

1. Título:

Artículo de Revisión: Melanina microbiana como producto biotecnológico, sus aplicaciones en salud y desarrollo en Colombia.

Microbial melanin as a biotechnological product, its applications on health and development in Colombia.

Elizabeth Rojas-Vallejo ¹, Isabella Molina-Agudelo ¹, Diego Federico Rodríguez-Vélez ¹

Sobre los autores: 1. Estudiante de Química Farmacéutica, Universidad CES.

2. Resumen:

Introducción: La melanina es un pigmento generalmente oscuro sintetizado en diferentes microorganismos como hongos y bacterias a partir de la polimerización de compuestos fenólicos, se caracteriza también porque está presente en todo el reino vegetal y animal. **Métodos:** Búsqueda en las bases de datos disponibles para los estudiantes de la Universidad CES (Medellín, Colombia). **Resultado:** La información citada da a conocer que los polímeros tipo melanina tienen actividades y potenciales aplicaciones en el campo biomédico y farmacéutico. **Conclusiones:** Las propiedades más destacadas de la melanina son como antimicrobiano, protector UV, antioxidante y anticancerígeno. En el mundo se han descrito muchos estudios pero en Colombia pocas autoras han realizado estudios con melanina microbiana.

3. Abstract:

Introduction: Melanin is a generally dark pigment synthesized in different microorganisms such as fungi and bacteria from the polymerization of phenolic compounds, it is also known for being present throughout the plant and animal kingdom. **Methods:** Search through the databases available for the CES University students (Medellín, Colombia). **Results:** The cited information gets to know that melanin-type polymers have activities and potential applications in the biomedical and pharmaceutical field. **Conclusions:** The more highlighted properties of melanin are as antimicrobial, UV protector, antioxidant and anticancer. In the world many studies have been described but in Colombia few authors have conducted studies with microbial melanin.

4. Palabras Clave:

Melanina, biotecnología, propiedades, salud, Colombia.

Melanin, biotechnology, properties, health, Colombia.

5. Introducción:

La melanina es un polímero de compuestos fenólicos que se distingue por ser un pigmento ubicuo, oscuro (negro o café) aunque en algunas ocasiones puede presentar otras tonalidades como rojizos, sintetizada en la mayoría de organismos vivos por la polimerización oxidativa de compuestos fenólicos (1).

Esta se caracteriza por ser una molécula con alto peso molecular, estable químicamente, sin una forma definida, con carga negativa, resistentes a los ácidos y muy sensible a la degradación por medio de bases fuertes, hidrofóbicas, insolubles en agua y solventes orgánicos, es un compuesto que absorbe muy bien la luz. Este compuesto es el responsable de la coloración de muchos animales y plantas ya que se encuentra distribuida en diferentes partes del cuerpo como lo son los ojos, el cabello, la piel, entre otras; además, en los humanos aparte de la piel también se puede encontrar en las neuronas y hepatocitos (1,2,3,4).

La melanina se clasifica según su estructura química y su color; hasta el momento se han descrito 4 tipos:

- **Eumelanina:** Se caracteriza por ser de color negro o café y contiene azufre. Se produce en el transcurso de la oxidación de la tirosina (y/o fenilalanina) a o-dihidroxifenilalanina (DOPA) y dopaquinona que sufre aún más ciclación a 5,6-dihidroxiindol (DHI) o ácido 5,6-dihidroxiindol-2-carboxílico (DHICA) (5).
- **Feomelanina:** Son pigmentos amarillos o rojizos que inicialmente son sintetizados como la Eumelanina pero posteriormente integran cisteína y L-DOPA, quedando con mayor cantidad de azufre que las Eumelaninas (5, 6).
- **Alomelanina:** Se caracteriza por ser de color negro o café, estas incluyen un grupo heterogéneo de polímeros exento de nitrógeno formado a partir de precursores de catecol, se sintetizan a través de la oxidación / polimerización de di- (DHN) o tetrahidroxinaftaleno, a través de la vía pentaketida que conduce a través de flaviolina a varios colores polímeros de DHN-melaninas (Fig. 3A), ácido homogentísico (piomelaninas) , γ -glutaminil-4-hidroxibenceno, catecoles, así como del ácido 4-hidroxifenilacético (5, 6).
- **Neuromelanina:** Es la sustancia negra y la mancha azul del cerebro o locus cerúleus. Esta se produce químicamente por oxidación de las catecolaminas, dopamina y norepinefrina (1).

En este artículo se recopila información de carácter científico acerca de este pigmento, sus propiedades y posibles aplicaciones para su aprovechamiento en diferentes ámbitos. Del mismo modo se hizo una búsqueda de investigaciones actuales hechas en Colombia, debido a la responsabilidad inherente que tienen los

autores de investigar sobre su país y región, justificado además por la alta biodiversidad nacional y condiciones propicias para la evolución y adaptación de especies productoras del pigmento melanina (horas de luz, intensidad de los rayos UV, temperatura, humedad, entre otros indicadores).

6. Metodología:

Se recopiló la información según la consideración de los autores de esta revisión como pertinente y relevante; buscando en las diferentes bases de datos que proporciona la Universidad CES, artículos en inglés y español usando palabras claves como “melanina”, “melanin”, “antibacterial melanin”, “melanina hongos”, “antioxidant dark pigment”, “melanina Colombia”, entre otras. Diferenciando artículos por su fecha, clasificación y proveniencia se pudo comparar cierta información para dar un mejor análisis y exposición.

Para este artículo de revisión, únicamente se utilizaron artículos digitalizados o virtuales que se encuentren disponibles para los estudiantes de la Universidad CES, siendo algunos de ellos de acceso libre, esto para facilitar la verificación de la información aquí mostrada.

7. Generalidades:

7.1. Producción de melanina en microorganismos:

7.1.1. Producción de melanina en bacterias:

Los microorganismos, al igual que el resto de seres vivos, necesitan generar mecanismos evolutivos que los protejan de los diferentes factores naturales que puedan afectar negativamente su población. En el caso de las bacterias, los pigmentos tipo melanina fueron los que empezaron a utilizar para la protección de la oxidación y la luz solar, luego se descubre que la producción de melanina en las bacterias aporta a la patogenicidad y rivalidad, lo que garantiza su supervivencia (8).

Teniendo en cuenta el uso potencial y la alta demanda del pigmento de melanina, es necesario realizar estudios acerca de la producción de melanina a partir de microorganismos como las bacterias (1).

En diferentes bacterias como *Aeromonas*, *Alteromonas sp.*, *Bacillus*, *Legionella*, *Mycobacterium*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptomyces* y *Vibrio* se ha descrito la producción de Melanina (1).

La producción de este pigmento en *Vibrios* se ha detallado en *Vibrio tyrosinaticus* y *Vibrio cholerae*, en las cuales las colonias hiper toxigénicas producen abundantes concentraciones de melanina mientras que en las colonias nativas la producción es nula; en estas cepas la producción de melanina se da como respuesta a un estrés, especialmente al cambio hiperosmótico y a altas temperaturas (8).

En *Streptomyces* se han descrito en diversas especies la producción de melanina como lo son en *Streptomyces antibioticus* y *Streptomyces glaucescens*, en este tipo de especies se explica que la producción se da como una respuesta a condiciones desfavorables del ambiente (8).

En *Pseudomonas aeruginosa* en 1987 se describió un pigmento de color café, que luego se caracterizó como una alomelanina sintetizada a partir de tirosina, asimismo se describió la estructura primaria de la enzima encargada de la síntesis de melanina en esta cepa la cual es una 4-dihidroxifenilpiruvato dehidrogenasa (8).

En *Stenotrophomonas maltophilia*, este pigmento es sintetizado intracelularmente en forma constitutiva por tirosinasas (1).

7.1.2. Producción de melanina en hongos

Diferentes estudios consideran que la melanina juega un papel fundamental en la virulencia de muchos microorganismos como los hongos, esta es considerada una armadura para ellos ya que los protege contra diferentes agentes tóxicos externos e internos producto de la infección (9).

Se ha demostrado que la virulencia de los hongos está estrechamente relacionada con la producción de melanina, este concepto hace referencia a las interacciones entre un hospedador y un microbio que se caracterizan por una serie de reacciones (10).

La síntesis de melanina en hongos es totalmente diferente a la de animales, ya que en los animales la síntesis se realiza solamente en los melanocitos, los cuales son células dendríticas especiales, mientras que en los hongos la síntesis se realiza en el citoplasma y además se secreta la melanina como polímeros extracelulares o hacia la pared celular confiriendo un color oscuro (negro o café) a los hongos y además una electrodensidad (11).

En humanos la melanina es sintetizada a partir de la oxidación de tirosina, y en los hongos las vías de síntesis dependen únicamente de las especies. Por ejemplo, *C. neoformans* no es capaz de usar tirosina como sustrato aunque tiene una fenoloxidasa, por lo tanto su sustrato es DOPA. En otros hongos imperfectos y ascomicetes como *Wangiella dermatitidis* se sintetiza la melanina a partir de dihidroxinaftaleno y algunos metabolitos de pentaketida, el sustrato utilizado es acetato y a partir de este se sintetiza el 1,3,6,8-tetrahidronaftaleno seguido de escitalona, 1,3,8-trihidronaftaleno, vermelona y por último dihidroxinaftaleno que espontáneamente polimeriza a melanina (Figura 1)(11).

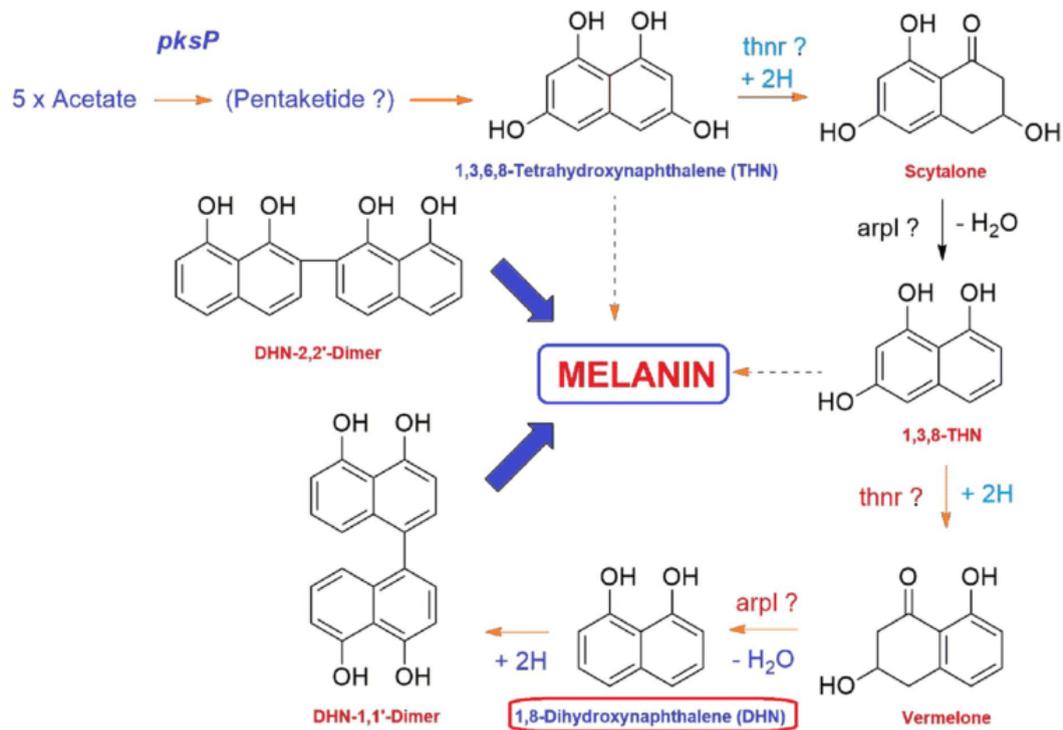


Figura 1: Síntesis de melanina a partir de Acetato (12).

Algunos estudios sugieren que la melanización de *C. neoformans* y *F. pedrososi conidia* inhiben la fagocitosis por macrofago; otros estudios con cepas blancas y pigmentadas de *C. neoformans*, *A.alternata* y *E. dermatitidis* demuestran que la melanina otorga resistencia contra agentes iónicos oxidantes secretados por los macrofagos. Todos estas investigaciones confirman el rol de la melanina en la interacción huésped-parásito al facilitar la supervivencia del agente infeccioso aún así cuando el huésped trata de destruirlo por mecanismos mediados por células.(13)

La mayoría de estudios han estado conducidos hacia *C. neoformans*, que es un hongo basidiomiceto patógeno que se encuentra tanto en plantas como animales, es el causante de la meningoencefalitis, una enfermedad mortal en pacientes inmunodeprimidos (13, 14). La razón de su amplia investigación es que la lacasa, enzima encargada de la melanización de este hongo, toma como sustrato compuestos difenólicos exclusivamente exógenos como L-DOPA para producir eumelanina (Figura 2), por lo tanto su actividad puede ser manipulada por la cantidad y el tipo de sustrato añadido al medio (15). En este microorganismo, la melanina se exterioriza dentro de melanosomas densos en electrones y se disemina extracelularmente o se une libremente a la superficie de la pared celular mediante la asociación con quitinas (16).

La lacasa ya ha sido caracterizada y se ha demostrado que el gen que la codifica (CNLAC1) está asociado con la virulencia, pues al crear un organismo lacasa-negativo se observa una virulencia atenuada en modelos animales. Lo que se propone como mecanismos de protección de la melanina en hongos ante el daño del huésped es: su propiedad antioxidante que previene los daños por estrés oxidativo, mantener la integridad y dar soporte a la pared celular ya que la melanina

se almacena en ella, alteración de la carga de la pared celular, interferencia en la respuesta mediada por linfocitos T, protección contra antimicóticos y los cambios de temperatura, e inhibición de la fagocitosis mediada por anticuerpos (17). Además, se han demostrado las propiedades antiinflamatorias y antigénicas de la melanina, debido a que este pigmento puede inducir respuestas significativas de anticuerpos independientes de las células T en ratones; asimismo se demostró que la melanina en *C. neoformans* es capaz de activar el sistema de complemento alternativo y este sistema tiene un importante papel en la resistencia a infecciones criptocócicas (10).

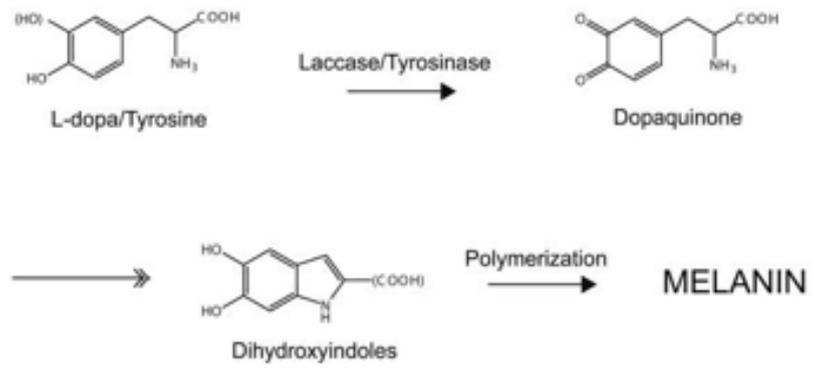


Figura 2. Síntesis de melanina mediada por lacasa.

También se ha demostrado que la melanina en *C. neoformans* protege de la luz UV, el calor y el frío, por lo tanto mantiene la integridad y la estabilidad térmica de los hongos (10). Un estudio que evalúa el impacto de la pigmentación de las levaduras *C. albicans* y *C. neoformans* en la captación de calor y la distribución latitudinal reveló que existe una relación entre la pigmentación y su latitud de aislamiento, siendo los aislados con pigmentación oscura más frecuentes lejos de los trópicos, puesto que estos organismos necesitan captar más calor en los climas fríos y una cantidad elevada de melanina se los permite (18).

Nadsoniella nigra es un tipo de hongo del cual se produce un potencial fármaco anticancerígeno (19).

7.2. Propiedades de la melanina:

7.2.1. Propiedades antimicrobianas:

Por medio de diferentes estudios se ha comprobado que la melanina tiene efectos antimicrobianos ante un amplio espectro de bacterias gram positivas y gram negativas (20).

En un estudio de la tinta negra de los pulpos, se llegó a la conclusión que la melanina era la responsable de este color y que después de purificarse esta mostraba resultados muy favorables contra bacterias gram positivas y gram negativas como lo son *S.aureus* y *E.coli*; también se demostró que muchos

artrópodos generan melanina de forma acelerada cuando se da una infección fuerte causada por una bacteria u hongo (20, 21).

Otros estudios rechazan la hipótesis anterior y por el contrario demuestran que la melanina protege a diferentes patógenos o microbios contra las defensas del huésped. Por otro lado, estos estudios argumentan que la melanina presente en las paredes celulares fúngicas puede alterar la carga de superficie y como consecuencia esto ayuda a la inhibición por fagocitosis o a la eliminación de estos por macrófagos (22).

También se demuestra que la melanina en *C. neoformans*, *Aspergillus spp*, y *S. schenckii*, y bacterias como *Proteus mirabilis* y *Burkholderia cepacia* los protege contra ataques radicales derivados del oxígeno nitrogenado (22).

Un estudio concluyó que la melanina sintetizada por melanocitos juega un papel fundamental en la respuesta inmune innata debido a que estas células tienen la capacidad de reconocer estructuras conservadas presentes en los microorganismos, llamadas PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) y después de ser reconocidas aumenta la síntesis de melanina (22). Un proceso característico de defensa implica fagocitosis de microorganismos infecciosos, posteriormente los fagosomas se fusionan con lisosomas que son vesículas especializadas para producir la muerte del material infeccioso por medio de diferentes compuestos como por ejemplo lactoferrina, mieloperoxidasa, proteínas catiónicas y péptidos, arginina, óxido nítrico, peroxidasa, entre otros (23).

Actualmente se cree que los melanosomas (estructuras lisosomales especializadas de los melanocitos) y la melanina que se localizan en los queratinocitos del cuerpo humano han evolucionado y hoy en día son una barrera para el crecimiento de microorganismos responsables de múltiples enfermedades (23). Así mismo, los melanosomas son ricos en diferentes enzimas lisosomales incluyendo α -manosidasa, fosfatasa ácida, acetilglucosaminidasa b-N, b galactosidasa, lipasa ácida y otras enzimas que participan en la degradación de bacterias y otros tejidos; de igual forma se demostró que los melanocitos y los melanomas tienen la maquinaria suficiente para el procesamiento de antígenos (13).

7.2.2. Propiedades de protección UV:

La piel constituye una importante barrera de protección contra los factores ambientales que pueden ser dañinos para el organismo, tanto para el ser humano como para otros animales. Una de las principales causas de este daño es la exposición al sol debido a la alta producción de energía y radicales libres de la luz solar. La luz solar en la superficie del planeta Tierra está compuesta por diferentes gamas de radiaciones electromagnéticas, entre las cuales se encuentran la luz ultravioleta (UV, longitud de onda alrededor de 180 a 380 nm), luz visible (Vis, aproximadamente 380 a 800 nm) y luz infrarroja (alrededor de 1 a 3 μ m). La radiación UV es el tipo de radiación electromagnética más energética y potencialmente perjudicial (24).

La melanina generalmente se considera una protección natural contra los efectos nocivos de la luz solar (25), este efecto ha sido demostrado en estudios epidemiológicos del cáncer de piel, en los que se asocia el tener la piel clara con una mayor susceptibilidad a desarrollar melanoma inducido por radiación UV (26). Sin embargo, se ha visto que la fotorrespuesta producida depende del tipo de melanina, siendo así la eumelanina quien concede el efecto fotoprotector (27) mientras que para la feomelanina se ha hecho el supuesto de que causa fotosensibilidad y es muy fotorreactiva (28). Es importante destacar que la melanina natural suele ser una mezcla de eumelanina y feomelanina en diversas proporciones (29).

La forma en la que la melanina protege las células del daño causado exposición a luz UV es siendo endocitada en forma de melanosomas por los queratinocitos epidérmicos, que forman una agregación perinuclear llamada "microparasol" protegiendo el ADN de la radiación penetrante (30). En un estudio hecho con el fin de desarrollar un hidrogel como matriz de liberación sostenida de nanopartículas de eumelanina obtenida de *Sepia officinalis* para la curación de heridas de la piel se encontró un posible comportamiento fotoprotector de estas nanopartículas, ya que eran internalizadas por los queratinocitos primarios humanos y se disponían alrededor del núcleo de las células (31).

7.2.3. Propiedades antioxidantes:

En hongos, la melanina ha demostrado tener la capacidad de proteger las células de reacciones químicas contra permanganato e hipoclorito, fuertes agentes oxidantes (32), que en condiciones in vivo en una infección esto puede significar que el patógeno resista a la oxidación en el fagolisosoma de una célula del sistema inmune, incluso más que los carotenoides por ejemplo (33).

En ratas se pudo demostrar que la capacidad antioxidante del polímero melanina podría disminuir la inflamación del hígado en la enfermedad de hígado graso no alcohólico, por obesidad inducida (34).

Se ha detectado en un estudio que la melanina extraída de *Streptomyces glaucens* puede atrapar radicales libres en un 57.2% por la prueba de oxidación del ABTS, comparado con el 89.6% del ácido ascórbico o vitamina C (35), conocido antioxidante.

La melanina tiene la capacidad de atrapar radicales libres de forma efectiva (36), lo que puede explicar su carácter antioxidante y protector de radiación UV comentado anteriormente.

7.2.4. Propiedades anticancerígenas:

Como se pudo discutir en sus propiedades antioxidantes, la melanina es un polímero receptor de radicales libres (36), y además ha sido propuesta para utilizar como radioprotector en terapias para el cáncer en diferentes productos (37, 38), por lo que hace fácil deducir que esta podría tener propiedades anticancerígenas.

Contra el cáncer de piel su función es más conocida, siendo el polímero que normalmente se sintetiza en la piel para contrarrestar la radiación UV, actuando como barrera (39).

En este aspecto uno de los tipos de cáncer de piel más letales es el melanoma maligno, causado entre otros factores por exposición a la luz (40), en el que un desarrollo anormal de melanocitos causado por una mutación genera un tumor maligno de color marrón o negro, debido a la melanina que produce en exceso (41).

Se propone entonces que productos para la piel que contienen melanina o derivados del polímero pueden ser fotoprotectores y evitan el daño celular de la piel (42).

Por otro lado, la melanina también es observada por su capacidad de transformar energía lumínica en energía térmica, por lo que se ha propuesto como componente novedoso para la vacunación contra el cáncer de piel, ya el calor promueve la activación del sistema inmunitario; se cargan microagujas transdérmicas con melanina y se insertan con un parche en el área del tumor, para luego empezar a disparar con radiación infrarroja cercana, que calentará las agujas del parche. La acción de la melanina es reducir el tiempo de exposición a esta radiación al traducir esta energía en calor de forma eficiente, que estimula las células presentadoras de antígenos como las células dendríticas a fagocitar los antígenos del tumor, lisados por un componente que puede estar presente en las mismas agujas (43).

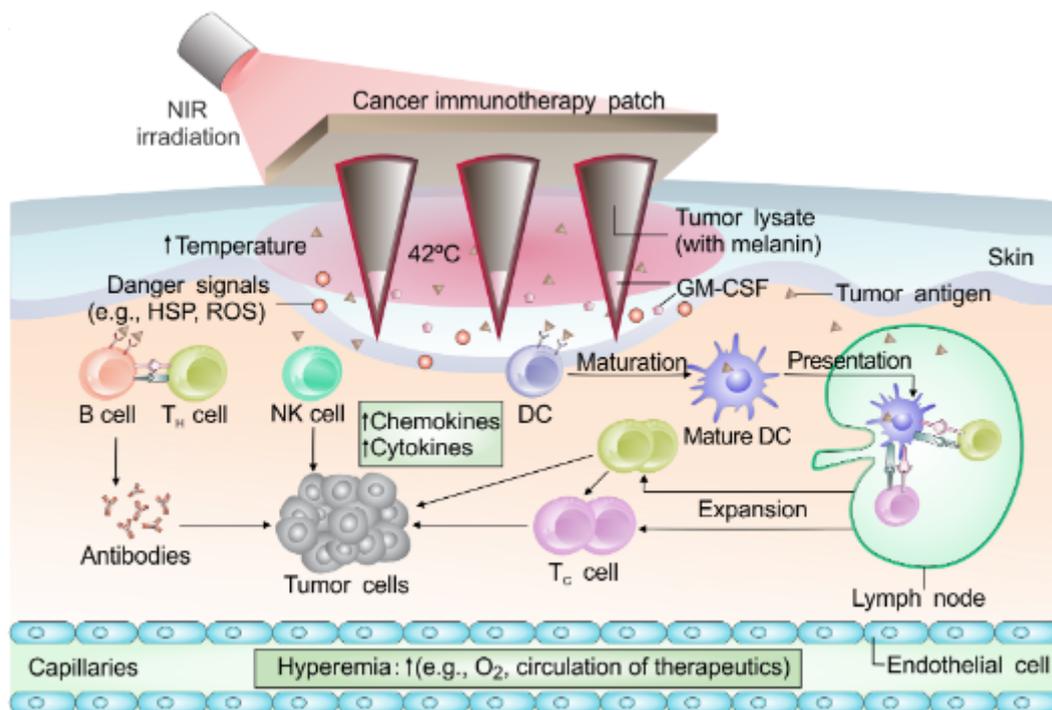


Figura 3. Demostración de la inmunoterapia de vacunación con melanina (43).

Para otros tipos de cáncer se han obtenido resultados positivos. En un estudio encontraron que la melanina producida por *Schizophyllum commune* inhibe al aumento de su concentración la proliferación de las células responsables del cáncer de laringe HEP-2 (44). También se plantea como medicamento anticancerígeno la melanina producida por *Nadsoniella nigra sp. X1*

Se ha propuesto para proteger la médula ósea durante sesiones de radioterapia, administrada mediante nanopartículas (45). Además, a partir de melaninas y polidopaminas se están intentando crear nanomateriales que sean plataformas de fármacos oncológicos y para el diagnóstico de cáncer (46).

7.3. Estado de la investigación:

7.3.1. Actualidad mundial:

Se buscaron las palabras claves “Melanin”, “Microbial melanin”, “Bacterial melanin”, “Fungal melanin” y “melanina” en las bases de datos Nature, BMJ, Google Scholar, Science Direct, SciELO, Scopus, SAGE, Ovid, Oxford Academic y PubMed; los resultados se filtraron para ver únicamente los estudios publicados desde el 1 de enero del año 2020 hasta el 15 de junio de 2021. Algunos de los más relevantes se resumen a continuación:

Rubrivivax benzoatilyticus, una relativamente poco conocida bacteria con actividad fotosintética puede producir melanina (47).

Se encontró que el ácido propiónico producido por la *Cutibacterium acnes* puede regular la producción y acumulación de melanina en la piel, evitando pigmentación irregular o manchas, por lo que se puede explorar como alternativa de aplicación (48).

La asociación entre la activación del sistema inmune y presencia de melanina microbiana en patógenos infecciosos es cada vez más clara, con un estudio que describe como la presencia de melanina fúngica del hongo *Aspergillus fumigatus* induce la glucólisis de los macrófagos al secuestrar el calcio celular en el fagosoma, lo que activa cascadas de señalización a favor de la glucólisis y por tanto activación de la actividad metabólica del macrófago (49).

Un review reciente hace énfasis en la optimización de producción de este producto biotecnológico, en el que incluyen en una tabla estudios de optimización en varias especies de bacterias y hongos (50).

Se habla también recientemente de aplicaciones en empaques para alimentos, por sus propiedades antimicrobianas y anti solares, por lo que podría conservar los alimentos (51).

La melanina podría funcionar para regenerar tejidos, debido a resultados que demuestran su rol en la adhesión y proliferación de células (52).

7.3.2. Desarrollo en Colombia:

En Colombia algunas autoras como Luz E. Cano, Beatriz L. Gomez y Martha Uran han publicado diferentes artículos acerca de investigaciones con melanina en el ámbito microbiológico y clínico.

En uno de los artículos de las anteriores autoras se expone que la candidiasis es una de las enfermedades fúngicas humanas más frecuentes causada por diferentes especies como por ejemplo *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis*, y *C. lusitaniae*, pero la especie más relevante es *C. albicans*; esta enfermedad afecta primeramente la piel y las mucosas orales y genitales (53, 54).

A pesar de la importancia que tiene esta enfermedad aún existe muy poca información con respecto a los factores que influyen en la patogénesis de esta, algunos estudios sugieren que la virulencia de este hongo encapsulado depende de muchos factores como su capacidad de adherencia al hospedero, la secreción de enzimas degradativas, su cambio de morfología y la formación de biopelículas (9, 53, 55). La melanización de diferentes patógenos oportunistas como *C. albicans* se ha destacado como un factor de virulencia ya que esta reduce la sensibilidad a los mecanismos de defensa del huésped, también se resalta el papel de melanina como protector contra ataques ambientales (9, 53).

En esa misma línea, un estudio que contó con la participación de Beatriz L. Gomez afirma que en *C. albicans* la melanina se sintetiza intracelularmente formando melanosomas densos en electrones que son exteriorizados hacia la pared celular, y que esta externalización de melanina está mediada por el tipo de estructura que forma la quitina producida por diferentes enzimas en la pared de este hongo (56).

Por otra parte, esta misma autora hizo parte de una investigación sobre la producción in vitro e in vivo de pigmentos similares a la melanina por células de levadura del hongo patógeno dimórfico *Sporothrix schenckii* durante la infección en mamíferos (esporotricosis), usando hamsters y suero de humanos infectados como elementos in vivo para probar su hipótesis. Sus resultados mostraron que los conidios y las células de levadura de *S. schenckii* pueden producir melanina o compuestos similares a la melanina in vitro y que las células de levadura pueden sintetizar el pigmento in vivo durante la infección. Dado que la melanina es un importante factor de virulencia en otros hongos patógenos, se sugiere que su rol sea el mismo en la esporotricosis (57).

8. Conclusiones:

Es indudable el potencial farmacológico que tienen los pigmentos tipos melanina en los diferentes campos de la salud revisados. La facilidad de obtención de estos gracias a su síntesis natural en diferentes microorganismos lo hace un producto biotecnológico de fundamental exploración, investigación y aplicación para esta industria en el presente y futuro próximo. En Colombia falta mucho desarrollo del conocimiento e industria alrededor de este polímero.

9. Bibliografía:

1. Urán ME, Cano LE. Melanina: implicaciones en la patogénesis de algunas enfermedades y su capacidad de evadir la respuesta inmune del hospedero. Infectio. 2008;12(2):128–48. SCIELO
2. Jacobson, E. S. 2000. Pathogenic roles for fungal melanins. Clin. Microbiol. Rev. 13:708–717.
3. Tran-Ly AN, Reyes C, Schwarze FW, Ribera J. Microbial production of melanin and its various applications. World J Microbiol Biotechnol. 2020;36(11):170.
4. Glagoleva AY, Shoeva OY, Khlestkina EK. Melanin pigment in plants: Current knowledge and future perspectives. Front Plant Sci. 2020;11:770.
5. Plonka PM, Grabacka M. Melanin synthesis in microorganisms - Biotechnological and medical aspects. Acta Biochim Pol. 2006;53(3):429–43. PUBMED
6. Pathan AN, Pethe AS. Studies of melanin producing bacteria and extraction of bacterial melanin from sewage water. Ijar. 2016;2(6):413–5. NCBI

7. Pavan M, López N, Pettinari M. Melanin biosynthesis in bacteria, regulation and production perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019;104(4):1357-1370.
8. Tarangini K, Mishra S. Production of melanin by soil microbial isolate on fruit waste extract: Two step optimization of key parameters. *Biotechnol Reports*. 2014 Dec 1;4(1):139–46.
9. Nosanchuk JD, Casadevall A. The contribution of melanin to microbial pathogenesis. *Cell Microbiol*. 2003;5:203-23. PUBMED
10. Pombeiro-Sponchiado SR, Sousa GS, Andrade JCR, Lisboa HF, Gonçalves RCR. Production of melanin pigment by fungi and its biotechnological applications. En: *Melanin*. InTech; 2017.
11. C P Emidio E, E Urán J M, B R Silva L, S Dias L, Doprado M, Nosanchuk JD, et al. Melanin as a virulence factor in different species of genus *Paracoccidioides*. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4):291.
12. Aamir M, Singh V, Dubey M, Meena M, Kashyap S, Katari S et al. In silico Prediction, Characterization, Molecular Docking, and Dynamic Studies on Fungal SDRs as Novel Targets for Searching Potential Fungicides Against *Fusarium Wilt* in Tomato. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9.
13. Camacho E, Chrissian C, Cordero RJB, Lopes LL, Stark RE, Casadevall A. N-acetylglucosamine affects *Cryptococcus neoformans* cell-wall composition and melanin architecture. *Microbiol (United Kingdom)* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 May 8];163(11):1540–56. Available from: </pmc/articles/PMC5775898/>
14. Lee D, Jang EH, Lee M, Kim SW, Lee Y, Lee KT, et al. Unraveling melanin biosynthesis and signaling networks in *Cryptococcus neoformans*. *MBio* [Internet]. 2019 [cited 2021 May 8];10(5). Available from: </pmc/articles/PMC6775464/>
15. Nosanchuk JD, Stark RE, Casadevall A. Fungal melanin: What do we know about structure? [Internet]. Vol. 6, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2015 [cited 2021 May 8]. Available from: </pmc/articles/PMC4687393/>
16. Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I, et al. *Candida albicans*-the virulence factors and clinical manifestations of infection. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(2):79.
17. Perfect JR. *Cryptococcosis (Cryptococcus neoformans y Cryptococcus gattii)*. In: *Enfermedades infecciosas Principios y práctica*. 9th ed. Elsevier; 2021. p. 3146–61.
18. Cordero RJB, Robert V, Cardinali G, Arinze ES, Thon SM, Casadevall A. Impact of Yeast Pigmentation on Heat Capture and Latitudinal Distribution. *Curr Biol*. 2018 Aug 20;28(16):2657-2664.e3.
19. Permyakova N, Zheltonozhskaya T, Beregova T, Klymchuk D, Falalyeyeva T, Grishchenko L. Micellar nanocarriers for anticancer drug melanin. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. 2016;640(1):122-133.
20. Vega Petkovic M. Determinación de la actividad antimicrobiana de la melanina purificada, a partir de la tinta de *Octopus mimus* Gould,

1852(Cephalopoda: Octopodidae). *Lat Am J Aquat Res.* 2013;41(3):584–7. SCIELO

21. *Drosophila* innate immunity: regional and functional specialization of prophenoloxidasases | *BMC Biology* | Full Text [Internet]. PUBMED
22. Nosanchuk JD, Casadevall A. Impact of melanin on microbial virulence and clinical resistance to antimicrobial compounds. Vol. 50, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology (ASM); 2006. p. 3519–28. PUBMED
23. Battistella C, McCallum NC, Gnanasekaran K, Zhou X, Caponetti V, Montalti M, et al. Mimicking natural human hair pigmentation with synthetic melanin. *ACS Cent Sci.* 2020;6(7):1179–88.
24. Madronich S, McKenzie RL, Björn LO, Caldwell MM. Changes in biologically active ultraviolet radiation reaching the Earth's surface. *J Photochem Photobiol B.* 1998 Oct;46(1-3):5-19.
25. d'Ischia, M., Wakamatsu, K., Napolitano, A., Briganti, S., Garcia-Borrón, J.-C., Kovacs, D., Meredith, P., Pezzella, A., Picardo, M., Sarna, T., Simon, J.D. and Ito, S. (2013), Melanins and melanogenesis: methods, standards, protocols. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 26: 616-633. <https://doi-org.ces.idm.oclc.org/10.1111/pcmr.12121>
26. Abbas K, Qadir MI, Anwar S. The role of melanin in skin cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2019;29(1):17–24.
27. Sample A, He Y-Y. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2018;34(1):13–24.
28. Takeuchi S, Zhang W, Wakamatsu K, Ito S, Hearing VJ, Kraemer KH, Brash DE. Melanin acts as a potent UVB photosensitizer to cause an atypical mode of cell death in murine skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Oct 19;101(42):15076-81.
29. Del Bino, S., Ito, S., Sok, J., Nakanishi, Y., Bastien, P., Wakamatsu, K. and Bernerd, F. (2015), Chemical analysis of constitutive pigmentation of human epidermis reveals constant eumelanin to pheomelanin ratio. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 28: 707-717.
30. Huang Y, Li Y, Hu Z, Yue X, Proetto MT, Jones Y, Gianneschi NC. Mimicking Melanosomes: Polydopamine Nanoparticles as Artificial Microparasols. *ACS Cent Sci.* 2017 Jun 28;3(6):564-569. doi: 10.1021/acscentsci.6b00230. Epub 2017 May 18. PMID: 28691067; PMCID: PMC5492417.
31. Da Silva, L. P., Oliveira, S., Pirraco, R. P., Santos, T. C., Reis, R. L., Marques, A. P., & Correlo, V. M. (2017). Eumelanin-releasing spongy-like hydrogels for skin re-epithelialization purposes. *Biomedical Materials*, 12(2), 025010. doi:10.1088/1748-605x/aa5f79.
32. Oh JJ, Kim JY, Son SH, Jung WJ, Kim DH, Seo JW, et al. Fungal melanin as a biocompatible broad-spectrum sunscreen with high antioxidant activity. *RSC Adv* [Internet]. 2021 Jun 1;11(32):19682–9. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2021/ra/d1ra02583j>

33. Schnitzler N, Peltroche-Llacsahuanga H, Bestier N, Zündorf J, Lütticken R, Haase G. Effect of Melanin and Carotenoids of *Exophiala* (*Wangiella*) dermatitidis on Phagocytosis, Oxidative Burst, and Killing by Human Neutrophils. *Infection and Immunity*. 1999;67(1):94-101.
34. Belemets N, Kobylak N, Falalyeyeva T, Kuryk O, Sulaieva O, Vovk T et al. Polyphenol Compounds Melanin Prevented Hepatic Inflammation in Rats with Experimental Obesity. *Natural Product Communications*. 2018;13(11):1934578X1801301.
35. Schweitzer A, Revskaya E, Chu P, Pazo V, Friedman M, Nosanchuk J et al. Melanin-Covered Nanoparticles for Protection of Bone Marrow During Radiation Therapy of Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2010;78(5):1494-1502.
36. Batagin-Neto A, Mostert AB, Paulin J V., Meredith P, Graeff CFO. Shedding light on the free radical nature of sulfonated melanins. *J Phys Chem B* [Internet]. 2020 Nov 19 ;124(46):10365–73. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jpccb.0c08097>
37. Kunwar A., Adhikary B., Jayakumar S., Barik A., Chattopadhyay S., Raghukumar S. & Priyadarsini K.I. (2012) *Toxicology and Applied Pharmacology*, 264, 202-211
38. Schweitzer A, Revskaya E, Chu P, Pazo V, Friedman M, Nosanchuk J et al. Melanin-Covered Nanoparticles for Protection of Bone Marrow During Radiation Therapy of Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2010;78(5):1494-1502.
39. Fajuyigbe D, Lwin S, Diffey B, Sarkany R, Young A. 632 Photoprotection by constitutive melanin: Correlating deoxyribonucleic acid damage in vivo and skin cancer incidence. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(10):S300.
40. Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet]. 2018 Jan 1;34(1):13–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/phpp.12329>
41. ¿Qué es el cáncer de piel tipo melanoma? [Internet]. *Cancer.org*. 2021 [cited 16 June 2021]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/acerca/que-es-melanoma.html>
42. Solano F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules*. 2020;25(7):1537.
43. Ye Y, Wang C, Zhang X, Hu Q, Zhang Y, Liu Q et al. A melanin-mediated cancer immunotherapy patch. *Science Immunology*. 2017;2(17):eaan5692.
44. Arun, G & M., Eyini & Gunasekaran, P. (2015). Characterization and biological activities of extracellular melanin produced by *Schizophyllum commune* (Fries). *Indian journal of experimental biology*. 53. 380-7.
45. Schweitzer A, Revskaya E, Chu P, Pazo V, Friedman M, Nosanchuk J et al. Melanin-Covered Nanoparticles for Protection of Bone Marrow During

- Radiation Therapy of Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2010;78(5):1494-1502.
46. Hong Z, Feng H, Bu L. Melanin-based nanomaterials: The promising nanoplatfoms for cancer diagnosis and therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2020;28:102211.
 47. Ahmad S, Mohammed M, Mekala L, Chintalapati S, Chintalapati V. Tryptophan, a non-canonical melanin precursor: New L-tryptophan based melanin production by *Rubrivivax benzoatilyticus* JA2. *Scientific Reports*. 2020;10(1).
 48. Kao H, Wang Y, Keshari S, Yang J, Simbolon S, Chen C et al. Propionic acid produced by *Cutibacterium acnes* fermentation ameliorates ultraviolet B-induced melanin synthesis. 2021.
 49. Gonçalves S, Duarte-Oliveira C, Campos C, Aïmanianda V, ter Horst R, Leite L et al. Phagosomal removal of fungal melanin reprograms macrophage metabolism to promote antifungal immunity. *Nature Communications*. 2020;11(1).
 50. Tran-Ly A, Reyes C, Schwarze F, Ribera J. Microbial production of melanin and its various applications. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2020;36(11).
 51. Roy S, Rhim J. New insight into melanin for food packaging and biotechnology applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021;:1-27.
 52. Cavallini C, Vitiello G, Adinolfi B, Silvestri B, Armanetti P, Manini P et al. Melanin and Melanin-Like Hybrid Materials in Regenerative Medicine. *Nanomaterials*. 2020;10(8):1518.
 53. Morris-Jones R, Gomez BL, Diez S, et al. Síntesis de pigmento de melanina por *Candida albicans* in vitro y durante la infección. *Infect Immun* . 2005; 73 (9): 6147-6150. doi: 10.1128 / IAI.73.9.6147-6150.2005
 54. Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I, et al. *Candida albicans*—The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *J Fungi* 2021, Vol 7, Page 79 [Internet]. 2021 Jan 22;7(2):79. Available from: <https://www.mdpi.com/2309-608X/7/2/79/htm>
 55. DE LA CALLE RODRÍGUEZ NATALIA, SANTA VÉLEZ CATALINA, CARDONA CASTRO NORA. Factores de virulencia para la infección de tejidos queratinizados por *Candida albicans* y hongos dermatofitos. *CES Med*. [Internet]. 2012 Jan [cited 2021 June 06] ; 26(1): 43-55.
 56. Walker CA, Gómez BL, Mora-Montes HM, Mackenzie KS, Munro CA, Brown AJ, Gow NA, Kibbler CC, Odds FC. Melanin externalization in *Candida albicans* depends on cell wall chitin structures. *Eukaryot Cell*. 2010 Sep;9(9):1329-42. doi: 10.1128/EC.00051-10. Epub 2010 Jun 11. PMID: 20543065; PMCID: PMC2937336.
 57. Morris-Jones R, Youngchim S, Gomez BL, Aisen P, Hay RJ, Nosanchuk JD, Casadevall A, Hamilton AJ. Synthesis of melanin-like pigments by *Sporothrix schenckii* in vitro and during mammalian infection. *Infect Immun*. 2003

Jul;71(7):4026-33. doi: 10.1128/IAI.71.7.4026-4033.2003. PMID: 12819091;
PMCID: PMC161969.