

Colección

Trabajos Clave

Serie

Fotoprotección en Dermatología

La Eficacia de las Enzimas Reparadoras del ADN y los Antioxidantes en la Fotoprotección

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Life 14(7):1-28, Jun 2024



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

La Eficacia de las Enzimas Reparadoras del ADN y los Antioxidantes en la Fotoprotección

Acceda a este resumen



Los efectos nocivos de la radiación ultravioleta en la piel humana abarcan daños en el ADN, estrés oxidativo y un mayor riesgo de carcinogénesis. La fotoprotección activa se enfoca en el uso de enzimas reparadoras de ADN y antioxidantes para prevenir y revertir el daño inducido por la radiación ultravioleta en la piel humana.

Introducción

La fotocarcinogénesis es un proceso complejo por el cual la radiación ultravioleta (RUV) de la luz solar contribuye al desarrollo del cáncer de piel a través de varios mecanismos moleculares. La exposición prolongada a la RUV puede causar inflamación crónica y la angiogénesis, suprimiendo la respuesta inmunitaria a las células tumorales. El fotoenvejecimiento es el resultado de la exposición crónica a los rayos UV y se caracteriza por la aparición de arrugas profundas, hiperpigmentación y pérdida de elasticidad de la piel. Los rayos UVA penetran más profundamente en la dermis y exacerban el fotoenvejecimiento mediante la ruptura del colágeno y la elastina (las fibras que sostienen la estructura de la piel); los rayos UVB promueven la formación de arrugas y aumentan la desorganización, el grosor y la rugosidad de la epidermis. Las medidas preventivas contra el fotoenvejecimiento incluyen la aplicación de protectores solares de amplio espectro (PSA), cuyas fórmulas incluyen antioxidantes y otros aditivos protectores que también pueden revertir algunos signos del envejecimiento. Además, los PSA con color brindan una capa adicional de protección contra la luz visible (LV), disminuyendo el fotoenvejecimiento y las condiciones hiperpigmentadas como el melasma. Estudios *in vitro* han demostrado que la exposición a la luz azul (teléfonos móviles, monitores, computadoras portátiles y *tablets*) se asocia con daño del ADN, con estrés oxidativo del colágeno y la elastina, con reducción de la vigilancia inmunológica y aumento de la apoptosis. Por lo tanto, el reconocimiento de que la LV y la radiación infrarroja contribuyen al fotoenvejecimiento sugiere la necesidad de utilizar PSA que cubran un espectro de luz más amplio; de hecho, los que combinan bloqueadores físicos, como óxido de zinc y dióxido de titanio, con óxidos de hierro pueden proteger contra todo el espectro de luz que contribuye al fotoenvejecimiento. Los PSA están compuestos por minerales y productos orgánicos que actúan como filtros y son capaces de dispersar y neutralizar diferentes longitudes de onda, incluidas la RUV y la LV.

La fotoprotección pasiva consiste en el uso tópico de filtros que reflejan la radiación UV y la LV. A pesar de su mecanismo de acción, no logran efectividad completa contra la radiación, especialmente cuando se aplican de manera inapropiada, y son ineficaces para revertir el daño a la piel una vez que se ha producido. Se han investigado ampliamente compuestos químicos para limitar el daño oxidativo y el daño al ADN después de la exposición al sol; la mayoría de estas sustancias son moléculas naturales extraídas de plantas y algas y se conocen como fotoprotección activa. El objetivo de este trabajo fue actualizar la evidencia acerca de la fotoprotección activa mediante una evaluación exhaustiva de los datos científicos actuales disponibles para el uso de sustancias antioxidantes y enzimas reparadoras del ADN en la piel humana.

Enzimas reparadoras del ADN

La mayoría de los cambios en el ADN cromosómico consisten en modificaciones químicas de bases nitrogenadas, especialmente dímeros de pirimidina de ciclobutano (CPD) y fotoproductos de pirimidina (6-4) pirimidona (6-4PP). Cuando interfieren con procesos celulares clave como la replicación y la transcripción, inducen detención del ciclo celular y apoptosis. Una amplia gama de organismos que se encuentran en los dominios de arqueas, bacterias y eucariotas han generado un mecanismo adicional de reparación del ADN conocido como fotorreactivación. Las fotoliasas son enzimas monoméricas basadas en flavoproteínas que reparan el ADN monocatenario y el ADN bicatenario dañados, por medio de longitud de onda azul como fuente de energía.

Evidencia científica

El uso de fotoliasas tópicas como PSA activos está respaldado de manera abrumadora por los datos actuales. Desde el año 2000, se han publicado cuatro ensayos controlados aleatorios (ECA), un ensayo experimental, cinco estudios piloto de intervención, un ensayo clínico observacional longitudinal y cinco estudios observacionales que subrayan la eficacia de las fotoliasas tópicas para el tratamiento de las queratosis actínicas (QA), pero también en el xeroderma pigmentoso (XP), la erupción lumínica polimorfa (PoLE por su sigla en inglés). Se han empleado diferentes y complejos métodos para estudiar *in vivo* los efectos de las fotoliasas tópicas en la piel humana, incluyendo escalas clínicas (AKASI, AKSS, FPS), técnicas de diagnóstico no invasivas como la dermatoscopia, la microscopía confocal de reflectancia (MCR), la fluorescencia, la colorimetría, la teletermografía, y las biopsias y extracción de ARN.

El primer ensayo experimental *in vivo* que confirmó la reducción de los niveles de CPD en la piel humana por fotoliasas tópicas fue publicado por Stege *et al.* en 2000. Once años después, Berardesca *et al.* publicaron los resultados de un estudio clínico intervencionista piloto en el cual la combinación de fotoliasas tópicas y PSA redujo significativamente los niveles de CPD después de la radiación ultravioleta por estimulación solar (ssUVR por su sigla en inglés) y fueron superiores a solo PSA. La combinación de fotoliasas tópicas + PSA atenuó considerablemente la fragmentación del ADN inducida por la RUV y la apoptosis celular (-82%) y nuevamente fueron superiores al uso exclusivo de PSA (-40%, $p < 0.001$). Estos resultados indican que las fotoliasas tópicas podrían emplearse como un componente adicional en los PSA de amplio espectro, para reducir los efectos nocivos de la RUV que no son neutralizados adecuadamente por los filtros.

Queratosis actínicas

En cuanto al uso de fotoliasas tópicas en las queratosis actínicas (QA), algunos de los estudios relevados incluyeron individuos

de alto riesgo, como pacientes con antecedentes personales de cáncer de piel no melanoma (CPNM) o inmunosupresión. Diferentes grupos de investigadores han evaluado el efecto de las fotoliasas tópicas en la piel humana a través de diferentes dispositivos ópticos como la fluorescencia, la espectrofotometría o la teletermografía.

La tolerabilidad local autopercebida y la sensación de mejora son factores importantes para lograr el éxito terapéutico en trastornos crónicos como la QA.

Endonucleasa T4 tipo V

La endonucleasa T4 tipo V desempeña un papel crucial en el inicio de la reparación del ADN en los sitios de CPD inducidos por UV. Esta enzima mejora el proceso natural de reparación del ADN y promueve la regeneración y reconstrucción de la piel, previniendo la descomposición de los componentes de la matriz extracelular y ayudando así a combatir el fotoenvejecimiento.

Oxoguanina glicosilasa

El estrés oxidativo, resultante de la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS por su sigla en inglés), induce la oxidación de nucleótidos y formas mutadas, siendo la más frecuente la 8-oxo-7,8-dihidroguanina (8-oxoG). En 2015, el estudio de Emanuele *et al.* la eficacia de una combinación de PSA SPF50 tradicional con un complejo enzimático de reparación de ADN encapsulado en liposomas y un complejo antioxidante potente (carnosina, arazina y ergotioneína).

Antioxidantes

Se han estudiado múltiples sustancias por su potencial antioxidante, tanto sintéticas como naturales. Más de 50 especies de plantas contienen sustancias antioxidantes, incluidas sustancias bien conocidas como flavonoides (presentes en especies como Ginkgo biloba y Camellia sinensis), ácido vanílico, ácido protocatecuico, ácido cafeico, ácido p-cumárico, ácido ferúlico, ácidos fenólicos, taninos, estilbenos, carotenos, licopeno, luteína escualeno, picnogenol y extracto de *Polypodium leucotomos*, entre otros.

El resveratrol es un compuesto polifenólico natural con fuertes propiedades antioxidantes. Se encuentra en abundancia en nueces, uvas, bayas y vino tinto.

Vitaminas C y E

La vitamina E (α -tocoferol) y sus derivados (incluidos el γ y el δ -tocoferol) ejercen fuertes efectos antioxidantes a nivel cutáneo al neutralizar las ROS y reducir potencialmente el daño inducido por la RUV. Dado que la capacidad de la vitamina E para eliminar las ROS se basa en su propia oxidación, su combinación con otros agentes antioxidantes y estabilizadores, como la vitamina C y el ácido ferúlico, podría reducir la oxidación de la vitamina E, ayudando así a preservar sus propiedades antioxidantes.

Polypodium leucotomos

Polypodium leucotomos (PL) es un helecho tropical perteneciente a la familia Polypodiaceae. El extracto hidrofílico de PL (PLE), obtenido de las partes aéreas de la planta, es rico en compuestos fenólicos, con fuertes propiedades antioxidantes y fotoprotectoras. El ácido cafeico y el ácido ferúlico son los más relevantes. Debido a sus propiedades inmunomoduladoras, el PLE se ha probado en el tratamiento de las dermatosis inflamatorias, incluyendo el vitiligo, la psoriasis y la dermatitis atópica, con resultados variables.

Polifenoles del té verde

El té se obtiene de las hojas frescas y los brotes de la planta *Camellia sinensis*. Según el estado de oxidación y la polimerización de sus compuestos polifenólicos, está disponible comercialmente en tres formas diferentes: té negro, té verde y té oolong. Estudios epidemiológicos sugirieron un vínculo entre el consumo de té verde y un menor riesgo de aparición de cánceres de esófago, orofaringe, estómago, vejiga, hígado y tracto urinario. El té verde es rico en epicatequinas, como (-)-epicatequina, (-)-epicatequina-3-galato, (-)-epigallocatequina y (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG). La EGCG es considerablemente más antioxidante que las teaflavinas y tearubiginas (los principales componentes del té negro). Se ha demostrado que los polifenoles del té verde protegen de las quemaduras solares, especialmente del eritema inducido por UVB; además, previenen el daño del ADN inducido por los rayos UV y la inmunosupresión *in vivo*. La evidencia clínica de los efectos fotoprotectores de los polifenoles del té verde aún es limitada para recomendar su uso en la población general.

Forskolina

La forskolina es un diterpenoide de origen natural extraído de las raíces de la planta *Plectranthus barbatus* (*Coleus forskolii*) y ha sido utilizado tradicionalmente durante mucho tiempo en tés y preparaciones terapéuticas. Es un compuesto permeable a la piel y confiere protección cutánea mediante la mayor producción de melanina, la migración de queratinocitos para promover la cicatrización de heridas y la menor la formación de ampollas.

Conclusiones

La exploración de la fotoprotección activa mediante el uso de enzimas reparadoras del ADN y moléculas antioxidantes naturales representa un avance significativo en la investigación sobre la protección solar. Las fotoliasas, el extracto de *Polypodium leucotomos* y otros compuestos bioactivos ofrecen beneficios multifacéticos para proteger la salud de la piel, reducir el riesgo de mutagénesis, la carcinogénesis y el envejecimiento prematuro. Sus efectos sinérgicos resaltan el potencial de las terapias combinadas. Se necesita una investigación continua sobre sus mecanismos de acción, formulaciones óptimas y eficacia clínica para confirmar estos hallazgos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2025
www.siic.salud.com



Fuente: Life 14(7):1-28, Jun 2024

Título original: Understanding Active Photoprotection: DNA-Repair Enzymes and Antioxidants

Autores: García-Mouronte E, Pérez-González L, Fernández Guarino M y colaboradores

Institución: Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España