

Enzimas reparadoras del ADN para el tratamiento y prevención del fotoenvejecimiento

El envejecimiento representa el conjunto de modificaciones que tiene lugar en el organismo como consecuencia del tiempo vivido y del modo como se ha vivido. Este tiene lugar a escala celular y sus manifestaciones se observan a escala de órgano, es decir en nuestra piel.



POR EL DR. *Gabriel Serrano*, DERMATÓLOGO Y PRESIDENTE DE LABORATORIOS SESDERMA

LA RADIACIÓN SOLAR es una de las principales causas de aceleración del envejecimiento cutáneo y ocasiona el llamado fotoenvejecimiento. Los rayos UV que penetran en la piel dañando indirectamente el ADN de los queratinocitos epidérmicos provocan a su vez la formación de alteraciones como los conocidos dímeros timina (enlace covalente entre dos timinas adyacentes dentro de una molécula de ADN), que interfieren en la replicación del ADN y en la posterior transcripción del ARN. Si no se reparan estas lesiones en el ADN de las células de la piel, éstas pueden llegar a provocar la apoptosis (muerte de las células) o incluso la aparición de células tumorales.

El uso de fotoprotección solar evita que la radiación solar penetre en nuestra piel, y ayuda a evitar o retrasar el ya mencionado fotoenvejecimiento. No obstante, no todos los fotoprotectores bloquean

todos los tipos de radiaciones solares y éstos, además, no se suelen usar en cantidad suficiente ni se reaplican de manera adecuada, por lo que al final tampoco impiden la inducción del daño solar en nuestras células de la piel.

En Laboratorios Sesderma, trabajamos con una serie de ingredientes activos con acción fotorreparadora para ayudar a proteger y tratar la piel del inevitable daño por exposición solar. Estos activos fotorreparadores incluyen un complejo de enzimas reparadoras formado por la fotoliasa, la endonucleasa y la exonucleasa, encargadas de activar los mecanismos naturales de reparación del daño producidos en la cadena de ADN. Gracias a ellos se evita el mal funcionamiento de las células y el envejecimiento prematuro de las mismas.

Las fotoliasas son unas enzimas que se pueden encontrar en el

plancton (*Anacystis Nidulans*), planta fotosintética que ha desarrollado un mecanismo de resistencia natural que les permite utilizar la energía de la luz solar, tanto para la fotosíntesis como para reparar los daños causados por el sol. La fotoliasa es una enzima fotorreactiva, es decir, que se activa con la luz visible (400-600 nm). Tras su activación, esta enzima utiliza la energía de la luz para separar los dímeros de timina (ruptura del anillo de ciclobutano) y dejar el ADN en su estado normal.

Las endonucleasas son enzimas procedentes del microbio marino *Micrococcus lysate*, uno de los organismos más resistentes a la radiación solar. A diferencia de la fotoliasa, la endonucleasa no requiere luz solar para activarse, sino que actúa reconociendo diversas alteraciones en la secuencia del ADN y escindiendo estos fragmentos alterados para facilitar la reparación natural de la hebra de

ADN por parte de enzimas como la ADN polimerasa y la ADN ligasa.

Las exonucleasas son enzimas extraídas de la especie vegetal *Arabidopsis Thaliana*, modelo de investigación cuyo genoma completo se descifró en el año 2000. Ello ha permitido poder hacer uso de esta enzima, también conocida como oxoguanina glicosilada 1 (OGG-1), que reconoce específicamente el residuo de 8-oxoguanina (alteración de la secuencia del ADN en el que las bases nitrogenadas se aparean de manera errónea) en la secuencia de ADN, escindiéndolo y activando la reparación natural de la molécula de ADN.

Para demostrar la actividad fotorreparadora de estas enzimas, llevamos a cabo un estudio *in vitro* en el que estudiamos la capacidad de la fotoliasa, de la endonucleasa y de la exonucleasa para reparar el ADN dañado tras la exposición a la radiación UV. Para ello, empleamos embriones de peces Medaka (*Eleuthero embryos* de la especie *Oryzias latipes*) de 4 días de edad, un modelo celular ampliamente utilizado en investigación, los cuales fueron sometidos a radiación UV durante 15 minutos para inducir el daño en el ADN a través la formación de dímeros de timina.

Para determinar la formación de dímeros de timina empleamos anticuerpos monoclonales específicos capaces de reconocer uniones entre dos timinas, que fueron posteriormente cuantificados empleando la técnica de citometría de flujo; de esta forma, la cantidad de anticuerpos monoclonales detectados fue directamente proporcional a la cantidad de

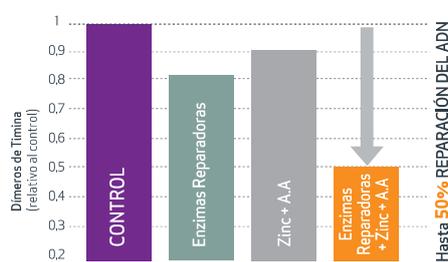


Figura 1. La combinación de enzimas reparadoras, zinc y aminoácidos reduce la presencia de dímeros de timina hasta un 50% respecto al control.

dímeros de timina presentes en la muestra.

LOS PECES MEDAKA EMPLEADOS PARA EL ESTUDIO

se distribuyeron en 3 grupos, cada uno de los cuales recibió un tratamiento diferente: Grupo 1) enzimas reparadoras del ADN (fotoliasa, endonucleasa y exonucleasa), Grupo 2) zinc + aminoácidos (arginina, glicina, cisteína, prolina y fenilalanina), y Grupo 3) la combinación de enzimas reparadoras + zinc + aminoácidos. También se incluyó un grupo control formado por peces Medaka irradiados que no recibieron ningún tratamiento.

En la Figura 1 representamos los resultados obtenidos en el estudio. En ellos se aprecia que existe un mecanismo endógeno natural de reparación del ADN dañado, por lo que se ha tenido en cuenta este fenómeno para evitar el sesgo en los resultados; los resultados de los grupos 1, 2 y 3 se normalizaron con respecto a la reparación endógena del grupo control.

Los resultados indican que tanto las enzimas reparadoras (fotoliasa, endonucleasa y exonucleasa) como el zinc + los aminoácidos

consiguen reducir la formación de dímeros de timina hasta en un 20% y un 10%, respectivamente. No obstante, la combinación de enzimas reparadoras + zinc + aminoácidos logra un efecto sinérgico en el que la capacidad de reducir los dímeros de timina aumenta hasta un 50% (hasta un 50% de reparación del ADN). El efecto de las enzimas reparadoras sobre el daño solar producido en el ADN es potenciado por el zinc y los aminoácidos, ya que estos ingredientes ayudan a estabilizar la cadena de ADN durante la replicación y la transcripción (a través de los conocidos como “zinc fingers”) además de estar implicados en múltiples rutas metabólicas celulares.

Se puede concluir, por tanto, que la combinación de enzimas reparadoras, zinc y aminoácidos junto con los filtros solares tradicionales (físicos y químicos) pueden resultar más eficaces que los protectores solares clásicos en la reducción del daño inducido por la radiación solar y especialmente para la prevención del riesgo de envejecimiento prematuro de la piel e, incluso, de cáncer cutáneo de tipo melanoma 🌿

Estudio *in vitro* realizado con eleuthero embryos de peces, en cumplimiento de las prescripciones legales relativas a la prohibición de experimentación con animales y a la demostración de los efectos reivindicativos de los productos cosméticos, de conformidad con lo establecido en los artículos 18, 20 y 11.2c), del Reglamento (CE) nº 1223/2009, del Parlamento y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009, sobre los productos cosméticos.