

Fotoenvejecimiento: el eterno problema

La radiación UV y el tejido cutáneo

La piel humana expuesta a la agresión solar presenta, a largo plazo, un aspecto áspero y senil (incluidas las arrugas y las manchas cutáneas), que se identifica como fotoenvejecimiento.

El proceso responsable de esta situación inestética es muy complejo, pero no cesan de acumularse informaciones acerca de los acontecimientos moleculares que desencadena la radiación UV en el tejido cutáneo, lo que permite conocer las vías bioquímicas responsables de los daños que presentan los diferentes estratos celulares.

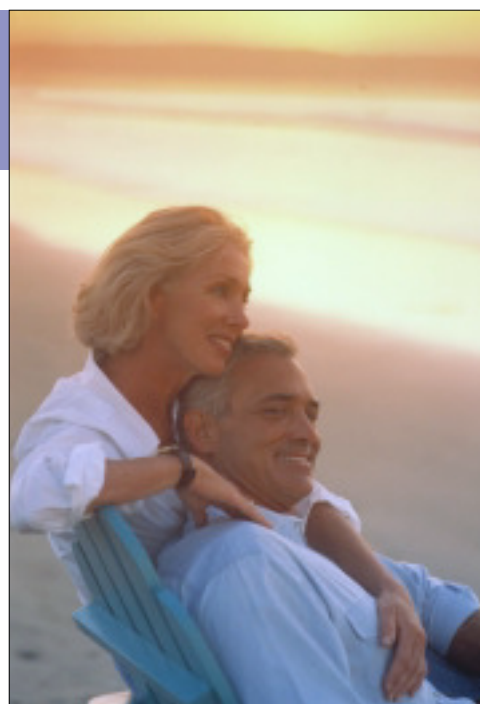
Este conocimiento, es lógico que favorezca la investigación de nuevas vías de tratamiento del fotoenvejecimiento, que podrían retardar su aparición e, incluso, aliviar los problemas estéticos que se aprecian a simple vista.

Los trabajos publicados en 1998 por Fisher et al¹ recuerdan que las células de los mamíferos poseen tres familias de protein cinasas activadoras de la mitogénesis (MAP):

- Cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK).
- Cinasas unidas por un grupo amino terminal al gen *c-Jun* (JNK).
- Proteína p38.

Esto demuestra que la radiación UV activa, en la piel humana *in vivo*, a diversos receptores de citocinas, tanto en la superficie de los queratinocitos como en los fibroblastos. También observaron la activación de receptores de factores de proliferación. En realidad, estos receptores estimulan vías de transducción de las protein cinasas activadoras de la mitogénesis.

Es importante tener presente que las células de la piel humana no expresan el gen *c-Jun*, si no han sido irradiadas previamente, aunque siempre expresan, de forma constitutiva, el gen *c-Fos*. También es preciso destacar que la activación de las MAP-cinasas por la radiación UV induce la expresión de uno de los factores de transcripción más importantes: AP-1 (*activator protein-1*), que requiere siempre la presencia de ambos genes (*c-Fos* y *c-Jun*). En realidad, AP-1 sólo se activa cuando se produce la unión de ambos genes, que forman un heterodímero responsable de la transcripción de los genes, que codifican a las denominadas metaloproteinasas del matrix (MMP).



Los autores del estudio confirman que ésta es la compleja vía bioquímica responsable de la expresión (tanto en la epidermis como en la dermis) de una cascada de enzimas (colagenasas, gelatinasas, elastasas, stromelysin-1), que degradan a las proteínas de la matriz extracelular. Es bien sabido que, en el tejido cutáneo, están presentes algunos mecanismos reparadores de estas proteínas, que han sido dañadas, pero cuando se producen exposiciones intermitentes y sucesivas a la radiación UV, los daños producidos por las MMP superan a esta capacidad reparadora.

La degradación de las proteínas del matrix causa roturas de la trama proteica, que se pueden identificar como «microcicatrices» internas, invisibles, en un principio, al ojo humano, que son consecuencia de la exposición de la piel al sol. Las sucesivas exposiciones son responsables de una acumulación de los daños, sobre todo en la dermis, donde, finalmente, se manifiestan «macrocicatrices», visibles en forma de arrugas, y diversas lesiones propias del fotoenvejecimiento.

Papel del receptor EGF

Algunos estudios, entre los que debemos incluir a los que han publicado Pens et al² y Prenzel et al³, consideran que el receptor del EGF (*epidermal growth factor*) es

clave en esta cascada de acontecimientos, que se inicia con la fosforilación de determinadas proteínas celulares. Para cuantificar la activación del receptor del EGF, se realizan determinaciones analíticas, que permiten conocer los valores de fosforilación de la tirosina.

Simultáneamente, numerosos trabajos están demostrando que el proceso de fotoenvejecimiento también depende de la formación de «especies reactivas de oxígeno» (ROS). Este tipo de daños oxidativos se atribuye a la aparición de oxígeno singulete, anión superóxido, agua oxigenada y radical hidroxilo. Los radicales libres citados poseen un electrón desapareado y su capacidad de reacción es tan intensa que su vida media en las células es muy corta (tan sólo de nanosegundos), lo que dificulta enormemente cualquier cuantificación química. Tan sólo el agua oxigenada posee una vida prolongada, aunque la presencia de metales de transición (iones férricos y cúpricos, cuyo nivel aumenta de inmediato, durante la irradiación UV) provoca su rápida transformación en radical hidroxilo.

Desde 1995, según publicaron Lo y Cruz⁴, ha quedado demostrado que las especies reactivas de oxígeno son factores muy importantes en la activación de las protein cinasas mitogénicas (MAP cinasas), lo que sitúa a estos radicales libres en la vía enzimática, que provoca la síntesis de las ya citadas metaloproteinasas.

Esta notable coincidencia permite considerar que no sólo los filtros solares, las moléculas antioxidantes, los secuestradores de radicales libres y los quelantes de metales de transición son los ingredientes adecuados para prevenir y combatir el fotoenvejecimiento, sino que deberían incluirse en este arsenal terapéutico-cosmético a las moléculas que posean una acción inhibitoria de las tirosina cinasas. Evidentemente, en el supuesto de que esté demostrada su seguridad para los seres humanos.

Con este criterio parece muy adecuado investigar las posibilidades de genistein (una bien conocida isoflavona que se halla en las semillas de soja), ya que diversos trabajos, en especial los de Wei et al⁵ y los de Akiyama et al⁶, han demostrado que posee una actividad antioxidante e inhibitoria de tirosina cinasas.

En una rigurosa investigación publicada, muy recientemente, por Kang et al⁷, se comprueba que existe una sinergia antienvjecimiento entre genistein y N-acetyl cysteine (NAC). Este metabolito de la cisteína fue revisado por de Vries et al⁸ en 1993, quienes demostraron que podía actuar como precursor del glutatión endógeno que, sin duda, es uno de los antioxidantes que desarrollan un papel clave en la protección de la biología de las células cutáneas.

Los diversos trabajos realizados han aportado informaciones que permiten considerar el interés cosmético de los dos ingredientes sometidos a diversos ensayos. Los más significativos demostraron las siguientes actividades y respuestas cuando se utilizaron a escala cutánea:

- Mediante aplicaciones de N-acetil cisteína por vía tópica (piel humana *in vivo*) se identificó un incremento (20%) de los valores de glutatión reducido.
- Aplicaciones tópicas de NAC (20%) y de genistein (1%) no impidieron el eritema inducido, mediante una adecuada exposición a la radiación UV, lo que supone que estos ingredientes no poseen actividad de filtros solares.
- Sólo genistein inhibió la activación de los receptores del EGF, producida por una exposición aguda a la radiación UV.
- La fosforilación de estos receptores, inducida por la radiación UV, resulta bloqueada por genistein (1%) aplicada por vía tópica en piel humana *in vivo*.
- Las cinasas activadas por la radiación UV y reguladas por estímulos extracelulares (ERK) pueden ser inhibidas mediante la aplicación previa a la radiación de NAC o de genistein.
- Las cinasas activadas por la radiación UV y reguladas por proteínas unidas a cJun (ERK) sólo pueden ser inhibidas mediante la aplicación previa de genistein.

Estas actividades demuestran que NAC y genistein bloquean la expresión de las metaloproteinasas, reguladas por AP-1, que dependen, principalmente, del estímulo que provoca la radiación UV en la piel humana. La degradación de la matriz proteica dérmica por esta cascada de enzimas es, en gran parte, responsable del fotoenvejecimiento y, por este motivo, parece muy evidente que ambos ingredientes (NAC y genistein) son potencialmente capaces de prevenirlo.

Es interesante resaltar que el ácido retinoico también actúa a través de esta misma vía. ■

Bibliografía general

1. Fisher GJ, Talwar TS, Lin JY. Retinoic acid inhibits induction of c-Jun protein by ultraviolet irradiation that occurs subsequent to activation of mitogen-activated protein kinase pathways in human skin *in vivo*. *J Clin Invest* 1998;101:1432-40.
2. Peus D, Vasa RA, Meves A, Beyerle A, Pittelkow MR. UVB-induced epidermal growth factor receptor phosphorylation is critical for downstream signaling and keratinocyte survival. *Photochem Photobiol* 2000;72:135-40.
3. Prenzel N, Fisher O, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. *Endocrine-Related Cancer* 2001;8:11-31.
4. Lo Y, Cruz T. Involvement of reactive oxygen species in cytokine and growth factor induction of c-Fos expression in chondrocytes. *J Biol Chem* 1995;270:11727-30.
5. Wei H, Cai Q, Rahn RO. Inhibition of UV light- and Fenton reaction-induced oxidative DNA damage by the isoflavone genistein. *Carcinogenesis* 1996;17:73-77.
6. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem* 1987;262:5592-95.
7. Kang S, Chung JH, Lee JH, Fisher GJ, Wan YS, Duell EA, et al. Topical N-acetyl cysteine and genistein prevent ultraviolet-light-induced signaling that leads to photoaging in human skin *in vivo*. *J Invest Dermatol* 2003;120:835-41.
8. de Vries N, de Flora S. N-acetyl L-cysteine. *J Cell Biochem Suppl* 1993;17F:270-78.