

LLORENÇ PONS

CONSULTOR FARMACÉUTICO.  
MIEMBRO EXTERNO DEL COMITÉ EUROPEO DE COSMETOLOGÍA (BRUSELAS).

# Iones ferrosos

## Un eslabón metálico del fotoenvejecimiento cutáneo

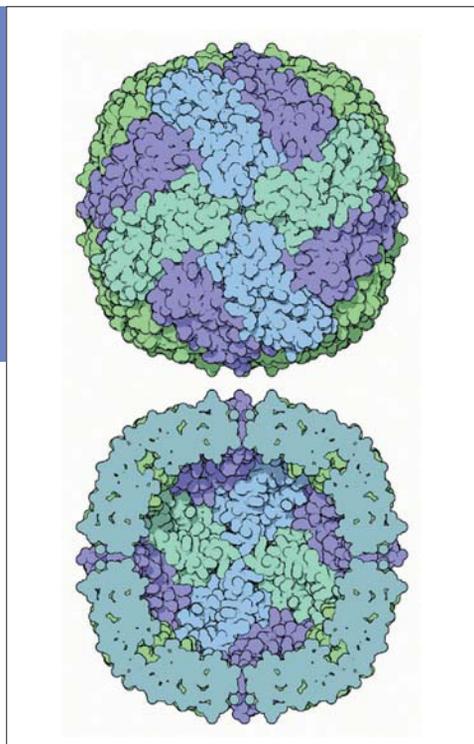
El tejido cutáneo y las células que lo forman se hallan sometidos a numerosos procesos metabólicos de renovación, que afectan a las principales estructuras moleculares que lo conforman. Esta intensa actividad bioquímica depende de repetidos ciclos de oxidación y reducción que se inician en las moléculas del citoplasma celular, alcanzan a todos los orgánulos intracelulares y se repiten en los componentes moleculares de la matriz extracelular.

Desde que se conocen los procesos redox que fundamentan la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial, ha quedado bien establecido el papel de catalizadores que desarrollan los metales de transición, especialmente el cobre y, sobre todo, el hierro. Este último es capaz de aceptar y de ceder un electrón, convirtiéndose en ion ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) y en ion férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ), una propiedad que le transforma en un factor decisivo para diversas vías metabólicas. Destaca su capacidad para fijar oxígeno en determinadas moléculas (por ejemplo, en la hemoglobina y en la mioglobina), así como su protagonismo como transportador de electrones y de átomos de hidrógeno por parte de los citocromos (en la cadena respiratoria). Además, los procesos defensivos antimicrobianos que se producen en las células cutáneas requieren la rápida liberación de radicales libres, cuya formación es catalizada por los iones ferrosos.

### Actividad del hierro en el organismo

Es evidente que el hierro presente en el tejido cutáneo desarrolla una actividad fisiológica que debe considerarse esencial. Por este motivo, su enorme capacidad reactiva requiere un cuidadoso control por parte de las células epidérmicas y dérmicas.

Las concentraciones de hierro libre que se detectan en el tejido cutáneo son muy limitadas, lo que normalmente evita que la actividad catalizadora de procesos oxidativos que desarrollan los iones ferrosos pueda provocar daños bioquímicos importantes. A pesar de ello, su presencia es más elevada en forma de iones férricos hallados en complejos moleculares de transferrina, que



favorecen su transporte sin riesgo en el seno del plasma sanguíneo que circula a través de la vascularización dérmica.

La mayoría de los iones férricos que se hallan en el citoplasma celular forman parte de otros complejos moleculares conocidos con el nombre de ferritina, donde se almacenan y en principio encuentran dificultades para su liberación.

El contenido de hierro en el humano adulto se sitúa en unos 5 g, y se considera que diariamente la mucosa gástrica absorbe 1 mg, coincidiendo con una excreción parecida, ya que se adecua a las necesidades metabólicas del organismo.

En un trabajo publicado hace más de 30 años, Green et al<sup>1</sup> demostraron que a través de la piel humana tenía lugar un recambio de este metal, ya que se producía una excreción diaria que podía oscilar entre 0,24 mg y 0,60 mg. Esta eliminación es una consecuencia de la normal descamación de los corneocitos, pero también se debe a la secreción de las glándulas cutáneas, sobre todo a través del proceso de sudación.

## Transferrina

La normal homeostasis del hierro en el tejido cutáneo se produce a través de la incorporación de los iones de hierro que ceden las moléculas transportadoras: cada molécula de transferrina es una glucoproteína de unos 80 KDa que vehicula dos iones férricos, que sólo son cedidos cuando se fijan a los correspondientes receptores específicos que se hallan en la superficie de las células cutáneas. Estudios más recientes han identificado proteínas citosólicas reguladoras del hierro, que provocan modificaciones postranscripcionales capaces de transportar el hierro desde la transferrina que se ha fijado a su receptor en la membrana celular hasta la proteína ferritina, destinada a su almacenamiento intracelular.

Esta última es una macromolécula de unos 500 KDa, en la que 24 subunidades proteicas se distribuyen espacialmente para conformar una especie de concha que rodea un corazón metálico, en el que se acumulan los 4.000 átomos de iones férricos.

Cuando la transferrina cede átomos de hierro, éstos se han transformado en iones ferrosos lábiles, que son secuestrados por la ferritina previa transformación en iones férricos.

La actividad catalizadora, tanto la fisiológica como la dañina, corresponde al que se llama «pool de hierro lábil» (LIP), formado por iones ferrosos que se hallan en el interior de las células cutáneas. Estos iones se hallan débilmente fijados a compuestos de bajo peso molecular (como ATP, ADP, GTP o citratos), lo que permite que sean accesibles a moléculas quelantes o que las que permanecen libres puedan desarrollar su actividad catalizadora y metabólica.

## Factores externos

Esta compleja mecánica celular que equilibra el valor de los iones de hierro es muy sensible a la agresión ambiental a que está sometido el tejido cutáneo. Se ha comprobado que la homeostasis del hierro se altera profundamente bajo condiciones de estrés oxidativo.

Pourzand et al<sup>2</sup> demostraron hace pocos años que valores de radiación UVA fisiológicos provocaban en cultivos de fibroblastos humanos una inmediata liberación de hierro labil en el interior de las células. Para estos autores los daños oxidativos que la radiación UV causaba en los lisosomas provocaban la degradación de la ferritina.

Este proceso no se contradice con la observación de Applegate et al<sup>3</sup>, quienes constataron que la exposición crónica al UVA compensaba este riesgo incrementando la expresión *in vivo* de la proteína ferritina en la epidermis.

El origen de los radicales libres que se pueden liberar en el tejido cutáneo es muy diverso y bien conocido. No sólo el metabolismo mitocondrial libera normalmente el radical anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), sino que las quemaduras y los procesos isquémicos también provocan la liberación de este mismo radical a consecuencia de la actividad xantina oxidasa.

Además, los procesos infecciosos cutáneos (hongos, virus o bacterias patógenas) son responsables de la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1 alfa, por ejemplo) que atraen a leucocitos polimorfonucleares y a macrófagos, que también incrementan la concentración del anión superóxido.

Pero la propia energía de los fotones UV también provoca oxidaciones en muchas moléculas biológicas cutáneas, lo que les hace responsables, a su vez, de la liberación de átomos de anión superóxido.

Este primer radical es un eslabón inicial de numerosas moléculas oxidativas que actúan en el interior del tejido cutáneo: la presencia de superóxido dismutasa convierte al anión superóxido en agua oxigenada. Este oxidante normalmente resulta desactivado en presencia de catalasa.

Sin embargo, el anión superóxido también actúa como agente reductor, ya que interacciona con los iones férricos, convirtiéndolos en ferrosos (O<sub>2</sub><sup>-</sup> + Fe<sup>3+</sup> → O<sub>2</sub> + Fe<sup>2+</sup>).

El carácter lábil y muy reactivo de los iones ferrosos da lugar a que sus propiedades catalizadoras conviertan a las moléculas de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en radicales hidroxilo y aniones hidroxilo (Fe<sup>2+</sup> + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> → Fe<sup>3+</sup> + HO + HO<sup>-</sup>).

Este nuevo radical, el más nocivo para la fisiología cutánea, se considera muy dependiente de la actividad catalítica de los iones ferrosos.

Es importante constatar que la radiación UV disminuye las concentraciones de catalasa en las células cutáneas, lo que equivale a garantizar una excesiva presencia de agua oxigenada.

El radical hidroxilo ataca a muy diversas moléculas biológicas, entre las que destacan los lípidos insaturados, las proteínas, los ácidos nucleicos y los polisacáridos.

Esta cadena de acontecimientos demuestra que el fotoenvejecimiento cutáneo es, en gran parte, fruto de la actividad catalítica de los iones ferrosos, tal como afirman Polla et al<sup>4</sup> en un reciente trabajo.

Por este motivo se está investigando y demostrando desde hace años que la eficacia de los filtros solares se puede potenciar si se incorporan a las formulaciones componentes quelantes, capaces de secuestrar los iones ferrosos. Tal como se refleja en el estudio realizado por Bisset y McBride<sup>5</sup>, quienes detectaron la existencia de una sinergia que mejoraba la fotoprotección antieritematogénica, frenaba el proceso de fotoenvejecimiento y reducía la incidencia de tumoraciones cutáneas.

## Investigaciones recientes

Durante estos últimos años se han identificado muchos de los problemas provocados por la agresión UV al tejido cutáneo, y diversos investigadores han demostrado los cambios agudos y crónicos que se manifiestan, en especial el incremento de la permeabilidad vascular, la formación de células epidérmicas necrosadas, la anormal descamación del estrato córneo, la infiltración de leucocitos, la proliferación celular, los daños en los lisosomas, el incremento de la producción de melanina y la liberación de «especies reactivas de oxígeno». Estos últimos son mediadores de los procesos oxidativos que provocan la peroxidación de los lípidos insaturados, la destrucción de las enzimas antioxidantes y la aparición de moléculas conflictivas fruto de la actividad de ciclooxigenasas y lipooxigenasas sobre el ácido araquidónico.

En un trabajo muy reciente, Reelfs et al<sup>6</sup> informan de cómo la radiación UV, con la colaboración de los iones ferrosos, es capaz de activar el factor de transcripción nuclear que modula las respuestas inmunológicas e inflamatorias, conocido con el nombre de NF-kappa-B. Este factor es una compleja proteína heterodimérica que se encuentra inactiva en el citoplasma de las células cutáneas que no han sido estimuladas (por ejemplo, los fibroblastos), debido a que se halla unido a proteínas inhibitoras. Debido a ello se enmascaran los dominios capaces de actuar como señales nucleares que podrían permitir la expresión de diversos genes implicados directa o indirectamente en el proceso inflamatorio.

Se ha demostrado que NF-kappa-B es capaz de transcribir los genes que codifican IL-6, IL-8, TNF-alfa y metaloproteinasas (en especial colagenasas).

Según Piette et al<sup>7</sup> existe un amplio espectro de estímulos, entre los que debe considerarse la radiación UVA y los procesos redox, capaces de provocar una modificación postranslacional de las proteínas inhibitoras de NF-kappa-B, que sufren una degradación por parte del proteasoma. Debido a ello se libera y estimula NF-kappa-B, cuya translocación hasta el núcleo activa la transcripción de los genes.

Diversos quelantes del hierro, como desferrioxamine y pirrolidín ditiocarbamato, son capaces de impedir la activación de NF-kappa-B que normalmente provoca el agua oxigenada u otros oxidantes<sup>8</sup>.

La evidencia de que dosis fisiológicas de UVA son capaces de provocar en las células cutáneas humanas la actividad fijadora del NF-kappa-B sobre el ADN<sup>9</sup>, y también son responsables de la liberación de iones ferrosos lábiles, estimuló al equipo de Reelfs y le permitió demostrar que esta liberación de hierro lábil, originada de forma inmediata por la exposición de los fibroblastos humanos a la radiación UVA, era un factor decisivo en la activación del NF-kappa-B por parte del UVA.

Por todo ello es comprensible que se estén valorando las posibilidades de absorción de diversos quelantes del hierro, así como su potencial toxicológico. Algunos de estos quelantes también son antioxidantes y se confía que las moléculas seleccionadas puedan ser muy útiles en determinadas formulaciones tópicas que aspiran a frenar el proceso del fotoenvejecimiento cutáneo. ■

## Bibliografía

1. Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayer F, Adams B, et al. Body iron excretion in man. *Am J Med* 1968;45:336-53.
2. Pourzand C, Watkin RD, Brown JE, Tyrrell RM. Ultraviolet A radiation induces immediate release of iron in human primary skin fibroblasts: the role of ferritin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6751-6.
3. Applegate LA, Scaletta C, Panizzon R, Frenk E. Evidence that ferritin is UV inducible in human skin: part of a putative defense mechanism. *J Invest Dermatol* 1998;111:159-63.
4. Polla AS, Polla LL, Polla BS. Iron as the malignant spirit in successful ageing. *Ageing Res Rev* 2003;2:25-37.
5. Bisset AS, McBride JF. Synergistic topical photoprotection by a combination of the iron chelator 2-furildioxime and sunscreen. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:546-9.
6. Reelfs O, Tyrrell RM, Pourzand C. Ultraviolet A radiation induced immediate iron release is a key modulator of the activation of NF-kappa-B in human skin fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2004;122:1440-7.
7. Piette J, Piret B, Bonizzi G, Schoonbroodt S, Merville MP, Legrand-Poels S, et al. Multiple redox regulation in NF-kappa-B transcription factor activation. *Biol Chem* 1997;378:1237-45.
8. Bowie A, O'Neill LA. Oxidative stress and nuclear factor kappa B activation: a reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. *Biochem Pharmacol* 2000;59:13-23.
9. Saliou C, Kitazawa M, McLaughlin L. Antioxidants modulate acute solar ultraviolet radiation-induced NF-kappa-B activation in human keratinocyte cell-line. *Free Radic Biol Med* 1999;26:174-83.