

Simposio Satélite La Roche Posay

XXI Reunión del Grupo Español de Dermatología Cosmética y Terapéutica (GEDCT). Logroño, 2-3 de octubre de 2009

Romper el proceso del envejecimiento cutáneo: activos dermocosméticos

To break the process of the aging cutáneo: activos dermocosméticos

L. Prieto

Directora Científica. Laboratorios La Roche-Posay.

El envejecimiento cutáneo es el conjunto de cambios que ocurren en el organismo, debido a la asociación de múltiples factores. Existen diferentes teorías que permiten explicar este proceso. Actualmente, junto a las teorías genéticas de acortamiento de los telómeros, la "Teoría de la intoxicación por sustancias intrínsecas" es una de las que mejor explica este proceso ineluctable. El acúmulo de sustancias tóxicas generadas por reacciones internas de nuestro organismo da lugar a alteraciones en el funcionamiento de los tejidos. Dentro de este tipo de reacciones endógenas, la glicación y la oxidación son las que más repercuten en el desarrollo y la amplificación del envejecimiento del organismo y, en consecuencia en el proceso del envejecimiento cutáneo.

A nivel de la piel, las consecuencias de la glicación son múltiples[1]. La formación de los AGEs (*Advanced Glycation End Products*: Productos Finales de Glicación Avanzada) y la generación de especies radicalarias deletéreas para el entorno celular y extracelular, dando lugar a la alteración cualitativa de los tejidos dérmicos, y la pérdida de funcionalidad de las fibras elásticas, fundamentalmente del colágeno y la elastina. Todo ello conduce a una pérdida de firmeza, elasticidad y movilidad del tejido de sostén dérmico que se traduce, a nivel superficial por la aparición y la agravación de los signos clínicos del envejecimiento. La piel no tiene capacidad para contrarrestar los efectos de la contracción muscular, las propiedades biomecánicas desaparecen, por lo que las arrugas se acentúan y se marcan y se pierde la tonicidad de los tejidos[2].

Por otro lado, el estrés oxidativo producido por los ROS (*Reactive Oxygen Species*: Especies Reactivas de Oxígeno) y otros radicales libres, ataca los componentes vitales de las células, alterando las membranas celulares, las proteínas metabólicas e incluso en ADN celular[3]. La formación de radicales libres en nuestro organismo es constante y ligada a nuestra razón de existir, ya que el oxígeno es necesario para la vida. No obstante, su formación excesiva depende de factores externos como el estrés, la fatiga, el ejercicio físico intenso, el tabaco, el alcohol, la contaminación atmosférica y

las radiaciones solares. Nuestros sistemas de defensa antioxidantes se ven desbordados, por lo que el estrés oxidativo fragiliza el sistema inmunitario, deteriora las estructuras celulares y conduce a la muerte celular, por lo que la piel pierde su capacidad de regeneración y el proceso de envejecimiento se instala y se amplifica.

A la vista de estos hechos, para romper y frenar este círculo vicioso, podemos actuar a nivel tópico aplicando sustancias activas antiglicantes y antioxidantes que consigan disminuir de forma significativa el acúmulo de sustancias tóxicas, para devolver la funcionalidad a la piel y contribuir a romper y frenar el tan temido proceso del envejecimiento cutáneo[4].

Carnosina: activo antiglicante para reforzar la protección tisular

La L-Carnosina es un dipéptido natural que contiene b-alanina unida por su grupo carbonilo al grupo amino de la L-histidina (Figura 1). Se sintetiza por medio del enzima carnosina sintetasa y se degrada por las carnosinasas presentes en el suero o el líquido intracelular, pero es resistente a las peptidasas que hidrolizan los α -péptidos.

Se encuentra presente, de forma natural en nuestro organismo, fundamentalmente en los músculos y en el cerebro. Se han encontrado tasas elevadas de carnosina en las neuronas, células de larga duración, y se correlaciona la concentración de carnosina muscular con la longevidad.

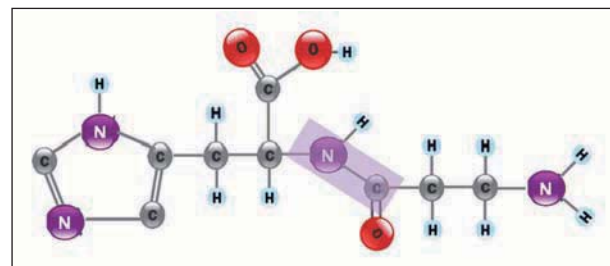


Figura 1. Molécula de L-carnosina.

Aparece elevada en los músculos que se contraen activamente y su tasa es muy baja en ciertas enfermedades musculares, como la enfermedad de Duchenne.

Su acción más importante es ser una molécula antiglicante. La carnosina compite con las proteínas por la unión con los azúcares circulantes. De este modo, reacciona con los azúcares “reactivos” o reductores (glucosa, galactosa, dihidroxiacetona...) para formar “carnosina glicosilada” que es muy fácil de eliminar y no resulta tóxica para el organismo, ya que no se acumula. De este modo, la carnosina permite reducir la glicación de las proteínas y la formación de AGEs, mejorando el reconocimiento de los mismos por parte de sus receptores. Los productos de glicación obtenidos con la carnosina no son mutagénicos, contrariamente a los obtenidos con la lisina y la arginina. Los productos resultantes de la carnosina glicosilada son compatibles con las funciones homeostáticas, preservan la integridad de las proteínas y disminuyen la producción de agentes mutagénicos endógenos, generados por la proteólisis de las proteínas glicadas[5].

La carnosina puede suprimir la modificación de las proteínas mediadas por los agentes glicantes[6] y los aldehídos deletéreos como el malonaldehído[7] y el metil glicoxal[8, 9].

El metil glicoxal (MG) es un producto glicolítico generado espontáneamente, que induce envejecimiento en cultivos de fibroblastos y es una fuente primaria de la glicación intracelular[10]. La carnosina tiene la propiedad de reaccionar con el MG, inhibiendo el enlace de la proteína modificada de MG con los polipéptidos normales[7]. De este modo la carnosina protege a las proteínas contra el daño inducido por el MG, por lo que se puede demostrar su actividad anti envejecimiento.

La Carnosina interviene a varios niveles en el complejo proceso de la glicación (Figura 2):

- Reacciona con los azúcares reductores, inhibiendo la glicosilación de las proteínas, limitando la formación de productos de *Amadori* y su conversión en AGEs[11].
- Neutraliza los efectos de la reticulación que producen los AGEs sobre las macromoléculas de la matriz extracelular de la dermis.

Además, la carnosina posee otras muchas propiedades, incluyendo una actividad antioxidante, la capacidad de quelar cationes divalentes, como el cobre, y la neutralización de diversos ácidos (ácido láctico)[5, 12]. Posee la propiedad de inhibir la mayor parte de las modificaciones deletéreas de los polipéptidos, causadas por agentes oxidativos, nitrooxidativos y glicooxidativos. Hay muchas evidencias que sugieren que la carnosina puede suprimir la modificación de las proteínas

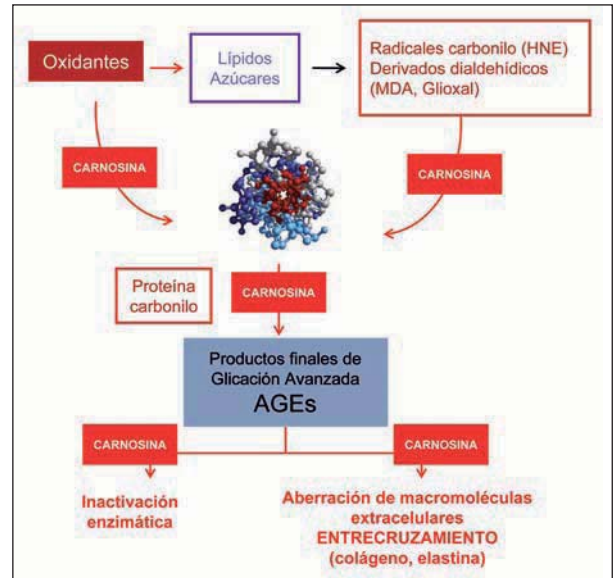


Figura 2. Mecanismo de acción de la L-carnosina en el proceso de la glicación.

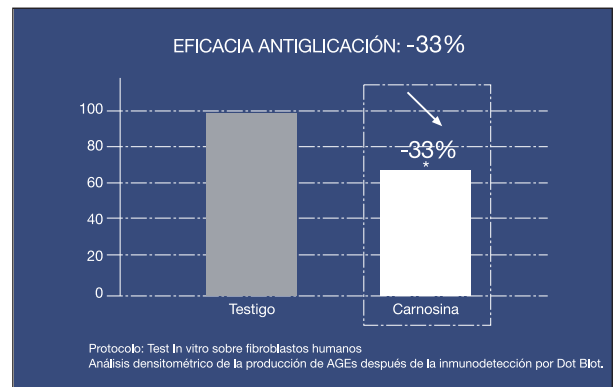


Figura 3. Medida de la actividad antiglicante de la carnosina.

mediadas por los ROS y los RNS (Especies Reactivas de Nitrógeno), gracias a su valencia libre.

Su aplicación tópica reduce, de forma significativa (Figura 3), la fijación de los azúcares reductores a las fibras de colágeno y elastina, por lo que mantiene las propiedades funcionales del tejido de sostén de la piel, en términos de elasticidad y flexibilidad. De este modo, la piel resiste mejor las tensiones mecánicas diarias, disminuyendo la formación de arrugas y la pérdida de tonicidad de los tejidos cutáneos.

Pycnogenol®: activo antioxidante para reforzar la protección celular

El Pycnogenol® es el nombre registrado de un extracto estandarizado extraído de la corteza del Pino marítimo francés

(*Pinus pinaster*), que se cultiva en los bosques las tierras de Gascogne (Francia). Las subespecies que crecen en este bosque son particularmente resistentes a la sal y al frío y tienen un elevado contenido en proteínas y terpenos. Los árboles que se utilizan para obtener este extracto están libres de fertilizantes y pesticidas.

El uso terapéutico del extracto de la corteza de pino ya fue descrito en el Siglo IV, y usado desde Hipócrates en la medicina para enfermedades inflamatorias y cicatrización de heridas.

Posee una acción anti radicales libres muy potente, fruto de su composición en la que más de un 65% de sus componentes son polifenoles y procianidinas, pertenecientes a la familia de los flavonoides. Entre sus ácidos fenólicos, destacan los derivados del ácido benzoico (ácido vainílico, ácido gálico...), ácido cinámico, ácido para cumárico, ácido cafeico y derivados tanto del ácido cafeico como el ferúlico. El mayor componente del Pycnogenol® son las catequinas.

El Pycnogenol® aplicado en forma tópica, interviene a distintos niveles de la cadena radicalaria:

- Capta y neutraliza la mayor parte de radicales libres de distintas especies ($O_2^{\circ-}$, OH° and $^{\circ}NO$), protegiendo de este modo las células contra la peroxidación lipídica de las membranas y sus estructuras celulares. En un estudio realizado por Lester Parker en la Universidad de Berkeley (California) se ha demostrado que la actividad antioxidante del Pycnogenol® es 20 veces superior a la de la vitamina C y 50 veces la de la vitamina E.
- Potencia los sistemas naturales de defensa antioxidante de la piel, aumentando la producción de enzimas antioxidantes, como la SOD, GSH-Px y la catalasa, las cuales juegan un papel crucial, manteniendo bajos los niveles de anión superóxido y peróxido de hidrógeno.
- Posee un efecto sinérgico con el sistema antioxidante Vitamina C- Vitamina E, ya que es capaz de regenerar la vitamina C reducida e, indirectamente, proteger a la vitamina E[13](Figura 4).

En el envejecimiento, los ROS juegan un papel muy especial ya que son capaces de activar diversas moléculas que contribuyen al daño celular y los procesos degenerativos. Los enzimas de degradación de la matriz extracelular y las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) contribuyen a este mecanismo. Las MMPs pueden activarse por medio de los ROS. Por ejemplo, la MMP-1 contribuye al foto envejecimiento de la piel, inducido por la exposición UV[14].

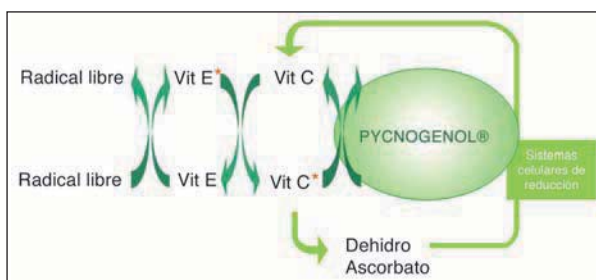


Figura 4. Mecanismo de acción del pycnogenol®, sobre la protección de la vitamina E y la vitamina C.

Las procianidinas y la catequina, constituyentes del Pycnogenol®, son inhibidores de las enzimas que degradan los elementos estructurales esenciales de la piel y los vasos sanguíneos, como el colágeno y la elastina. Las procianidinas inhiben la elastasa “in vitro”, y el colágeno pre tratado con catequina se vuelve más resistente a la colagenasa. La actividad de la hialuronidasa es inhibida por las catequinas y procianidinas “in vitro”. En cultivos celulares de fibroblastos y queratinocitos humanos[15], el Pycnogenol® protege las células contra el estrés oxidativo inducido por la radiación UV.

Han sido publicados más de 170 estudios y artículos de investigación sobre el Pycnogenol®, tanto de su eficacia antioxidante como su tolerancia. Las pruebas de su eficacia protectora y antioxidante sobre el sistema vascular han sido publicadas en las revistas científicas más reconocidas, así como sobre la prevención del envejecimiento cutáneo, la inflamación, el asma y las alergias.

Vitamina C y vitamina E

El envejecimiento está asociado con una disminución de la concentración de antioxidantes naturales, como el glutatión, la vitamina C y la vitamina E, así como con un aumento en los marcadores del daño oxidativo, como los peróxidos lipídicos.

La aplicación tópica de vitamina C y vitamina E neutraliza los radicales libres reactivos y los peróxidos antes de que éstos puedan inducir estrés oxidativo en los fluidos, las fases lipídicas, las macromoléculas o el ADN (Figura 5).

Vitamina C (ácido ascórbico)

El ácido ascórbico tiene una estructura similar a la de los azúcares de seis átomos de carbono. Es sintetizada a partir de la glucosa. Es un polvo cristalino, blanco y soluble en agua. El ácido ascórbico reacciona muy rápidamente con el oxígeno del aire y las soluciones acuosas. Esta oxidación se acelera con el calor, por lo que es una vitamina muy frágil.

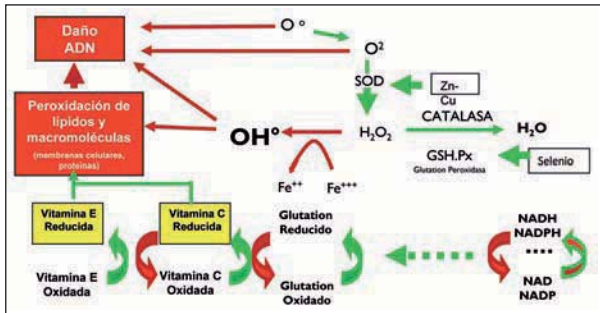


Figura 5. Mecanismo de acción antioxidante Vitamina C-Vitamina E.

El ascorbato es un potente agente reductor, capaz de captar un gran número de ROS[16], incluyendo el O_2^- . También reacciona con otros pro oxidantes celulares, como el 1O_2 , HOCl y RS. También es capaz de reducir la vitamina E oxidada, regenerándola y prolongando la vida de estos potentes antioxidantes de las membranas lipídicas.

Numerosos estudios han demostrado que la actividad anti radicales libres de la vitamina C le proporciona una capacidad protectora de las moléculas biológicas, así como una capacidad foto protectora (diferente de la de los filtros solares). La aplicación tópica de vitamina C produce una acumulación de esta sustancia en la piel (la concentración de ácido ascórbico en la piel se reduce fuertemente debido a las radiaciones UV) y la protege del daño generado por los UV. En combinación con la vitamina E, la vitamina C tópica puede reducir la inmunosupresión generada por los UV[17]. También ha sido propuesto que el ácido ascórbico puede ser un marcador plasmático del estrés oxidativo[18].

La vitamina C también tiene una importante acción sobre la síntesis de colágeno, sobre la que trabaja a dos niveles:

- Es el cofactor de las hidroxilasas, enzimas involucradas en la hidroxilación del la prolina y la lisina. Este paso es esencial para el ensamblaje de las moléculas de procolágeno.
- Estimula la biosíntesis de colágeno en cultivos de fibroblastos, aumentando el ARNm que codifica los procolágenos I y III. Esta estimulación es independiente de la edad de los donantes. Los trabajos de Nusgens y Humbert[19] han demostrado también que la vitamina C aplicada tópicamente en humanos, induce e incrementa el ARNm que codifica los colágenos I y III y la decorina, una molécula que forma parte de la organización dérmica. También se ha demostrado un incremento de los proteoglicanos, en cultivos de fibroblastos tratados con vitamina C y recientemente en piel reconstituida.

En su forma estabilizada, el ácido L-ascórbico incrementa el número de fibroblastos, mejora la organización de los queratinocitos basales y estimula los procolágenos I y III, así como los colágenos IV y VII[20].

Vitamina E (tocoferol)

La vitamina E es uno de los antioxidantes liposolubles más importantes. Es capaz de neutralizar una gran cantidad de ROS, incluyendo el O_2^- , $^1O_2^-$, OH^\bullet , así como los hidroperóxidos. El tocoferol es un potente inhibidor de la peroxidación de los lípidos poli insaturados, por lo que protege activamente las membranas lipídicas celulares, manteniendo su estructura y funcionalidad. El mantenimiento de la actividad antioxidante de la vitamina E es debido a su regeneración a través de sustancias biológicas con actividad "redox", como la vitamina C y el glutatión.

La vitamina E está compuesta por un número de derivados de tocoferoles y tocotrienoles. El isómero más importante en

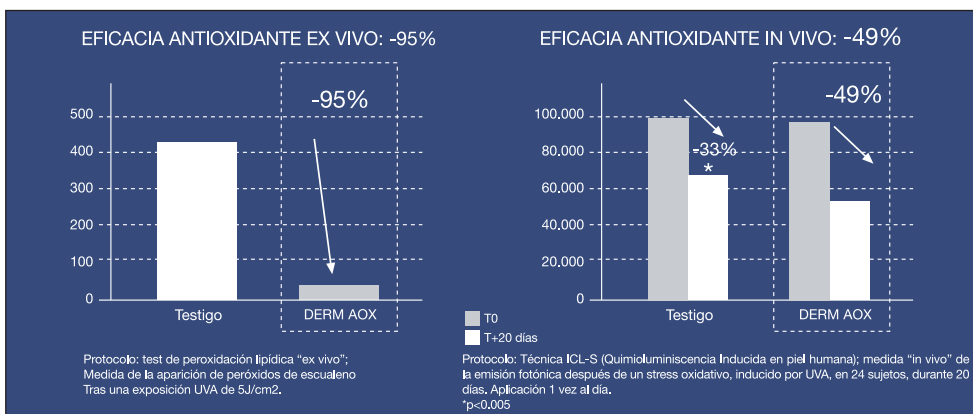
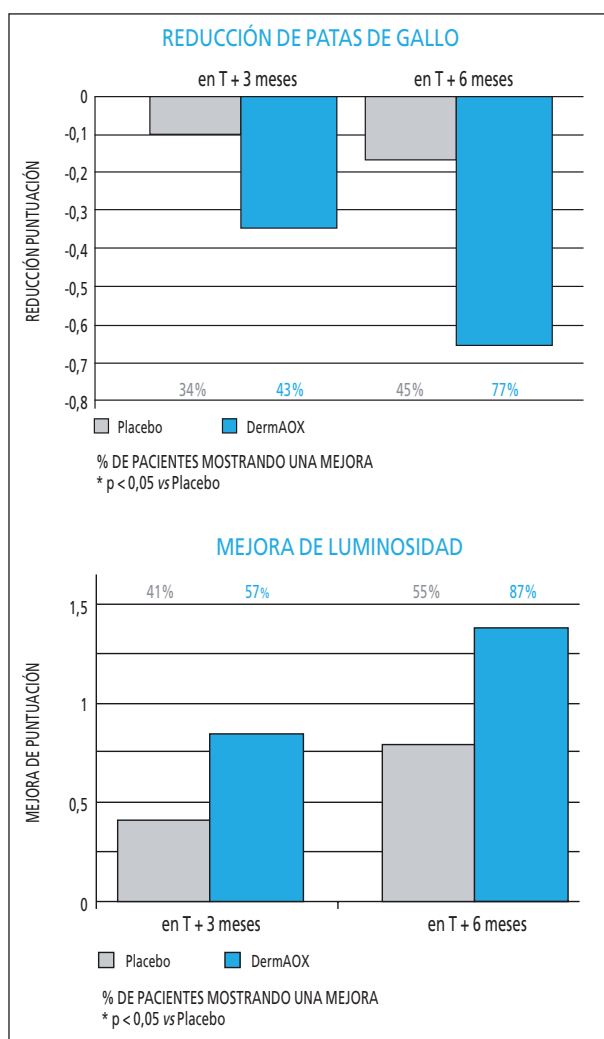


Figura 6. Medida de la actividad antioxidante de los activos de "Derm Aox".



Figuras 7 y 8. Estudio randomizado, doble ciego contra placebo. Aplicación del vehículo y de DERM AOX en todo el rostro, en dos grupos de 30 mujeres entre 30 y 45 años. Eficacia testada al cabo de 3 y 6 meses de tratamiento por el dermatólogo (Pr. Humbert, Beçanson, Francia), por medio de puntuaciones clínicas.

humanos es el α -tocoferol. Por su poder protector de las membranas lipídicas celulares, lucha eficazmente contra el envejecimiento cutáneo.

Bibliografía

1. Suji G, Sivakami S. Glucose, glycation and aging. *Biogerontology* 2004; 5: 365-73.
2. Paeon H, Asselineau D. An in vitro approach to the chronological aging of skin by glycation of the collagen: the biological effect of glycation on the reconstructed skin model. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 529-32.
3. Uribarri J, Cai W, Peppas M et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation end products: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 427-33.
4. Paeon H, Têcher MP, Asselineau D. Reconstructed skin modified by glycation of the dermal equivalent as a model for skin aging and its potential use to evaluate anti-glycation molecules. *Exp Gerontol* 2008; 43: 584-8.
5. Hipkiss AR, Michaelis J, Syrris. Non-enzymatic glycosylation of the dipeptide L-carnosine, a potential anti-protein-cross-linking agent. *P FEBS Lett* 1995; 371: 81-5.

Además de estas acciones, protege la piel de las radiaciones UV (reduce el número de sunburn cells, reduce la lipoperoxidación y protege la S.O.D. captando aniones superóxidos). También protege el tejido conectivo y sus propiedades biomecánicas, ya que evita la peroxidación del colágeno.

El Pycnogenol® se encuentra asociado en las fórmulas de Derm Aox a la vitamina C y la vitamina E dado el efecto sinérgico existente entre estos tres componentes, por lo que se consigue una acción antioxidante claramente demostrada (Figura 6).

La vitamina C tópica, además, aumenta la síntesis de procolágenos I y III, así como la maduración y estabilización de los enzimas que permiten la formación de colágeno estructural. Su actividad anti envejecimiento ha sido ampliamente demostrada por numerosos estudios clínicos.

Derm Aox: serum intensivo antiglicación + antioxidación

La fórmula de Derm Aox Serum asocia 4 activos de acción sinérgica y eficacia demostrada: Carnosina, Pycnogenol®, Vitamina C y Vitamina E, en concentración equilibrada para obtener la máxima eficacia y tolerancia en todo tipo de pieles, incluso las más sensibles. Se aplica 2 veces al día, mañana y noche, sobre la piel limpia. A continuación puede aplicarse una crema de tratamiento, o el fondo de maquillaje.

Sus resultados sobre los signos del envejecimiento cutáneo han sido demostrados mediante diversos estudios clínicos en los que se aprecia una disminución significativa de las arrugas (longitud, número y profundidad), así como un aumento significativo de la luminosidad de la piel y de la homogeneidad de la misma (Figuras 7 y 8).

Derm Aox serum rompe el proceso del envejecimiento cutáneo, ejerciendo una acción preventiva y correctora. Dado que su acción se centra sobre procesos que ocurren desde que somos jóvenes, puede utilizarse tanto en pieles más jóvenes como más maduras, asociado a tratamientos cosméticos de uso diario o específicos, así como después de cualquier tratamiento o intervención de dermatología cosmética destinado a corregir el envejecimiento de la piel.

6. Howard EW, Benton R, Ahern-Moore J et al. Cellular contraction of collagen lattices is inhibited by nonenzymatic glycation. *Exp Cell Res* 1996; 228: 132.
7. Hipkiss AR, Worthington VC, Himsworth DT et al. Protective effects of carnosine against protein modification mediated by malondialdehyde and hy-pochlorite. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1380: 46-54.
8. Hipkiss AR, Chana H. Carnosine protects proteins against methylglyoxal-mediated modifications. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248: 28-32.
9. Hipkiss AR. On the enigma of carnosine's anti-ageing action. *Exp Gerontol* 2009; 44: 237-42.
10. Morcos M, Du X, Pfisterer F, Hutter H et al. Glyoxalase-1 prevents mitochondrial protein modification and enhances lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell* 2008; 7: 260-9.
11. Hipkiss AR, Brownson C, Carrier MJ. Carnosine, the anti-ageing, anti-oxidant dipeptide, may react with protein carbonyl groups. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 1431-45.
12. Quinn PJ, Boldyrev AA, Formazuyk VE. Carnosine: its properties, functions and potential therapeutic applications. *Mol Aspects Med* 1992; 13: 379-444.
13. Rimbach G, Virgili F, Park YC, Packer L. Effect of procyanidins from *Pinus maritima* on glutathione levels in endothelial cells challenged by 3-morpholinopyridone or activated macrophages. *Redox Rep* 1999; 4: 171-7.
14. Brenneisen P, Sies H, Scharffetter-Kochanek K. Ultraviolet-B irradiation and matrix metalloproteinases: from induction via signaling to initial events". *Ann NY Acad Sci* 2002; 973: 31-43.
15. Rihn B, Saliou C, Bottin MC et al. From ancient remedies to modern therapeutics: pine bark uses in skin disorders revisited. *Phytother Res* 2001; 15: 76-8.
16. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1-8.
17. Quevedo WC Jr, Holstein TJ, Dyckman J et al. The responses of the human epidermal melanocyte system to chronic erythematous doses of UVR in skin protected by topical applications of a combination of vitamins C and E. *Pigment Cell Res* 2000; 13: 190-2.
18. Kojo S. Vitamin C: basic metabolism and its function as an index of oxidative stress. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1041-64.
19. Nusgens BV, Humbert P, Rougier A et al. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 853-9.
20. Boyce ST, Supp AP, Swope VB et al. Vitamin C regulates keratinocyte viability, epidermal barrier, and basement membrane in vitro, and reduces wound contraction after grafting of cultured skin substitutes. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 565-72.