

ESTUDO DAS ALTERAÇÕES MORFOFUNCIONAIS EM FIBROBLASTOS SENESCENTES NA PELE COM MELASMA

STUDY OF MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN SENESCENT FIBROBLASTS IN SKIN WITH MELASMA

R E S U M O

O melasma é uma discromia hiperpigmentar multifatorial na qual o indivíduo, principalmente mulher em idade fértil, pode adquirir ao longo da vida. As manchas acastanhadas se encontram principalmente na pele do rosto. O melasma apresenta uma série de alterações sucessivas na epiderme, na membrana basal e na derme superior, das quais ainda não se tem plena compreensão. Desse modo, o objetivo deste artigo foi realizar uma revisão integrativa da literatura que engloba as alterações morfofuncionais dos fibroblastos senescentes na pele com melasma, seus elementos desencadeantes, como a radiação ultravioleta, e suas repercussões. As pesquisas de artigos foram feitas em bases de dados como o PubMed, BVS e Science Direct utilizando os descritores “melasma, fibroblast, senescent e senescence”, onde foram selecionados aqueles com aderência à pesquisa. Verificou-se, nos 10 artigos selecionados, que os fibroblastos senescentes induzem alterações morfológicas, gênicas, na liberação de fatores melanogênicos e redução da atividade mitótica. Conseqüentemente, há redução da síntese de colágeno e hiperpigmentação da pele com melasma. Sendo assim, o fibroblasto senescente em pele com melasma tem importante papel pigmentar e influencia na qualidade da pele. A melhor compreensão da fisiopatologia permitirá o desenvolvimento de novos estudos para o tratamento da pele com melasma.

Palavras-chave: melasma; melanogênese; fibroblasto; senescente; senescência.

Karina Albergaria de Melo Santos¹
karina@gmail.com

Vera Valeska Alves Guerra
Scarpelli Reis
valeskaguerra@gmail.com

Vitor Hugo Kaique Carvalho
vitkkaique@gmail.com

Andres Marlo Raimundo de Paiva²
andres@fumec.br

Data de submissão: 22/08/2024

Data de aprovação: 10/10/2024



Este trabalho está licenciado sob uma Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.

1 Universidade Fumec, Belo Horizonte(MG), Brasil.

2 Orientador: andres@fumec.br; Universidade Fumec, Belo Horizonte(MG), Brasil.

A B S T R A C T

Melasma is a multifactorial hyperpigmentary dyschromia that individuals, especially women of childbearing age, can acquire throughout their lives. The brownish spots are mostly found on the skin of the face. Melasma presents a series of successive alterations in the epidermis, in the basement membrane and in the upper dermis, which are still not fully understood. Thus, the objective of this article was to carry out an integrative review of the literature that encompasses the morphofunctional changes of senescent fibroblasts in the skin with melasma, its triggering elements, such as ultraviolet radiation, and its repercussions. Searches for articles were carried out in databases such as PubMed, BVS and Science Direct using the descriptors "melasma, fibroblast, senescent and senescence", where those with adherence to the research were selected. It was verified, in the 10 consulted articles, that the senescent fibroblasts induce morphological and genetic alterations, in the release of melanogenic factors and reduction of the mitotic activity. Consequently, there is a reduction in collagen synthesis and hyperpigmentation of the skin with melasma. Therefore, senescent fibroblasts in the skin with melasma play an important pigmentary role and influence the quality of the skin. A better understanding of the pathophysiology will allow the development of new studies for the treatment of skin with melasma.

Keywords: melasma; melanogenesis; fibroblasts; senescent; senescence.

1 INTRODUÇÃO

O melasma é uma discromia hiperpigmentar na qual o indivíduo adquire ao longo da vida (Figura 1). As manchas escuras, de tom acastanhado, se apresentam de forma simétrica, em região frontal, glabellar, infraorbital, zigomática, geniana, mentoniana e ou perioral da face (Miot et al., 2009). O melasma pode ser extra-facial, sendo percebido no pescoço, nos braços, na região esternal e até nas costas do indivíduo (Ritter et al., 2012; Brianezi et al., 2014).

Foto 1 - Melasma facial



Fonte: Miot et al., 2009.

É uma patologia dermatológica comum, principalmente no sexo feminino e em fase de vida fértil. A pluralidade desse acometimento se deve aos inúmeros fatores desencadeantes envolvidos, que vão desde a constituição genética, alterações hormonais, uso de cosméticos, uso de drogas ou fármacos, fatores emocionais até exposição à radiação ultravioleta. A predominância ainda se afunila em latinos e orientais residentes em regiões quentes e de fototipo intermediário. Devido sua cronicidade, embora seja clinicamente diagnosticada de modo quase que imediato, é muito recorrente e resistente frente aos tratamentos disponíveis (Miot et al., 2009).

Segundo Miot et al. (2009), a radiação ultravioleta é um dinamizador para as alterações na pigmentação da pele em humanos com a combinação de vários sinais entre as células queratinócitos, melanócitos e fibroblastos. A radiação ultravioleta A (UVA) atinge uma camada mais profunda da pele,

enquanto a radiação ultravioleta B (UVB) atinge mais superficialmente a epiderme, o que indica incidência sobre diferentes células de diferentes camadas.

O melasma não possui sua fisiopatologia totalmente assimilada, dessa forma se torna imprescindível o estudo das células e fatores participantes diretos ou indiretos. Entretanto já é possível afirmar que há uma hipertrofia dos melanócitos, alterações morfofuncionais dos queratinócitos basais, alterações na derme e na expressão de diversos fatores e receptores (Brianezi et al., 2014; Kwon et al., 2016), além da elevação quantitativa de melanossomas e presença de elastose dérmica (Miot et al., 2009; Brianezi et al., 2014).

Segundo Junqueira & Carneiro (2013), os fibroblastos são as células mais comuns na derme, de formato alongado e estrelado, com prolongamentos, núcleo eucromático e Complexo de Golgi bem desenvolvido. A principal função é a síntese dos componentes da matriz extracelular, como as fibras colágenas, as fibras reticulares, as fibras elásticas e a substância fundamental amorfa. Entretanto, também produzem fatores de crescimento que controlam a proliferação e a diferenciação celular que influenciam na hiperpigmentação da pele (Kwon et al., 2016). Dessa forma, sugere-se que os fibroblastos também atuam na patogênese do melasma. (Lee, 2014)

O melasma é uma afecção que altera a aparência do indivíduo acometido e pode, por consequência, afetar sua autoestima. Embora haja muitos estudos, a fisiopatologia ainda não está compreendida por completo. Dessa forma, a fim de ampliar o conhecimento, este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão bibliográfica sobre as alterações morfofuncionais atreladas à senescência do fibroblasto em pele com melasma.

2 METODOLOGIA

Para a elaboração deste artigo foi realizada uma revisão integrativa sobre as alterações morfofuncionais dos fibroblastos senescentes na pele acometida pelo melasma. Para a pesquisa bibliográfica utilizou-se como base de dados o PubMed, BVS e Science Direct, com os descritores “melasma, fibroblast, senescent e senescence”. Através dos campos de busca “Assunto” e utilizando os filtros acionados para selecionar artigos publicados entre 2012 e 2022 em inglês com todo o texto disponível, obteve-se uma população de 59 artigos (Tabela 1). Após a leitura dos artigos, 10 foram selecionados como amostra por apresentarem revisões ou estudos relacionados à formação da senescência dos fibroblastos e atuação sobre a hiperpigmentação e qualidade da pele com melasma. De toda a amostra definida, 5 artigos foram pesquisas primárias e 5 artigos foram revisões integrativas, utilizados como base para a produção do trabalho.

Tabela 1 - Grupo amostral e população

Base de dados	Estratégias	População	Amostra
BVS	(fibroblast) AND (melasma) AND (db:"MEDLINE") AND (year_cluster:2012 TO 2022)	22	6
PUB-MED	(melasma) AND (senescent) AND (fibroblast) 2012 to 2022.	17	2
SCIENCE DIRECT	(melasma) AND (senescent) AND (fibroblast) 2012 to 2022.	20	2
Total		59	10

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

3 RESULTADOS

O quadro 1 apresenta os artigos encontrados pela busca realizada nas bases de dados supramencionadas e selecionados como amostra para a presente revisão. Neste quadro é relatado o objetivo, resultado e conclusão de cada artigo selecionado, além de evidenciar o título, autores e ano de publicação.

Quadro 1 – Autores e resultados

Título	Objetivo	Resultado	Conclusão
Repeated exposure of human fibroblasts to UVR induces secretion of stem cell factor and senescence (Shin; Kim; Kim, 2012)	Investigar a senescência dos fibroblastos por radiação ultravioleta (RUV) repetitiva e produção de fator de células tronco (SCF) em doenças hiperpigmentares.	RUV é o principal estimulador da senescência dos fibroblastos e induz a secreção direta e indireta de SCF.	Supõe-se que o aumento de SCF de fibroblastos senescentes induz melanogênese no melasma.
Role of fibroblast-derived factors in the pathogenesis of melasma (Byun et al., 2016)	Compreender quais fatores liberados pelos fibroblastos atuam na hiperpigmentação do melasma, além de suas funções.	SCF e o fator de crescimento nervoso (NGF) foram encontrados altamente expressos nos fibroblastos dermais senescentes do melasma.	Os fatores SCF e NGF, são fatores de crescimento que participam da melanogênese e estão aumentados nos fibroblastos da pele com melasma.
Precise role of dermal fibroblasts on melanocyte pigmentation (Wang et al., 2017)	Analisar a participação dos fibroblastos na atividade melanogênica e suas funções mediadoras na regulação das atividades dos melanócitos e outras células vizinhas	Fibroblastos de melasma interagem com os melanócitos de forma direta e indireta, liberando diversos fatores que modulam o pigmento dos melanócitos por ativação de cascatas de sinalização e expressões gênicas.	Fibroblastos participam da melanogênese através de vários fatores, que estarão alterados a nível de melasma.
Senescent Fibroblast in melasma pathophysiology. (Kim et al., 2019)	Investigar a senescência de fibroblastos em pele com melasma.	Há acúmulo de fibroblastos senescentes, por RUV, na derme superior e aumento em sua produção de fatores melanogênicos.	O fibroblasto senescente está presente no melasma e participa de sua patogênese.
Premature cell senescence in human skin: dual face in chronic acquired pigmentary disorders. (Bellei; Picardo, 2019)	Verificar as respostas dos fibroblastos e sua regulação em pele com desordem pigmentar	O fibroblasto, em pele com melasma, apresenta hiperatividade de alguns fatores e genes, como redução de outros. Fatores estes atuantes na hiperpigmentação da pele.	O fibroblasto que se torna senescente de modo prematuro, e é encontrado na pele com melasma, apresenta genes e fatores melanogênicos alterados que atuam na manutenção das manchas.

Título	Objetivo	Resultado	Conclusão
Senescent Fibroblast-derived GDF15 induces skin pigmentation (Kim et al., 2020)	Investigar os efeitos do fator de crescimento e diferenciação celular 15 (GDF15) derivado do fibroblasto senescente na hiperpigmentação.	O GDF15, liberado pelos fibroblastos senescentes, participa do <i>crosstalk</i> com os melanócitos induzindo hiperpigmentação.	GDF15 tem papel na hiperpigmentação do melasma.
Emerging role of dermal compartment in skin pigmentation: comprehensive review (Kapoor et al., 2020)	Avaliar o papel dos fibroblastos e seus fatores na regulação de desordens pigmentares.	O SCF é o principal fator, liberado de fibroblasto senescente por RUV, que se encontra aumentado no melasma.	Os fibroblastos liberam fatores que regulam a melanogênese. De modo patológico, no melasma, os fibroblastos senescentes liberam fatores que induzem a pigmentação.
Fibroblast morphology, growth rate and gene expression in facial melasma. (Espósito et al., 2022a)	Estudar a morfologia, taxa de crescimento e expressão gênica do fibroblasto no melasma.	Fibroblastos de melasma apresentaram senescência, alterações morfológicas e de crescimento. Além de expressão gênica alterada em pele com melasma.	Alterações dos fibroblastos são categóricas na patogênese do melasma, uma vez que inúmeros genes se encontram alterados aumentando a hiperpigmentação.
Skin-Aging Pigmentation: Who Is the Real Enemy? (Kim; Jun; Kang, 2022)	Identificar qual agente ou processo responsável pela pigmentação durante o processo de envelhecimento de pele	Fibroblastos senescentes tem morfologia alterada e conseguem induzir pigmentação por regulação aumentada de diversos fatores.	Sugere-se que os fibroblastos já senescentes, ficam menos fusiformes e são umas das células mais importantes relacionadas à pigmentação da pele e à patogênese do melasma.
Update on Melasma—Part I: Pathogenesis (Espósito et al., 2022)	Estudar os múltiplos aspectos que interagem na patogênese do melasma, incluindo alterações celulares.	Os fibroblastos se tornam senescentes por RUV. Consequentemente, sofrem alteração morfológica, modificam expressões gênicas e fatores que induzem pigmentação no melasma.	Os fibroblastos senescentes de melasma são menos fusiformes, têm menor taxa mitótica e apresentam um perfil secretor pró-inflamatório e melanogênico.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

4 DISCUSSÃO

De acordo com os 10 artigos da amostra, foi percebida uma relação de causa e consequência na formação dos fibroblastos senescentes de pele com melasma e suas

repercussões. Dessa forma, é de suma importância apresentar, em tópicos, tanto a formação desta senescência, quanto quais alterações são formadas e seus efeitos posteriores. Portanto, a discussão deste trabalho se encontra subdividida em 4 tópicos.

4.1 Fibroblastos senescentes e a radiação ultravioleta

A exposição crônica da pele aos raios ultravioleta (RUV), induz pigmentação e alterações celulares por estresse oxidativo acarretando em senescência celular. Os fibroblastos senescentes apresentam mudanças na sinalização celular autócrina e parácrina, incluindo a expressão de fatores melanogênicos e inflamatórios presentes na pele acometida pelo melasma (Espósito et al., 2022a; Espósito et al., 2022).

O marcador oncoproteína marcadora de senescência celular (p16INK4A) se encontra altamente expresso, por radiação UV, nos fibroblastos senescentes na derme lesional afetada pelo melasma (Kim et al., 2019; Espósito et al., 2022a; Kim; Jun; Kang, 2022). Mais especificamente, os fibroblastos senescentes, positivos para p16INK4A, foram identificados na junção dermo-epidérmica (Kim et al., 2019). De acordo com Bellei & Picardo (2019), foi constatada, além do p16, a presença do marcador enzima β -galactosidase associada à senescência (SA- β gal).

A enzima β -galactosidase associada à senescência é um marcador colorimétrico, muito utilizado para avaliar a senescência celular em pele com melasma. Na matriz extracelular (MEC), os fibroblastos senescentes, irradiados por UV, em sua maioria, apresentam-se corados por esta enzima (Kim et al., 2019; Espósito et al., 2022a; Kim; Jun; Kang, 2022). Há uma correlação direta entre o aumento de β -galactosidase e o número de exposições à radiação ultravioleta (Shin; Kim; Kim, 2012). Embora SA- β -Gal seja um marcador muito utilizado, nem sempre é expresso por células senescentes. Dessa forma, é necessário que outros marcadores sejam buscados a fim de confirmar senescência (Kim; Jun; Kang, 2022).

4.2 Iterações morfológicas e atividade mitótica

Devido a vida prolongada dos fibroblastos, é comum que a senescência acumulada influencie em alterações morfológicas e funcionais (Bellei; Picardo, 2019; Espósito et al., 2022a). As alterações morfológicas nos fibroblastos são caracterizadas principalmente por uma forma alargada, achatada e irregular (Kim; Jun; Kang, 2022). Além disso, há menor densidade celular, menor alongamento, formato menos fusiformes e com menor taxa mitótica na pele com melasma (Espósito et al., 2022a; Espósito et al., 2022).

4.3 Expressão gênica e vias de sinalização

Segundo o estudo de Espósito et al. (2022a), com amostragem de 10 pacientes, foram realizadas biópsias da pele acometida por melasma e analisadas pelo método *real time* PCR (RT-PCR). Dessa forma, obteve-se o resultado de que os genes proteína Wnt-3a (WNT3A), endotelina 3 (EDN3), receptor de estrogênio 2 (ESR2), prostaglandina endoperoxidase sintase 2 (PTG2), metaloproteinase 1 (MMP1) e superóxido dismutase 2 (SOD2) estavam regulados positivamente e os genes colágeno IV (COL4A1), fator estimulador de colônias tipo 2 (CSF2), proteína relacionada ao dickkopf 3 (DKK3), colágeno VII (COL7A1), inibidor de metaloproteinase 4 (TIMP4), quimiocina ligante C-C 2 (CCL2) e caderina 11 (CDH11) estavam regulados negativamente nos fibroblastos das amostras.

Com a senescência, os fibroblastos dérmicos, pós exposição crônica à RUV, regulam a produção de MMPs de maneira positiva. Dessa forma, a MEC pode ter seus componentes afetados causando frouxidão epidermal. A

metaloproteinase 9 (MMP9) elevada, gera disfunção da membrana basal, enquanto a metaloproteinase 2 (MMP2) aumentada reduz síntese de colágeno IV que se correlaciona com os melanócitos em pêndulo (Bellei; Picardo, 2019). A MMP1 regulada positivamente induz a diminuição dos colágenos I, II e III. Já os genes regulados negativamente COL4A1, COL7A1 respectivamente, diminuem a expressão de colágeno IV e VII. Por fim, o gene TIMP4, regulado negativamente, não impede a degradação de colágeno (Espósito et al., 2021).

Os genes DKK3 e WNT3A atuam na via Wnt/b-catenina. Enquanto o gene DKK3 está regulado negativamente, afetando o controle do crescimento celular, o gene WNT3A está regulado positivamente aumentando a quantidade de melanina e a atividade da tirosinase na via Wnt/b-catenina. O gene EDN3 regulado positivamente pelos fibroblastos altera o desenvolvimento dos melanócitos da epiderme, induzindo a melanogênese e angiogênese. A CCL2 e a CDH11 são regulados negativamente, não agindo no processo de reparação celular e induzindo o fenótipo focal mais escuro na pele com melasma. Foi reconhecido que o estresse oxidativo induzido pelo SOD2, positivamente regulado por fibroblastos senescentes, resulta no aumento de múltiplas citocinas inflamatórias presentes no melasma. Os fibroblastos senescentes possuem também grande quantidade da enzima PTG2, aumentando assim a síntese e liberação de prostaglandina E2 (PGE2). Dessa forma há vasodilatação e síntese diminuída de colágeno tipo 1, além de indução direta de melanogênese com aumento dos dendritos melanocíticos pós RUV. Sendo assim, esse fenótipo pró-inflamatório dos fibroblastos induz danos à derme no melasma e sustentam a hiperpigmentação. Os genes ESR2 e CSF2 envolvidos no processo de reparo tecidual se

encontram, respectivamente, sobre regulado e sub regulado (Espósito et al., 2022a).

O gene fator de transcrição associado a melanogênese (MITF) regula a manifestação de enzimas melanogênicas, além de proliferação, dendricidade, diferenciação e apoptose de melanócitos (Wang et al., 2017). O gene pode se encontrar estimulado positivamente por fatores de crescimento, como fator de crescimento e diferenciação celular 15 (GDF15), via sinalização da b-catenina no melasma (Kim et al., 2020). Além disso, a sub-expressão do microRNA H19 que atua no MITF, está associada a uma maior expressão de CDH11, que em fibroblastos induz danos basais (Espósito et al., 2022).

A via de sinalização MAP quinase (MAPK) atua na proliferação e diferenciação de melanócitos, tendo papel mediador nas desordens pigmentares (Bellei; Picardo, 2019; Wang et al., 2017). Quinase ativadora da MAP quinase (MEK) e quinase controlada pela sinalização extracelular (ERK) são quinases que ativam receptores melanocíticos através da ligação aos ligantes que podem sobre regular o MITF (Wang et al., 2017). A presença de células senescentes no melasma, como os fibroblastos, positivas para p38 MAPK na derme podem ter relação com a sustentação da hiperpigmentação (Bellei; Picardo, 2019).

A via Wnt/ β -catenina participa do processo de proliferação e diferenciação de melanoblastos, melanócitos e na indução da pigmentação (Espósito et al., 2022; Wang et al., 2017). A sinalização da Wnt é modulada por diversas proteínas inibidoras e ativadoras de transmembrana, como a proteína Wnt-5a (Wnt5a), proteína 2 relacionada ao frizzled (sFRP2), receptor 5 acoplado a proteína G contendo repetição rica em leucina (LGR5) e fator inibidor WNT 1 (WIF1) (Wang et al., 2017; Espósito et al., 2022). Após a ligação da via às proteínas, sinais são transmitidos

através da inibição da enzima glicogênio sintase quinase 3 beta (GSK-3 β) e ocorre transporte de β -catenina no núcleo celular, onde regula a transcrição do MITF (Wang et al., 2017). Logo, reguladores de Wnt estão envolvidos com a regulação de MITF. O aumento da expressão de Wnt5a e sFRP2 pelos fibroblastos, dois reguladores da Wnt, parecem estar envolvidos com a patogênese do melasma. De modo geral, quando os fibroblastos senescentes têm a função parácrina relacionada à Wnt perturbada, pode haver problemas quanto a diferenciação e proliferação de precursores melanocíticos (Bellei; Picardo, 2019).

4.4 Fatores derivados de fibroblastos de pele com melasma

Os fibroblastos, melanócitos e queratinócitos possuem um *cross-talk* que se encontra anormal devido ao fotoenvelhecimento (Bellei; Picardo, 2019). Importantes fatores secretados por estas células e que participam da melanogênese, se encontram desregulados podendo influenciar nas desordens pigmentares, como o melasma (Kapoor et al., 2020). Devido à capacidade dos fibroblastos em regular a pigmentação da pele, foi demonstrado que o perfil senescente está atrelado à alteração de suas atividades em pele com melasma (Bellei; Picardo, 2019). De acordo com Kapoor et al. (2020) há um estímulo na síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) dos melanócitos através de fatores provenientes de fibroblastos senescentes, como o fator de crescimento de hepatócitos (HGF) e o fator de crescimento de células tronco (SCF). Dessa forma então, se caracteriza o *cross-talk* entre os melanócitos e fibroblastos senescentes (Kapoor et al., 2020).

Logo, é de interesse investigar a regulação de outros fatores, como o fator de crescimento e diferenciação 15 (GDF15), na pigmentação da pele através de um *cross-talk* entre os fibroblastos senescentes e os melanócitos. O GDF15 é um fator que se encontra regulado positivamente em fibroblastos senescentes por RUV, mais especificamente por radiação UVA. A alta expressão de GDF15 pelos fibroblastos senescentes, por vários fatores de transcrição, aparenta atuar sobre os melanócitos via b-catenina e estimular a melanogênese (Kim et al., 2020). A hiperpigmentação e o fotoenvelhecimento da pele são induzidos pelo GDF15 através da b-catenina (Kim; Jun; Kang, 2022).

A radiação ultravioleta também aumenta os níveis de secreção de SCF pelos fibroblastos senescentes (Shin; Kim; Kim, 2012; Byun et al., 2016; Kapoor et al., 2020). Assim, essas células apresentam alterações parácrina e autócrina na pele com melasma, não só com o aumento de SCF, mas também com o receptor proto-oncogene de proteína tirosina quinase (C-KIT) e outros fatores melanogênicos (Bellei; Picardo, 2019; Kapoor et al., 2020; Espósito et al., 2022a; Espósito et al., 2022). De acordo com um estudo feito por Shin, Kim & Kim (2012) no qual se incidia radiação UVA e UVB em pele similar à humana, tanto a radiação UVA quanto a UVB influenciaram na secreção de SCF, mas a UVB foi mais eficiente e aumentou em 550%, já a UVA em 300% (Shin; Kim; Kim, 2012). A radiação UVB tem maior efeito sobre a secreção aumentada de SCF encontrada na derme de pele com melasma, além do receptor C-KIT também altamente expresso (Wang et al., 2017).

Byun et al. (2016) efetuou estudos em pele biopsiada de mulheres com melasma e em tecido artificial *MelanoDerm*, a fim de realizar um comparativo entre o estímulo melanogênico dos fibroblastos de cada tecido.

Altos níveis de SCF e fator de crescimento nervoso (NGF) foram expressos pelos fibroblastos dermais de pele real lesional e perilesional de melasma. Além disso, no meio condicionado com fibroblastos de pele com melasma, fotoexposto, houve aumento de citocinas melanogênicas como, interleucina 1 alfa (IL-1a), interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), fator de necrose tumoral alfa (TNF-a), SCF, fator de crescimento nervoso beta (NGF-b) e neurotrofina 3 (NT-3). Já o tecido artificial cocultivado com fibroblastos de tecido lesional, obteve elevada pigmentação, aumento de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) do MITF e aumento da expressão de SCF, fator de crescimento nervoso (NGF) e receptor de fator de crescimento nervoso (p75NGFR). Outros fatores estimulados *in vivo* foram fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), HGF e neurotrofina 4 (NT-4). De acordo com Kapoor *et al.* (2020), do mesmo modo, há uma regulação positiva de SCF, NGF e seu receptor p75NGFR em fibroblastos de pele lesional de melasma. O p75NGFR se encontra elevado também na epiderme, próximo aos melanócitos, principalmente na camada basal (Bellei; Picardo, 2019). O fator NGF- β altamente expresso e a redução da expressão de WIF-1, estimulam a enzima tirosinase e o transporte das vesículas melanossômicas (Wang *et al.*, 2017).

Além disso, os fibroblastos senescentes, por RUV, produzem maior quantidade de fenótipo secretor associado a senescência (SASP) (Kim; Jun; Kang, 2022; Kim *et al.*, 2019), incluindo fatores melanogênicos, como o fator de crescimento de queratinócitos (KGF), HGF, SCF e sFRP2, (Kim *et al.*, 2019) como também, o fator bFGF (Shin, Kim; Kim, 2012). Outros componentes principais de melanócitos e fibroblastos senescentes são IL-6 e interleucina 8 (IL-8), quimiocina ligante 2 (CXCL 2), metaloproteinase 3 (MMP3), MMP9 e proteína de ligação ao fator de crescimento

semelhante à insulina (IGFBP7) (Kim; Jun; Kang, 2022). Através dos componentes da SASP é possível que a senescência seja espalhada para as células ao redor. Ademais, também é possível que a SASP proteja e previna as células senescentes de serem eliminadas uma vez que, com o aumento de MMPs, receptores celulares podem ser atacados e impedidos de se ligar às células imunes (Bellei; Picardo, 2019).

Visando também o *cross-talk* com queratinócitos, através de IL-1, pode inclusive haver indução de fator estimulador de colônias (CSF) pelos fibroblastos (Espósito *et al.*, 2022a). A IL-1 também pode estimular a produção de KGF pelos fibroblastos, (Wang *et al.*, 2017; Kapoor *et al.*, 2020) principalmente pós exposição UVB (Wang *et al.*, 2017) e pode se acumular na epiderme da pele com melasma (Espósito *et al.*, 2022). Uma análise imuno-histoquímica feita em pele com melasma, expressiu alta regulação de KGF na epiderme lesionada (Kapoor *et al.*, 2020). O fator KGF, por exemplo, promove a fagocitose das melanossomas pelos queratinócitos e estimula, ao mesmo tempo, estas células a secretarem SCF. Dessa forma, cria-se uma conexão intercelular de comunicação no controle da pigmentação. Inclusive, tem sido observado o acúmulo de KGF e KGRF em peles com melasma (Bellei; Picardo, 2019).

Os fibroblastos senescentes, de fato, contribuem para o desenvolvimento de distúrbios pigmentares, como o melasma, a partir também da diminuição de fator de crescimento 1 de células estromais (SDF1) e aumento na produção de MMPs, HGF, KGF e SCF, (Kim; Jun; Kang, 2022) TGF- β e neuroregulina 1 (NRG-1) (Kapoor *et al.*, 2020). Há também liberação de IL-6, TNF-a, bFGF, NGF- β , fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) e produção de FRP2, responsável por ser um dos reguladores da via Wnt/B-catenina na melanogênese (Espósito

et al., 2022). Portanto, os fibroblastos estimulados pós RUV, senescentes, secretam mensageiros que atuam na melanogênese, direta ou indiretamente (Bellei; Picardo, 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos artigos pesquisados, foi demonstrado que, no desenvolvimento do melasma, o fibroblasto é um importante componente e a sua senescência é proveniente, principalmente, da exposição à radiação ultravioleta. A partir disso, foi elucidado que

a senescência do fibroblasto engloba alterações morfofuncionais, como mudança na expressão gênica, expressão alterada de fatores melanogênicos, diminuição da sua atividade mitótica e modificação de sua morfologia. Devido a isto, ficou descrito que o fibroblasto também influencia na redução da síntese de colágeno e na hiperpigmentação da pele com melasma.

Portanto, de acordo com os autores é importante que novos estudos sobre os fibroblastos senescentes da pele com melasma sejam desenvolvidos para obtenção de mais informações sobre a fisiopatologia do melasma.

R E F E R Ê N C I A S

- BELLEI, B.; PICARDO, M. Premature cell senescence in human skin: Dual face in chronic acquired pigmented disorders. **Ageing Research Reviews**, v. 57, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100981>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163719302715>. Acesso em: 19 mar. 2023.
- BRIANEZI, G et al. Changes in nuclear morphology and chromatin texture of basal keratinocytes in melasma. **Journal Of The Europe An Academy Of Dermatology & Venereology**, v. 29, p. 809-812, 2014. DOI: 10.1111/jdv.12453. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24629163/>. Acesso em: 19 mar. 2023.
- BYUN, J. W., et al. Role of fibroblast-derived factors in the pathogenesis of melasma. **Clinical and experimental dermatology**, v. 41, n. 6, p. 601-609, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/ced.12874>. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-27416970>. Acesso em: 30 nov. 2022.
- ESPÓSITO, A. C. et al. Fibroblast morphology, growth rate and gene expression in facial melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 97, n. 5, p. 575-582, set./out. 2022a. DOI: 10.1016/j.abdp.2022.07.012. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35840442>. Acesso em: 28 out. 2022.
- ESPÓSITO, A. C., et al. Update on Melasma-Part I: Pathogenesis. **Dermatol Ther (Heidelb)**, v. 12, n. 9, p. 1967-1988, 2022. DOI:10.1007/s13555-022-00779-x. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35904706>. Acesso em: 19 mar. 2023.
- JUNQUEIRA, L, C; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- KAPOOR, R., et al. Emerging role of dermal compartment in skin pigmentation: comprehensive review. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 34, n. 12, p. 2757-2765, 2020. DOI: 10.1111/jdv.16404. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-32243635>. Acesso em: 30 nov. 2022.
- KIM, J. C.; JUN, P. T.; KANG, H. Y. Skin-Aging pigmentation: Who is the real enemy?. **Cells**, v.11, n. 16, p. 2541, 2022. DOI: 10.3390/cells11162541. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9406699/>. Acesso em: 19 mar. 2023.
- KIM, M, et al. Senescent Fibroblast in melasma pathophysiology. **Experimental dermatology**, v. 28, n. 6, p. 719-722, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/exd.13814>. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-30575141>. Acesso em: 30 nov. 2022.
- KIM, Y., et al. Senescent Fibroblast-derived GDF15 induces skin pigmentation. **Journal of investigative dermatology**, v. 140, n. 12, p. 2478-2486, 2020. DOI: 10.1016/j.jid.2020.04.016 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416083/>. Acesso em: 30 nov. 2022.
- KWON, H. S., et al. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. **Internatinal**

Journal Of Molecular Sciences, v. 17, n. 6), p 824, 2016. DOI: 10.3390/ijms17060824. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27240341/> Acesso em: 19 mar. 2023.

LEE, Y. A. An updated review of melasma pathogenesis. Science Direct. **Dermatologia Sinica**, p. 233-239, 2014. DOI: 10.1016/j.dsi.2014.09.006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1027811714000548> Acesso em: 19 mar. 2023.

MIOT, B. D. L., et. al. Fisiopatologia do melasma. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 84, n. 6, 2009. DOI: 10.1590/S0365-05962009000600008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/gnfd3Lp8fzRWqptsjfYtqr/> Acesso em: 19 mar. 2023.

RITTER, C. G., et. al. Extra-facial melasma: clinical, histopathological, and immunohistochemical case-control study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. 9, p.1088-94, 2012. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04655.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2827850/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

SHIN, J.; KIM, J. H.; KIM, E. K. Repeated exposure of human fibroblasts to UVR induces secretion of stem cell factor and senescence. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 26, n. 12, p.1577-1580, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04223.x>. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-21929554>. Acesso em: 16 nov. 2022.

WANG, Y., et al. Precise role of dermal fibroblasts on melanocyte pigmentation. **Journal of Dermatological Science**, v. 88, n. 2, p. 159-166, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.06.018>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0923181117300828>. Acesso em: 19 mar. 2023.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- bFGF - Fator de crescimento fibroblástico básico
- DNA – Ácido desoxirribonucleico
- CCL2 - Quimiocina ligante C-C 2
- CDH11 - Caderina 11
- COL4A1 - Colágeno IV
- COL7A1 - Colágeno VII
- C-KIT - Proto-oncogene KIT de proteína na tirosina quinase
- CSF - Fator estimulador de colônias
- CSF2 - Fator estimulador de colônias 2
- CXCL2 - Quimiocina ligante 2
- DKK3 - Proteína relacionada ao Dickkopf 3
- EDN3 - Endotelina 3
- ERK - Quinase controlada pela sinalização extracelular
- ESR2 - Receptor de estrogênio 2
- GDF15 - Fator de crescimento e diferenciação celular 15
- GM-CSF - Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos
- GSK-3β - Glicogênio sintase quinase 3 beta
- HGF - Fator de crescimento de hepatócitos
- IGFBP7 - Proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina 7
- IL-1 - Interleucina 1
- IL-6 - Interleucina 6
- IL-8 - Interleucina 8
- IL-10 - Interleucina 10
- KGF - Fator de crescimento de queratinócito
- KGFR - Receptor de fator de crescimento de queratinócito
- LGR5 - Receptor 5 acoplado à proteína G contendo repetição rica em leucina
- MAPK - MAP Quinase
- MEC - Matriz extracelular
- MEK - Quinase ativadora da MAP quinase
- MITF - Melanogenesis-associated transcription factor
- MMP - Metaloproteinases
- MMP1 - Metaloproteinases 1
- MMP2 - Metaloproteinases 2
- MMP3 - Metaloproteinases 3
- MMP9 - Metaloproteinases 9
- NGF – fator de crescimento nervoso
- NGF-β - Fator de crescimento nervoso beta
- NRG-1 - Neuroregulina 1

- NT-3 - Neurotrofina 3
- NT-4 - Neurotrofina 4
- p16Ink4a ou p16 - Oncoproteína marcador de senescência celular
- p75NGFR - Receptor de fator de crescimento neural
- PGE2 - Prostaglandina E2
- PTG2 - Prostaglandin-endoperoxide synthase 2
- RNAm - Ácido ribonucleico mensageiro
- RT-PCR - Real Time PCR
- RUV - Radiação ultravioleta
- SA- β gal - Beta-galactosidase associada à senescência
- SASP - Fenótipo secretor associado à senescência
- SCF - Fator de crescimento de células tronco
- SDF1 - Fator de crescimento 1 de células estromais
- sFRP2 - Proteína 2 relacionada ao Frizzled
- SOD2 - Superóxido dismutase 2
- TGF- β - Fator de transformação do crescimento beta
- TIMP4 - Inibidor da metaloproteinase 4
- TNF-a - Fator de necrose tumoral
- UVA - Radiação ultravioleta A
- UVB - Radiação ultravioleta B
- WIF1 - Fator inibidor WNT 1
- Wnt - Via Wnt
- Wnt3a - Proteína Wnt-3a
- Wnt5a - Proteína Wnt-5^a

Notas

Conflito de interesse: Os autores 'Karina Albergaria de Melo Santos, Vera Valeska Alves Guerra Scarpelli Reis e Vitor Hugo Kaique Carvalho' do manuscrito intitulado 'ESTUDO DAS ALTERAÇÕES MORFOFUNCIONAIS EM FIBROBLASTOS SENESCENTES NA PELE COM MELASMA' declaram que não há conflito de interesse de ordem pessoal, comercial, acadêmica, político e/ou financeira no processo de apreciação e publicação do referido artigo.

Contribuição dos autores: Os autores 'Karina Albergaria de Melo Santos, Vera Valeska Alves Guerra Scarpelli Reis e Vitor Hugo Kaique Carvalho' declaram ser responsáveis pela elaboração do manuscrito intitulado 'ESTUDO DAS ALTERAÇÕES MORFOFUNCIONAIS EM FIBROBLASTOS SENESCENTES NA PELE COM MELASMA', submetido a Revista Estética em Movimento, sendo que todos os autores participaram da coleta e análise de dados, discussão dos resultados, revisão e aprovação final do artigo.

A publicação é oriunda de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) do curso de Biomedicina, FUMEC.

Agradecimentos: Os autores Karina Albergaria de Melo Santos, Vera Valeska Alves Guerra Scarpelli Reis e Vitor Hugo Kaique Carvalho agradecem ao professor Andres Marlo Raimundo de Paiva, por ter sido orientador e ter desempenhado tal função com dedicação e à todos aqueles que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste trabalho.