

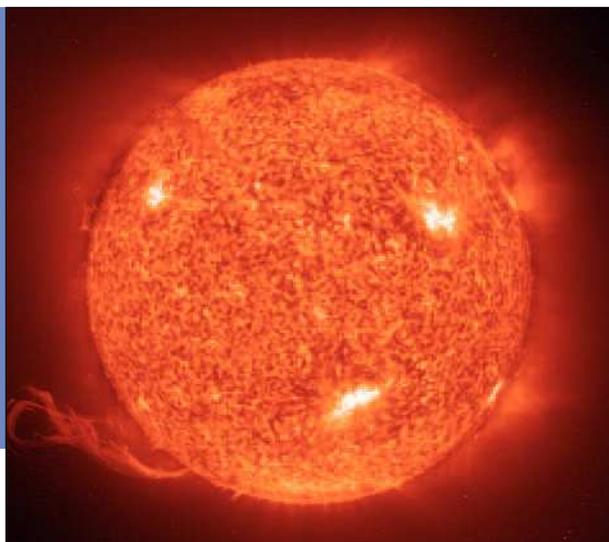
LLORENÇ PONS

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

# Agresión UVA: feomelanina y actividad catalasa

## Pigmentación melánica

La radiación UV penetra con relativa facilidad a través de la piel de los individuos de raza caucásica. Esta irradiación provoca a medio plazo la activación de la tirosinasa, causante inicial de la síntesis de pigmentos melánicos, que son capaces de reducir la agresión actínica que puede presentar el tejido cutáneo. El autor revisa el papel de la feomelanina en la agresión UVA del tejido cutáneo, su incidencia en el proceso de pigmentación melánica y los beneficios que se derivarían con la reducción o el bloqueo de la formación de esta nociva melanina.



A pesar de la función protectora de los pigmentos melánicos, la fisiología cutánea propicia la coexistencia de dos tipos de melaninas:

- La eumelanina, de color oscuro, que puede ser mayoritaria en los individuos de cabello negro o marrón.
- La feomelanina, de color rojizo, que puede ser mayoritaria en los individuos que tienen una tez muy blanca y un cabello rubio o rojizo.

La feomelanina es un pigmento coloreado, debido a que se produce la inclusión de una molécula de un aminoácido azufrado —la cisteína— durante el proceso de síntesis que inicia la tirosinasa en los melanocitos.

Ambas melaninas son pigmentos cromóforos, ya que captan fotones del espectro UV, pero la eumelanina es capaz de secuestrar electrones y radicales libres que aparecen en el interior de las células epidérmicas a consecuencia de la radiación, mientras que la feomelanina actúa como un fotosensibilizador que no sólo es incapaz de proteger a las células, sino que genera «especies reactivas de oxígeno» (ROS) cuando capta fotones UV.

Los individuos que tienen un fototipo cutáneo bajo casi son incapaces de sintetizar eumelaninas protectoras, pero sus feomelaninas siempre incrementan los daños oxidativos que causa la radiación UV. Esta agresión también supone un incremento de la fotoimmunodepresión y un mayor riesgo de mutaciones genéticas, que pueden llegar a ser potenciales causantes del desarrollo de cánceres cutáneos.

## Agresión UVA

Las alteraciones biológicas que la radiación UV provoca en las células cutáneas se conocen bien. El espectro UVB, además de causar de la aparición del eritema solar y del bronceado, puede provocar daños directos en el ADN de las células (especialmente la formación de dímeros de timidina). Por diversos motivos, la normal reparación de estos daños puede ser deficitaria, lo que puede provocar la aparición de procesos apoptóticos o tumorígenos.

El espectro UVA, sin duda menos energético pero mucho más amplio que el del UVB, tiene una mayor capacidad de penetración, ya que alcanza las zonas más profundas de la dermis. Se admite que está muy implicado en la liberación de moléculas ROS, que actúan como oxidantes. Debido a su presencia, se producen muchas reacciones, con numerosos componentes celulares y extracelulares, lo que a su vez causa procesos de citotoxicidad, de apoptosis celular, de mutaciones genéticas y, en ocasiones, de carcinogénesis.

Estas agresiones oxidativas, que son consecuencia de una persistente e inadvertida irradiación UVA, requieren la actividad de los diversos antioxidantes fisiológicos cutáneos para alcanzar una adecuada fotoprotección endógena de la piel.

En cuanto a las enzimas, la superóxido dismutasa (SOD) dismuta el radical anión superóxido y lo con-

vierte en  $H_2O_2$ . En condiciones normales, el peróxido de hidrógeno se convierte rápidamente en agua, ya que está presente una catalasa. Este doble proceso enzimático antioxidante es muy importante, ya que minimiza los daños del UVA. Sin embargo, las radiaciones del espectro UVA no sólo liberan ROS, sino que también inactivan las actividades enzimáticas. Por este motivo, las pieles de fototipos muy bajos (I y II) son las más sensibles a la agresión solar. Este comportamiento lábil en buena parte también es consecuencia del escaso nivel de eumelaninas y de la evidente presencia de feomelaninas.

## Oxidación de la catalasa

Durante los últimos 12 años, especialmente desde los trabajos publicados por Shindo et al en 1994<sup>1</sup> y 1997<sup>2</sup>, ha quedado bien establecida la evidencia de que el UVA causa una importante pérdida de actividad de la catalasa, ya que esta enzima desactivada presenta una recuperación muy lenta.

Posteriormente, se demostró<sup>3</sup> que en los cultivos de melanocitos procedentes de personas de fototipo bajo, los grados de actividad catalasa también eran muy bajos, mientras que en los individuos con fototipos altos, sus melanocitos expresaban una elevada actividad catalasa.

Probablemente, fue Arnoff<sup>4</sup> quien publicó, en 1965, el primer trabajo que identificaba los daños oxidativos que la radiación UV causaba en el anillo porfirínico de la catalasa. Estos daños son más intensos si en la piel irradiada están presentes moléculas de feomelanina, ya que el grado de especies reactivas de oxígeno se incrementa considerablemente.

La catalasa es una proteína enzimática compleja, debido a que su actividad depende de la unión de 4 subunidades. Cada una de ellas tiene 8 residuos de metionina y 5 residuos de triptófano, de los que se ha demostrado que son lábiles a la oxidación que causa la liberación de oxígeno singulete por parte de la feomelanina irradiada con UVA.

Otros aminoácidos también son un blanco para ROS, como les ocurre a la tirosina, la histidina y la cisteína, pero en la catalasa se ha demostrado que la agresión oxidativa causa la acumulación de sulfoxidos de metionina y de moléculas de 5-OH-triptófano.

La incorporación de un átomo de oxígeno a cada una de las 32 metioninas y 20 triptófanos altera el peso molecular de la catalasa y causa un cambio de su estructura espacial terciaria: desaparecen algunos dominios en forma de hojas con plegamientos beta y en forma de hélices alfa.

En una revisión de este tema, Wood et al<sup>5</sup> consideran que estos cambios de la estructura terciaria alteran el

punto isoelectrico y casi anulan la actividad enzimática de la catalasa. Debido a ello, se produce un incremento de los niveles de  $H_2O_2$  en las células epidérmicas y, en consecuencia, se forman radicales hidroxilo especialmente nocivos.

La importancia de preservar la actividad catalasa en las células cutáneas y, sobre todo, en sus mitocondrias, es evidente, ya que, según Schallreuter<sup>6</sup>, en muchos pacientes con vitiligo es muy escasa la expresión de esta proteína y de su actividad enzimática.

Otro trabajo reciente<sup>7</sup> demuestra que la supervivencia también depende de los valores de catalasa mitocondrial, ya que en ensayos realizados con ratones con valores superiores a los normales se comprobó que su vida media se prolongaba un 40%.

Desde hace muchos años sabemos que los valores de SOD en las células cerebrales de diversos primates presentan una proporción directa con los años de vida de cada especie. Valores elevados de ambas enzimas (SOD y catalasa) pueden considerarse, en parte, responsables de que se retrase la senilidad que precede a la muerte.

Descubrir nuevas vías metabólicas que sean capaces de conservar su actividad enzimática pueden retardar el envejecimiento y prolongar la vida de los seres humanos.

## La importancia de preservar la actividad catalasa en las células cutáneas y, sobre todo, en sus mitocondrias, es evidente, ya que, según Schallreuter, en muchos pacientes con vitiligo es muy escasa la expresión de esta proteína y de su actividad enzimática

Para Maresca et al<sup>8</sup>, el papel fotosensibilizador de la feomelanina es decisivo en la pérdida de la actividad catalasa que causa la radiación UVA. Sin embargo, los investigadores también deberían considerar los beneficios que se podrían alcanzar si se lograra reducir o bloquear la formación de esta nociva melanina. ■

### Bibliografía

1. Shindo Y, Witt E, Han D, Tzeng B, Aziz T, Nguyen L. Recovery of antioxidants and reduction in lipid hydroperoxides in murine epidermis and dermis after acute ultraviolet radiation exposure. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1994;10:183-91.
2. Shindo Y, Hashimoto T. Time course of changes in antioxidant enzymes in human skin fibroblasts after UVA irradiation. *J Dermatol Sci*. 1997;14:225-32.
3. Picardo M, Maresca V, Eibenschutz L, De Bernardo C, Rinaldi R, Grammatico P. Correlation between antioxidants and phototypes in melanocyte cultures: a possible link of physiologic relevance. *J Invest Dermatol*. 1999;113:424-5.
4. Aronoff S. Catalase: kinetics of photooxidation. *Science*. 1965;150:72-3.
5. Wood JM, Schallreuter KU. UVA-irradiated pheomelanin alters the structure of catalase and decreases its activity in human skin. *J Invest Dermatol*. 2006;126:13-4.
6. Schallreuter KU. Vitiligo. En: autoimmune diseases of the skin: pathogenesis, diagnosis, management. Viena: Springer; 2005. p. 367-84.
7. Schriner SE, Linford NJ, Martin GM, Treuting P, Ogburn CE, Emond M. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science*. 2005;308:1909-11.
8. Maresca V, Flori E, Briganti S, Camera E, Caro-André M, Taieb A, et al. UVA-induced modification of catalase charge properties in the epidermis is correlated with the skin phototype. *J Invest Dermatol*. 2006;126:182-90.