

DermADN®

Prevención + Tratamiento + Reparación

de los daños provocados en la piel por la radiación UV



Dermur

Puede ser utilizado antes, durante y posteriormente a la exposición a la radiación UV.

www.dermur.com.uy



Dermur



Reparadores del ADN en Dermatología

Dr. Julio Magliano*

Médico Dermatólogo. Asistente de la Cátedra de Dermatología
Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.
Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

RESUMEN: La radiación ultravioleta (RUV) produce dramáticas y bien estudiadas alteraciones del ADN de las células, provoca fotodaño, fotoenvejecimiento e importantes alteraciones de la inmunidad local y sistémica.

Las enzimas reparadoras del ADN son un nuevo recurso terapéutico en investigación.

Mejorar la capacidad reparadora del ADN celular podría reducir los daños producidos por la RUV y por lo tanto el riesgo de carcinogénesis.

Palabras clave: Radiación ultravioleta, ADN, fotodaño, fotoprotección, enzimas reparadoras ADN.

ABSTRACT: Ultraviolet radiation (UVR) causes dramatic and well-studied DNA alterations of the cells, causing photodamage, photoageing and important changes in local and systemic immunity.

Repair enzymes are a new therapeutic resource under investigation.

Improving the cellular DNA repair capacity could reduce the damage caused by UVR and therefore the risk of carcinogenesis.

Key words: ultraviolet radiation, DNA, photodamage, photoprotection, DNA repair enzymes.

Introducción

Muchas son las causas generales que pueden provocar alteraciones en el ADN celular. Si el ADN se altera, la célula no solo no cumplirá sus funciones normales, sino que puede generar una célula maligna o entrar en apoptosis o muerte celular programada.

Por esta razón, los organismos vivos poseen enzimas reparadoras del ADN, las endonucleasas, que frente a causas o factores estresantes, como por ejemplo de origen **químico** (p.e. medicamentos, factores medioambientales), **biológicos** (virus, bacterias) o **físicos** (RUV), reparan las alteraciones que se provocan en el ADN celular.⁽¹⁾

Cuando estos mecanismos se ven superados por la cantidad de factores estresantes, se genera un "stress oxidativo" con el consiguiente daño celular.

En el caso particular de la piel, la RUV produce dramáticas y bien estudiadas alteraciones del ADN de las células, provoca fotodaño, fotoenvejecimiento e importantes alteraciones de la inmunidad local y sistémica -*inmunosupresión*-, lo que lleva a mayor probabilidad de adquirir cáncer de piel.⁽²⁾

Cuando hablamos de **fotoprotección**, debemos tener en cuenta varios parámetros comprendidos en lo que es la

fotoeducación, a través de la cual por distintos mecanismos nos educamos a utilizar diferentes medidas para protegernos de los efectos deletéreos de la RUV.⁽³⁾

La fotoprotección comprende:

- uso de ropas adecuadas,
- uso de lentes de sol,
- sombrero de ala ancha,
- buscar la sombra y
- uso de protectores solares.⁽⁴⁾

Mejorar la capacidad reparadora del ADN celular podría reducir el grado de daño solar y el riesgo de carcinogénesis.

Los resultados de un reciente ensayo en humanos indican que el tratamiento tópico con crema hidratante que contiene **enzimas reparadoras del ADN** evita la inmunosupresión inducida por la RUV de manera significativa.⁽⁵⁾

Daños en el ADN y mutaciones

Es importante distinguir entre los **daños en el ADN** y las **mutaciones**, los dos tipos principales de errores en el ADN, ambos diferentes.^(6,7)

Estos **daños** son en último término anomalías químicas en la estructura del ADN, como roturas de una cadena simple o de una doble cadena, residuos de 8-hidroxideoxiguanosina y aductos de hidrocarburos aromáticos policíclicos.

*E-mail: juliomag_2@hotmail.com

SilkPeel® Dermalinfusion™ System
Un revolucionario dispositivo dermocosmético, made in USA que ofrece simultáneamente renovación celular y recuperación cutánea:

- Anti-age y reconstituyente del óvalo facial.
- Cicatrizante y reparador de lesiones provocadas por acné y procedimientos quirúrgicos.
- Depigmentante, aclara dramáticamente las manchas uniformando el tono del cutis.
- Trata el lentigo solar y fotoenvejecimiento cutáneo.

Representación y Ventas:
18 de Julio 2042 ap.301 Montevideo - Uruguay . Tel.+598 24094013 . www.gospinsa.com.uy

Determinadas proteínas pueden reconocer estas alteraciones en el ADN, de manera que los pueden reparar si hay disponible información redundante para ser copiada, a partir de la secuencia intacta de la cadena de ADN complementaria que no ha sufrido esta alteración. Si una célula no repara daños en su ADN, puede quedar detenida la expresión de un gen.

En contraste a los **daños en el ADN**, una **mutación** es un cambio en la secuencia de bases del ADN, es decir que no se produce ningún cambio que pueda ser reconocido por las proteínas encargadas de la corrección de estas alteraciones, ya que su composición química y estructural es normal. Las mutaciones provenientes de los errores de síntesis no pueden ser reconocidas por las enzimas una vez que el cambio de bases está presente en ambas cadenas del ADN, de manera que las mutaciones resultan indetectables en la corrección y no son reparadas. Las mutaciones son replicadas durante la división celular.⁽⁸⁾

A nivel celular, las mutaciones pueden provocar cambios en el metabolismo y la proliferación de estas células.⁽⁹⁾

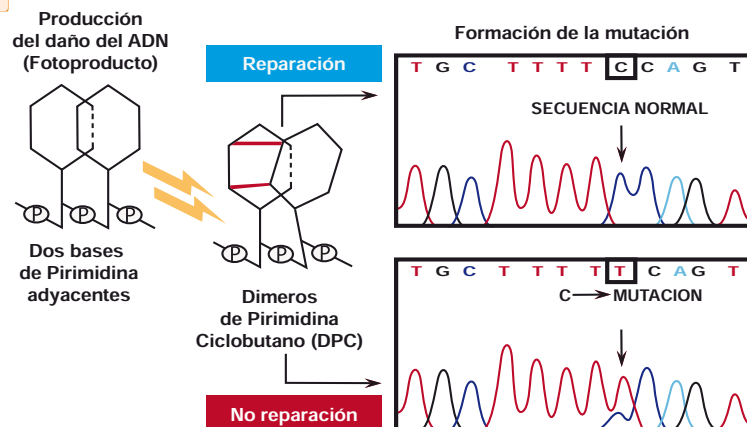
Los daños en el ADN y las mutaciones están relacionados, pues los daños en el ADN provocan frecuentemente errores de síntesis del ADN durante la replicación o la reparación, y estos errores son una causa importante de mutaciones.

La gran mayoría de las mutaciones que no tienen un efecto neutro son incompatibles con la supervivencia de la célula. Por lo tanto, en una población de células de un tejido con células que se replican, las células mutantes tienden a desaparecer.

Sin embargo, las pocas mutaciones que ofrecen una ventaja para la proliferación celular tienden a extenderse de manera clonal a expensas de las nuevas células. Esta ventaja para la célula es una desventaja para el organismo en general, pues estas células mutantes pueden proliferar libremente escapando al control del ciclo celular: es el caso de las células *cancerosas*.

Aquellos tipos celulares que se dividen con mayor frecuencia tienden a acumular más fácilmente las mu-

Figura 1



taciones, ya que una vez ocurridas las mutaciones, estas células tardan poco tiempo en replicar el ADN, y por tanto la mutación se incorporará al poco tiempo con la copia inicial de la cadena complementaria. Entonces, una vez dividida una de las dos células resultantes de la división habrá *fixado la variante mutante*, siendo más difícil que ocurra la corrección.

Por lo tanto, los **daños en el ADN en células que se dividen frecuentemente son una causa importante de cáncer**, pues dan pie a **mutaciones**.⁽¹⁰⁾ En cambio, los **daños en el ADN en células que se dividen poco son probablemente una causa importante del envejecimiento**.⁽¹¹⁾

Las principales alteraciones inducidas por las radiaciones UVB son la formación de *dimeros de pirimidina ciclobutano (DPC)*. (Ver Figura 1)

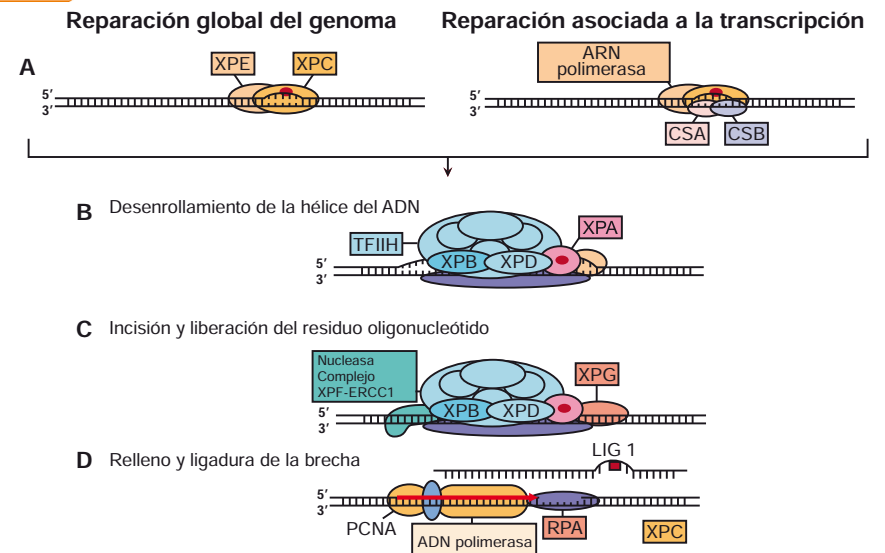
Mecanismo de reparación del ADN

Tanto en los organismos procarionotas como en los eucariotas la reparación del ADN se produce principalmente por la activación del mecanismo de *reparación por escisión de nucleótidos (NER)*. (Ver figura 2)⁽¹²⁾

Este es un mecanismo versátil y complicado que permite tanto la reparación de fotoproductos irradiados con radiación UV como las lesiones del ADN provocadas por sustancias químicas nocivas (como pueden ser el óxido de 4-nitroquinolona o los psoralenos fotoactivados).⁽¹³⁾

El proceso puede resumirse de este modo:

Figura 2



Puesto que una gran cantidad de estos carcinomas traen consigo las llamadas "mutaciones con firma" relativas a los fotoproductos típicos irradiados con radiación UV (*dímeros de timina y fotoaductos*), puede deducirse que existe una relación entre la reducción de la capacidad de reparación del ADN en función de la edad y la mutagénesis o carcinogénesis provocada por la exposición a la radiación UV.⁽¹⁷⁾

Reparadores del ADN

Endonucleasas

La **T4 endonucleasa V** es un polipéptido producido por el bacteriófago T4 después de la infección del huésped por *Escherichia coli*. Esta es una enzima de reparación del ADN que reconoce especialmente los dímeros de DPC en el ADN, e inicia la reparación por escisión de estos dímeros.

El potencial para apoyar la eliminación de las lesiones del ADN por parte de T4 endonucleasa ha sido demostrada por varios estudios in vitro e in vivo.

El concepto de la reparación por escisión-reparación de las células deficientes fue afirmado en pacientes con Xeroderma pigmentoso.⁽¹⁸⁾

Yarosh et al. también demostraron que la **endonucleasa T4 liposomal** redujo la tasa de aparición de queratosis actínica y de carcinomas de células basales.⁽¹⁹⁾

Las **fotoliasas** son proteínas (endonucleasas) monoméricas de 45-66 kDa extraídas de las algas azules, pertenecientes al género cianobacterias, que se encuentran en el plancton marino (*Anacytis nidulans*) expuesto a RUV extrema. El plancton ha desarrollado un mecanismo natural de resistencia que le permite utilizar la energía solar para la fotosíntesis y además para reparar el daño provocado por la RUV al ADN. Estas fotoliasas colocadas en mecanismos de transporte a través de la piel de gran eficacia (*liposomas*), permite prevenir el daño celular, el envejecimiento (*fotoenvejecimiento*), disminuyendo la inmunosupresión a través de un mecanismo reparador del daño del ADN.

Los mamíferos han perdido la reparación del ADN por fotoliasas durante la evolución.⁽²⁰⁾

La **aplicación tópica de fotoliasa encapsulada en liposomas en piel humana** irradiada con RUV redujo el número de DPC inducidos por RUV un 40-45%. La reparación de los dímeros de pirimidina por medio de fotoliasas evita los efectos inmunosupresores, así como el eritema y la quemadura solar.^(21, 22, 23, 24)

Citoquinas

Las **citoquinas** son capaces de modular la apoptosis inducida por la RUV (*Ver Figura 3*). Se observó que la IL-1 mejora la apoptosis inducida por la RUV, lo que prueba la hipótesis de que las citocinas pueden afectar la muerte celular inducida por la RUV.⁽²⁵⁾

Como la IL-1 es inducida por la radiación UV, es tentador especular que esta puede representar un mecanismo de protección adicional por la eliminación de aquellas células que fueron dañadas. Sobre la base de esta observación se ha estudiado el efecto de otras citocinas en la apoptosis inducida por la RUV.

La IL-12 es una citoquina que desempeña un papel inmunomodulador importante, además es capaz de revertir la inmunosupresión inducida por la RUV.⁽²⁶⁾

También la IL-12 facilita la eliminación de daño en el ADN inducido por radiación UV.

Por lo tanto, varias citocinas pueden controlar el daño del ADN inducido por las RUV a través de la reparación del ADN, lo que indicaría la existencia de un mecanismo de retroalimentación. Esto puede representar un nuevo mecanismo de defensa del huésped frente a la inmunosupresión inducida por la radiación UV y a la carcinogénesis.

Ectoínas

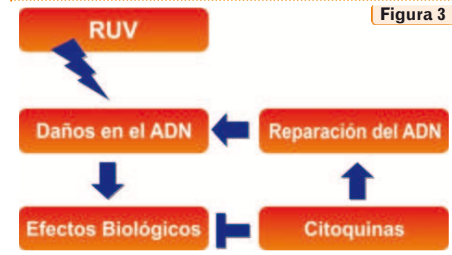
Las **ectoínas** son pequeñas moléculas orgánicas que no solo reparan el ADN, sino que también contribuyen a protegerlo.⁽²⁷⁾

La ectoína ha sido descubierta en cierto tipo de bacterias que crecen en condiciones de extrema agresividad ambiental, con altas temperaturas en suelos salinos desérticos. Estas bacterias se autoprotegen frente al stress ambiental, sintetizando "ectoínas", sustancias que protegen sus estructuras vitales frente a la agresividad ambiental.⁽²⁸⁾

Diversas investigaciones subrayan la excelente propiedad anti-envejecimiento de la ectoína. Las células de Langerhans son las células presentadoras de antígenos epidérmicos por excelencia. El número de estas células disminuye significativamente en la piel envejecida, mientras que la disminución en la piel expuesta al sol es mayor que en la piel protegida del sol.^(29, 30)

La **aplicación tópica de ectoína muestra una potencial función inmunoprotectora** en la piel expuesta al sol en sujetos sanos. La reducción inducida por radiación ultravioleta de la célula de Langerhans se ha impedido por el pretratamiento con ectoína antes de exponerse al sol.⁽³¹⁾

Figura 3



LA ROCHE-POSAY

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

ANTHELIOS XL FLUIDO EXTREMO 50+

LA MÁS ALTA PROTECCIÓN. REDUCCIÓN DE FILTROS QUÍMICOS

Protección UVA reforzada	PPD 38 +10 puntos vs la fórmula anterior
Reducción en filtros químicos	-15 % vs la fórmula anterior
Excelente foto estabilidad	97 % de eficacia luego de 2h bajo UV

MEXOPLEX® [Nuevo sistema filtrante patentado]

MEXORYL® SX + TINOSORB S
Sinergia filtrante exclusiva

+

ELDEW®
Reemplaza parte de los
filtros para fotoestabilizar
la fórmula

CON EXTRACTO DE **SENNA ALATA** QUE AYUDA A
NEUTRALIZAR LOS EFECTOS DE LOS RADICALES LIBRES Y PROTEGE
LAS CELULAS DE LOS DAÑOS PROVOCADOS POR LOS RAYOS UV

EFICACIA PROBADA EN CONDICIONES REALES DE USO

Protección de las pieles sujetas a Erupción Solar Polimórfica

97,5 % de voluntarios protegidos

Protocolo: 41 adultos sujetos a Erupción Solar Polimórfica reiteradas. Aplicación del Fluido Extremo SPF 50+/PPD 38 durante 2 semanas, en África del Sur. Declaración por los voluntarios de todas las reacciones cutáneas y confirmación del diagnóstico de LEB por un dermatólogo.

CONSULTE A SU DERMATÓLOGO

LA ROCHE-POSAY. LA EXIGENCIA DERMATOLÓGICA.



La exposición de los queratinocitos humanos a la RUV provoca la formación de ceramida por un mecanismo mediado por oxígeno singlete. Como consecuencia del aumento de los niveles de ceramida, una cascada de señalización intracelular es activada, lo que lleva a la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 con actividad proinflamatoria. Estos efectos negativos son efectivamente impedidos por la ectoína como resultado del bloqueo oxígeno singlete.^(32, 33)

La ectoína podría prevenir el envejecimiento cutáneo, ya que con la edad disminuye la actividad antioxidante. Se ha planteado que *la aplicación de ectoína a nivel de la piel podría prevenir el daño oxidativo a nivel cutáneo.*^(34, 35)

Recepción y aprobación del Artículo

Fecha de recepción: 21 de marzo de 2012

Fecha de aprobación: 19 de abril de 2012.

Bibliografía

- Kraemer K, Runger T. Inestabilidad del genoma, reparación del ADN y cáncer. En Wolff K, Goldsmith L, Katz S et al. Fitzpatrick's Dermatología en medicina General, 7ª edición 2009. Elsevier Ed. Barcelona, pág. 977-80.
- Magliano J. Actualización en Fotoprotección. Tendencias en Medicina. 2011;19(39):151-8.
- Magliano J, Álvarez M, Salmentón M, Larre Borges A, Martínez M. Fotoprotección en los niños. Arch Pediatr Urug 2011;82(2):99-104.
- Salmentón G, Magliano J. Fotoprotección en la infancia. Biomedicina 2011;1(Separata):3-10.
- Lucas CR, Ke MS, Matsui MS, Maes D, Cooper KD, Stevens SR, Baron ED. 2008. Immune protective effect of a moisturizer with DNA repair ingredients. Journal of Cosmetic Dermatology 7:132-135.
- Armeni, T, Damiani E, Battino M, Greci L, Principato G. Lack of in vitro protection by a common sunscreen ingredient on UVA-induced cytotoxicity in keratinocytes. Toxicology 2004;203(1-3):165-178.
- Knowland J, McKenzie EA, McHugh PJ, Cridland NA. Sunlight-induced mutagenicity of a common sunscreen ingredient. FEBS Lett. 1993;324(3):309-13.
- Vilenchik M, Knudson A. Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germ-line mutations and DNA damage rates. Proc Natl Acad Sci 2000; 97:5381-5386.
- Rutten B, Schmitz C, Gerlach O, Oyen H, De Mesquita E, Steinbusch H, Korr H. The aging brain: accumulation of DNA damage or neuron loss? Neurobiology of Aging 2007;28:91-98.
- Gensler HL, Bernstein H. DNA damage as the primary cause of aging. Q Rev Biol 1981;56(3):279-303.
- Rao KS, Loeb LA. DNA damage and repair in brain: relationship to aging. Mutat. Res 1992;275(3-6): 317-329.
- Eller MS. Repair of DNA Photodamage in human skin. En: Gilchrist BA, ed. Photodamage, Blackwell Science, Inc, NY 1995. p. 26-50.
- Sancar A, Sancar GB. DNA repair enzymes. Ann Rev Biochem 1988;57:29-67.
- Hadshiew I, et al. Reparación del ADN y oligonucleótidos de ADN. Significado para la piel humana Dermatol Cosmet 2001;11(4):157-170.
- King CM, Gillespie ES, McKenna PG, Barnett YA. An investigation of mutation as a function of age in humans. Mutat Res 1994;316(2):79-90.
- Moriwaki SI, Ray S, Tarone RE, Kraemer KH, Grossman L. The effect of donor age on the processing of UV-damaged DNA by cultured human cells: reduced DNA repair capacity and increased DNA mutability. Mutat Res 1996;364(2):117-23.
- Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, Lin A, McKeena GJ, Baden HP, Halperin AJ, Ponten J. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. Proc Natl Acad Sci 1991;88(22):10124-8.
- Tanaka K, Sekiguchi M, Okada Y. Restoration of ultraviolet-induced unscheduled DNA synthesis of xeroderma pigmentosum cells by the concomitant treatment with bacteriophage T4 endonuclease V and HVJ (Sendai virus). Proc Natl Acad Sci U S A. 1975; 72(10): 4071-4075.
- Yarosh DB, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: A randomised study. Lancet 2001;357(9260):926-929.
- Essen LO, Klar T. 2006. Light-driven DNA repair by photolyases. Cell Mol Life Sci 2006;63(11):1266-1277.
- Stege H, Roza L, Vink AA, Grewe M, Ruzicka T, Grether-Beck S, Krutmann J. Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(4):1790-1795.
- Schul W, Jans J, Rijkse YM, Klemann KH, Eker AP, et al. Enhanced repair of cyclobutane pyrimidine dimers and improved UV resistance in photolyase transgenic mice. EMBO J 2002;21(17):4719-29.
- Jans J, Schul W, Sert YG, Rijkse Y, Rebel H, et al. Powerful skin cancer protection by a CPD-photolyase transgene. Curr Biol 2005;15(2):105-15.
- Jans J, Garinis GA, Schul W, van Oudenaren A, Moorhouse M, et al. Differential role of basal keratinocytes in UV-induced immunosuppression and skin cancer. Mol Cell Biol 2006;26(22):8515-26.
- Kothny-Wilkes G, Kulms D, Luger TA, Kubin M, Schwarz T. Interleukin-1 protects transformed keratinocytes from tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand- and CD95-induced apoptosis but not from ultraviolet radiation-induced apoptosis. J Biol Chem 1999;274(41):28916-21.
- Müller G, Saloga J, Germann T, Schuler G, Knop J, Enk AH. IL-12 as mediator and adjuvant for the induction of contact sensitivity in vivo. J Immunol 1995;155(10):4661-8.
- Yu I, Nagaoka M. Slowdown of water diffusion around protein in aqueous solution with ectoïne. Chem Phys Lett 2004;388:316-21.
- Galinski EA. Compatible solutes of halophilic bacteria: molecular principles, water-solute interaction, stress protection. Experientia 1993(6-7):49:487-96.
- Toyoda M, Bhawan J. Ultrastructural evidence for the participation of Langerhans cells in cutaneous photoaging process: a quantitative comparative study. J Dermatol Sci 1997;14(2):87-100.
- Bushman M, Cumberbatch M, Dearman RJ, Andrew SM, Kimber I, Griffiths CE. Tumor necrosis factor-alpha-induced migration of human Langerhans cells: the influence of aging. Br J Dermatol 2002;146(1):32-40.
- Pfluecker F, Buenger J, Hitzel S, et al. Complete photo protection: going beyond visible endpoints. SÖFW J 2005;131:20-30.
- Buenger J, Driller HJ. Ectoïne: an effective natural substance to prevent UVA-induced premature photoaging. Skin Pharmacol Therapy 2004;17(5):232-7.
- Grether-Beck S, Timmer A, Felsner I, Brenden H, Brammeritz D, Krutmann J. Ultraviolet A-induced signaling involves a ceramidemediated autocrine loop leading to ceramide de novo synthesis. J Invest Dermatol 2005;125(3):545-53.
- Yasui H, Sakurai H. Age-dependent generation of reactive oxygen species in the skin of live hairless rats exposed to UVA light. Exp Dermatol 2003;12(5):298-300.
- Tolmasoff JM, Ono T, Cutler RG. Superoxide dismutase: correlation with life-span and specific metabolic role in primate species. Proc Natl Acad Sci U S A 1980;77(5):2777-81.