



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Antioxidantes en fotoprotección, ¿realmente funcionan?

Antioxidants in photoprotection: Do they really work?

M.V. De Gálvez

Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Málaga, España
Disponible en Internet el 24 de marzo de 2010

Ante la pregunta de si los antioxidantes funcionan como fotoprotectores, la mayoría de los dermatólogos clínicos espera conocer si son capaces de bloquear la radiación ultravioleta o si aumentan el factor de protección solar (FPS) de los fotoprotectores tópicos. El concepto de fotoprotección está tan ligado al uso de fotoprotectores tópicos que a veces se entiende como un sinónimo, y no se tiene en cuenta que los efectos nocivos de las radiaciones solares incluyen, además del eritema, alteraciones inmunológicas, daños en el ADN, activación de proteínas de estrés, incremento de especies reactivas de oxígeno (ERO) y disminución de la eficacia de los sistemas antioxidantes.

Comparar el grado de protección entre los fotoprotectores tópicos y los antioxidantes en relación con el FPS es un error, ya que su nivel de actuación en fotoprotección es muy diferente. El FPS se calcula en función de la capacidad de prevenir el eritema tras la aplicación de una sustancia determinada, y sirve para medir la eficacia de fotoprotectores tópicos que actúan básicamente bloqueando los efectos de la radiación ultravioleta B, que es la más eritematogena. Sin embargo, los antioxidantes actúan frenando o reparando procesos oxidativos como peroxidación lipídica, alteración de proteínas estructurales y daños en el ADN que son generados básicamente por la radiación UVA, y su capacidad de bloqueo frente a los rayos UVB es muy limitada y por tanto no van a evitar la aparición de eritema, de manera que su eficacia no puede medirse por el FPS, el cual es mínimo. Este hecho no excluye que los antioxidantes actúen como fotoprotectores en el sentido más amplio de la palabra si entendemos como tal aquella sustancia capaz de prevenir

daño cutáneo fotoinducido, ya que protegen a la piel de procesos intermedios celulares y moleculares lesivos para la misma y donde los fotoprotectores tópicos con FPS muy elevado no pueden actuar. Su importancia se hace aún más relevante si tenemos en cuenta que la cantidad de rayos UVA que recibimos es 10 veces mayor que la de UVB.

Estrés oxidativo

En los seres vivos aerobios se generan procesos oxidativos como consecuencia del consumo natural de oxígeno. Este se encuentra habitualmente en su forma más estable, pero determinadas situaciones, como el consumo de tabaco o alcohol, procesos inflamatorios, radiaciones ionizantes, y sobre todo radiaciones ultravioletas, pueden producir ERO que son altamente reactivas y pueden lesionar la piel por un mecanismo oxidativo. Dentro de las ERO los radicales libres son especialmente nocivos porque tienen un electrón no apareado, lo que les hace altamente inestables y tienden a aparearse con electrones de otras moléculas para estabilizarse. En ese intento lesiona la molécula, daña el ADN, y lo que es más importante, al quitarle el electrón la deja con otro radical libre, que intentará estabilizarse atacando otra nueva molécula, lo que provoca así una reacción en cadena.

Uno de los mecanismos que participa de forma relevante en la formación de ERO es la presencia de iones metálicos. Estos se liberan en el tejido dañado por la radiación UV y actúan como catalizadores en la producción de ERO mediante la reacción de Fenton (formación de radical hidroxilo $[OH^-]$ a partir de la interacción del peróxido de hidrógeno $[H_2O_2]$ con iones metálicos como hierro o cobre).

En situaciones óptimas el organismo dispone de sistemas antioxidantes capaces de neutralizar las ERO generadas de

Correo electrónico: mga@uma.es

forma fisiológica, pero en situaciones patológicas, y especialmente por el efecto de la radiación UV, se produce un desequilibrio entre la producción de ERO y los sistemas antioxidantes, que no son capaces de frenar los procesos oxidativos. De este modo se genera el llamado estrés oxidativo, dando lugar a múltiples reacciones que finalmente llegan a producir daño celular.

Las especies reactivas de oxígeno lesionan una gran cantidad de estructuras moleculares. En los lípidos ocurren procesos de peroxidación lipídica mediados presumiblemente por oxígeno singlete, dando lugar a la destrucción de membranas. En este proceso la eficacia de la radiación UVA es muy superior a la UVB y se ha demostrado que pequeñas exposiciones a UVA producen marcadores de oxidación lipídica como malonaldehído y 4-hidroxinonal en fibroblastos e hidroperóxidos lipídicos en queratinocitos.

A nivel proteico las ERO intervienen en la oxidación de tioles, presumiblemente mediados por el oxígeno singlete. Como consecuencia, se desnaturalizan las proteínas por alteración de su estructura cuaternaria y finalmente se alteran los sistemas enzimáticos. Estudios *in vivo* demuestran que la queratina se oxida rápidamente, y los biomarcadores de daño oxidativo como N-lisina están aumentados en fotoexposición crónica¹.

La oxidación de los carbohidratos también produce daño celular por la formación de grupos carbonilos que llevan a una producción prematura de glucanos.

Una de las principales dianas de los radicales libres son los grupos nucleofílicos de la desoxirribosa y las bases nitrogenadas del ADN, lo cual puede provocar uniones cruzadas ADN-ADN y ruptura del mismo. Entre los efectos oxidativos más importantes de las ERO sobre el ADN está la modificación de sus bases, destacando la generación de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OH-dG), que tiene un alto potencial mutagénico². Otra de las consecuencias del ataque de los radicales libres sobre el ADN es la ruptura de la cadena mediante la escisión del enlace fosfodiéster. Además, se ha demostrado que el H₂O₂ y el anión superóxido pueden inducir experimentalmente la activación de determinados oncogenes.

Radicales libres y carcinogénesis

Se ha demostrado que las ERO están implicadas en todos los estadios de la carcinogénesis (iniciación, promoción, progresión y metástasis)^{3,4}.

Los procesos oxidativos generan la formación del OH[•] mediante la reacción de Fenton. Como se ha comentado anteriormente, esta molécula altera las bases del ADN celular, comenzando así la fase de iniciación tumoral.

Cuando se recibe la señal de que se han agotado los antioxidantes se libera calcio, lo que favorece la promoción tumoral tanto por un mecanismo directo activando protooncogenes como c-fos, como indirectamente alterando la fosforilación de factores transcripcionales por proteína-cinasa dependiente de calcio⁵.

La progresión tumoral se ve favorecida por la pérdida de vigilancia inmunológica y la inestabilidad genómica derivada del estrés oxidativo, así como por la disminución de sistemas antioxidantes.

Finalmente, las ERO favorecen la liberación de proteasas por parte de las células endoteliales, lo cual favorece las metástasis tumorales⁶. Además, se ha descrito que las ERO aceleran los procesos de angiogénesis que favorecen la difusión de células tumorales⁷.

Sistemas antioxidantes naturales

Son componentes fundamentales de protección que se encargan de mantener un equilibrio correcto entre la producción y la eliminación de especies reactivas de oxígeno y otros compuestos relacionados. Según la definición de Halliwell y Gutteridge, un antioxidante es toda sustancia que hallándose presente en bajas concentraciones respecto a las de un sustrato oxidable, retrasa o previene significativamente la oxidación de dicho sustrato⁸.

El principal mecanismo de defensa que tenemos los humanos frente al daño oxidativo para contrarrestar los efectos nocivos producidos por las ERO son los antioxidantes naturales.

Los antioxidantes naturales se pueden clasificar de forma esquemática en enzimáticos y no enzimáticos o de pequeño peso molecular. Dentro de los enzimáticos, hay sistemas protectores que se sintetizan en el interior de las células como superóxido dismutasa (SOD), catalasa o glutatión-peroxidasa (GP), y otros que se encuentran en los fluidos extracelulares, como por ejemplo ceruloplasmina, transferrina o haptoglobina. Entre los sistemas antioxidantes no enzimáticos destacan el glutatión, el ácido ascórbico (vit C), el alfa-tocoferol (vit E) y los carotenoides.

El mecanismo de acción de los antioxidantes puede ser: a) preventivo, evitando la formación de radicales libres (albúmina, ferritina, ceruloplasmina, transferrina); b) reparador, mediante la reparación endógena del daño causado por los radicales libres (SOD, GP, catalasa), y c) secuestrador de radicales libres (vit E, vit C, betacaroteno, flavonoides).

Entre los antioxidantes derivados de la dieta, los que tienen más repercusión sobre la piel son el alfa-tocoferol, los carotenoides (ambos liposolubles con gran capacidad de protección sobre las membranas celulares frente a la peroxidación lipídica), y el ácido ascórbico, que actúa como cofactor de diferentes enzimas.

Los niveles de antioxidantes en la piel son mayores en zonas fotoexpuestas. En la epidermis los niveles de ascorbato se quintuplican respecto a la dermis⁹. Además, se ha demostrado que la cantidad de ferritina es mayor en los queratinocitos que en los fibroblastos por la situación anatómica donde se encuentran¹⁰.

Antioxidantes como fotoprotectores

Existen numerosos estudios sobre el efecto de los antioxidantes en la prevención del eritema cutáneo, aunque como hemos comentado anteriormente, el espectro de acción de los antioxidantes prácticamente se superpone con el espectro de acción de la radiación UVA (320–400 nm), por lo que la eficacia fotoprotectora de los mismos no solo vendrá determinada por la protección frente al eritema fotoinducido, sino también por la protección sobre los daños moleculares y sobre el ADN derivados del estrés oxidativo generado por la radiación UV.

La sensibilidad del mundo científico al daño generado por el estrés oxidativo en todos los ámbitos de la salud y el hecho de que la radiación ultravioleta sea el agente más eficaz en la producción de daño cutáneo por estrés oxidativo, hace que actualmente se esté en una búsqueda permanente de sustancias antioxidantes que actúen en este ámbito tanto por vía tópica como sistémica.

Vitamina E (vit E)

Entre las numerosas sustancias antioxidantes con efecto fotoprotector destaca la vit E, que presenta una importante acción sobre la peroxidación lipídica ya que actúa interrumpiendo la cadena de radicales libres mediante la donación de un hidrógeno al radical lipídico o peróxido y además se regenera constantemente por la acción fundamental de la vit C y el glutatión, que actúan como cofactores en el proceso de reparación del daño por radiación UV¹¹⁻¹⁴.

Se ha demostrado su acción sobre la prevención del eritema cutáneo fotoinducido en gran cantidad de estudios en los que se ha aplicado de forma tópica¹⁵⁻¹⁷, y diferentes estudios avalan que la combinación de vit E y vit C aumenta la eficacia fotoprotectora de la primera^{18,19}. Además, se ha demostrado que esta combinación aplicada de forma repetida tras la exposición a radiación lumínica retrasa la dosis eritemática mínima (DEM) hasta en un 26%, lo que clarifica que estos antioxidantes son capaces de proteger frente al eritema de forma independiente a la capacidad de absorción de la radiación UV.

Betacarotenos

Los betacarotenos se han utilizado como fotoprotectores sistémicos en el tratamiento de las porfirias. Su efecto antioxidante viene dado por su capacidad de protección frente al eritema actínico, al actuar contra los radicales libres que genera la radiación ultravioleta²⁰.

Polifenoles del té verde

La *Camelia sinensis* (té verde) es una planta rica en polifenoles como catequinas y ácido fenólico. El principal antioxidante del té verde es el galato de epigallocatequina (EGCG), y su capacidad fotoprotectora se ha demostrado por su eficacia en el retraso del eritema cutáneo tras radiación UVB al disminuir los niveles de H₂O₂ en la epidermis y dermis tras la irradiación²¹. Sus propiedades antioxidantes son capaces de inhibir la carcinogénesis en estudios realizados en ratones con carcinoma cutáneo provocado por radiaciones ultravioletas²². Además, se ha demostrado que los extractos de té verde disminuyen la expresión de p53 y queratinocitos apoptóticos inducidos por radiación UVB en humanos²³.

Polypodium leucotomos

Se ha demostrado que su administración oral o tópica posee importantes acciones antioxidantes, antiinflamatorias, inmunoprotectoras y fotoprotectoras. Su mecanismo de

acción antioxidante se debe a la capacidad de inactivar el oxígeno singlete, así como a su eficacia frente a los radicales libres. Tiene un efecto preventivo frente al eritema fotoinducido, disminuye las células de quemadura solar, y previene de lesiones en el ADN²⁴.

El *Polypodium leucotomos* destaca, a su vez, por su actividad inmunoprotectora frente al daño inmunológico por radiación UV, ya que protege frente a la disminución de células de Langerhans que se produce tras exposiciones solares²⁵, y frena la fotoisomerización del ácido urocánico de su forma trans a cis²⁶.

Resveratrol

Se encuentra en la *Vitis vinifera* o uva. Sus principales compuestos activos se encuentran en las semillas y la piel de la uva.

El resveratrol tiene importantes propiedades antioxidantes, y su efecto fotoprotector ha quedado demostrado por su capacidad para prevenir el eritema solar. En la actualidad está siendo ampliamente utilizado por sus efectos sobre el envejecimiento al activar la sirtulina 1, la cual favorece la transcripción de genes de reparación de ADN y de enzimas antioxidantes como la SOD, y suprime la transcripción de genes proapoptóticos como el gen BIN²⁷.

Desde hace unos años se están investigando una serie de sustancias antioxidantes con capacidad fotoprotectora como las teaflavinas del té negro, los aminoácidos tipo micospolina derivados de las algas, el picnogenol, el licopeno, la cafeína, o la ubiquinona, entre otras²⁸⁻³², muchas de las cuales se están utilizando en dermatocósmica como antioxidantes para retrasar el fotoenvejecimiento, y en ese campo la tendencia actual es añadir fotoprotectores tópicos a las cremas antienvjecimiento.

La fotoprotección dermatológica también evoluciona, y a este respecto, el uso de fotoprotectores tópicos no debe limitarse solo a aquellos que bloquean la radiación UVB, sino que se recomiendan fotoprotectores de amplio espectro con una longitud de onda crítica de 380 nm³³. En este sentido, en 2006 la Unión Europea recomendó que los fotoprotectores solares deben proteger frente a la radiación UVA al menos 1/3 del FPS etiquetado, y que el concepto de protección total no debía asociarse al uso exclusivo de fotoprotectores tópicos.

Existen medidas de fotoprotección novedosas, como por ejemplo las enzimas reparadoras de ADN o microesferas que actúan como refractores de luz capaces de optimizar la eficacia de pantallas solares. El concepto de fotoprotección está cambiando y debemos entender que la fotoprotección integral debe incluir también la prevención del daño oxidativo generado por las radiaciones ultravioletas, por lo que es prioritario fortalecer los sistemas antioxidantes naturales y continuar con el estudio de sustancias antioxidantes que administradas de forma tópica o sistémica sean capaces de contrarrestar los efectos lesivos derivados de las especies reactivas de oxígeno.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Vile GF, Tyrell RM. UVA radiation induced oxidative damage to lipids and proteins in vitro and in humanskin fibroblasts is dependent on iron and singlet oxygen. *Free Radic Biol Med.* 1995;18:721–30.
2. Jaruga P, Dizdaroglu M. Repair of products of oxidative DNA base damage in human cells. *Nucleic Acids Res.* 1996;24:1389–94.
3. Nakamura Y, Gindhart T, Winterstein D, Tomita I, Seed J, Colburn N. Early superoxide dismutase-sensitive events promotes neoplastic transformation in mouse epithelial JB6 cell. *Carcinogenesis.* 1998;9:203–7.
4. Dreher D, Junod AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. *Europ J Onc.* 1996;324:30–8.
5. Maki A, Berezeski IK, Fargnoli J, Holbrook NJ, Trump BF. Role of [Ca²⁺]_i in induction of c-fos, c-jun, and c-myc mRNA in rat PTE after oxidative stress. *FASEB J.* 1992;6:912–4.
6. Lafrenie R, Shaughnessy SG, Orr FW. Cancer cell interactions with injured or activated endothelium. *Cancer Metastasis Rev.* 1992;11:377–88.
7. Lelkes PI, Hahn KL, Sukovich DA, Karmiol S, Schmidt DH. On the possible role of reactive oxygen species in angiogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 1998;454:295–310.
8. Halliwell B, Gutteridge J. *Free radicals in biology and medicine*, 3rd ed. Oxford: Oxford Science Publications; 1998 p. 936.
9. Shindo Y, Witt E, Han D, Epstein W, Parker L. Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J Invest Dermatol.* 1994;102:122–4.
10. Applegate LA, Frenk E. Oxidative defense in cultured human skin fibroblasts and keratinocytes from sun-exposed and non exposed skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1995; 11:95–101.
11. Nachbar F, Korting H. The role of vitamin E in normal and damaged skin. *J Mol Med.* 1995;73:7–17.
12. Ziegler E, Filer L. *Present knowledge in nutrition*, 7th ed. Washington: ILSI Press; 1996 p. 130–9.
13. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol.* 1992;127:247–53.
14. Valdés F. *Vitamina C. Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:557–68.
15. Roshchupkin DI, Pistsov MY, Potapenko AY. Inhibition of ultraviolet light-induced erythema by antioxidants. *Arch Dermatol Res.* 1979;266:91–4.
16. Trevithick J, Xiong S, Sanford S, Karlik S, Norley C, Dilworth G. Topical tocopherol acetate reduces post-UVB, sunburn-associated erythema, edema and skin sensitivity in hairless mice. *Arch Biochem Biophys.* 1992;296:575–82.
17. McVean M, Liebler D. Inhibition of UVB induced DNA photo-damage in mouse epidermis by topically applied alpha-tocopherol. *Carcinogenesis.* 1997;18:1617–22.
18. Fuchs J, Kern H. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by D-alpha-tocopherol and L-ascorbic acid: a clinical study using solar simulated radiation. *Free Radic Biol Med.* 1998;25: 1006–12.
19. Werninghaus K, Meydani M, Bhawan J, Margolis R, Blumberg J, Gilchrest B. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. *Arch Dermatol.* 1994;130: 257–61.
20. McArdle F, Rhodes LE, Parslew R, Jack C, Friedmann P, Jackson M. Effects of oral vitamin E and beta-carotene supplementation on UVR-induced oxidative stress in human skin. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1270–5.
21. Katiyar SK, Elmets CA. Green tea and skin protection. *Int J Oncol.* 2001;18:1307–13.
22. Mantena SK, Meeran S, Elmets CA. Orally administered green tea polyphenols prevent ultraviolet radiation-induced skin cancer in mice through activation of cytotoxic T cells and inhibition of angiogenesis in tumors. *J Nutr.* 2005;135: 2871–7.
23. Mnich CD, Hoek K, Virkki LV, Farkas A, Dudli C, Laine E, et al. Green tea extract reduces induction of p53 and apoptosis in UVB-irradiated human skin independent of transcriptional controls. *Exp Dermatol.* 2009;18:69–77.
24. González S, Patak MA. Inhibition of ultraviolet-induced formation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, erythema and photosensitization by *Polypodium leucotomos*. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1996;12:45–56.
25. Mulero M, Rodríguez-Yanes E, Nogues MR, Giralto M, Romeo M, González S, et al. *Polypodium leucotomos* extract inhibits glutathione oxidation and prevents Langerhans cell depletion induced by UVB/UVA radiation in a hairless rat model. *Exp Dermatol.* 2008;17:653–8.
26. Capote R, Alonso-Lebrero JL, García F, Brieva A, Pivel JP, González S. *Polypodium leucotomos* extract inhibits transurocanic acid photoisomerization and photodecomposition. *J Photochem Photobiol B.* 2006;82:173–9.
27. Caddeo C, Teskac K, Sinico C, Kristl J. Effect of resveratrol incorporated in liposomes on proliferation and UV-B protection of cells. *Int J Pharm.* 2008;363:183–91.
28. Tournas JA, Lin FH, Burch JA, Selim MA, Monteiro-Riviere NA, Zielinski JE, et al. Ubiquinone, idebenone, and kinetin provide ineffective photoprotection to skin when compared to a topical antioxidant combination of vitamins C and E with ferulic acid. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1185–7.
29. De la Coba F, Aguilera J, de Gálvez MV, Álvarez M, Gallego E, Figueroa FL, et al. Prevention of the ultraviolet effects on clinical and histopathological changes, as well as the heat shock protein-70 expression in mouse skin by topical application of algal UV-absorbing compounds. *J Dermatol Sci.* 2009;55:161–9.
30. De la Coba F, Aguilera J, Figueroa FL, de Gálvez MV, Herrera E. Antioxidant activity of mycosporine-like amino acids isolated from three red macroalgae and one marine lichen. *J Appl Phycol.* 2009;21:161–9.
31. Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:937–58.
32. Stahl W, Heinrich U, Aust O, Tronnier H, Sies H. Lycopene-rich products and dietary photoprotection. *Photochem Photobiol Sci.* 2006;5:238–42.
33. Aguilera J, de Gálvez MV, Sánchez-Roldán C, de la Coba F, Figueroa FL, Sánchez P, et al. Valoración de la capacidad antioxidante de fotoprotectores tópicos. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97(Supl 2):92.