mujeres en edad reproductiva mediante una combinación de secreción y conversión de androstenediona en órganos periféricos. La DHT es sintetizada principalmente en órganos periféricos, incluyendo la piel, en ambos sexos. En la piel, la testosterona es convertida en DHT a través de la acción de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa. Hay dos isoformas de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa, la tipo I está presente en las glándulas sudoríparas y la tipo II está presente en los folículos pilosos. Por otra parte, la piel tiene rutas metabólicas como glucoronidización y sulfatación que inactivan a la DHT. En consecuencia, los mecanismos localizados en la piel mantienen una concentración local de DHT que no depende de los niveles circulantes de la hormona, probablemente debido al hecho de que el gradiente de concentración favorece la secreción de DHT en la sangre<sup>21</sup>. En el hombre, los niveles de DHT son más altos en la piel del escroto seguida por la piel del pubis. En la mujer, la concentración de DHT es más alta en la piel de los labios mayores y el clítoris seguida por la piel del pubis y la piel del muslo<sup>22</sup>.

Los andrógenos actúan a través del receptor de andrógenos (RA) con la DHT como el ligando más

activo. El RA pertenece a la familia de receptores de esteroides, es codificado en el cromosoma X y activado por ligando. Se trata de una molécula soluble que emplea la regulación transcripcional como medio para sus efectos biológicos. En común con otros receptores de esteroides, el RA en el citoplasma existe como un complejo polimérico que incluye a las proteínas de shock séptico hsp90, hsp70 y hsp56. La asociación de andrógeno con el RA resulta en la disociación de las proteínas hsp. Esto a su vez inicia el transporte del complejo ligando-receptor al núcleo en donde el RA ocupa los elementos de respuesta a andrógenos (ERA) en las regiones promotoras de los genes relacionados con andrógenos para iniciar la cascada de señalización. El RA está presente en queratinocitos epidérmicos y foliculares, células de las glándulas sudoríparas, fibroblastos dérmicos, células endoteliales y melanocitos<sup>23</sup>.

Los andrógenos afectan varias funciones de la piel incluyendo el crecimiento y la diferenciación de las glándulas sebáceas, el crecimiento del pelo, la homeostasis de la barrera epidérmica y la cicatrización de heridas. El agrandamiento de las glándulas sebáceas es dependiente de andrógenos y, en la pubertad, la producción de sebo aumenta más en los varones que en las hembras. Los andrógenos también estimulan la proliferación de sebocitos, especialmente a nivel facial<sup>17</sup>. Androstenediona y DHEA estimulan la secreción de sebo en humanos. La DHEA-S, el andrógeno de más alta concentración en suero de ambos sexos, está relacionado con la producción prepuberal de sebo. El sebo secretado por los sebocitos bajo la estimulación de los andrógenos tiene propiedades termorreguladoras y repelentes. En los varones, la testosterona por sí misma, o después de la conversión en DHT, estimula el crecimiento de vello axilar y púbico, pero en ausencia de DHT, su acción no es suficiente para estimular el crecimiento de la barba<sup>24</sup>. Por otra parte, está documentada la regulación al alza de citoquinas inflamatorias inducida por la DHT en los sebocitos<sup>25</sup>. Adicionalmente, los estudios de agentes que reducen los niveles de DHT en la piel apoyan claramente su rol en el desarrollo de alopecia androgénica masculina<sup>26</sup>. La piel del

adulto masculino es más gruesa y más seca que la piel femenina, esto se debe, en parte, a que los andrógenos estimulan la hiperplasia de la epidermis y suprimen la función de barrera de la piel<sup>27</sup>. Los andrógenos influyen en la función inmune y los procesos inflamatorios de la piel, juegan un rol en la patogenia del acné a través del incremento en la producción de sebo y pueden impactar la cicatrización de heridas cutáneas<sup>28</sup>. En los individuos con acné, la piel produce mayor cantidad de testosterona y DHT que en los individuos sanos<sup>22</sup>.

Las glándulas sudoríparas expresan las enzimas necesarias para formar andrógenos<sup>25</sup>. Sin embargo, los andrógenos, no influyen directamente en la tasa de secreción de las glándulas sudoríparas; ellos inician los factores requeridos para la diferente tasa de secreción de sudor entre los sexos durante la pubertad, pero no mantienen la función de las glándulas sudoríparas. El efecto de los andrógenos es ejercido sobre la diferenciación de glándulas sudoríparas apoecrinas<sup>20</sup>. Este tipo de glándula sudorípara, un híbrido de glándula apocrina y ecrina, se desarrolla durante la pubertad a partir de glándulas ecrinas o similares a ecrinas y su tasa de secreción es hasta siete veces mayor que la tasa correspondiente a la glándula precursora. Las glándulas sudoríparas apoecrinas constituyen más del 45% de las glándulas axilares en pacientes con hiperhidrosis y juegan un rol importante en la fisiopatología de esta condición<sup>20</sup>.

La síntesis local de estrógenos es vital para el mantenimiento de una piel sana. De todas las hormonas que disminuyen con la edad, los estrógenos tienen el efecto más dramático sobre la piel. Los estrógenos modulan significativamente la fisiología de la piel y actúan principalmente sobre queratinocitos, fibroblastos, melanocitos, folículos pilosos y glándulas sebáceas. Aunque la piel puede sintetizar estrógenos, la principal fuente de estradiol en la mujer en edad reproductiva es el ovario, mientras en la mujer postmenopáusica, la corteza adrenal secreta grandes cantidades de DHEA cuya conversión en esteroides activos en tejidos periféricos, incluyendo la piel, constituye la principal fuente de estrógenos activos. En

el hombre, el estradiol puede ser producido en tejidos periféricos, incluyendo la piel, por acción de la enzima aromatasa, producto del gen CYP19 en el cromosoma 15, que cataliza la conversión de androstenediona en estrona y testosterona en estradiol. La estrona, a su vez, puede ser convertida en estradiol por la enzima 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa. La expresión de aromatasa en la piel ocurre principalmente en folículos pilosos y glándulas sebáceas<sup>29</sup>. Glucocorticoides, análogos de AMP cíclico, factores de crecimiento y citoquinas modulan la expresión de la aromatasa en estos sitios. Los folículos pilosos humanos, además de la enzima aromatasa, tienen todas las enzimas que intervienen en el metabolismo de estrógenos. Los estrógenos tienen muchos roles beneficiosos en la fisiología de la piel, sin embargo, aunque existe suficiente evidencia con relación a los efectos importantes de los estrógenos sobre varios componentes de la piel, los mecanismos celulares y subcelulares de la acción de los estrógenos en la piel son pobremente entendidos<sup>30</sup>. Los estrógenos ejercen su acción a través de receptores intracelulares y receptores de membrana, los cuales activan segundos mensajeros y rutas de señalización específicos. Aunque los niveles de receptores de estrógenos (RE $\alpha$  y RE $\beta$ ) varían con el sitio del cuerpo, la mayor cantidad de RE se localiza en la piel facial<sup>31</sup>. En la piel humana, los estrógenos incrementan el contenido y la calidad de colágeno I y III, disminuyen la producción de sebo, mantienen la humedad de la piel a través del incremento de mucopolisacáridos, glucosaminoglucanos y ácido hialurónico y mantienen la función de barrera del estrato córneo<sup>29</sup>. Los estrógenos también prolongan la fase anágena (activa) del folículo piloso, una acción que también se manifiesta durante el embarazo con un incremento en el número de pelos anágenos. En el postparto, los folículos en fase anágena adicionales entran en fase telógena, lo cual causa un incremento en la pérdida de pelo y un adelgazamiento temporal del pelo<sup>32</sup>. Adicionalmente, los estrógenos incrementan la vascularización y el grosor de la piel y pueden retardar o prevenir manifestaciones del envejecimiento de la piel a través de la reducción del adelgazamiento y el mantenimiento del grosor

la hidratación de la piel<sup>18</sup>. Los estrógenos son los mayores reguladores de la reparación de heridas y también actúan disminuyendo la inflamación a través de la supresión de la producción de citoquinas proinflamatorias<sup>33</sup>. Por otra parte, los fitoestrógenos, como el resveratrol, tienen un efecto positivo sobre la piel humana. Ellos pueden activar receptores ER $\alpha$  y ER $\beta$  para llevar a cabo efectos anti-oxidantes y anti-inflamatorios. Los fitoestrógenos pueden reducir la muerte celular inducida por los rayos UV, mejorar la elasticidad, reducir las arrugas e incrementar la producción de colágeno<sup>18</sup>.

Todas las progestinas tienen el efecto de incrementar la temperatura corporal. En este contexto, la progesterona natural por sí misma no tiene otra influencia conocida sobre la piel humana que no sea la de ejercer este efecto en la fase luteal del ciclo menstrual. Esta acción de las progestinas resulta de la elevación del "set point" en el cual ocurre la sudoración<sup>34</sup>. Los efectos de las progestinas sobre la piel no necesariamente son directos o genómicos. Por ejemplo, la progesterona complementa algunos de los efectos de los estrógenos sobre la piel. Los estrógenos junto con la progesterona previenen o reparan la atrofia de la piel, las arrugas y la sequedad asociadas con el envejecimiento cronológico y el fotoenvejecimiento, a través de un incremento en el número y el mejoramiento de la orientación de fibras elásticas en la dermis. En la mujer, el color de la piel varía con el ciclo menstrual. Esta variación puede resultar de una acción sinérgica de estrógenos y progesterona sobre la actividad melanogénica de los melanocitos en la epidermis<sup>29</sup>. Un mecanismo similar ocurre en la hiperpigmentación de la piel durante el embarazo (melasma), la cual es más prominente en la piel de las glándulas mamarias. Estas observaciones sugieren que los melanocitos humanos pueden responder a los estrógenos incrementando su nivel de pigmentación<sup>29</sup>. El mayor uso de las progestinas en los desórdenes de la piel se relaciona con el tratamiento del hirsutismo y el acné vulgar, donde son usadas en combinación con estrógenos o como anti-andrógenos<sup>35</sup>.

**Sistema neuroendocrino:** El sistema neuroendocrino de la piel humana se comunica consigo mismo y a nivel sistémico a través de rutas humorales y neurales para inducir cambios vasculares e inmunes. La presencia de terminaciones nerviosas y redes vasculares proporciona mecanismos adicionales para la expresión de las funciones neuroendocrinas. Las señales cutáneas enviadas a los centros neuroendocrinos, a través de redes neurales o vasculares, pueden jugar roles moduladores, aunque las comunicaciones con otros órganos periféricos también son necesarias para mantener la homeostasis. La piel humana expresa todos los elementos involucrados en la actividad del principal regulador de la respuesta neuroendocrina al estrés, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), incluyendo hormona liberadora de corticotropina (CRH, Corticotropin Releasing Hormone), urocortina y proopiomelanocortina (POMC). La presencia de los correspondientes receptores en las mismas células cutáneas sugiere que estas hormonas actúan a través de mecanismos auto y paracrinos. En la piel, la expresión del gen CRH ha sido detectada en queratinocitos, melanocitos, folículos pilosos, y nervios y vasos sanguíneos de la dermis, mientras la expresión del gen urocortina ha sido detectada en queratinocitos, melanocitos, folículos pilosos, glándulas sudoríparas y pared de vasos sanguíneos<sup>36</sup>. La expresión de CRH y urocortina en los linfocitos sugiere que el sistema inmune de la piel también contribuye al pool cutáneo de estos péptidos. A nivel funcional, la CRH y la urocortina afectan la proliferación de queratinocitos y melanocitos en la epidermis y, en la dermis, pueden modificar la respuesta inmune local y actuar como vasodilatadores<sup>37</sup>. Por otra parte, en la piel humana, la expresión del gen POMC y los péptidos derivados de la POMC: hormona adrenocorticotropa (ACTH, Adrenocorticotropin Hormone), hormona estimulante de melanocitos ( $\alpha$ -MSH y  $\beta$ -MSH, Melanocyte Stimulating Hormone) y  $\beta$ -endorfina ( $\beta$ -ED) ha sido detectada en queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, células endoteliales, células de Langerhans, monocitos y linfocitos<sup>38</sup>.

La piel es un órgano altamente innervado. En la epidermis, las terminaciones nerviosas libres



(TNL) progresan de manera tortuosa entre las células, especialmente entre los queratinocitos, y forman la red de Langerhans presente en las capas basal, espinosa y granular de la epidermis. Los queratinocitos sirven como soporte físico para las TNL y también pueden actuar como mecanotransductores y quimiotransductores<sup>39</sup>. Las TNL corresponden a las extremidades dendritas no mielinizadas de neuronas sensoriales cuyos cuerpos celulares se encuentran en el ganglio de la raíz dorsal en la médula espinal y en el ganglio del trigémino y conducen información sobre el dolor, la temperatura y el prurito. La piel humana también produce neurotransmisores como acetilcolina, catecolaminas, serotonina, glutamato y aspartato. La actividad sintética de acetilcolina y catecolaminas reside principalmente en los queratinocitos y, en menor extensión, en los melanocitos<sup>40</sup>. La serotonina ha sido detectada en células de Merkel y melanocitos<sup>38</sup>. Glutamato y aspartato han sido detectados en los queratinocitos<sup>40</sup>. Por otra parte, la piel expresa una variedad de neuropéptidos sintetizados por células nerviosas y liberados principalmente por las TNL y, en menor extensión, por fibras del sistema nervioso autónomo. Los neuropéptidos más abundantes en la piel humana son: la sustancia P (SP), el péptido relacionado con el gen de calcitonina, el péptido intestinal vasoactivo y el neuropéptido Y, los cuales inducen la proliferación y diferenciación de los queratinocitos<sup>39</sup>. Por otra parte, hay abundante evidencia de que la piel puede producir las neurotrofinas: factor de crecimiento del nervio (NGF, Nerve Growth Factor), neurotrofina 3 (NT-3), neurotrofina 4 (NT-4) y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, Brain Derived Neurotrophic Factor). El NGF y su receptor de alta afinidad tirosina quinasa A (TrkA) son expresados por queratinocitos, folículos pilosos, fibroblastos de la dermis y mastocitos<sup>38</sup>. La NT-3 ha sido detectada en folículos pilosos y fibroblastos de la dermis y la NT-4 en queratinocitos y folículos pilosos<sup>41</sup>. El BDNF es sintetizado y secretado por queratinocitos y folículos pilosos<sup>38</sup>. Las neurotrofinas y sus receptores son elementos claves en la morfogénesis y el ciclo del folículo piloso<sup>40</sup>. Las neurotrofinas producidas por los queratinocitos son responsables del crecimiento

de las TNL de la epidermis<sup>39</sup> mientras las neurotrofinas derivadas de folículos pilosos pueden alterar la función de los mastocitos y macrófagos perifoliculares<sup>42</sup>. Adicionalmente, el NGF puede proteger a los queratinocitos humanos de la apoptosis inducida por los rayos UVB. Las encefalinas, Met-encefalina y Leu-encefalina, productos de la proteína precursora proencefalina A (PEA) también son producidas por la piel. La PEA ha sido detectada en queratinocitos, células de Merkel y células de Langerhans<sup>38</sup>.

El sistema neuroendocrino de la piel continuamente se expone a la acción de componentes ambientales y cuando la activación alcanza niveles umbrales se dispara una reacción con producción de factores biológicos específicos. Algunos de estos factores pueden ser liberados al compartimento extracelular y activar terminaciones nerviosas sensoriales o pasar directamente a la circulación donde activan células inmunes circulantes. En la piel humana, la actividad del sistema neuroendocrino es regulada por numerosos factores ambientales e intrínsecos. El más prominente factor ambiental que afecta la piel es la radiación solar, particularmente los rayos UVA (320-400 nm) y UVB (290-320nm). Otros factores ambientales son la temperatura, la humedad y la concentración de agentes químicos y biológicos. Los rayos UV estimulan la producción y secreción de péptidos derivados de la POMC, los cuales interactúan con receptores melanocortina (MC) en melanocitos, queratinocitos y células de Langerhans para modificar su actividad funcional, incrementar la pigmentación cutánea por melanina y generar efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores<sup>38</sup>. Los receptores MC pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G, los cuales activan la adenilciclase e incrementan los niveles intracelulares de AMP cíclico. La inmunosupresión, mediada principalmente por la  $\alpha$ -MSH, es expresada como un antagonismo funcional de la interleuquina-1 (IL-1), regulación a la baja de la expresión de moléculas accesorias de células presentadoras de antígenos y estimulación de la secreción de IL-10<sup>38</sup>. En la dermis, los efectos inmunosupresores incluyen la modulación de la producción local de citoquinas y la inhibición de la expresión

de moléculas de adhesión necesarias para la migración de células inflamatorias a través de la red capilar<sup>37</sup>. Adicionalmente, dependiendo del tipo de estresor y su intensidad, la piel puede activar el eje HHA sistémico a través de fibras nerviosas que se proyectan al cerebro o por factores cutáneos que pueden activar la hipófisis o la corteza adrenal<sup>43</sup>.

La evidencia clínica sugiere que los factores o mediadores relacionados con el estrés podrían estar involucrados en la patogenia del acné<sup>44</sup>. Por ejemplo, la  $\alpha$ -MSH y la ACTH incrementan la secreción de sebo en los sebocitos humanos<sup>45</sup>. Por otra parte, la exposición crónica a la luz UV puede producir dependencia a los opioides endógenos. La luz UV incrementa la actividad de la proteína p53 en los queratinocitos, lo cual incrementa la síntesis de POMC. La POMC es procesada para formar  $\beta$ -ED y otros péptidos biológicamente activos que pueden pasar a la circulación. El incremento sostenido de los niveles circulantes de  $\beta$ -ED activa receptores de opioides en neuronas del sistema nervioso central. La señal neuroquímica de los receptores de opioides puede aumentar la actividad de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral, las cuales se proyectan a regiones cerebrales relacionadas con el sistema recompensa, incluyendo al núcleo accumbens y la corteza prefrontal y producir un estado dependiente de opioides endógenos. Este estado dependiente de opioides endógenos subyace a las propiedades adictivas de la luz UV<sup>46</sup>.

**Vitaminas como hormonas:** Las vitaminas A y D son sustancias que expresan propiedades de hormonas de la piel, incluyendo activación, inactivación y eliminación en células especializadas, actividad biológica y liberación en la circulación sanguínea. Los retinoides constituyen una familia de moléculas que incluye compuestos naturales con actividad de vitamina A y análogos sintéticos de vitamina A o ácido retinoico. La vitamina A (retinol) es un micronutriente lipofílico necesario para el desarrollo del embrión y el niño. En adultos, la vitamina A y sus metabolitos (retinaldehído y ácidos retinoicos) tienen roles claves en la visión, la función inmune, la

remodelación tisular, las funciones cerebrales y el metabolismo. La vitamina A está presente en alimentos de origen animal como hígado y huevos. Una fuente alterna de vitamina A es la absorción de provitamina A (carotenoides) de las plantas. Sin embargo, aunque los carotenoides son abundantes, su absorción es menos eficiente en comparación con el retinol. La absorción intestinal de retinol, retinil ésteres y carotenoides depende de la absorción de lípidos, enzimas específicas, proteínas de unión y transportadores. El retinol es tomado directamente por los enterocitos, mientras los retinil ésteres deben ser hidrolizados por hidrolasas extracelulares en la luz intestinal. La absorción de los carotenoides es controlada por metabolitos de la vitamina A y son convertidos enzimáticamente en retinoides o incorporados sin modificaciones en los quilomicrones. En los enterocitos, el retinol es esterificado con ácidos grasos de cadena larga por la enzima lecitina: retinol aciltransferasa a retinil ésteres que son transportados en los quilomicrones hasta los hepatocitos. Los retinil ésteres son hidrolizados en los hepatocitos y transferidos a las células estrelladas del hígado para su re-esterificación y almacenamiento. Cuando el retinol es requerido por otros tejidos, las células estrelladas hidrolizan los retinil ésteres y el retinol regresa a los hepatocitos para su liberación en la circulación sanguínea con proteínas ligadoras de retinol. Una vez en el plasma, el retinol transportado a otros tejidos formando parte de un complejo ternario con la proteína ligadora y la transtiretina. Los tejidos no hepáticos también pueden incorporar el retinol ingerido no captado por los hepatocitos. Los ácidos retinoicos, a diferencia de los retinil ésteres, no son almacenados y son rápidamente excretados. Los retinoides son hidrofóbicos y en las células generalmente se encuentran unidos a proteínas específicas. Las concentraciones intracelulares de retinoides son controladas por las actividades de varias enzimas metabólicas<sup>47</sup>.

En los tejidos, la captación celular de retinol depende de difusión pasiva. En las células que tienen alta necesidad de retinol, la captación usualmente es facilitada por un transportador que también puede facilitar la salida de retinol.

Una vez en el interior de la célula, el retinol es metabolizado y la mayoría de sus funciones son ejercidas por sus metabolitos. El retinol es oxidado intracelularmente para formar retinaldehído, el cual posteriormente es oxidado con la ayuda de la enzima deshidrogenasa de retinal dependiente de NAD<sup>+</sup> a ácido retinoico todo trans (ARtt), el retinoide natural más activo conocido hasta el presente. El exceso de retinol es convertido intracelularmente con la ayuda de la enzima lecitina retinolaciltransferasa a retinil ésteres, los cuales pueden ser oxidados para generar nuevamente retinol con la ayuda de la enzima retinilester hidrolasa. Sin embargo, los mayores metabolitos oxidativos de la vitamina A son los ácidos retinoicos. Los esteroisómeros ARtt, 13-cis-ácido retinoico (13cAR), y 9-cis-ácido retinoico (9cAR) son constituyentes normales del suero humano. Por otra parte, los retinoides también son hormonas, con actividad intracrina, porque el retinol es transformado en las células en moléculas que se unen a -y activan- receptores nucleares específicos, llevan a cabo su función y posteriormente son inactivadas<sup>47</sup>. Los receptores de retinoides son miembros de la familia de receptores nucleares y se clasifican en dos grupos: los receptores de ácido retinoico (isoformas RAR $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) y los receptores retinoide X (isoformas RRX $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ). Los receptores RAR pueden unir ARtt y 9cAR con alta afinidad, mientras los receptores RRX interactúan selectivamente con 9cAR. Los receptores RAR $\alpha$ , RAR $\gamma$  y RXR $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  son expresados en queratinocitos epidérmicos del estrato granuloso, queratinocitos foliculares, sebocitos y células endoteliales, mientras solamente la isoforma RXR $\alpha$  está presente en melanocitos, fibroblastos y células inflamatorias<sup>48</sup>. Los receptores RAR y RXR actúan como factores de transcripción dependientes de ligando, se unen a los retinoides en la forma de dímeros, (homodímeros RXR/RXR o heterodímeros RAR/RXR) que regulan la activación transcripcional sobre los elementos de respuesta (ERAR) de los genes blancos de los retinoides. La mayoría de tejidos son blancos de retinoides a través de diferentes complejos heterodiméricos. En ausencia de ligando, los heterodímeros RAR/RXR actúan como represores transcripcionales

a través de un complejo co-represor que incluye los co-represores de receptor nuclear, N-CoR1 o N-CoR2, y proteínas con actividad histona desacetilasa. Cuando ocurre la unión del ligando retinoide, los heterodímeros RAR/RXR modifican su estructura e interactúan con alta afinidad con proteínas coactivadoras y proteínas con actividad histona acetiltransferasa como la p300<sup>48</sup>.

El metabolismo de los retinoides en la piel humana es un evento célula- específico, pues los sebocitos exhiben un patrón metabólico distinto al de los queratinocitos de la epidermis<sup>48</sup>. Los queratinocitos humanos regulan los niveles intracelulares de ARtt a través de la inducción de la enzima ácido retinoico 4-hidroxilasa, lo cual previene la acumulación de ARtt en la epidermis. Adicionalmente, los queratinocitos convierten retinol en ésteres y por consiguiente bajan los niveles de ARtt. Por otra parte, los retinoides promueven la proliferación celular en la epidermis normal a través del acortamiento de la fase mitótica del ciclo celular, pero actúan en procura de la normalización en el epitelio hiperproliferativo<sup>49</sup>. Por ejemplo, la rápida proliferación de queratinocitos en la psoriasis es regulada a la baja por los retinoides. La estimulación de la proliferación de queratinocitos está asociada con la inducción de AMP cíclico, proteína quinasa C y factor de crecimiento tumoral- $\alpha$ . Los ácidos retinoicos exhiben efectos biológicos más fuertes sobre los queratinocitos que el retinol, probablemente debido a su alta acumulación celular y su inactivación más lenta. La mayoría de las acciones del ARtt son mediadas a través de la activación de RAR que modula la proliferación celular, mientras el RXR influye en la diferenciación celular. El 13cAR es el retinoide más efectivo en reducir el tamaño de las glándulas sebáceas a través de la disminución de la proliferación de sebocitos basales y la supresión de la producción de sebo. La evidencia reciente indica que en los sebocitos, el 13cAR causa la inhibición de la proliferación celular, después de ser metabolizado intracelularmente a ARtt, por una ruta mediada por RAR y la detención del ciclo celular y la apoptosis por un mecanismo independiente de RAR, lo cual contribuye a

su efecto supresor de la producción de sebo<sup>50</sup>. Los retinoides tienen múltiples efectos sobre la inmunidad celular y humoral a través de la activación de la fosfolipasa C y la fosfoquinasa C. Adicionalmente, los retinoides estimulan la capacidad de presentar antígenos de las células de Langerhans e inducen la expresión de ICAM-1 en los queratinocitos, provocando un efecto inmunomodulador<sup>51</sup>. Los retinoides también exhiben actividades anti-inflamatorias. El 13cAR es más potente que el ARt para inhibir la migración de neutrófilos inducida por leucotrienos en la piel humana<sup>52</sup>. El retinol y los ácidos retinoicos contrarrestan los cambios atróficos en la dermis inducidos por la síntesis de procolágeno tipo I y III y suprimen la actividad de las enzimas que degradan colágeno en la piel.

La vitamina D es liposoluble y existe en dos formas principales: ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) producido por las plantas y colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) derivada de alimentos de origen animal. La vitamina D<sub>2</sub> se encuentra naturalmente en los champiñones y también es formada en las algas por la exposición a los rayos ultravioleta. Entre las fuentes de origen animal están el queso, la yema del huevo, el salmón, el atún y el hígado de res. Adicionalmente, muchos países cuentan con programas de fortificación con vitamina D de algunos alimentos como jugo de naranja, leche, yogurt y cereales. Sin embargo, la mayor fuente de vitamina D en humanos es la síntesis cutánea en presencia de luz solar. En la membrana plasmática de queratinocitos y fibroblastos, la exposición de 7-dehidrocolesterol (7-DHC) a la radiación ultravioleta B (UVB) de longitud de onda 290-315 nm resulta en la formación de previtamina D<sub>3</sub>, la cual es convertida en vitamina D<sub>3</sub> por un proceso termal no enzimático en la membrana plasmática. La conversión de previtamina D<sub>3</sub> en los productos inactivos lumisterol y taquisterol favorece el balance de la biosíntesis cutánea de vitamina D<sub>3</sub>. Este mecanismo asegura que no se produzca una sobre dosis de vitamina D<sub>3</sub> por la fotoexposición<sup>53</sup>. La vitamina D<sub>3</sub> es transportada a la circulación sanguínea para lo cual la vitamina D<sub>3</sub> sintetizada en la piel es unida a la proteína ligadora de vitamina D, mientras las vitaminas D<sub>2</sub>

y D<sub>3</sub> de la dieta son unidas a proteína ligadora y lipoproteínas. Por otra parte, tanto la vitamina D sintetizada en la piel como la obtenida a partir de la dieta, experimenta dos reacciones de hidroxilación: la primera ocurre en el hígado por la enzima 25-hidroxilasa (CYP2R1) para formar 25-hidroxivitamina D, (25(OH)D), también conocida como calcidiol, la mayor forma circulante de vitamina D, y la segunda ocurre en el riñón por la 1 $\alpha$ -hidroxilasa (CYP27B1) para formar el metabolito hormonalmente activo 1,25 hidroxivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) también conocido como calcitriol. Tanto el calcidiol como el calcitriol pueden ser metabólicamente inactivados a través de una reacción de hidroxilación por la enzima 24-hidroxilasa (CYP24A1). Virtualmente todas las moléculas de 25(OH)D en la circulación están presente como un complejo con la proteína ligadora y solamente el 0,03% del metabolito se encuentra en la forma libre<sup>53</sup>.

Los queratinocitos humanos exhiben una ruta de vitamina D autónoma<sup>54</sup>. Esta ruta no solo sintetiza la vitamina D inducida por los rayos UVB sino que también exhibe el metabolismo regulado enzimáticamente de la vitamina D, el cual resulta en la generación de calcitriol. El calcitriol es posteriormente catabolizado por la reacción de hidroxilación, lo cual significa que los queratinocitos son las únicas células en el cuerpo con la ruta completa desde 7-DHC hasta 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Sin embargo, la conversión cutánea de 25(OH)D circulante en 1,25(OH)<sub>2</sub>D no tiene un rol muy significativo in vivo porque la cantidad de 25(OH)D libre que penetra la membrana celular de los queratinocitos epidérmicos es muy pequeña para inducir la formación de cantidades suficientes de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Adicionalmente, las capas más profundas de la epidermis son poco vascularizadas, lo cual contribuye a que el paso de 25(OH)D de la circulación a los queratinocitos sea muy bajo<sup>55</sup>. Los queratinocitos expresan el receptor de vitamina D y el calcitriol puede ejercer efectos intracrinós y/o autocrinos sobre los queratinocitos y efectos paracrinós sobre las células vecinas. De esta manera, los queratinocitos epidérmicos son al mismo tiempo sitio de síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D y blanco de esta

hormona. Los fibroblastos de la dermis expresan la 25-hidroxilasa pero no la  $1\alpha$ -hidroxilasa. Por lo tanto, los fibroblastos pueden jugar un importante rol como suplidores de precursores de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  a los queratinocitos y también a la circulación sanguínea<sup>48</sup>. Los niveles circulantes de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  son relativamente constantes y finamente regulados por un mecanismo de retroalimentación de calcio, fósforo, hormona paratiroidea, factor de crecimiento fibroblástico 23 y la misma vitamina D. Los niveles  $25(\text{OH})\text{D}$ , sin embargo, varían ampliamente en individuos sanos.

En humanos, hay células y órganos extrarrenales que poseen  $1\alpha$  hidroxilasa, incluyendo pulmón, mama, colon, próstata y monocitos. La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  formada por órganos extrarrenales generalmente actúa de manera paracrina. La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  actúa como una hormona esteroide y forma un complejo con el receptor de hormona de vitamina D y el RXR. Este complejo se une a los elementos de respuesta de vitamina D en el genoma y modifica la transcripción de genes. Al menos 60 tipos de células humanas expresan el receptor de vitamina D, con un estimado de 200 genes que responden a la vitamina D. Estos genes están involucrados en procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis celular y la producción de proteínas bactericidas<sup>55</sup>.

La vitamina D regula muchos procesos fisiológicos en la piel, desde la proliferación, diferenciación y apoptosis de los queratinocitos hasta el mantenimiento de la barrera y la función inmune. La deficiencia de vitamina D está asociada con el riesgo de psoriasis y dermatitis atópica y los estudios clínicos sugieren un efecto beneficioso de la vitamina D en el tratamiento de estas dos enfermedades inflamatorias de la piel<sup>56</sup>. La vitamina D afecta la proliferación y diferenciación de queratinocitos directamente o a través de su interacción con el calcio. En bajas concentraciones, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  aumenta la proliferación de queratinocitos, pero en concentraciones altas inhibe la proliferación y promueve la diferenciación<sup>57</sup>. La acción antiproliferativa de la vitamina D sobre los queratinocitos es mediada por la disminución

de la expresión de c-myc y ciclina D y por el incremento en la expresión de los inhibidores del ciclo celular p21 y p27. La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  promueve la diferenciación de queratinocitos a través del incremento en la síntesis de componentes estructurales (involucrina, transglutaminasa, loricrina y filagrina)<sup>58</sup>. La vitamina D lleva a cabo su efecto sobre la barrera epidérmica aumentando la síntesis de proteínas estructurales de la envoltura cornificada. En concentraciones fisiológicas, la vitamina D previene la apoptosis de queratinocitos, pero en altas concentraciones induce la apoptosis de queratinocitos<sup>59</sup>. Adicionalmente, la vitamina D tiene efectos sobre el sistema inmune de la piel incluyendo el aumento de la respuesta antimicrobiana, la inducción de autofagia y la supresión de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ <sup>60</sup>. La vitamina D también protege contra las infecciones, las bajas concentraciones de vitamina D están asociadas con un incremento en el riesgo de infecciones.

**Otras hormonas:** Está bien establecido que la piel sintetiza y secreta glucocorticoides (GC). Los GC son hormonas esteroides cuyos efectos son mediados a través de un receptor intracelular conocido como receptor glucocorticoide (RG) que pertenece a la familia de receptores nucleares. El RG es un factor de transcripción dependiente de ligando que ejerce roles críticos en la función de la piel. La unión del GC provoca la disociación del RG del complejo citoplasmático, su dimerización y el traslado al núcleo donde puede modular la transcripción de genes de manera específica para cada tipo de célula. Los queratinocitos epidérmicos pueden sintetizar cortisol a partir de colesterol<sup>61</sup> y expresan las enzimas  $11\beta$ -hidroxilasa (CYP11B1) y  $11\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2. Estas enzimas catalizan la interconversión de cortisol activo y cortisona inactiva y, por tanto, influyen en la disponibilidad biológica de la hormona activa. Una consecuencia de estos hallazgos es que la acción de los GC puede ser modificada localmente a nivel de pre-receptor a través de cambios en la expresión de estas enzimas. Adicionalmente, la producción de cortisol puede ser disparada por otras señales como IL- $1\beta$ , una citoquina clave en el daño epidérmico, a través de la inducción

de CYP11B1 por los queratinocitos<sup>62</sup>. Por el contrario, la inhibición de la síntesis de cortisol durante la cicatrización de las heridas, incrementa la producción de IL-1 $\beta$ , lo cual representa un mecanismo de retroalimentación que modula la señal mediada por GC. Adicionalmente, en la piel, los GC inducen la expresión de genes anti-apoptosis y reprimen genes pro-apoptosis. Las acciones de los GC también son cruciales para la formación de la barrera epidérmica durante la vida fetal<sup>63</sup>.

La piel es un reconocido blanco de hormonas tiroideas. La hormona tiroidea circulante predominante es la tetrayodotironina ( $T_4$ ), la cual es convertida en triyodotironina ( $T_3$ ), la forma activa de la hormona, por enzimas desyodasas intracelulares. Dos de las enzimas (D1, D2) convierten la  $T_4$  en  $T_3$ . La tercera enzima, D3, convierte la  $T_4$  en la forma inactiva  $T_3$  reversa ( $rT_3$ ). Las tres enzimas son activas en la epidermis, pero ni la D1 ni la D3 son activas en la dermis. La acción de las hormonas tiroideas (HT) sobre la piel es mediada a través del receptor de hormona tiroidea (RHT). Los tejidos cutáneos expresan las tres isoformas más conocidas de RHT. La  $T_3$  está involucrada en el proceso de diferenciación de la epidermis, e incrementa la respuesta a factores de crecimiento<sup>64</sup>. Adicionalmente, la  $T_3$  estimula la proliferación de queratinocitos en la epidermis y fibroblastos en la dermis, acelera la formación de la barrera epidérmica y participa en la función de glándulas sebáceas, ecrinas y apocrinas<sup>65</sup>. En la UPS, la  $T_3$  prolonga la fase anagen del ciclo de crecimiento del pelo<sup>66</sup>. Los RHT se localizan en la vaina de la raíz externa, la papilla dérmica y las glándulas sudoríparas. La isoforma  $\beta 1$  de los RHT es la más abundante en la UPS de humanos adultos. El descubrimiento de receptores de hormona estimulante de la tiroides en varios tipos de células de la piel ha dado lugar al concepto de un eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT) cutáneo que podría tener algunas similitudes funcionales con el eje HHT central<sup>67</sup>.

La hormona paratiroidea (HPT) y la proteína relacionada con hormona paratiroidea (PrHPT) influyen en los folículos pilosos a través de

rutras paracrinas y autocrinas. Hay significativa evidencia que tanto la HPT como la PrHPT influyen en los procesos de proliferación y diferenciación de células del folículo piloso. La HPT es una hormona secretada por las glándulas paratiroides en respuesta a los niveles circulantes de calcio y fosfato, y es un inhibidor del desarrollo del pelo que compite con el calcitriol que estimula el crecimiento del pelo. La PrHPT es un polipéptido que exhibe 70% de homología en el fragmento N-terminal con la HPT, es liberada por células epidérmicas y migra a la dermis. La secreción de PrHPT en la piel fue identificada por primera vez en queratinocitos humanos. Los receptores para HPT y para PrHPT han sido localizados en la vaina dérmica y la papilla dérmica de pelos en desarrollo<sup>68</sup>. La activación de estos receptores en el folículo piloso regula la transición anagen-catagen en el ciclo del pelo<sup>69</sup>.

La piel contiene la maquinaria molecular y bioquímica necesaria para transformar L-triptofano en melatonina. La producción de melatonina ha sido demostrada en las capas superiores de la epidermis y estructuras de la dermis. En la piel, el metabolismo de melatonina involucra rutas indólicas y kinúricas. El metabolismo indólico de la melatonina ha sido sugerido por la detección de la actividad de la enzima monoamina oxidasa en células de la piel, mientras, al menos en queratinocitos humanos, la melatonina es metabolizada a través de la ruta enzimática kinúrica o a través de la acción directa de la radiación ultravioleta UVB<sup>70</sup>. La piel humana expresa los receptores MT1 y MT2. La expresión de estos receptores es modificada por factores ambientales (rayos UVB) y patologías subyacentes (cáncer de piel). Por ejemplo, la exposición a rayos UVB induce la regulación hacia arriba de la expresión de receptores MT1 en los melanocitos de la epidermis. La melatonina participa en la actividad cíclica del crecimiento del pelo, estimula la proliferación de queratinocitos epidérmicos y ayuda a mantener la función de barrera de la epidermis<sup>71</sup>. Por otra parte, la melatonina también lleva a cabo actividades metabólicas y citoprotectoras independientes de receptor. En la piel, la más importante de estas actividades está

relacionada con el daño oxidativo inducido por la radiación UV. La melatonina actuando como un agente anti-apoptosis incrementa la viabilidad de células irradiadas con rayos UV<sup>72</sup>.

## CONCLUSIÓN

Las observaciones clásicas de la piel como un tejido blanco de hormonas han sido complementadas con el descubrimiento de su producción a nivel local. La piel también puede metabolizar hormonas y producir derivados con actividad sistémica. Los mediadores endocrinos de la piel con sus correspondientes receptores están organizados en unidades dérmicas y epidérmicas que permiten un control preciso de su actividad. De esta manera, los diversos componentes de la piel tienen la capacidad para comunicarse y regularse entre sí a través de citoquinas, neurotransmisores y hormonas. La rica irrigación e inervación de la piel facilita una rápida y eficiente comunicación entre los diferentes compartimentos cutáneos.

La piel es un tejido que responde a los esteroides sexuales a través de receptores específicos, pero también tiene la capacidad para sintetizarlos en cantidades significativas a partir de precursores adrenales. Entre los esteroides sexuales, los andrógenos son los más extensamente estudiados en la piel y los de mayor significado clínico; son reconocidos como reguladores claves del crecimiento del pelo y el desarrollo de las glándulas sebáceas<sup>23</sup>. La creciente lista de elementos neuroendocrinos que son expresados en la piel apoya fuertemente un rol de este sistema en la biología cutánea. Los estudios de las últimas dos décadas han demostrado que la piel, en respuesta a una variedad de estresores, es capaz de producir muchos de los elementos hormonales expresados en una respuesta sistémica a estresores ambientales incluyendo CRH, urocortina y POMC con sus productos ACTH,  $\beta$ -ED y  $\alpha$ -MSH<sup>38</sup>. Las vitaminas A y D exhiben propiedades de hormonas de la piel incluyendo producción, liberación en la circulación, acción biológica e inactivación. La vitamina A influye en la proliferación y diferenciación de células epiteliales de la epidermis, la respuesta inmune y

la angiogénesis<sup>49</sup>. La importancia de la vitamina D está documentada por el hecho que la piel es a la vez un sitio de síntesis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  y un órgano blanco de la acción de esta hormona<sup>54</sup>. Las células residentes de la piel sintetizan y liberan GC, HPT, PrHPT, y melatonina entre otras hormonas. La piel también es un sitio para la conversión de  $T_4$  en  $T_3$ . Estas hormonas generadas localmente pueden actuar de manera paracrina o autocrina.

La actividad del sistema endocrino cutáneo puede ser modificada por la exposición a factores ambientales como la radiación solar, señales intrínsecas asociadas con el ciclo del pelo, modificadores biológicos como las citoquinas o por condiciones patológicas locales o sistémicas. En este contexto, la comunicación multidireccional entre la piel y los sistemas endocrino, inmune y nervioso sugiere que la piel como efector/productor de señales hormonales puede tener un importante papel en la homeostasis sistémica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grando SA. Physiology of endocrine skin interrelations. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:981-982.
2. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones* 2004;3:9-26.
3. Böhm M, Zouboulis CC. Dermato-Endocrinology- an exciting area of skin research with promising perspectives. *Exp Dermatol* 2004;13(Supl 4):3-4.
4. Zouboulis CC. The skin as an endocrine organ. *Dermato endocrinol* 2009;1:250-252.
5. Ando H, Niki Y, Akiyama K, Matsui MS, Yarosh DH. Melanosomes are transferred from melanocytes to keratinocytes through the processes of packaging, release, uptake and dispersion. *J Invest Dermatol* 2012;132:1222-1229.
6. Hachiya A, Kobayashi A, Yoshida Y, Kitahara T, Takema Y, Imokana G. Biphasic expression of two paracrine melanogenic cytokines, stem cell factor and endothelin-I, in ultraviolet B-induced human melanogenesis. *Am J Pathol* 2004;165:2099-2109.

7. Nasti TH, Timares L. Inflammasome activation of IL-1 family mediators in response to cutaneous photo damage. *Photochem Photobiol* 2012;88:1111-1125.
8. Noske K. Secreted immunoregulatory proteins in the skin. *J Dermatol Sci* 2018;89:3-10.
9. Aziz J, Shezali H, Radzi Z, Yahya NA, Abu Kassim NH, Czernuszka J, Rahman MT. Molecular mechanisms of stress-responsive changes in collagen and elastin networks in skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2016;29:190-203.
10. Blainpain C, Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cell in the skin. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2009;207:207-218.
11. Fuchs E, Baghavan S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. *Nat Rev Genet* 2002;3:199-209.
12. Freeberg IM, Tomic-Canic M, Komine M, Blumenberg M. Keratins and keratinocyte activation cycle. *J Invest Dermatol* 2001;116:633-640.
13. Wang JN, Fukunaga-Kalabis M, Herlyn M. Crosstalk in skin: melanocytes, keratinocytes, stem cells and melanoma. *J Cell Commun Signal* 2016;10:103-120.
14. Chen WC, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinol* 2009;1:81-86.
15. Zouboulis CC. Sebaceous gland receptors. *Dermatoendocrinol* 2009;1:77-80.
16. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol* 2009;1:68-71.
17. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-392.
18. Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol* 2013;5:264-270.
19. Zouboulis CC. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm Res* 2000;54:230-242.
20. Zouboulis CC, Chen W, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield RL. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* 2007;39:85-95.
21. Swerdloff RS, Dudley RE, Page ST, Wang C, Salameh WA. Dihydrotestosterone: biochemistry, physiology and clinical implications of elevated blood levels. *Endocr Rev* 2017;38:220-254.
22. Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol* 2002;119:992-1007.
23. Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin—from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol* 2004;13(Supl4):5-10.
24. Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle. *Physiol Rev* 2001;81:449-494.
25. Anawalt BD. Is dihydrotestosterone a classic hormone? *Endocr Rev* 2017;38:170-172.
26. Rahnayake D, Sinclair R. Male androgenic alopecia. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1295-1304.
27. Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M. Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2001;116:443-451.
28. Fimmel S, Zouboulis CC. Influence of physiological androgen levels on wound healing and immune status in men. *Aging Male* 2005;8:166-174.
29. Thornton MJ. The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol* 2002;11:487-502.
30. Barakat R, Cakley C, Kim H, Jin J, Chemyong JK. Extragonadal sites of estrogen biosynthesis and function. *BMP Rep* 2016;49:488-496.
31. Gustafsson JA. An update on estrogen receptors. *Semin Perinatol* 2000;24:66-69.
32. Ohnemus U, Uenal M, Inzunza J, Gustafsson JA, Paus R. The hair follicle as an estrogen target and source. *Endocr Rev* 2006;27:677-706.
33. Rittie L. Cellular mechanisms of skin repair in human and other mammals. *J Cell Commun Signal* 2016;10:103-120.
34. Houghton BL, Holowatz LA, Minson CT. Influence of progestin bioactivity on cutaneous vascular responses to passive heating. *Med Sci Sport Exerc* 2005;37:45-51.
35. Rosenfield RL. Clinical practice: hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353:2578-2588.
36. Slominski A, Roloff B, Curry J, Dahiya M, Szczesniowski A., Wortsman J. The skin produces urocortin. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:815-823.
37. Ziegler CG, Krug AW, Zouboulis CC, Bornstein SR. Corticotropin releasing hormone and its function in the skin. *Horm Metab Res* 2007;39:106-109.
38. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev* 2000;21:457-487.
39. Talagas M, Lebonvallet N, Leschiera R, Marcotelles P, Misery L. What about physical contacts between epidermal keratinocytes and sensory neurons? *Exp Dermatol* 2018;27:9-13.



40. Böhm M. Neuroendocrine regulators. *Dermatoendocrinol* 2009;1:136-140.
41. Pincelli C. p75 neurotrophins receptor in the skin: beyond its neurotrophic function. *Front Med* 2017;4:22.
42. Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle. *Physiol Rev* 2001;81:449-494.
43. Slominski A, Wortsman J, Luger T, Paus R, Solomon S. Corticotropin-releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol Rev* 2000;80:979-1020.
44. Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes—a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol* 2004;13(Supl4):31-35.
45. Niemann C. Differentiation of the sebaceous gland. *Dermatoendocrinol* 2009;1:64-67.
46. Tejada HA, Bonci A. Shedding “UV” light on endogenous opioid dependence. *Cell* 2014;157:1500-1501.
47. Brossaud J, Pellet V, Corcuff J-B. Vitamin A, endocrine tissues and hormones: interplay and interactions. *Endocr Connect* 2017;6:121-130.
48. Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC. Vitamins as hormones. *Horm Metab Res* 2007;39:71-84.
49. Saurat J-H. Systemic retinoids—What’s new? *Dermatol Clin* 1998;16:331-340.
50. O’Byrne SM, Bianer WS. Retinol and retinyl esters: biochemistry and physiology. *J Lipid Res* 2013;54:1731-1743.
51. Zouboulis CC. Retinoids—Which dermatological indications will benefit in the near future? *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14:303-315.
52. Halliday GM, Ho KK, Barnetson RS. Regulation of the skin immune system by retinoids during carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 1992;99:83S-86S.
53. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:80-89.
54. Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolism. *Dermatol Ther* 2010;23:2-12.
55. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011;91:115-124.
56. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchani AI. Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol* 2018;31:74-86.
57. Vanchinathan V, Lim HW. A dermatologist’s perspective on vitamin D. *Mayo Clin Proc* 2012;87:372-380.
58. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014;21:313-329.
59. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res* 2008;127:256-262.
60. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D, modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-496.
61. Meyer JS, Novak MA. Hair cortisol: a novel biomarker of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Endocrinology* 2012;153:4120-4127.
62. Pérez P. Glucocorticoid receptors, epidermal homeostasis and hair follicle differentiation. *Dermatoendocrinol* 2011;3:1-9.
63. Segre JA. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *J Clin Invest* 2006;116:1150-1158.
64. Paus R. Exploring the “thyroid-skin connection”: concepts, questions, and clinical relevance. *J Invest Dermatol* 2010;130:93-101.
65. Zouboulis CC, Baron JM, Böhm M, Kippenberger S, Kurzen H, Reichrath J. Frontiers in sebaceous glands biology and pathology. *Exp Dermatol* 2008;17:542-551.
66. van Beek N, Bodó E, Kromminga A. Thyroid hormones directly alter human hair follicle functions: anagen prolongation and stimulation of both hair matrix keratinocyte proliferation and hair pigmentation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4381-4388.
67. Slominski A, Wortsman J, Khon L. Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin. *J Invest Dermatol* 2002;119:1449-1455.
68. Skrok A, Bednarczyk T, Shwark A, Popow M, Rudnicka L, Olszewska M. The effect of parathyroid hormones on hair follicle physiology: implications for treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Skin Pharmacol Physiol* 2015;28:213-225.
69. Cho YM, Woodard GL, Dunbar M, Gocken T, Jimenez JA, Foley J. Hair-cycle-dependent expression of parathyroid hormone-related protein and its type I receptor: evidence for regulation at the anagen to catagen transition. *J Invest Dermatol* 2003;120:715-722.
70. Slominski A, Semak I, Fischer TW, Kim TK, Kleszczynski K, Hardeland R, Reiter RJ. Metabolism of melatonin in the skin: Why is important? *Exp Dermatol* 2017;26:563-568.

71. Kim TK, Lin Z, Idwell WJ, Li W, Slominski A. Melatonin and its metabolites accumulate in the human epidermis in vivo and inhibit proliferation and tyrosinase activity in epidermal melanocytes in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 2015;404:1-8.
72. Slominski A, Tobin DJ, Smijewski MA, Wortsman J, Paus R. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. *Trends Endocrinol Metab* 2007;19:17-24