



EFFECTE DELS COMPOSTOS NATURALS SOBRE LES DIFERENTS
DIANES MOLECULARS IMPLICADES EN LA MODULACIÓ DE LA
MELANOGENÈSI CUTÀNIA

Carlota del Amo i Estebanell

TREBALL FINAL DE GRAU BIOTECNOLOGIA

Revisió bibliogràfica

Tutor acadèmic: Enrique Calvo Manso, Biotecnologia, departament de
bioquímica i biotecnologia, enrique.calvo@urv.cat

Setembre 2023

Jo, Carlota del Amo i Estebanell , amb DNI 49877544-C, sóc coneixedor de la guia de prevenció del plagi a la URV Prevenció, detecció i tractament del plagi en la docència: guia per a estudiants (aprovada el juliol 2017) (<http://www.urv.cat/ca/vidacampus/serveis/crai/que-us-oferim/formacio-competencies-nuclears/plagi/>) i afirmo que aquest TFG no constitueixen cap de les conductes considerades com a plagi per la URV.

Tarragona, 1 de setembre de 2023



AGRAÏMENTS

En primer lloc, vull agrair a la meva família (mama, papa, Joan, padrina i avi) el suport que m'han donat sempre, no només en la realització d'aquest treball, sinó al llarg del grau que no ha estat un camí fàcil. Especialment a la meva mare, per ser sempre la veu que m'empenta a tirar endavant, per escoltar-me, ajudar-me i inclús participar en l'estudi quan no entenia el 90% dels conceptes perquè és una dona de lletres. Mai tindre suficients paraules per agrair la sort que tinc de tindre-la a ella com a mare.

Voldria agrair també als meus amics i companys que m'han acompanyat en aquests anys. Tot és més fàcil quan trobes gent amb qui compartir una etapa tant important de la teva vida i ja diuen que qui té un amic, té un tresor.

A l'Enzo, la Fiona i l'Obi, els meus gossos i els meus millors companys d'estudi. Estic segura que després de la quantitat d'hores que van fer classes *online* amb mi durant la pandèmia, podrien optar al títol de Biotecnòlegs.

Finalment, al meu tutor acadèmic, Enrique Calvo, pels seus consells i la seva dedicació per poder tirar endavant aquest treball.

ÍNDEX

RESUM	5
ABSTRACT	5
ABREVIACIONS	6
HIPÒTESIS I OBJECTIUS	7
1. INTRODUCCIÓ	8
1.1 MELANOGÈNESI	8
1.2 VIES DE SENYALITZACIÓ PER REGULAR LA MELANOGÈNESI	10
1.2.1 <i>REGULACIÓ EXTRÍNSECA DE LA MELANOGÈNESI</i>	11
LA RADIACIÓ ULTRAVIOLADA INDUEIX LA MELANOGÈNESI A TRAVÉS DE p53.	11
1.2.2 <i>REGULACIÓ INTRÍNSECA DE LA MELANOGÈNESI</i>	11
VIA DE SENYALITZACIÓ DEPENDENT cAMP/α-MSH	11
VIA DE SENYALITZACIÓ PI3K/Akt	12
VIA DE SENYALITZACIÓ Wnt/β-catenina	12
VIA DE SENYALITZACIÓ ERK/MAPK	12
VIA DE SENYALITZACIÓ NO/cGMP	12
VIA DE SENYALITZACIÓ MEDIADA PER SCF/c-KIT	13
1.3 MALALTIES RELACIONADES AMB LA PIGMENTACIÓ	14
1.3.1 <i>TRANSTORNS DE LA HIPERPIGMENTACIÓ</i>	14
1.3.1.1 HIPERPIGMENTACIÓ POST-INFLAMATÒRIA	14
MELASMA	15
LENTÍGENS SOLARS	16
EFÈLIDES	16
MÀCULES DE CAFÉ AU LAIT	16
1.3.2 <i>TRANSTORNS DE LA HIPOPIGMENTACIÓ</i>	17
VITILIGEN	17
PITIRIASI ALBA	18
PITIRIASI VERSICOLOR	19
HIPOPIGMENTACIÓ POST-INFLAMATÒRIA	19
2. METODOLOGIA DE LA REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA	20
3. RESULTATS I DISCUSSIÓ	22
COMPOSTOS NATURALS COM A TRACTAMENT CONTRA TRANSTORNS DE LA PIGMENTACIÓ	22
3.1 COMPOSTOS AMB PODER DESPIGMENTANT PER TRACTAR LA HIPERPIGMENTACIÓ	23
3.1.1 <i>COMPOSTOS FENÒLICS</i>	23
3.1.1.1 ELS FLAVONOIDES	23
3.1.1.2 RESVERATROL	24
3.1.2 <i>ALTRES COMPOSTOS AMB PODER DESPIGMENTANT</i>	25
3.1.3 <i>PÈPTIDS</i>	32
3.2 COMPOSTOS AMB PODER PIGMENTANT PER TRACTAR LA HIPOPIGMENTACIÓ	33
4. CONCLUSIONS	45
BIBLIOGRAFIA	47
AUTOAVALUACIÓ	52

RESUM

Actualment la indústria cosmètica és un dels sectors més punters. A més a més, dins d'aquesta indústria cada vegada hi ha una major demanda de productes d'origen natural. Una de les característiques principals de la pell és la seva coloració i aquesta, ve determinada per la quantitat de melanina. La melanina és un pigment que deriva d'un procés bioquímic complex anomenat melanogènesi. Tot i que la funció principal de la melanina és protegir la pell contra la radiació ultraviolada UV, una alteració en la producció o distribució de la melanina pot desencadenar malalties de la pell, ja sigui per falta de pigmentació o per excés d'aquesta. Els compostos d'origen natural poden oferir una varietat molt àmplia de beneficis i es sap que alguns d'aquests estan implicats en la regulació de vies que participen en la melanogènesi. Aquestes vies poden ser regulades tant positivament com negativament i per tant, gràcies a algunes propietats derivades dels metabòlits secundaris de les plantes i dels seus extractes, aquests poden tindre un paper molt important en el tractament de trastorns de pigmentació de la pell.

Paraules clau: melanogènesi, pigmentació, compostos naturals, malalties pell

ABSTRACT

Currently, the cosmetics industry is one of the leading sectors. In addition, within this industry there is an increasing demand for products of natural origin. One of the main characteristics of the skin is its colour and this is determined by the amount of melanin. Melanin is a pigment derived from a complex biochemical process called melanogenesis. Although the main function of melanin is to protect the skin against ultraviolet UV radiation, a disturbance in the production or distribution of melanin can lead to skin diseases, either through lack of skin pigmentation or excess. Compounds of natural origin can offer a wide range of benefits and some of them are known to participate in the regulation of pathways involved in melanogenesis. These pathways can be both positively and negatively regulated and therefore, thanks to some properties derived from the secondary metabolites of plants and their extracts, they can play an important role in the treatment of skin pigmentation disorders.

Key words: melanogenesis, pigmentation, natural compounds, skin diseases

ABREVIACIONS

TYR	Tirosinasa
TYRP-1	Proteïna relacionada amb la tirosinasa 1
TYRP-2	Proteïna relacionada amb la tirosinasa 2
MITF	Factor de transcripció associat a la microftàlmia
DQ	Dopaquinona
L-DOPA	L-dihidroxifenilalanina
DHI	5,6-dihidroxi indol
α-MSH	Hormona estimulant dels α -melanòcits
PKA	Proteïna quinasa A
ERK	Quinasa amb resposta extracel·lular
MC1R	Receptor de la melanocortina-1
cAMP	Adenosina Monofosfat Cíclica
NO	Òxid Nítric
SCF	Factor de Cèl·lules Mare
AKT	Proteïna quinasa B
cGMP	Guanosina monofosfat cíclic
C-kit	Receptor de la tirosina cinasa
Wnt	Contracció de l'anglès Wingless/Integrated (Sense ales/ Integrat)
POMC	Promotor de la proopiomelanocortina
ROS	Espècies reactives d'oxigen
MRP	Proteïnes relacionades amb la melanogènesi
GSK-3β	Glicogen sintasa quinasa-3 β
PIH	Hiperpigmentació o hipopigmentació postinflamatòria
SL	Lentígens solar
UV	Ultra violada
IC50	Paràmetre de concentració inhibidora màxima mitjana

HIPÒTESIS I OBJECTIUS

HIPÒTESIS

Els compostos naturals són de gran interès cosmètic degut a les seves múltiples propietats beneficioses. Per tant, són una alternativa viable als productes químics tradicionals que s'han usat fins ara per tal de tractar alteracions de la pigmentació de la pell.

OBJECTIUS

L'objectiu principal d'aquest treball és revisar bibliogràficament els coneixements actuals sobre diferents productes naturals per tal de comprendre el seu potencial biotecnològic per a la fabricació de productes cosmètics per al tractament de desordres relacionats amb la pigmentació de la pell.

Per tal d'assolir-ho, s'han plantejat els següents **objectius específics**:

- I. Entendre el procés bioquímic de la melanogènesi per tal de saber com es produeix la melanina
- II. Estudiar quines són les vies de senyalització de la melanogènesi i com aquestes es poden veure alterades
- III. Conèixer les malalties relacionades amb els trastorns de pigmentació de la pell
- IV. Revisar estudis on s'afronti l'ús de productes naturals amb la finalitat de tractar les malalties relacionades amb la pigmentació de la pell

1. INTRODUCCIÓ

1.1 MELANOGÈNESI

La melanina és un pigment que es troba en la majoria dels éssers vius. Aquesta és la principal encarregada de protegir la pell contra els efectes de les radiacions ultraviolades i de l'estrès oxidatiu causat per diversos contaminants. Tot i ser un component essencial de protecció de la dermis, la sobreproducció d'aquest pigment és la principal causa d'hiperpigmentació humana de la pell (1).

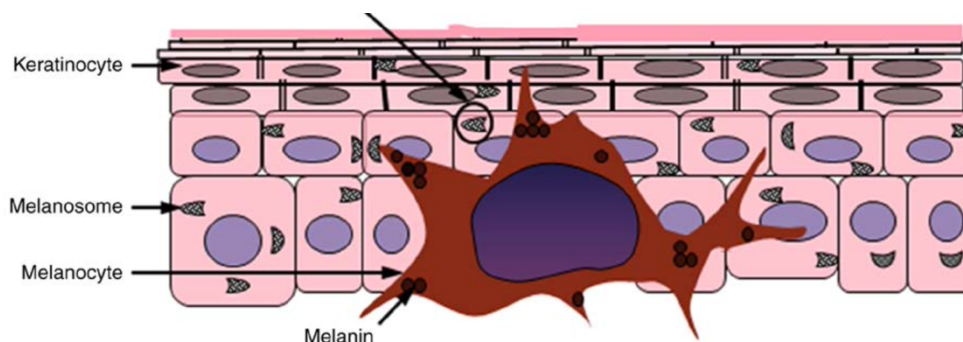


Figura 1: Melanogènesi i transport. Els melanòcits es troben a la capa basal de la pell, que sintetitza melanina. L'eumelanina i la feomelanina es produeixen als melanosomes, un orgànul especialitzat dins dels melanòcits, a través d'una sèrie de reaccions que són catalitzades per enzims melanogènics. Qian W, Liu W, Zhu D, Cao Y, Tang A, Gong G, Su H. Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis (Review). Exp Ther Med. 2020 Jul;20(1):173-185. doi: 10.3892/etm.2020.8687. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32509007; PMCID: PMC7271691.

Depenent de la quantitat, qualitat i distribució de melanina, es determinaran aspectes físics diferencials com ara el color de la pell, del cabell o dels ulls (2). Aquesta es sintetitza pel melanosoma, un orgànul lisosomal que es troba en els melanòcits. Els melanòcits són cèl·lules epidèrmiques ubicades principalment a la capa basal de l'epidermis, i estan envoltants per aproximadament 36 queratinòcits tal i com es pot observar a la figura 1. La via a través de la qual es sintetitza la melanina és un procés fisiològic anomenat melanogènesi.

La producció de melanina i per tant, el procés de pigmentació, comença amb l'oxidació de la de L-tirosina a Dopaquinona (DQ) i/o L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) a DQ amb la cisteïna per formar DOPAs de 5 o 3 cisteïnils mitjançant l'activació de la tirosinasa (TYR). Després de la formació de DQ, la quinona resultant cicla i s'oxida servint de substrat per a la síntesi de feomelanina i eumelanina. La presència o absència de l'aminoàcid no essencial cisteïna determina el curs de la reacció de síntesi d'eumelanina o feomelanina.

Durant el procés de melanogènesi, la hidroxilació de la L-tirosina per formar L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) és el pas limitant de la velocitat de tot el procés, que és catalitzat per TYR (3–9).

Hi ha dos tipus diferents de melanina, l'eumelanina i la feomelanina. L'eumelanina és un polímer insoluble caracteritzat per un color negre marronós mentre que la feomelanina és soluble i presenta una coloració més groguenca que prové de components sulfúrics en la seva estructura. Tant l'eumelanina com la feomelanina estan formades per la conjugació de la cistina i el glutatí (5,7).

La fase inicial fins a la síntesi de L-DOPAquinona és comuna tant a la producció de feomelanina com a la d'eumelanina. Aquesta, consisteix en l'oxidació de la L-tirosinasa a partir de la tirosinasa per tal de formar L-DOPAquinona (DQ) mitjançant un intermediari de L-DOPA (L-3.4-dihidroxifenilalanina). Amb la presència de compostos sulfhídrics com la L-cisteïna, la DOPAquinona reacciona per produir diversos isòmers de cisteinil-DOPA (CD). L'oxidació addicional dels adductes de tiol i la seva polimerització porten a la formació de feomelanina a través d'intermediaris de la benzotiazina.

Pel que fa al pigment d'eumelanina, es requereixen diversos passos per a la seva síntesi, començant per la L-DOPAquinona, que en absència de compostos de tiol es transforma espontàniament, després d'una ciclació intramolecular, en DOPAcrom a través de l'intermediari leuco-DOPAcrom (L-cicle-DOPA); aquest és el pas inicial de la via de síntesi de l'eumelanina. A continuació, el L-leuco-DOPAcrom experimenta una reacció redox espontània amb la L-DOPAquinona no ciclada per tal de regenerar L-DOPA i produir L-DOPAcrom, ja que aquest és el segon intermediari en la síntesi de l'eumelanina (4,6,10).

El següent pas és la conversió del DOPAcrom en dos productes intermedis dihidroxiindol diferents, el 5,6-dihidroxiindol (DHI) i l'àcid 5,6-dihidroxiindol 2-carboxílic (DHICA). L'enzim DOPAcrom tautomerasa (TYRP2) és responsable de la conversió del DOPAcrom en DHICA. Paral·lelament, el DOPAcrom sofreix una descarboxilació per tautomerització espontània en 5,6-dihidroxiindol (DHI). La proporció d'unitats DHICA/*DHI depèn de l'activitat TYRP2 i de la taxa de

descarboxilació espontània. L'oxidació posterior d'aquests dihidroxiindols per la tirosinasa o TYRP1 genera les corresponents indolequinones, IQ (5,6-indolequinona) i IQCA (àcid carboxílic indol-5,6-quinona). Les formes reduïdes (hidroxiindols) i les oxidades (indolequinones) s'agrupen finalment mitjançant reaccions de reticulació en pigment d'eumelanina (5–7). Tot aquest procés es pot veure esquematitzat en la figura 2.

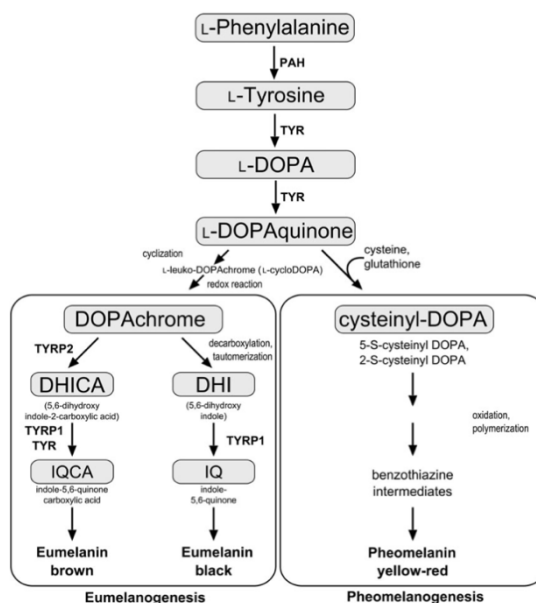


Figura 2: *Síntesi dels pigments eumelanina i feomelanina*. Serre C, Busuttill V, Botto JM. *Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation*. *Int J Cosmet Sci*. 2018 Aug;40(4):328-347. doi: 10.1111/ics.12466. Epub 2018 Jul 19. PMID: 29752874.

1.2 VIES DE SENYALITZACIÓ PER REGULAR LA MELANOGÈNESI

Hi ha diversos factors extrínsecs (radiacions UVB i fàrmacs químics) i intrínsecs (molècules secretades pels queratinòcits o melanòcits) que influeixen en l'inici i l'extensió de la senyalització de la melanogènesi (11).

Totes les vies de senyalització estan associades a un regulador de la melanogènesi, el MITF, que controla l'expressió gènica de la melanogènesi de TYR, TYRP-1 i TYRP-2 unint-se a les seves regions promotores.

Algunes de les principals vies de senyalització implicades en la regulació del MITF són (6,10) :

- la via de senyalització dependent cAMP/ α -MSH
- la via de senyalització PI3K/Akt,

- la via de senyalització Wnt/ β -catenina
- la via de senyalització de ERK/MAPK
- la via de senyalització NO/cGMP
- la via de senyalització mediada per SCF/c-kit

1.2.1 REGULACIÓ EXTRÍNSICA DE LA MELANOGÈNESI

LA RADIACIÓ ULTRAVIOLADA INDUEIX LA MELANOGÈNESI A TRAVÉS DE p53.

La proteïna p53 supressora de tumors induïda per la radiació UV regula l'expressió i l'activitat de la tirosinasa i Tyrp1. El promotor de la proopiomelanocortina (POMC) conté la seqüència consens p53, aquesta s'uneix i regula l'expressió d'aquest gen. L'activació de p53 provocada per l'exposició als rajos ultraviolats dona lloc a un augment de l'expressió de POMC.

L' α -MSH derivat de POMC estimula el receptor de melanocortina-1 (MC1R) als melanòcits, augmentant així la producció d'eumelanina.

L'exposició prolongada a radiacions UV afavoreix la producció d'espècies reactives d'oxigen (ROS) en queratinòcits i melanòcits, i aquestes a altes concentracions causen danys a l'ADN, afavorint encara més p53 i, per tant, desencadenant la melanogènesi (10).

1.2.2 REGULACIÓ INTRÍNSECA DE LA MELANOGÈNESI

VIA DE SENYALITZACIÓ DEPENDENT cAMP/ α -MSH

MC1R és un dels receptors claus implicats en la regulació de la síntesi de melanina. Aquest pot regular positiva o negativament la melanogènesi. La regula positivament quan s'uneix a α -MSH mentre que la regula negativament quan s'uneix a la proteïna senyal ASP.

La unió de MC1R i α -MSH estimula la producció de concentració intracel·lular d'adenosina monofosfat cíclica (cAMP) mitjançant l'activació de l'adenilil ciclase (AC). L'AMPc activa encara més la proteïna cinasa A (PKA), que fosforila la proteïna de l'element de resposta de cAMP (CREB), donant lloc a la regulació positiva del MITF.

MITF regula la transcripció de gens crucials que codifiquen proteïnes relacionades amb la melanogènesi (MRP) unint-se a les caixes M i E presents a

les regions promotores de la tirosinasa, Trp-1 i Trp-2 (3,5). A la figura 3 es pot observar un resum d'aquesta via marcada de color blau.

VIA DE SENYALITZACIÓ PI3K/Akt

El cAMP inhibeix la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), reduint així l'activitat Akt i per consegüent reduint la seva fosforilació. GSK-3 β s'estimula disminuint els nivells de p-GSK-3 β i fosforila MITF. Com a conseqüència de la fosforilació del MITF, es promou l'expressió de proteïnes de melanogènesi (5).

VIA DE SENYALITZACIÓ Wnt/ β -catenina

Les Wnts són glicoproteïnes riques en cisteïna i tenen un paper crucial en el desenvolupament dels melanòcits. Aquestes, s'uneixen al receptor acoblat a la proteïna G i inactiva la glicogen sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β), provocant l'acumulació de β -catenina al citosol. La β -catenina es trasllada al nucli, on augmenta l'expressió de MITF estimulant així la melanogènesi (6,7). Aquesta via queda reflectida en la figura 3 marcada en color taronja.

VIA DE SENYALITZACIÓ ERK/MAPK

La inhibició de la proteïna cinasa activada per mitògens (MAPK) quinasa inhibeix la rotació del MITF en presència de cicloheximida, implicant així la senyalització extracel·lular de la cinasa regulada per senyals (ERK)/MAPK en la degradació del MITF. En aquesta via, les interaccions lligand-receptor activen la proteïna Ras, que activa encara més la B-Raf quinasa i, en conseqüència, ERK1/2. MAPK fosforila la proteïna MITF que condueix a la ubiquïtinació i la degradació de MITF, donant lloc a una disminució de l'expressió dels gens relacionats amb la melanogènesi (5). Tot això es pot observar en la via de color porpra de la figura 3.

VIA DE SENYALITZACIÓ NO/cGMP

El neurotransmissor excitador L-glutamat interacciona amb els receptors de N-metil-D-aspartat (NMDA) i estimula l'òxid nítric sintetasa (NOS) per produir NO. NO activa la guanilat ciclasa augmentant el cGMP, que activa la proteïna quinasa

depenent de cGMP (també anomenada *Protein Kinase G* o PKG). PKG, així com cGMP, fosforilen i activen CREB, que regula l'expressió de MITF. Aquest després de la seva activació regula l'expressió dels gens melanogènics, augmentant així la producció de melanina (10).

VIA DE SENYALITZACIÓ MEDIADA PER SCF/c-KIT

La CF és un factor paracrí secretat pels fibroblasts, mentre que el c-KIT, el seu receptor, s'expressa als melanòcits. Quan SCF s'uneix al seu receptor-c-KIT, estimula l'activitat de la tirosina cinasa, donant lloc a l'autofosforilació del receptor per iniciar la transducció del senyal. La fosforilació de c-KIT activa directament la proteïna quinasa activada per mitògens p38 (MAPK), un membre de la família de la cinasa MAP, que al seu torn fosforila CREB i, posteriorment, activa MITF per promoure la transcripció de TYR (7).

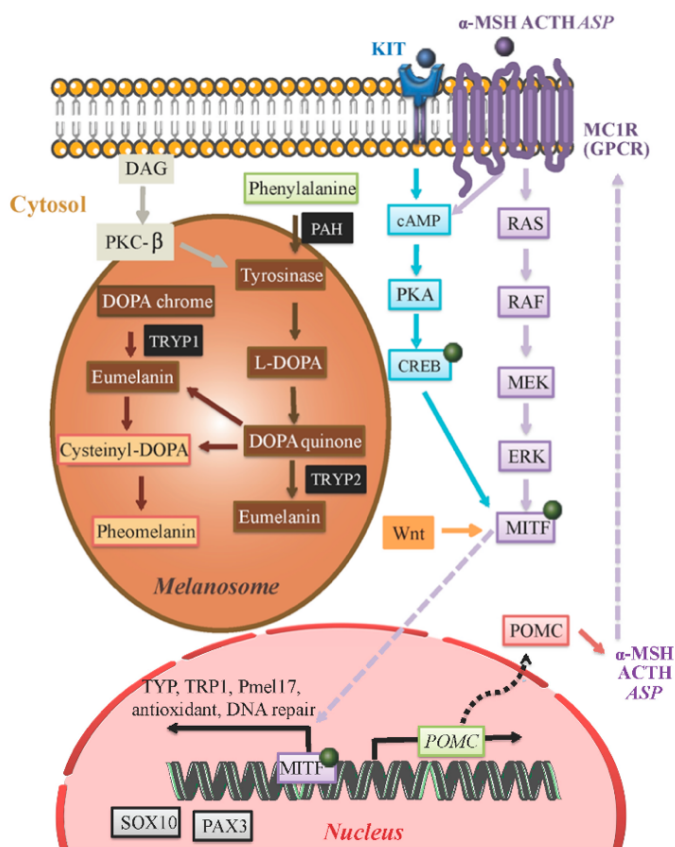


Figura 3: L'eumelanina i la feomelanina se sintetitzen en els melanosomes dels melanòcits mitjançant una sèrie de reaccions catalitzades per enzims melanogènics específics (negre). La producció d'aquests enzims està impulsada pel factor de transcripció MITF, l'activitat del qual està regulada per una sèrie de vies de senyalització que inclouen PKC (marró), AMPc (blau), MEK (porpra) i WNT (taronja). D'Mello SA, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling Pathways in Melanogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016 Jul 15;17(7):1144. doi: 10.3390/ijms17071144. PMID: 27428965; PMCID: PMC4964517.

1.3 MALALTIES RELACIONADES AMB LA PIGMENTACIÓ

Tot i que la producció de melanina és un procés essencial en els éssers vius i actua com a barrera de protecció contra agents perjudicials com ara les radiacions ultraviolades, una alteració en la producció o distribució de la melanina pot desencadenar malalties relacionades amb la pigmentació. Es poden donar dos casos; la hiperpigmentació que és el resultat de l'excés de producció, distribució o transport de melanina o el procés contrari, i per tant, en una insuficiència d'aquesta producció, distribució o transport donant com a resultat el que es coneix com a hipopigmentació.

Els trastorns típics de la hiperpigmentació inclouen hiperpigmentació postinflamatòria, melasma, lentigens solars, efèlides (pigues) i màcules de *café au lait*. Aquests trastorns acostumen a ser benignes però, poden provocar certa molèstia a aquells que els pateixen. Un correcte diagnòstic, seguiment dermatològic i biòpsies de la pell son claus per evitar o tractar a temps un melanoma i els seus precursors. Alguns dels tractament més comuns per tractar la hiperpigmentació són *peelings* químics, crioteràpia, làser i en alguns casos l'escissió quirúrgica (12).

Per altre banda, el trastorn de la hipopigmentació inclou malalties com ara el vitiligen, la pitiriasi alba, la pitiriasi versicolor i la hipopigmentació postinflamatòria. El tractament en el cas del vitiligen depèn de la distribució i el grau d'afectació de la pell, però entre els més comuns s'inclouen els corticoides tòpics, els inhibidors de la calcineurina i les teràpies ultraviolades (12).

1.3.1 TRANSTORNS DE LA HIPERPIGMENTACIÓ

1.3.1.1 HIPERPIGMENTACIÓ POST-INFLAMATÒRIA

La hiperpigmentació postinflamatòria (PIH) és una hipermelanosi adquirida que es produeix després d'una inflamació o lesió cutànies que pot aparèixer en tots els tipus de pell però, que afecta amb més freqüència a pacients amb color de pell fosc, inclosos afroamericans, hispans/l·latins, asiàtics, nadius americans, illes del Pacífic, i els d'origen oriental. Quan la PIH es limita a l'epidermis, es produeix un augment de la producció i transferència de melanina als queratinòcits del

voltant. Tot i que se'n desconeix el mecanisme exacte, s'ha demostrat que aquest augment de l'activitat dels melanòcits està estimulat per prostanoides, citocines, quimiocines i altres mediadors inflamatoris, així com espècies reactives de l'oxigen que s'alliberen durant el procés inflamatori. Múltiples estudis han demostrat les propietats estimulants dels melanòcits dels leucotriens (LT), com LT-C4 i LT-D4, les prostaglandines E2 i D2, el tromboxà-2, la interleucina (IL)-1, la IL-6 i el factor de necrosi tumoral (TNF)- α òxid nítric. La PIH a la dermis és el resultat del dany induït per la inflamació en els queratinòcits basals, que alliberen grans quantitats de melanina. El pigment lliure és fagocitat pels macròfags, ara anomenats melanòfags, a la dermis superior i es produeix un aspecte gris blavós de la pell al lloc de la lesió.

Hi ha una gran varietat de tractaments segurs i eficaços per a la PIH com ara agents despigmentants tòpics, *peelings* químics i làser, i teràpia amb llum. Els inhibidors de la tirosinasa, com la hidroquinona, l'àcid azelaic, l'àcid kòjic o l'arbutina poden alleugerir eficaçment les àrees d'hipermelanosi. Altres agents despigmentants inclouen retinoides, mequinol, àcid ascòrbic, niacinamida, N-acetil glucosamina i soja amb una sèrie de teràpies emergents (13).

MELASMA

El melasma és un trastorn d'hiperpigmentació adquirida que afecta amb més freqüència a dones amb un tipus de pell fosc. Pot ser desencadenat per diversos factors com ara l'exposició al sol, influències genètiques i les hormones sexuals femenines. La literatura recent apunta a que la patologia del melasma podria ser donada per interaccions entre queratinòcits, un major nombre de mastòcits, l'activació anormal dels melanòcits, anomalies de la regulació gènica, neovascularització, interrupció de la membrana basal i el fotoenvelliment, sent així una patogènesi complexa (14). La naturalesa multifactorial de la malaltia fa que sigui difícil de tractar i que probablement reapareix (15). Quan es planteja un tractament per al melasma, l'objectiu és tractar la pell afectada evitant danys a la pell normal i per tant no afectada. Malauradament, aquesta maniobra habitualment és difícil d'aconseguir, i el tractament sovint provoca una hiperpigmentació postinflamatòria. L'ús de *peelings* químics i làsers és una de

les opcions de tractament però s'ha d'abordar amb precaució, ja que poden agreujar o provocar una recaiguda del melasma (16).

LENTÍGENS SOLARS

Els lentígens solar (SL) es caracteritzen per ser màcules hiperpigmentades que es troben habitualment en zones de la pell que han estat exposades al sol, com per exemple braços i cara (17). L'exposició repetida als UVB desencadena una producció contínua de TNF α per part dels queratinòcits. A continuació, el TNF α estimula la secreció de receptors d'endotelina (EDN) i la producció de SCF de forma autocrina, cosa que condueix a l'activació melanogènica contínua dels melanòcits veïns, causant els lentígens solars (18).

El seu tractament és complex i difícil de diagnosticar per la seva semblança amb altres tipus de lesions hiperpigmentades de la pell. El tractament per als lentígens solars és divers, però es pot dividir en dues grans categories: teràpia física i teràpia tòpica. Les teràpies físiques han donat excel·lents resultats clínics però s'ha de tindre en compte els possibles efectes secundaris i com afecta en combinació amb altres tipus de teràpies. Per altre banda, un ventall de teràpies tòpiques s'han fet servir contra els lentígens solars i s'estan investigant combinacions fixes d'agents tòpics (19).

EFÈLIDES

Les efèlides (pigues) són lesions maculars petites, d'1 a 2 mm, ben definides i de color uniforme, que sovint es troben a la cara, coll, pit, braços i cames. El color pot variar des del vermell fins al marró clar. Solen aparèixer a la infància després de l'exposició al sol. Aquestes lesions s'han de diferenciar dels lentígens solars (de 2 a 20 mm), que solen aparèixer més tard en la vida. Les efèlides són asimptomàtiques i no cal tractament. Les lesions no desitjades es poden tractar de la mateixa manera que els lentígens mitjançant crioteràpia, hidroquinona, àcid azelaic, *peelings* d'àcid glicòlic i làser i altres teràpies basades en la llum (12).

MÀCULES DE CAFÉ AU LAIT

Les màcules de cafè amb llet són màcules de color marronós que oscil·len entre 1 i 20 cm i estan presents al naixement o al començament de la vida. Són

epidèrmiques i es poden trobar a qualsevol part del cos, però amb més presència al tronc. Al voltant del 10% al 30% de la població general té màcules de *café au lait* aïllades. Són el resultat d'un augment de la concentració de melanina en melanòcits i queratinòcits basals, però, tot i que la fisiopatologia no està clara, alguns estudis mostren que es deu a una expressió anormal de factors de creixement, sent això el que provoca l'augment de la melanina en melanòcits i queratinòcits basals. S'acostuma a observar un augment de la densitat de melanòcits, un augment de les citocines del factor de creixement de cèl·lules mare i de melanosomes (20).

Són asimptomàtics i encara que normalment no requereixen tractament, alguns dels que es podrien donar inclouen la teràpia amb làser o l'excisió quirúrgica (12).

1.3.2 TRANSTORNS DE LA HIPOPIGMENTACIÓ

VITILIGEN

El vitiligen és un trastorn de la pell despigmentant comú i té una prevalença estimada d'entre el 0,5 i el 2% de la població mundial. La malaltia es caracteritza per la pèrdua selectiva de melanòcits que es tradueix en màcules típiques no escamoses i blanques (21). Hi ha hagut estudis que han demostrat que els melanòcits de pacients amb vitiligen proliferen més lentament que els melanòcits de pacients sans, i mostaven un equilibri redox desregulat associat a una baixa expressió de la catalasa. La catalasa protegeix les cèl·lules de les espècies reactives de l'oxigen (ROS) reduint el peròxid d'hidrogen a oxigen i aigua. Els melanòcits, en particular, produeixen alts nivells de ROS com a subproducte de la producció de melanina (22).

En els darrers anys, s'ha avançat considerablement en la comprensió de la patogènesi del vitiligen i es classifica com una malaltia autoimmunitària, ja que durant molt de temps es va debatre entre si era un procés degeneratiu o una malaltia autoimmunitària. El vitiligen és sovint descartat com un problema estètic, encara que els seus efectes poden ser psicològicament devastadors, sovint amb una càrrega considerable per a la vida quotidiana.

El tractament del vitiligen segueix sent un dels reptes dermatològics més difícils. Un pas important en el tractament d'aquest és reconèixer que no és

només una malaltia estètica i que hi ha tractaments segurs i eficaços disponibles. Aquests tractaments inclouen fototeràpia, immunosupressors tòpics i sistèmics i tècniques quirúrgiques, que en conjunt poden ajudar a aturar la malaltia, establir les lesions despigmentades i estimular la repigmentació.

L'elecció del tractament depèn de diversos factors, com ara: el subtipus de la malaltia, l'extensió, la distribució i l'activitat de la malaltia, així com l'edat del pacient, el fototip, l'efecte sobre la qualitat de vida i la motivació per al tractament. La cara, el coll, el tronc i les extremitats mitjanes responen millor a la teràpia, mentre que els llavis, les mans i els peus són més resistents. La repigmentació apareix inicialment a la perifèria de les lesions.

La teràpia basada en la llum UV és el tractament més habitual per al vitiligen i, quan aquesta es combina amb teràpies addicionals, s'associa a una millora dels resultats (21).

PITIRIASI ALBA

La pitiriasi alba és un trastorn cutani benigne comú que consisteix en lesions hipopigmentades rodones o ovalades caracteritzades per escates fines i que es produeix principalment en nens i adolescents. La majoria dels pacients tenen antecedents d'atòpia i la pitiriasi alba pot ser una manifestació menor de dermatitis atòpica. Les lesions al inici poden ser lleugerament eritematoses i amb el temps es tornen hipopigmentades. Es troben més freqüentment a la cara, els braços i la part superior del tronc i es noten més en persones amb un tipus de pell més fosc (23). L'etiologia de la malaltia és desconeguda i actualment hi ha pocs estudis centrats en aquesta afecció. L'explicació més acceptable de la fisiopatologia de la pitiriasi alba proposa una agressió a l'epidermis causada per la irradiació ultraviolada (UV), ja que provoca una resposta inflamatòria i un augment de l'estrès oxidatiu. Les citocines inflamatòries, produïdes pels queratinòcits o altres cèl·lules immunitàries, augmenten després de l'exposició als raigs UV i estan estretament relacionades amb els canvis de pigmentació en altres trastorns cutanis. Aquestes molècules inclouen la interleucina-18 (IL-18) i l'interferó gamma (IFN- γ), entre d'altres (24).

El control del estrès, els corticoides tòpics de baixa potència i els emol·lients són els pilars del tractament (23).

PITIRIASI VERSICOLOR

La pitiriasi versicolor és una infecció cutània micòtica superficial, causada per *Malassezia spp.* Sol presentar-se com a plaques hipopigmentades o rosades amb escates fines al coll, el tòrax, l'esquena, l'abdomen i les extremitats proximals. Ocasionalment pot ser hiperpigmentada. El diagnòstic sol ser clínic, amb confirmació mitjançant microscòpia fent servir una preparació d'hidròxid de potassi. El terme "versicolor" es refereix als colors variables de les lesions cutànies que es poden produir en aquest trastorn. Els tractaments estàndard inclouen sulfur de seleni tòpic, piritiona de zinc i antifúngics (12,25).

HIPOPIGMENTACIÓ POST-INFLAMATÒRIA

Les condicions inflamatòries de la pell poden causar pèrdua de pigment (12). La hipopigmentació postinflamatòria (PIH) és una forma adquirida d'hipopigmentació que es produeix a la pell. Tot i que afecta a tot tipus de pell, és més comú en tipus de pell fosca. Els mecanismes proposats per a la PIH inclouen la disminució de la producció de melanina, el bloqueig de la transferència de melanosomes als queratinòcits i la mort de melanòcits (26). Les etiologies habituals inclouen afeccions inflamatòries (dermatitis seborreica, dermatitis atòpica, erupcions, psoriasi), infeccioses (la sífilis), neoplàsiques (micosis hipopigmentada fungoides), i causes traumàtiques (lesions, cremades químiques o cremades tèrmiques). Les opcions de tractament per a aquesta afecció s'han mantingut limitades i al llarg dels anys s'ha donat més atenció a la seva contrapart, la hiperpigmentació postinflamatòria. Hi ha poca literatura que descriu aquesta malaltia i les opcions de tractament segueixen sent limitades. Tanmateix, s'han utilitzat diverses teràpies tòpiques i basades en foto tractament amb cert èxit (27).

2. METODOLOGIA DE LA REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA

Per realitzar la cerca bibliogràfica s'han utilitzat diferents criteris de selecció i paraules clau per a la tria dels diferents articles usats en aquest treball. Per tal de trobar-los s'han fet servir bases de dades bibliogràfiques com ara Web of Science, PubMed i Google Acadèmic. La cerca s'ha realitzat durant el període de febrer fins al juny de 2023. Mentrestant, es va anar redactant de forma general el que es volia explicar en el treball i finalment durant els mesos de juny juliol i agost de 2023 es va redactar el contingut de forma clara i específica.

Un cop obtinguts els resultats, la informació obtinguda s'ha resumit, contrastat i ordenat.

Per tal de recopilar tota la informació necessària per dur a terme la revisió bibliogràfica, es va realitzar una cerca amb paraules clau específiques dins del tema però en un àmbit més ampli per tal de poder tindre una visió general. A mesura que s'avançava en el treball, es van anar incorporant noves paraules clau més específiques necessàries per trobar la informació depenent del apartat del treball (Taula 1):

Taula 1: Paraules clau utilitzades per a la recerca bibliogràfica.

Paraules clau	
Generals	Específiques
Melanogenesis	Pathways
Natural compounds	Diseases
Hyperpigmentation	Peptides
Hypopigmentation	Tyrosinase
Pigmentation	Inhibition
Plant Extracts	Solar lentigines
-	Vitiligo
-	Grape extract
-	Tinea Versicolor
-	Resveratrol
-	Phenolic Compounds
-	Flavonoids

Aquestes paraules es van fer servir utilitzant diferents combinacions amb l'operador AND per tal de trobar articles en que totes aquelles paraules estiguessin incloses. Tot i que existeixen altres operadors com el OR o el NOT no es van utilitzar donat que els resultats obtinguts s'allunyaven dels objectius plantejats en aquest treball. Així doncs, les paraules claus seleccionades, tant generals com específiques, van ser suficients per trobar tota la informació necessària, tot i que en el camp de la hipopigmentació va resultar més laboriós donat que no hi ha tanta investigació.

Exemple d'una combinació de paraules clau: *natural compounds* AND *hyperpigmentation* AND *melanogenesis*.

A més, es van utilitzar els següents criteris de selecció per fer una bona tria dels articles que ens interessaven (Taula 2):

Taula 2: Criteris d'inclusió i exclusió per a la tria d'articles usats en la revisió bibliogràfica

Criteris d'inclusió	<u>Any de publicació:</u> A partir del 2018 (inclòs)
	<u>Idioma:</u> Anglès
	<u>Àrea de recerca:</u> medicina, cosmètica, metabòlica
	Articles relacionats amb la pell
Criteris d'exclusió	<u>Any de publicació:</u> Anteriors al 2018
	<u>Idioma:</u> Diferent del anglès
	<u>Àrea de recerca:</u> Diferents a les anteriors
	Articles relacionats amb estudis sobre altres òrgans o malalties/alteracions no relacionades amb la pell

Una vegada va estar feta la selecció dels articles seguint els criteris esmentats anteriorment, es va procedir a fer una lectura dels articles amb la informació general per tal de tindre clares les idees principals. Per altre banda, es van llegir principalment els apartats de resum i conclusions per assegurar que la tria d'articles encaixava amb els objectius de la revisió proposats.

A part de la cerca en les bases de dades bibliogràfiques, alguns dels articles es van obtenir a través de la bibliografia d'altres articles prèviament utilitzats per tal d'ampliar coneixements sobre algun dels temes en concret. Principalment, per a la cerca dels estudis relacionats amb els compostos naturals i els extractes concrets, es van treure de revisions bibliogràfiques actuals. Tot i haver fet una selecció d'articles publicats a partir del 2018, els que es van obtenir a partir de bibliografies en major part eren anteriors a aquesta data.

Finalment, s'han consultat un total de 44 referències, entre les quals 31 datades entre el 2018 i l'actualitat i 13 anteriors al 2018.

3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

COMPOSTOS NATURALS COM A TRACTAMENT CONTRA TRANSTORNS DE LA PIGMENTACIÓ

Les plantes són una font rica de metabòlits secundaris, entre els quals es poden destacar diversos grups depenent de la seva estructura química: fenòlics, alcaloides, saponines, terpens, lípids i carbohidrats. Dins del regne vegetal es creu que poden existir més de 200.000 tipus d'aquestes molècules.

Els compostos d'origen natural poden oferir una varietat molt àmplia de beneficis, entre els quals es troba la modulació de diferents vies de senyalització. Es per això que es sap que alguns compostos naturals estan implicats en la regulació de vies que participen en la melanogènesi. Aquestes vies poden ser regulades tant positivament com negativament i per tant, gràcies a algunes propietats derivades dels metabòlits secundaris de les plantes i dels seus extractes, aquests poden tindre un paper molt important en trastorns de pigmentació de la pell, ja sigui per hiperpigmentació o per hipopigmentació (5).

D'entre la majoria de components naturals que s'han estudiat amb efectes en la melanogènesi s'ha vist que les estructures més repetides han estat els compostos fenòlics, entre els quals, destaquen els flavonoides. Tot i que en menor mesura també s'han vist estructures alcaloides i d'àcids grassos.

Per avaluar la activitat inhibidora de la tirosinasa es fa servir el paràmetre de concentració inhibidora màxima mitjana (IC50) que mesura la potència d'una substància per inhibir una funció biològica o bioquímica específica.

3.1 COMPOSTOS AMB PODER DESPIGMENTANT PER TRACTAR LA HIPERPIGMENTACIÓ

3.1.1 COMPOSTOS FENÒLICS

Les plantes sintetitzen una gran varietat de metabòlits secundaris que contenen un grup fenol. Aquestes substàncies reben el nom de compostos fenòlics, polifenols o fenil-propanoides i deriven del fenol, un anell aromàtic amb un grup hidroxil.

Químicament, els compostos fenòlics són un grup molt divers que comprèn des de molècules senzilles com els àcids fenòlics, fins a alguns més complexos com la lignina (28).

En general, se sap que els compostos fenòlics actuen com a agents hipopigmentants per la seva capacitat de servir com a substrats alternatius per a la tirosinasa (29).

3.1.1.1 ELS FLAVONOIDES

Els flavonoides, també coneguts com a bioflavonoides, formen un grup d'uns 3.000 compostos fenòlics que tenen una estructura química similar, dotant-los de propietats funcionals importants. Aquests metabòlits es poden trobar en totes les famílies de plantes superiors i en gairebé totes les espècies vegetals; és a dir, que els flavonoides es troben presents en totes les fruites, verdures i herbes aromàtiques (28).

L'estructura bàsica dels flavonoides consisteix en un esquelet de carboni C6-C3-C6 (figura 4) que consta de dos anells de benzè de 6 carbonis (anells A i B) enllaçats per un anell heterocíclic de 3 carbonis (anell C). Els flavonoides es poden classificar en 12 subgrups depenent del grau d'oxidació de l'anell heterocíclic i el nombre de grups hidroxil o metil a l'anell de benzè (30).

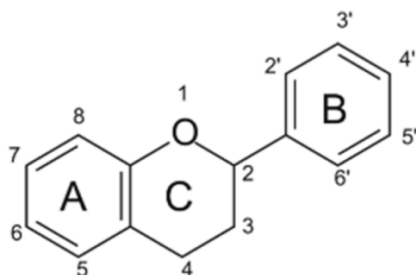


Figura 4: Estructura general dels flavonoides. Liu W, Feng Y, Yu S, Fan Z, Li X, Li J, et al. *The Flavonoid Biosynthesis Network in Plants. International Journal of Molecular Sciences* [Internet] 2021;22(23):12824. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222312824>

3.1.1.2 RESVERATROL

El resveratrol és un polifenol natural present en moltes plantes i la seva estructura la poden trobar plasmada a la figura 5. Aquest es pot trobar en configuracions tant cis com trans, podent-se transformar entre sí en condicions específiques a causa de la presència d'un doble enllaç entre carbonis.

El resveratrol va ser detectat per primera vegada a les arrels de *Veratrum grandiflorum* pels científics japonesos a la dècada dels anys 40 i més tard, es va aïllar de les arrels de *Polygonum cuspidatum*; des de llavors, s'ha trobat en altres plantes, com ara al raïm o al cacauet (31).

El resveratrol inhibeix la senyalització de l'MSH a les cèl·lules del melanoma i reduint les tirosinases TRP-1, 2 i MITF. En comparació amb altres agents hipopigmentants, com la hidroquinona, l'àcid ascòrbic o l'arbutina, el resveratrol és un inhibidor molt més potent. A més a més, també pot afectar als queratinòcits mitjançant la regulació dels processos inflamatoris i el dany oxidatiu provocats per les radiacions UV (29,32).

Cada cop és més utilitzat en els camps de la cosmètica i de la dermatologia. És un agent prometedor per al tractament de trastorns de la pigmentació (29).

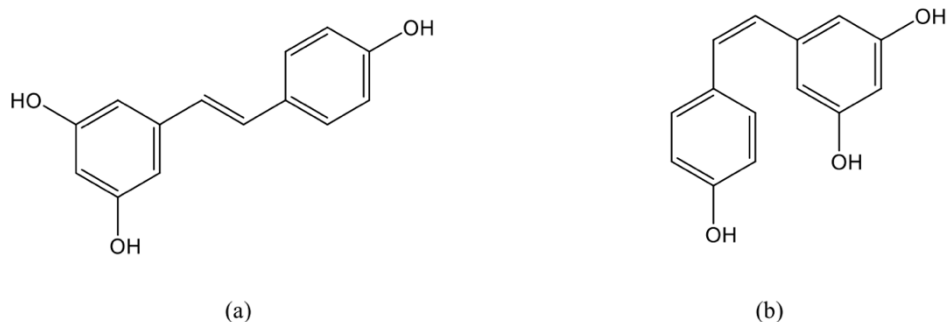


Figura 5: Estructura del resveratrol (a)trans- (b)cis-. Tian B, Liu J. Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. *J Sci Food Agric.* 2020 Mar 15;100(4):1392-1404. doi: 10.1002/jsfa.10152. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31756276.

3.1.2 ALTRES COMPOSTOS AMB PODER DESPIGMENTANT

Oryza sativa

Oryza sativa és l'espècie que es coneix comunament com a arròs. Si bé l'arròs és un dels aliments bàsics més importants del món, els seus extractes s'han usat com a remeis herbals des de temps llunyans sent, per exemple, un dels extractes principals de la medicina tradicional asiàtica. Els extractes d'arròs contenen alts nivells de compostos fenòlics coneguts per la seva bioactivitat, alguns dels quals, mostren beneficis cutanis i activitat davant de trastorns de la pell. L'estudi dut a terme per M. Kanlayavattanakul et al., posa en perspectiva una avaluació de l'activitat cel·lular i l'eficàcia clínica de l'extracte de panícula d'arròs gessamí i del possible ús d'aquest com a producte cosmètic (33).

En aquest estudi el primer que es va fer va ser estandarditzar l'extracte de la panícula d'arròs gessamí per tal de determinar el nivell de compostos fenòlics presents. L'activitat anti-envelliment *in vitro* així com l'activitat del extracte en front a la Ss es va realitzar en cèl·lules de melanoma B16F10 i per altre banda, l'activitat antioxidant es va avaluar en cultius cel·lulars de fibroblasts de pell humana. Van desenvolupar una crema d'ús tòpic que contenia l'extracte d'arròs i el van testar en diferents voluntaris. L'extracte de panícula d'arròs gessamí que es va fer servir se'l pot referenciar també com a Khao Dawk Mali 105 varietat (ML) cultivat a Chiang Rai, Tailàndia, ja que ML és com se li fa referència al llarg de la discussió de l'estudi.

L'extracte de panícula d'arròs gessamí va demostrar tindre un alt contingut en àcids entre els quals destaquen el pCA (*p-coumaric acid*), FA (*ferulic acid*) i CA (*caffeic acid*) es van determinar mitjançant l'anàlisi UPLC (*Ultra High Performance Liquid Chromatography*) i juntament amb aquests la presència d'altres nou fenòlics menors.

Pel que fa als estudis de la melanogènesi es va veure que l'extracte de ML i els seus components principals (pCA i FA) van resultar ser més potents reduint el contingut de melanina que l'àcid Kojic, compost amb el que comparen els resultats, ja que aquest és un inhibidor de la melanogènesi (Figura 7). Aquests mateixos compostos fenòlics van demostrar efectes inhibidors sobre l'activitat de la tirosinasa i el TRP-2, que protegeixen la cèl·lula de l'estrès oxidatiu a dosis de 0,1 mg/ml o inferiors (Figura 6). Es creu que la potent activitat de l'extracte es

deu als efectes sinèrgics relacionats amb el conjunt total de compostos fenòlics actius.

Com a conclusió, projecten que l'extracte de panícula d'arròs gessamí amb alts nivells d'àcids fenòlics mostra beneficis cutanis com a base per a tractament d'alteracions de la pell com ara l'envelliment, la melanogènesi o la hidratació després de fer avaluacions de citotoxicitat *in vitro* i proves cutànies en humans (33).

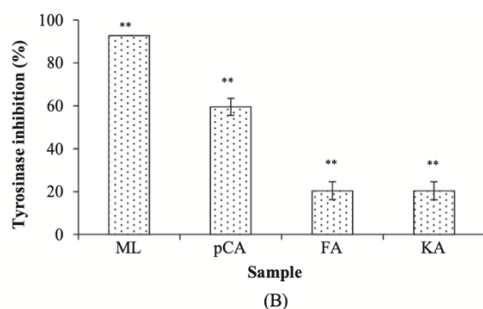


Figura 6: **Efectes de l'extracte ML contra l'activitat de la tirosinasa en les cèl·lules B16F10.** Kanlayavattanukul M, Lourith N, Chaikul P. Jasmine rice panicle: A safe and efficient natural ingredient for skin aging treatments. *J Ethnopharmacol.* 4 desembre 2016;193:607-16.

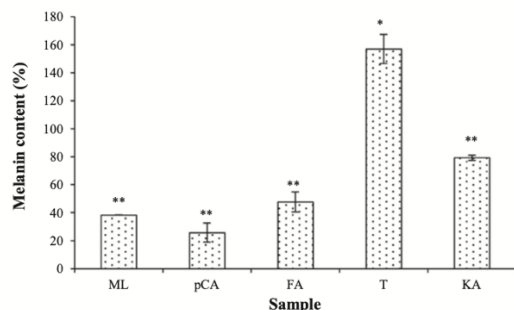


Figura 7: **Activitat dels compostos contra la producció de melanina en les cèl·lules B16F10.** Kanlayavattanukul M, Lourith N, Chaikul P. Jasmine rice panicle: A safe and efficient natural ingredient for skin aging treatments. *J Ethnopharmacol.* 4 desembre 2016;193:607-16.

Punica granatum L.

Punica granatum és l'espècie que es coneix com a magrana. Aquesta s'ha fet servir com a remei medicinal de manera tradicional en molts països, especialment a la xina, on s'ha usat com a antibacterià i antiinflamatori. En l'estudi realitzat per Asai K et al. van dur a terme un assaig clínic per tal d'avaluar els efectes protectors i millorants de l'àcid el·làgic, un polifenol que es troba en diversos recursos naturals, i en el que la magrana és rica (34). L'estudi avalua la

pigmentació de la pell després d'haver irradiat aquesta amb rajos UV en dones entre els 20 i els 40 anys. Aquestes dones van ser classificades en tres grups diferents, un grup d'alta dosis (200 mg/d àcid el·làgic), el de baixa dosis (100 mg/d d'àcid el·làgic) i el grup control (0 mg/d d'àcid el·làgic: placebo). Es va avaluar cada grup durant 4 setmanes. La radiació ultraviolada es va fer en una part del braç dret i es van dur a terme mesures dels valors de lluminositat (L), melanina i eritema abans de la injecta de l'aliment i després de cada setmana d'estudi 1, 2, 3 i 4 setmanes (Figura 8). Com a resultat, els valors de L dels grups amb dosis d'àcid es van veure inhibits entre un 1,35% i un 1,73% respecte al grup control. Els resultats de les mesures respecte el control no van ser molt significants ja que aquests no mostraven diferències estadísticament significatives. Per altre banda, també van fer un estudi amb persones que s'havien cremat lleugerament pel sol, i van veure que tots els paràmetres indicaven una tendència a inhibir la melanina i els eritemes després de la primera setmana.

Groups	Melanin values after UV irradiation (mean±SE)				
	0 wk (before irradiation)	1 wk	2 wk	3 wk	4 wk
Low-dose	487.75±3.030	511.11±2.686 (104.82±0.65%)	509.69±3.520 (104.51±0.51%)	510.17±2.769 (104.61±0.48%)	509.08±2.933 (104.10±0.46%)
High-dose	491.38±3.649	516.92±5.887 (105.17±0.65%)	515.92±5.411 (104.98±0.58%)	510.44±4.266 (103.89±0.61%)	506.59±3.953 (103.11±0.51%)
Control	487.47±2.434	512.06±2.846 (105.05±0.51%)	512.08±3.763 (105.06±0.70%)	507.83±2.755 (104.19±0.55%)	505.92±2.366 (103.80±0.49%)

Each value (%) in parentheses is a rate verses baseline.

Figura 8: Canvis de la melanina en els valors de la pell que han sigut irradiats amb rajos UV després de començar el tractament oral. Asai KK, Oshimura MY, Oga TK, Rii MA, Awasaki SK. *Effects of Oral Administration of Ellagic Acid-Rich Pomegranate Extract on Ultraviolet-Induced Pigmentation in the Human Skin.* Vol. 52, *J Nutr Sci Vitaminol.* 2006.

En un estudi previ que es va fer sobre l'àcid el·làgic de les magranes, amb un extracte amb una concentració del 90%, que s'administrava a conillets d'índies, es va demostrar que la quantitat de melanòcits de la epidermis va créixer de manera dependent a la dosis administrada. Aquells resultats suggerien que l'àcid el·làgic administrat oralment era absorbit pel cos i que aquest àcid i/o els seus metabòlits inhibien la proliferació dels melanòcits a la pell, resultant en la inhibició de la síntesi de melanina per la tirosinasa.

En l'estudi de Asai K et al. suggereixen que l'àcid el·làgic que es troba a la magrana via administració oral als humans té un efecte inhibitor sobre la

pigmentació moderada de la pell humana causada per la radiació ultraviolada (34).

Alpinia officinarum

Alpinia officinarum, coneguda també com a galanga o galanga menor, és una planta en la que es troba, en altes concentracions, la galangina, un compost flavonoide que també es pot trobar en *Helichrysum aureonitens*. Estudis previs han destacat la galangina com a un compost amb diverses activitats farmacològiques, protecció contra la radiació UV en les plantes, patògens, herbívors, activitat antibacteriana i antivírica i propietats antioxidants. És per això que se li han atribuït diversos efectes beneficiosos.

En un estudi realitzat per Chung, Ki Wung et al., es van proposar analitzar la galangina per veure si era un potencial inhibidor de la tirosinasa per diferents mètodes (35). Van veure que la galangina podria ser un tractament amb poder emblanquidor per la pell pigmentada. Per tal de tindre indicadors de la melanogènesi, van mesurar la quantitat de melanina de les cèl·lules B16F10 i l'activitat de la tirosinasa en aquestes mateixes cèl·lules a partir de la velocitat d'oxidació de L-DOPA. L'activitat de la tirosinasa es va veure reduïda per l'efecte de la galangina i aquesta, inclús, va obtenir valors de IC50 menors que els de l'àcid kojic, $3.55 \pm 0.39 \mu\text{M}$ i $48.55 \pm 1.79 \mu\text{M}$ respectivament. El mecanisme inhibitori de la galangina es va avaluar a més mitjançant diagrames de doble reciprocitat de Lineweaver-Burk. Van utilitzar diverses concentracions de L-tirosina (1, 2, 4 i 8mM) i galangina (0, 7,5 i 15 μM) per a l'assaig d'inhibició. Es van mesurar els canvis d'absorbància que depenen del temps i es van representar els resultats. A mesura que augmentava la concentració del compost, el valor de Km augmentava, però els valors de Vmax es mantenien iguals, la qual cosa suggeria que la galangina és un inhibidor competitiu de la unió amb la tirosinasa. Després, es va avaluar l'efecte despigmentant de la galangina en ratolins HRM2 mascles de sis setmanes d'edat i sense pèl. Abans però, es va avaluar els efectes citotòxics de la galangina en els que es va veure que aquesta era tòxica a partir de dosis de 25 μM ; és per això, que en l'estudi van fer servir concentracions de 5 μM i 10 μM per tal d'avaluar els efectes antimelanogènics. Les cèl·lules B16F10 van ser tractades amb galangina en presència d' α -MSH 1 μM . La síntesi total de melanina causada pel tractament

amb α -MSH era visible a simple vista i va demostrar que la galangina inhibia potentment la síntesi de melanina activada per α -MSH. El tractament amb α -MSH va augmentar significativament l'activitat de la tirosinasa i el contingut de melanina de les cèl·lules B16F10. També va inhibir la melanogènesi cel·lular, que va ser augmentada per α -MSH de manera dependent amb la dosi proporcionada (Figura 9).

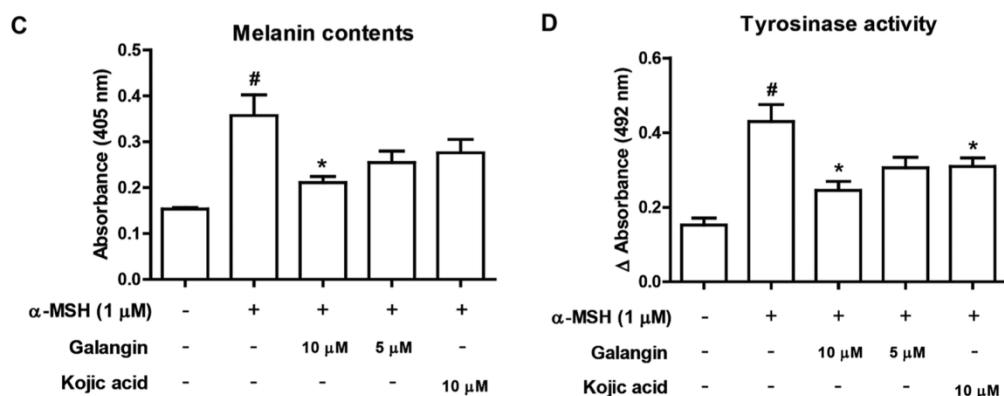


Figura 9: Els efectes de la galangina sobre la melanogènesi induïda per α -MSH en les cèl·lules B16F10. Chung KW, Jeong HO, Lee EK, Kim SJ, Chun P, Chung HY, et al. Evaluation of Antimelanogenic Activity and Mechanism of Galangin in Silico and in Vivo [Internet]. Vol. 41, Biol. Pharm. Bull. 2018. Disponible a: <http://www.cambridgesoft.com>

En conjunt, aquests resultats van indicar que la galangina podria ser un agent potent per a la supressió de la melanogènesi mitjançant la inhibició de la tirosinasa.

Pel que fa a l'efecte de la galangina *in vivo* sobre la pigmentació de la pell, els colors de la pell dels ratolins van ser mesurats amb un espectrofotòmetre. L'exposició dels ratolins als raigs UVB va provocar una disminució del valor L representatiu de la pigmentació. Els descensos del valor L induïts per la UVB es van bloquejar significativament en els animals tractats amb galangina en comparació dels animals control, cosa



UVB	Kojic acid (50 μ M)	Galangin (10 μ M)
-	-	-
+	-	-
+	+	-
+	-	+

Figura 10: Els efectes de la galangina sobre la melanogènesi induïda per UVB en ratolins sense pèl HRM2. Chung KW, Jeong HO, Lee EK, Kim SJ, Chun P, Chung HY, et al. Evaluation of Antimelanogenic Activity and Mechanism of Galangin in Silico and in Vivo [Internet]. Vol. 41, Biol. Pharm. Bull. 2018. Disponible a: <http://www.cambridgesoft.com>

que va demostrar la potent eficàcia despigmentant de la galangina (Figura 10). Aquest va ser el primer estudi en el que es mostrava l'eficàcia del poder antimelanogènic de la galangina en un model *in vivo* i van concloure que

l'inhibidor de la tirosina ,galangina, podia ser un nou candidat a fàrmac per al tractament de trastorns d'hiperpigmentació de la pell (35).

Vitis vinifera

Vitis vinifera, coneguda comunament com el raïm, es ric en un polifenol antioxidant anomenat proantocianidina. En l'estudi realitzat per Yamakoshi, Jun et al., van investigar l'efecte aclaridor de l'administració oral d'un extracte de llavor de raïm (GSE) ric en proantocianidines en conillets d'índies amb pigmentació induïda per UV (36). Aquests conillets d'índies pigmentats es van alimentar amb dietes que contenien un 1% de GSE o un 1% de vitamina C (p/p) durant 8 setmanes.

Quinze conillets d'índies (10 mascles i cinc femelles) es van irradiar dues vegades per setmana en dues zones separades del dors de cada animal amb 900 mJ/cm² d'UV/cada vegada durant tres setmanes consecutives. Una setmana després de l'última irradiació UV aquests conillets d'índies, els lloms dels quals estaven molt pigmentats, es van dividir en tres grups i es van alimentar amb tres dietes diferents durant 8 setmanes. Se'ls hi va administrar una dieta estàndard a un grup de 5 conillets d'índies que serien el grup control, una altra dieta que contenia un 1% de GSE en uns altres 5 animals, i per últim el grup restant de 5 animals més amb una dieta que contenia un 1% de vitamina C (p/p).

L'efecte aclaridor es va avaluar mesurant el valor L i l'índex de melanina cada 2 setmanes. El valor L (lluminositat) es va mesurar amb un espectrofotòmetre de reflectància. Es van avaluar deu pells pigmentades, induïdes per irradiació UV, i cinc pells normals, properes a

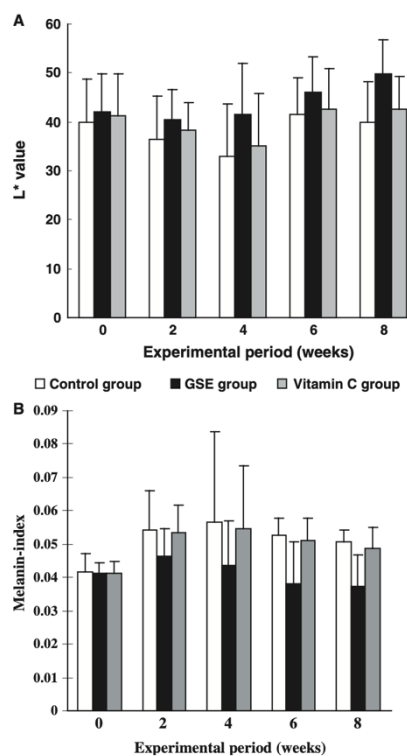


Figura 9: Efecte de l'alimentació amb GSE sobre el valor L*(A) i l'índex de melanina (B) de la pigmentació induïda per UV en els conillets d'índies. Yamakoshi J, Otsuka F, Sano A, Tokutake S, Saito M, Kikuchi M, et al. *Lightening Effect on Ultraviolet-Induced Pigmentation of Guinea Pig Skin by Oral Administration of a Proanthocyanidin-Rich Extract from Grape Seeds.* *Pigment Cell Res.* desembre 2003;16(6):629-38.

les pigmentades, en conillets de cada grup. L'índex de melanina d'aquestes pells es va calcular utilitzant les dades obtingudes amb l'espectrofotòmetre.

Pel que fa als resultats, la pigmentació de la pell induïda per la radiació UV dels conillets d'índies es va reduir al grup que va rebre la dieta suplementada amb GSE, però no al grup que va rebre la dieta suplementada amb vitamina C.

El nombre de melanòcits DOPA-positius en els grups d'GSE (2054 ± 1769 cèl·lules/mm²; inhibició del 37,8%) i de vitamina C (2588 ± 1306 cèl·lules/mm²; inhibició del 21,7%) va tendir a disminuir en comparació amb el grup control (3304 ± 1595 cèl·lules/mm²) a la pell pigmentada. L'efecte del GSE va ser més gran que el de la vitamina C. Aquests resultats es veuen reflectits en els gràfics de la figura 11.

L'extracte de llavor de raïm va inhibir l'activitat tirosinasa. Els valors ID₅₀ de l'GSE i de l'àcid Kòjic van ser de 35 lg/ml cadascun, mentre que el valor ID₅₀ de la vitamina C va ser d'uns 10 lg/ml. La cinètica d'inhibició de l'GSE es va analitzar mitjançant un diagrama de Lineweaver-Burk (Figura 12). Les quatre línies, obtingudes de l'enzim desinhibit i de les tres concentracions diferents de GSE, es van intersecar en l'eix horitzontal. Aquest resultat indica que el GSE és un inhibidor no competitiu de l'oxidació de L-DOPA per la tirosinasa. GSE va inhibir l'activitat de la tirosinasa i també la melanogènesi sense inhibir però, el creixement de les cèl·lules de melanoma de ratolí B16 cultivades.

En conclusió, van demostrar que l'administració oral de GSE és eficaç per alleugerir la pigmentació induïda per UV de la pell. Aquest efecte pot estar relacionat amb la inhibició de la síntesi de melanina per la tirosinasa en melanòcits i la proliferació d'aquests relacionada amb les espècies reactives d'oxigen (ROS) (36).

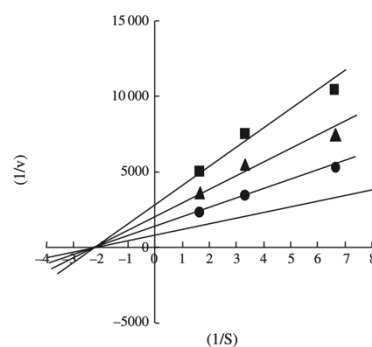


Fig. 8. Lineweaver-Burk plots of mushroom tyrosinase and L-DOPA without (○) and with GSE [(●): 10 µg/ml, (▲): 30 µg/ml and (■): 50 µg/ml].

Figura 10: **Diagrames de Lineweaver-Burk de tirosinasa i L-DOPA.** Yamakoshi J, Otsuka F, Sano A, Tokutake S, Saito M, Kikuchi M, et al. Lightening Effect on Ultraviolet-Induced Pigmentation of Guinea Pig Skin by Oral Administration of a Proanthocyanidin-Rich Extract from Grape Seeds. *Pigment Cell Res.* desembre 2003;16(6):629-38.

3.1.3 PÈPTIDS

Un pèptid és un grup d'aminoàcids units per enllaços peptídics i la seva estructura és la que es pot observar en la figura 13. Pel que fa a la complexitat química, els pèptids ocupen una posició entre les molècules petites i les proteïnes més grans. Els pèptids naturals tenen diversos papers biològics, sobretot, com a molècules de senyalització/regulació en una àmplia varietat de processos fisiològics (37).

Recentment, els pèptids han estat un dels punts clau en la investigació de nous fàrmacs gràcies a la seva estructura, seguretat i propietats químiques. En els últims anys, s'han dut a terme diverses investigacions sobre aquests i la seva activitat anti-tirosinasa (38).

La síntesi de melanina està regulada per la unió del pèptid α -MSH al receptor de melanocortina-1 i l'activació de l'enzim tirosinasa. S'han utilitzat diversos anàlegs de l' α -MSH en cremes tòpiques per a la fotoprotecció i la prevenció de la fotocarcinogènesi. Entre ells, s'ha descobert que un tetrapèptid (His-D-Phe-Arg-Trp), que representa un fragment d' α -MSH amb una potent activitat biològica, és més potent que l'hormona estimulant d' α -melanòcits en l'estimulació de l'activitat de la tirosinasa i, per tant, en la melanogènesi. A més a més, és capaç d'atenuar el dany a l'ADN de la radiació UV reduint la producció de ROS i augmentant la reparació dels fotoproductes d'ADN. Posteriorment es va descobrir un tripèptid anàleg (His-D-Phe-Arg) que tenia propietats similars després de la modificació química. Per altra banda, s'ha trobat que el decapeptid-12 (Tyr-Arg-Ser-Arg-Lys-Tyr-Ser-Ser-Trp-Tyr), un fragment sintètic del factor de creixement bàsic de fibroblasts, inhibeix la tirosinasa de manera competitiva amb millors resultats que la hidroquinona, un potent inhibidor que es fa servir com a referència (37,39).

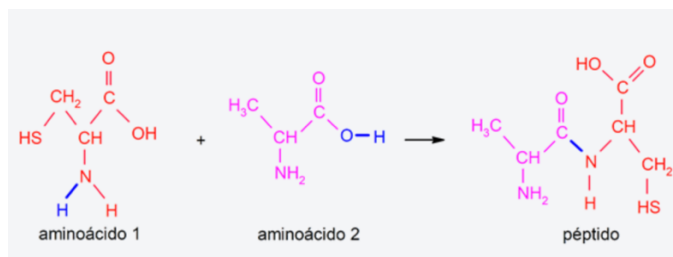


Figura 13: **Estructura enllaç peptídica.** "Enlaces peptídicos". Autor: Dianelys Ondarse Álvarez. De: Argentina. Per a: Enciclopedia de Ejemplos. Disponible a: <https://www.ejemplos.co/10-ejemplos-de-enlaces-peptidicos/>. Última edició: 12 octubre, 2022. Consultat: 24 mayo, 2023.

Un exemple de pèptids amb activitat anti-tirosinasa són els derivats de la proteïna de la llet. En un estudi realitzat l'any 2020 per Kong Saerom et al. van investigar les possibles propietats hipopigmentants de seqüències peptídiques procedents de proteïnes làcties com la k-caseïna i la β -lactoglobulina (40). Es sabia que aquestes proteïnes inhibien la melanogènesi. Van sintetitzar els fragments tetrapèptids dels hidrolitzats de proteïnes làcties i van investigar els aminoàcids essencials per dissenyar pèptids amb activitat anti-tirosinasa. Van veure que el pèptid metionina-histidina-isoleucina-arginina amida (MHIRL) inhibia suficientment l'activitat de la tirosinasa i impedia de manera eficaç la melanogènesi.

Els pèptids seleccionats van mostrar una citotoxicitat mínima a 100 μ M en els melanòcits i cèl·lules B16F10. L'activitat inhibidora de la melanogènesi de la família MHIRL en melanòcits es va avaluar en comparació amb la de l'arbutina, àmpliament utilitzada com a agent hipopigmentant. En cèl·lules Mel-Ab, una línia cel·lular de melanòcits immortalitzada espontàniament derivada del ratolí, que produeix grans quantitats de melanina en cultiu cel·lular, MHIR va reduir el contingut de melanina en un 57% a 100 μ M, demostrant així una major activitat que l'arbutina, per altre banda, MHIRL i HIRL van disminuir moderadament el contingut de melanina en un 28 i 33%, respectivament. Això explicaria l'activitat inhibidora de la tirosinasa provocada per l'efecte de MHIR sobre la hipopigmentació

Curiosament, tots els pèptids de la família MHIRL van disminuir la producció de melanina en un 70% en les cèl·lules B16F10 estimulades per α -MSH.

Aquest estudi per tant demostrava la utilitat potencial del tetrapèptid bioactiu de les proteïnes de la llet com a alternativa química als agents hipopigmentants (40).

3.2 COMPOSTOS AMB PODER PIGMENTANT PER TRACTAR LA HIPOPIGMENTACIÓ

Artemisia capillaris

L'artemisa oriental, coneguda com Yin Chen Hao (*Artemisia capillaris*, 1784), és una espècie herbàcia pertanyent a la família *Asteraceae* i que té un paper clau en la medicina tradicional xinesa.

En un estudi dut a terme per Yim, Soon-Ho et al. van identificar un nou compost regulador de la pigmentació a partir de la planta *Artemisia capillaris* (41). Van

utilitzar una fracció activa d'*A. capillaris*, i van purificar un nou potenciador de la pigmentació: isofraxidina 7-O-(6'-O-p-cumaroil)- β -glucopiranosid (compost 1). Es va trobar que el compost 1 produïa efectes d'hiperpigmentació *in vivo*, cosa que suggeriria que es pot desenvolupar com a agent farmacèutic/cosmètic per tractar els trastorns de la pell derivats d'una falta de pigmentació.

Per identificar nous moduladors de la pigmentació, van purificar compostos d'una fracció bioactiva de la planta medicinal coreana *Artemisia capillaris*. En el que es va aïllar el nou compost isofraxidina 7-O-(6'-O-p-coumaroyl)- β -glucopiranosido (compost 1) i es va caracteritzar la seva activitat pigmentant en melanòcits de mamífer. El compost 1 va estimular l'acumulació de melanina i va augmentar l'activitat de la tirosinasa, que regula la síntesi de melanina. A més, el compost 1 va augmentar l'expressió de la tirosinasa i el MITF (regulador clau de la melanogènesi, en els melanòcits). En comparació amb el compost original, la isofraxidina, el compost 1, produïa majors efectes sobre aquests paràmetres de pigmentació. Per validar el compost 1 com a nou agent d'hiperpigmentació *in vivo*, van utilitzar el model vertebrat del peix zebra. El peix zebra, tractat amb el compost 1, va mostrar una major melanogènesi i una major activitat de la tirosinasa. Els embrions tractats amb el compost 1 no van presentar defectes en el desenvolupament i mostraven una funció cardíaca normal, el que indica que aquest compost potencia la pigmentació sense produir toxicitat. Per entrar de manera més detallada en l'estudi: van avaluar l'efecte del compost 1 sobre la pigmentació *in vivo* i van utilitzar el model de larves de peix zebra que ha demostrat ser útil per caracteritzar nous reguladors de la pigmentació. La feniltiourea (PTU), un inhibidor conegut de la tirosinasa, es va utilitzar com a control positiu per avaluar les alteracions de la pigmentació *in vivo*.

Van avaluar els indicadors de toxicitat, la taxa de mortalitat y la freqüència cardíaca en embrions de peix zebra tractats per tal d'identificar la concentració segura y eficaç del compost 1. Es van tractar embrions de 9 hpf (hores post fertilització) amb el compost. Mes del 90% dels embrions tractats van sobreviure, pel que no diferia significativament del grup control. En base a les dades de toxicitat, es va provar l'efecte del compost 1 sobre la pigmentació en els animals amb dosis de 12,5 μ M i 25 μ M. Es va observar que el compost 1 i la isofraxidina augmentaven la mida dels melanòcits en les larves del peix zebra. Per quantificar el contingut de melanina es van tractar 40 larves de peix zebra amb el compost

1 o amb isofraxidina. Es va observar que el compost 1 augmentava el contingut de melanina a la dosi de 25 μM . L'activitat tirosinasa es va portar a terme en les larves dels peixos i es va observar que les dosis de 12,5 y 25 μM del compost 1 augmentaven l'activitat tirosinasa (Figura 14). En conjunt, aquests resultats indiquen que l'efecte hiperpigmentant del compost 1 està mediat per l'estimulació de l'activitat tirosinasa. Van descriure la caracterització del nou producte natural (compost 1) i la seva bioactivitat com a potenciador de la pigmentació, demostrant el seu potencial com a terapèutica per tractar trastorns de la hipopigmentació ja que aquest compost té com a objectiu l'expressió de MITF i l'expressió/activitat de la tirosinasa (41).

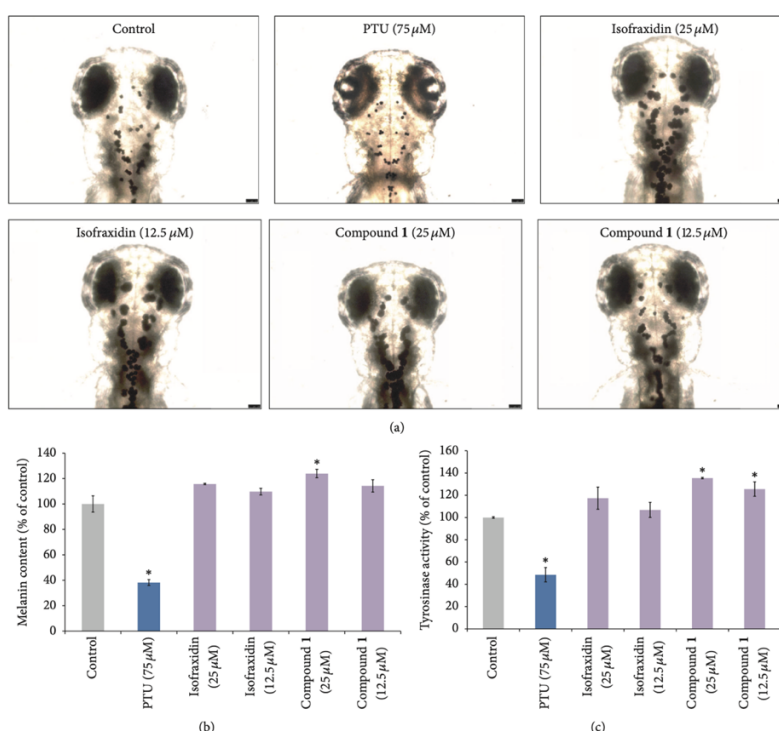


Figura 14: Efecte del compost 1 sobre la pigmentació en embrions de peix zebra. (a) Embrions de 9 hpf tractats amb PTU i dues concentracions d'isofraxidina o compost 1 (12,5 M i 25 M). Vista dorsal d'embrions tractats i no tractats a les 72 hpf mitjançant estereomicroscopi (augment 100x). La isofraxidina i el compost 1 van augmentar la pigmentació dels melanòcits. Barra d'escala = 250 m. (b) Contingut de melanina en larves de peix zebra tractades amb compost 1 o isofraxidina. 25 μM de compost 1 van augmentar significativament el contingut de melanina a les larves de peix zebra. (c) Activitat tirosinasa en larves de peix zebra tractades amb el compost 1 o isofraxidina. 12,5 μM o 25 μM de compost 1 van augmentar significativament l'activitat tirosinasa a les larves de peix zebra. * $p < 0,05$ en comparació de les larves de control no tractades. Yim SH, Tabassum N, Kim WH, Cho H, Lee JH, Batkhoo GJ, et al. Isolation and Characterization of Isofraxidin 7-O-(6'-O-p-Coumaroyl)- β -glucopyranoside from *Artemisia capillaris* Thunberg: A Novel, Nontoxic Hyperpigmentation Agent That Is Effective In Vivo. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;2017.

Vernonia anthelmintica

Kaliziri (*Vernonia anthelmintica*) és una planta que només creix en zones d'altitud del sud de Xinjiang i petites regions del Pakistan i l'Índia. És una planta medicinal

Uigur molt utilitzada per al tractament de malalties, sobretot, les llavors que s'utilitzen per tractar malalties de la pell, com el vitiligen, i es considerada altament terapèutica.

En l'estudi realitzat per Tuerxuntayi et al. van identificar els principals components de l'extracte de Kaliziri (KZE) i van investigar l'activitat TYR i el contingut de melanina en cèl·lules de melanoma B16 així com l'expressió de TYR, TRP-1, TRP-2 i MITF (42).

Pel que fa a l'efecte de KZE sobre l'activitat de la tirosinasa i la síntesi de melanina a les cèl·lules B16, l'efecte de KZE sobre la tirosinasa es va mesurar mitjançant l'oxidació de L-DOPA. En comparació amb el tractament només amb medi (condició no tractada), el tractament amb KZE a 5-40 $\mu\text{g} / \text{ml}$ va donar lloc a un augment de l'activitat de la tirosinasa depenent de la dosi de les cèl·lules B16. En l'assaig de contingut de melanina, per excloure la possibilitat que un augment del contingut de melanina pugues ser induït per l'efecte de proliferació cel·lular de KZE, es va mesurar l'absorbància del mateix nombre de cèl·lules a través de concentracions de KZE (entre 5-40 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Van trobar que els nivells de melanina augmentaven de manera dependent de la dosi mitjançant el tractament amb KZE en les cèl·lules B16. A 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de KZE, el contingut de melanina només va augmentar lleugerament, de manera que es va triar 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ com a concentració efectiva de KZE per a més experiments.

Com que KZE va augmentar l'activitat de la tirosinasa i la síntesi de melanina, van explorar encara més si KZE afectava a l'expressió de MITF, que té un paper crític en l'expressió del gen TYR i la melanogènesi. Es van examinar els nivells de MITF després del tractament amb KZE (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$) i les dades van mostrar que l'expressió de proteïnes MITF va millorar significativament 24 hores després del tractament amb KZE de cèl·lules B16. L'efecte de KZE sobre l'expressió TYR a les cèl·lules B16 també es va examinar mitjançant l'anàlisi de *Western Blotting* (Figura 15).

Per saber si KZE pot afectar l'expressió de proteïnes melanogèniques, es va dur a terme un anàlisi de *Western Blotting* utilitzant lisats de cèl·lules de melanoma murí B16 tractades amb KZE (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$). L'expressió de TRP-1 i TRP-2 va augmentar en comparació amb el control i l'expressió de proteïnes TRP-1 i TRP-2 va ser regulada per KZE de manera dependent del temps en la cèl·lula B16.

Per avaluar l'activitat biològica de KZE en la síntesi de melanina, primer, van examinar la seva potencial citotoxicitat a les cèl·lules B16. KZE no va tindre cap efecte citotòxic a concentracions d'1-50 µg / ml, però va augmentar de manera observable la proliferació de cèl·lules B16.

En conclusió, els resultats indiquen que KZE indueix la melanogènesi augmentant el nivell d'expressió de la tirosinasa, TRP-1 i TRP-2 mitjançant MITF a les cèl·lules B16. Els resultats proporcionen una visió interessant del mecanisme d'acció de la medicina tradicional Uigur en el tractament del vitiligen (42).

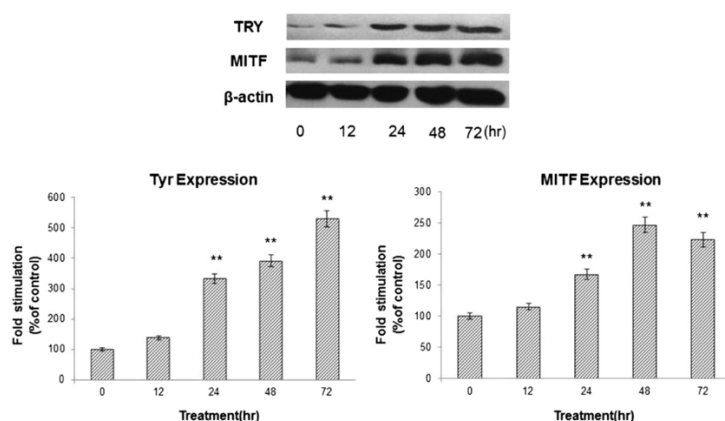


Figura 15: Efecte de KZE sobre els nivells de proteïnes de MITF i tirosinasa a les cèl·lules B16. Les cèl·lules es van tractar amb 20 µg / ml de KZE durant els temps indicats. Es van realitzar assajos de Western blot per examinar els nivells d'expressió de MITF i tirosinasa. Tuerxuntayi A, Liu Y qiang, Tulake A, Kabas M, Eblimit A, Aisa HA. Kaliziri extract upregulates tyrosinase, TRP-1, TRP-2 and MITF expression in murine B16 melanoma cells. BMC Complement Altern Med. 22 maig 2014;14.

Garcinia mangostana

El mangostaner (*Garcinia mangostana* L.) és un arbre tropical originari del Sud-Est asiàtic i es troba principalment a la Xina, Cambodja, Indonèsia, Malàisia, Tailàndia, Singapur, Taiwan i les Filipines. La fruita, el mangostà, es consumeix fresca i es pot processar en melmelades, conserves i caramels. És una fruita de temporada important que es consumeix en tot el Sud i l'Est d'Àsia i es considera per molts com una de les fruites amb millor gust del món.

En un estudi realitzat per Hamid et al., es van centrar en la investigació de l'eficàcia melanogènica de l'extracte de fulla del mangostaner (*Garcinia mangostana*) i els seus efectes sobre la melanogènesi en cèl·lules de melanoma B16F1, ja que se sap, que posseeix una forta activitat antioxidant (43).

Es va trobar que l'extracte de fulla de mangostà estimula la síntesi de melanina i l'activitat de la tirosinasa de manera dependent de la dosi sense cap efecte

significatiu sobre la proliferació cel·lular. La citotoxicitat de l'extracte es va mesurar mitjançant un assaig de bromur de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazoli (MTT); la concentració més alta de l'extracte que no va afectar la viabilitat cel·lular va ser de 32 µg/ml. La formació de melanina a partir de melanoma B16F1 cultivat induïda pel tractament amb extracte es va estimar mitjançant espectrofotometria. Per tal d'aclarir el mecanisme posterior d'activació de la tirosinasa per part de l'extracte, es van examinar els nivells d'expressió de la tirosinasa en el melanoma B16F1.

Pel que fa als efectes de l'extracte de fulla de mangostà sobre la secreció de melanina de les cèl·lules de melanoma B16F1; per tal d'observar si l'extracte de fulla del mangostaner induïa o no la melanogènesi, van determinar les quantitats de melanina secretada al medi de cultiu i present a l'interior de les cèl·lules. Es va mesurar el contingut de melanina de les cèl·lules B16F1 tractades amb diferents concentracions d'extracte ML. Es va demostrar que tant α-MSH com FK (forskolina) són agents melanogènics efectius i, per tant, es van utilitzar com a controls positius. Tant α-MSH com FK també es coneixen com a agents elevadors de cAMP, ja que la via de cAMP és una de les vies de senyalització fonamentals en la melanogènesi. En aquests experiments les cèl·lules es van tractar amb ML (4, 8, 16 o 32 µg/ml), α-MSH (5 nM) i FK (10 µM) durant 2 dies, i després, la quantitat de melanina secretada es va analitzar. Per determinar encara més els efectes de l'extracte de ML sobre la melanogènesi, es va analitzar la quantitat de melanina dins de les cèl·lules i els resultats obtinguts van revelar que el contingut de melanina per a cada cèl·lula de melanoma individual augmentava en funció de la dosi de ML. El tractament amb la concentració més alta de l'extracte (32 µg/ml), va donar lloc a un augment del doble en el contingut de melanina en comparació amb el control negatiu (Figura 16).

Respecte a l'activitat de la tirosinasa, en aquest estudi, els autors van examinar els efectes de l'extracte de fulla del mangostaner sobre l'activitat de la tirosinasa. Per tal de dur a terme l'assaig, van tractar cèl·lules de melanoma B16F1 amb l'extracte a concentracions similars a les de l'assaig de melanina. Cada valor percentual d'activitat de la tirosinasa en les cèl·lules tractades va ser calculat respecte al grup control. Després del tractament amb α-MSH l'activitat de la tirosinasa intracel·lular de les cèl·lules B16F1 va augmentar 2,5 vegades. Pel que fa al tractament amb FK va augmentar significativament l'activitat de la

tirosinasa intracel·lular més de 3 vegades, mentre que el tractament amb 32 $\mu\text{g/ml}$ d'extracte va provocar un augment de 4 vegades (Figura 17). Aquesta observació és coherent amb el fet que se sap que són estimuladors directes de la tirosinasa i, com a resultat, es va confirmar que els augments de la síntesi de melanina anaven acompanyats d'una major activitat de la tirosinasa. Paral·lelament als nivells de melanina secretades, l'activitat de la tirosinasa intracel·lular també es va veure incrementada amb dependència de la dosi de l'extracte.

Així, els resultats presentats indiquen que l'extracte de fulla del mangostaner pot ser útil per al tractament de trastorns de la hipopigmentació (43).

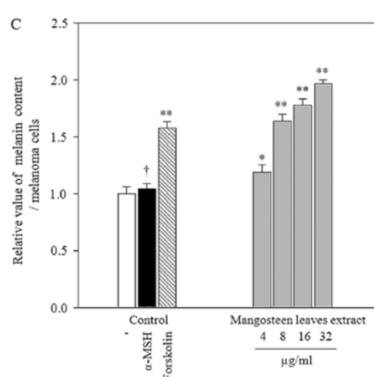


Figura 16: La síntesi de melanina va augmentar amb el tractament amb extracte de fulla de mangostaner. Amb la concentració més alta de l'extracte (32 $\mu\text{g/ml}$), es va trobar que el contingut de melanina per a cada cèl·lula individual era x 2 vegades més gran que el control negatiu. Hamid MA, Sarmidi MR, Park CS. Mangosteen leaf extract increases melanogenesis in B16F1 melanoma cells by stimulating tyrosinase activity in vitro and by up-regulating tyrosinase gene expression. *Int J Mol Med.* febrer 2012;29(2):209-17.

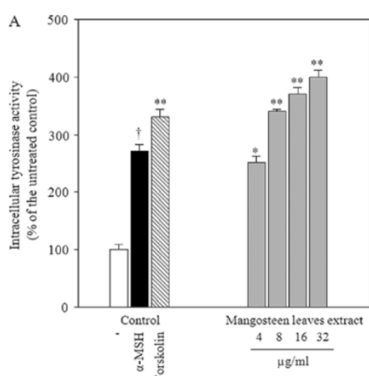


Figura 17: Activació i augment de l'activitat intracel·lular de la tirosinasa de cèl·lules de melanoma B16F1 per extracte de fulla del mangostaner. (A) El tractament amb extracte de fulla de mangostà (ML) va augmentar eficaçment l'activitat de la tirosinasa intracel·lular. Després del tractament amb α -MSH, l'activitat de la tirosinasa intracel·lular de les cèl·lules de melanoma B16F1 va augmentar el doble, un augment significatiu en comparació amb el grup de control negatiu, mentre que el tractament amb forskolina va augmentar l'activitat de la tirosinasa intracel·lular en 2,3 vegades. El tractament addicional amb 32 $\mu\text{g/ml}$ ML va augmentar l'activitat de la tirosinasa intracel·lular en 2,8 vegades. Hamid MA, Sarmidi MR, Park CS. Mangosteen leaf extract increases melanogenesis in B16F1 melanoma cells by stimulating tyrosinase activity in vitro and by up-regulating tyrosinase gene expression. *Int J Mol Med.* febrer 2012;29(2):209-17.

Argania spinosa

L'*Argania spinosa* (Sapotaceae) és un arbre endèmic del Marroc i conegut mundialment pel seu oli degut a les seves propietats cosmètiques i diverses aplicacions cutànies. Tradicionalment, a part de l'oli, altres parts de l'argània incloent les fulles, arrels, gra o la polpa de la fruita s'han fet servir durant centenars d'anys per la població local. Les fulles de l'argània són especialment valuoses per les seves propietats medicinals i bronzejants.

En un estudi realitzat per Bourhim, Thouria et al. l'any 2021, van avaluar l'efecte de l'extracte de fulles d'argània (ALE) sobre la melanogènesi en cèl·lules de melanoma B16 i van determinar la seva activitat antioxidant, la van quantificar i van identificar els seus components fenòlics (44). Les cèl·lules B16 es van tractar amb diverses concentracions d'ALE, després, es va avaluar la viabilitat i la proliferació cel·lular mitjançant l'assaig MTT i el contingut de melanina es va determinar mitjançant mètodes espectrofotomètrics. El nivell d'expressió de la tirosinasa (TYR), la proteïna 1 relacionada amb la tirosinasa (TRP-1) i la dopacrom tautomerasa (DCT) es va avaluar mitjançant un anàlisi de *Western Blot*.

Pel que fa a l'assaig de la melanogènesi, es va veure que el contingut de melanina de les cèl·lules B16 tractades amb ALE va augmentar significativament en el temps i de manera dependent de la dosi sense citotoxicitat en comparació amb el grup control. El contingut de melanina en les cèl·lules B16 tractades durant 72 h amb 10, 20 i 30 µg/mL d'ALE es va incrementar en un 65%, 83% i 101%, respectivament. En comparació amb el control positiu, l'hormona estimulante de melanòcits (α -MSH), va augmentar el contingut de melanina en les cèl·lules en un 58% en comparació amb el control (Figura 18). A més, l'ALE no va provocar cap canvi en la morfologia de les cèl·lules i a més, els resultats de l'assaig MTT van mostrar que l'ALE no va afectar significativament la viabilitat cel·lular en cap de les concentracions provades, indicant així, que no és citotòxica per a les cèl·lules B16.

Respecte a la modulació de l'expressió d'enzims relacionats amb la tirosinasa, el nivell d'expressió de proteïnes dels tres enzims melanogènics TYR, TRP1 i DCT en les cèl·lules tractades amb ALE va augmentar notablement el nivell d'expressió d'aquests tres enzims de manera dependent del temps. L'anàlisi dels valors de les expressions de proteïnes va mostrar que el nivell d'expressió TYR,

TRP1 i DCT va augmentar significativament en un 80%, 60% i 20%, respectivament, després de 72 h. El control positiu α -MSH, com s'esperava, va augmentar significativament el nivell d'expressió de TYR, TRP1 i DCT en un 70%, 30% i 20%, respectivament, durant el mateix període de temps de tractament (Figura 19). Per tant, l'efecte estimulador de la melanogènesi d'ALE es va atribuir a l'expressió elevada d'aquests tres enzims clau.

Es va concloure que l'activitat d'estimulació de la melanogènesi de l'ALE està correlacionada amb la seva forta capacitat antioxidant i pot estar relacionada amb el seu alt contingut en polifenols; una relació que ha estat demostrada per altres estudis sobre extractes de plantes. Per tant, les fulles d'argània podrien ser una opció per al tractament dels trastorns de la hipopigmentació i es podrien utilitzar com a component bioactiu de futurs productes cosmètics. De totes maneres, es necessitarien més estudis per definir clarament el mecanisme molecular de l'ALE i per examinar si, aplicades tòpicament, les fulles d'argània podrien millorar la pigmentació de la pell humana en condicions clíniques o fisiològiques (44).

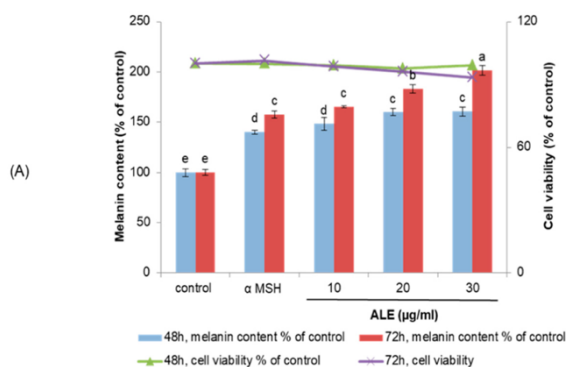


Figura 18: Contingut de melanina i viabilitat cel·lular de cèl·lules B16 tractades amb extracte de fulles d'argània (ALE) o tractades amb MSH. Les cèl·lules es van tractar sense (control) o amb α -MSH (0, 2 μ M) o ALE (10, 20 i 30 μ g/mL) durant 48 i 72 h. Bourhim T, Villareal MO, Couderc F, Hafidi A, Isoda H, Gadhi C. Melanogenesis promoting effect, antioxidant activity, and uplc-esi-hrms characterization of phenolic compounds of argan leaves extract. *Molecules*. 2 gener 2021;26(2).

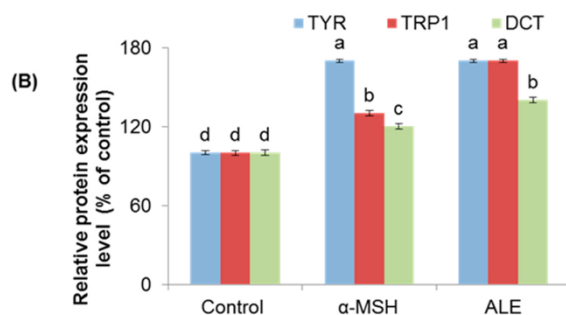


Figura 19: Efecte de l'extracte de fulles d'argània (ALE) sobre el nivell d'expressió dels enzims melanogènics TYR, TRP1 i DCT determinats a partir de l'anàlisi de Western Blot. Bourhim T, Villareal MO, Couderc F, Hafidi A, Isoda H, Gadhi C. Melanogenesis promoting effect, antioxidant activity, and uplc-esi-hrms characterization of phenolic compounds of argan leaves extract. *Molecules*. 2 gener 2021;26(2).

Taula 3: Taula resum dels compostos naturals amb potencial per tractar la hiperpigmentació

Compost químic	Planta	Part de la planta	Model experimental	Mecanisme d'acció	Concentració efectiva	Duració	Toxicitat	Refs.
Àcids fenòlics								
Àcid cumàric, àcid ferúlic i àcid cafeic	<i>Oryza sativa</i>	Panícula	<i>In vitro</i> i <i>In vivo</i> (humans)	Inhibició de la tirosinasa, Tyrp-2	0–0.1 mg/ml	<i>In vitro</i> : 72 h; <i>In vivo</i> : una vegada al dia; 28 - 84 dies	<i>In vitro</i> : No efecte tòxic (<1 mg/ml) <i>In vivo</i> : NA	(33)
Àcid el·làgic	<i>Punica granatum</i>	Fruit	<i>In vivo</i> (humans)	Inhibició de la tirosinasa	Extracte amb un contingut 89.3% d'àcid el·làgic 200 mg d'àcid el·làgic	Ingesta oral de l'extracte de la planta una vegada al dia durant 4 setmanes.	NE	(34)
Flavonoides								
Galangina	<i>Alpinia officinarum</i>	Arrel	<i>In vivo</i> i <i>In vitro</i> (ratolins sense pèl)	Inhibidor competitiu de la tirosinasa	<i>In vitro</i> : 0–5 µM; <i>In vivo</i> : 10 µM	<i>In vitro</i> : 24 h i <i>In vivo</i> : 14 dies	No efecte tòxic (<25 µM)	(35)

Proantocianidina	<i>Vitis vinifera</i>	Llavor	<i>In vivo</i> (conillets d'indies)	Inhibició de la tirosinasa i proliferació de melanòcits relacionada amb ROS.	42.5 – 54.4% proantocianidines 1% (<i>p/p</i>)	Ingesta oral de l'extracte de la planta amb les menjades 2 vegades al dia durant 8 setmanes	No efecte tòxic	(36)
------------------	-----------------------	--------	-------------------------------------	--	---	---	-----------------	------

Taula 4: Taula resum dels compostos naturals amb potencial per tractar la hipopigmentació

Compost químic	Planta	Part de la planta	Model experimental	Mecanisme d'acció	Concentració efectiva	Duració	Toxicitat	Refs.
isofraxidina 7-O-(6'-O-p-cumaroil)- β -glucopiranòsid	<i>Artemisia capillaris</i>	Tota la planta	<i>In vitro</i>	Augment de l'expressió: MITF, TYR	25 μ g/mL	60h	No efecte tòxic (<25 μ M)	(41)

15 compostos (majoritàriament flavonoides)	<i>Vernonia anthelmintica</i>	Tota la planta	<i>In vitro</i>	Augment de l'expressió: TYR	20 µg/mL	24h	No efecte tòxic entre 1-50 µg/ml,	(42)
NE	<i>Garcinia mangostana</i>	Fulles	<i>In vitro</i>	Augment de l'expressió: TYR	4–32 µg/mL	2 dies	No efecte tòxic (<32 µg/ml)	(43)
14 compostos	<i>Argania spinosa</i>	Fulles	<i>In vitro</i>	Augment de l'expressió: TYR, TYRP-1	30 µg/mL	72h	No efecte tòxic	(44)

4. CONCLUSIONS

En aquesta revisió bibliogràfica s'ha recollit informació sobre com els productes naturals interactuen amb la via de producció de melanina per saber si aquests són una solució viable i una alternativa als compostos químics, utilitzats fins ara, per al tractament de malalties relacionades amb alteracions de la pigmentació en la pell d'humans.

- Les vies de senyalització de la melanogènesi són complexes i per tant és difícil trobar dianes per tal de poder modular aquestes vies.
- Les malalties relacionades amb la pigmentació són diverses i a més a més, és difícil poder fer un bon diagnòstic i estar segurs de quina de les malalties és, ja que moltes presenten quadres clínics semblants i podrien confondre's.
- Tot i que hi ha molts factors que influeixen en l'aparició d'aquestes malalties, un dels principals desencadenants i que està relacionat amb totes elles serien les radiacions ultraviolades causades principalment per l'exposició solar. Tot i que altres factors com la genètica també són claus.
- El tractament de les malalties fins ara ha estat enfocat a solucions químiques o molt agressives com podrien ser làsers o *peelings* químics que a part d'abordar la part afectada de la pell, també danyen altres teixits sans i per tant, no són una solució idònia.
- Els compostos naturals i els seus extractes poden ser una solució viable al tractament d'aquestes malalties ja que s'ha vist, durant la revisió de diversos articles, que aquests tenen la capacitat d'interactuar amb les vies de senyalització i poden fer variar tant la producció de melanina com la funció de la tirosinasa, ja sigui inhibint aquesta o potenciant el seu efecte.
- Pel que fa a la majoria de compostos estudiats en aquesta revisió, s'ha vist que la majoria que han obtingut uns resultats òptims han estat els que en els metabòlits secundaris estaven inclosos els flavonoides o els àcids fenòlics, per tant, s'hauria de seguir investigant aquest camp per poder avançar i acabar testant productes cosmètics amb aquestes propietats en estudis *in vivo* amb humans.

- Una altra característica a destacar és que, pràcticament, tots els recursos naturals, a partir dels quals s'han estudiat com les seves propietats afectaven a la melanogènesi, eren d'origen asiàtic i ja feia anys que es feien servir com a medicines tradicionals asiàtiques per diferents malalties. Molts d'ells, a part del seu potencial com a reguladors de la pigmentació, també posseeixen activitat antiinflamatòria d'entre altres.
- Els pèptids és un dels camps més esperançadors pel que fa a la cerca de productes naturals alternatius als químics, ja que aquests, han demostrat tindre diverses propietats biològiques beneficioses i a més a més, són segurs. És un àmbit interessant ja que la síntesi de melanina està regulada per la unió entre un receptor i un pèptid, i per tant és viable buscar anàlegs a aquest pèptid amb millor interacció al receptor o amb més capacitat d'estimulació de la tirosinasa per aconseguir dianes més específiques i amb millors resultats.
- Tot i que en els últims anys s'ha avançant molt en la investigació de productes cosmètics d'origen natural, en aquest camp concret de la regulació de la melanogènesi falta seguir insistint en els estudis fets fins ara i perfeccionar-los per tal de poder, en un futur proper, comercialitzar els cosmètics d'origen natural dels que s'estan obtenint bons resultats *in vitro*.

BIBLIOGRAFIA

1. Kim K, Huh Y, Lim KM. Anti-pigmentary natural compounds and their mode of action. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2021.
2. Lu Y, Tonissen KF, Di Trapani G. Modulating skin colour: Role of the thioredoxin and glutathione systems in regulating melanogenesis. Vol. 41, Bioscience Reports. Portland Press Ltd; 2021.
3. D'Mello SAN, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling pathways in melanogenesis. Vol. 17, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2016.
4. Pillaiyar T, Namasivayam V, Manickam M, Jung SH. Inhibitors of Melanogenesis: An Updated Review. Vol. 61, Journal of Medicinal Chemistry. American Chemical Society; 2018. p. 7395-418.
5. Merez-Sadowska A, Sitarek P, Kowalczyk T, Zajdel K, Kucharska E, Zajdel R. The Modulation of Melanogenesis in B16 Cells Upon Treatment with Plant Extracts and Isolated Plant Compounds. Vol. 27, Molecules. MDPI; 2022.
6. Serre C, Busuttill V, Botto JM. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. Vol. 40, International Journal of Cosmetic Science. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 328-47.
7. Qian W, Liu W, Zhu D, Cao Y, Tang A, Gong G, et al. Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis (Review). *Exp Ther Med.* 24 abril 2020;20(1):173-85.
8. Merez-Sadowska A, Sitarek P, Stelmach J, Zajdel K, Kucharska E, Zajdel R. Plants as Modulators of Melanogenesis: Role of Extracts, Pure Compounds and Patented Compositions in Therapy of Pigmentation Disorders. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
9. Merez-Sadowska A, Sitarek P, Stelmach J, Zajdel K, Kucharska E, Zajdel R. Plants as Modulators of Melanogenesis: Role of Extracts, Pure Compounds and Patented Compositions in Therapy of Pigmentation Disorders. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.

10. Kumari S, Thng STG, Verma NK, Gautam HK. Melanogenesis inhibitors. Vol. 98, *Acta Dermato-Venereologica. Medical Journals/Acta D-V*; 2018. p. 924-31.
11. Hassan M, Shahzadi S, Kloczkowski A. Tyrosinase Inhibitors Naturally Present in Plants and Synthetic Modifications of These Natural Products as Anti-Melanogenic Agents: A Review. Vol. 28, *Molecules. MDPI*; 2023.
12. Plensdorf S. Pigmentation Disorders: Diagnosis and Management [Internet]. Vol. 96. 2017. Disponible a: www.aafp.org/afp
13. Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: A review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color Mechanism Of Action for PMMA Collagen-Gel View project [Internet]. Article in *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. PubMed*; 2010. Disponible a: <https://www.researchgate.net/publication/45721896>
14. Piętownska Z, Nowicka D, Szepietowski JC. Understanding Melasma-How Can Pharmacology and Cosmetology Procedures and Prevention Help to Achieve Optimal Treatment Results? A Narrative Review. Vol. 19, *International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI*; 2022.
15. Rajanala S, De Castro Maymone MB, Vashi NA. Melasma pathogenesis: A review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. Vol. 25, *Dermatology Online Journal. Dermatology Online Journal*; 2019.
16. Doolan B, Gupta M. Melasma. *Australian Journal for General Practitioners [Internet]*. 19 novembre 2021;50:880-5. Disponible a: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2021/december/melasma>
17. Yamada T, Hasegawa S, Inoue Y, Date Y, Arima M, Yagami A, et al. Comprehensive analysis of melanogenesis and proliferation potential of melanocyte lineage in solar lentigines. *J Dermatol Sci.* març 2014;73(3):251-7.
18. Imokawa G. Melanocyte activation mechanisms and rational therapeutic treatments of solar lentigos. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG*; 2019.
19. Ortonne JP, Pandya AG, Lui H, Hexsel D. Treatment of solar lentigines. *J Am Acad Dermatol.* maig 2006;54(5 SUPPL. 2).

20. Suman K. Jha, Magda D. Mendez. Cafe Au Lait Macules. StatPearls ; 2023.
21. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. Vol. 236, Dermatology. S. Karger AG; 2020. p. 571-92.
22. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. 2020; Disponible a: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100919->
23. Givler DN, Basit H, Givler A. Pityriasis Alba [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022. Disponible a: <http://europepmc.org/abstract/MED/28613715>
24. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Campuzano-García AE, Díaz-Alonso AP, Flores-Morales V, Rodriguez-Sanchez IP, et al. Expression levels of inflammatory and oxidative stress-related genes in skin biopsies and their association with pityriasis alba. Medicina (Lithuania). 1 juliol 2020;56(7):1-11.
25. Leung AKC, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea versicolor: an updated review. Vol. 11, Drugs in Context. Bioexcel Publishing LTD; 2022.
26. Rao M, Young K, Jackson-Cowan L, Kourosch A, Theodosakis N. Post-Inflammatory Hypopigmentation: Review of the Etiology, Clinical Manifestations, and Treatment Options. Vol. 12, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2023.
27. Madu PN, Syder N, Elbuluk N. Postinflammatory hypopigmentation: a comprehensive review of treatments. Journal of Dermatological Treatment. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 1-5.
28. Martín Gordo DA. Los Compuestos Fenólicos, Un Acercamiento A Su Biosíntesis, Síntesis Y Actividad Biológica. Revista de Investigación Agraria y Ambiental. 26 febrer 2018;9(1):81-104.
29. Na JI, Shin JW, Choi HR, Kwon SH, Park KC. Resveratrol as a multifunctional topical hypopigmenting agent. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2019.
30. Liu W, Feng Y, Yu S, Fan Z, Li X, Li J, et al. The flavonoid biosynthesis network in plants. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2021.

31. Tian B, Liu J. Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. Vol. 100, *Journal of the Science of Food and Agriculture*. John Wiley and Sons Ltd; 2020. p. 1392-404.
32. Lin MH, Hung CF, Sung HC, Yang SC, Yu HP, Fang JY. The bioactivities of resveratrol and its naturally occurring derivatives on skin. *J Food Drug Anal.* 2021;29(1):15-38.
33. Kanlayavattanakul M, Lourith N, Chaikul P. Jasmine rice panicle: A safe and efficient natural ingredient for skin aging treatments. *J Ethnopharmacol.* 4 desembre 2016;193:607-16.
34. Asai KK, Oshimura MY, Oga TK, Rii MA, Awasaki SK. Effects of Oral Administration of Ellagic Acid-Rich Pomegranate Extract on Ultraviolet-Induced Pigmentation in the Human Skin. Vol. 52, *J Nutr Sci Vitaminol.* 2006.
35. Chung KW, Jeong HO, Lee EK, Kim SJ, Chun P, Chung HY, et al. Evaluation of Antimelanogenic Activity and Mechanism of Galangin in Silico and in Vivo [Internet]. Vol. 41, *Biol. Pharm. Bull.* 2018. Disponible a: <http://www.cambridgesoft.com>
36. Yamakoshi J, Otsuka F, Sano A, Tokutake S, Saito M, Kikuchi M, et al. Lightening Effect on Ultraviolet-Induced Pigmentation of Guinea Pig Skin by Oral Administration of a Proanthocyanidin-Rich Extract from Grape Seeds. *Pigment Cell Res.* desembre 2003;16(6):629-38.
37. Pai V, Bhandari P, Shukla P. Topical peptides as cosmeceuticals. Vol. 83, *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. Medknow Publications; 2017. p. 9-18.
38. Hariri R, Saeedi M, Akbarzadeh T. Naturally occurring and synthetic peptides: Efficient tyrosinase inhibitors. Vol. 27, *Journal of Peptide Science*. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
39. Reddy B, Jow T, Hantash BM. Bioactive oligopeptides in dermatology: Part I. Vol. 21, *Experimental Dermatology*. 2012. p. 563-8.
40. Kong S, Choi HR, Kim YJ, Lee YS, Park KC, Kwak SY. Milk protein-derived antioxidant tetrapeptides as potential hypopigmenting agents. *Antioxidants.* 1 novembre 2020;9(11):1-12.
41. Yim SH, Tabassum N, Kim WH, Cho H, Lee JH, Batkhuu GJ, et al. Isolation and Characterization of Isofraxidin 7-O-(6'-O-p-Coumaroyl)- β -

- glucopyranoside from *Artemisia capillaris* Thunberg: A Novel, Nontoxic Hyperpigmentation Agent That Is Effective In Vivo. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2017;2017.
42. Tuexuntayi A, Liu Y qiang, Tulake A, Kabas M, Eblimit A, Aisa HA. Kaliziri extract upregulates tyrosinase, TRP-1, TRP-2 and MITF expression in murine B16 melanoma cells. BMC Complement Altern Med. 22 maig 2014;14.
 43. Hamid MA, Sarmidi MR, Park CS. Mangosteen leaf extract increases melanogenesis in B16F1 melanoma cells by stimulating tyrosinase activity in vitro and by up-regulating tyrosinase gene expression. Int J Mol Med. febrer 2012;29(2):209-17.
 44. Bourhim T, Villareal MO, Couderc F, Hafidi A, Isoda H, Gadhi C. Melanogenesis promoting effect, antioxidant activity, and uplc-esi-hrms characterization of phenolic compounds of argan leaves extract. Molecules. 2 gener 2021;26(2).

AUTOAVALUACIÓ

La realització d'aquest treball ha estat tot un repte personal i acadèmic ja que mai havia fet una revisió sobre un tema que desconeixia per complet. Ha estat tota una aventura amb alts i baixos, donat que no és un tema fàcil de poder arribar a entendre amb detall com funciona la melanogènesi i totes les vies de senyalització que hi ha implicades. Per sort, ha estat un tema que amb el pas dels dies em semblava cada vegada més interessant gràcies a que sóc una gran defensora de buscar alternatives naturals i no dependre tant dels productes químics als que estem acostumats.

Descobrir que existeix una alternativa natural que podria ajudar a milers de persones a combatre diverses malalties relacionades amb la pigmentació ha estat molt esperançador i al final, aprofitar el que ens ofereix la mateixa natura i ser capaços de treure-li rendiment per poder fer algun producte destinat a la millora de la qualitat de vida de les persones em sembla una gran inversió.

Evidentment, tot i que s'està investigant molt en aquest camp, he tingut problemes per trobar la informació necessària i inclús m'ha limitat en alguns aspectes. La informació entre els productes per tractar la hiperpigmentació era molt major comparada amb els productes estudiats per tractar el cas contrari, la hipopigmentació. Ha sigut un desafiament poder trobar la informació que necessitava tant en el cas de la hipopigmentació com en el cas dels pèptids, un àmbit que encara està emergent.

Tot i les dificultats, ha estat un aprenentatge molt enriquidor i de molta gratitud la realització d'aquest treball, donat que m'ha permès conèixer un possible camp d'investigació en la biotecnologia que durant la carrera no havia tingut l'oportunitat d'explorar.