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

Los procesos de glicación y oxidación en el envejecimiento de la piel

Glication's processes and oxidation in the aging of the skin (leather)

J. Honorato
Servicio de Farmacología Clínica. Universidad de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra (honorato@unav.es).

El envejecimiento de la piel se produce a través de un mecanismo muy complejo en el que intervienen simultáneamente diversos factores tanto exógenos (luz del sol, polución, alérgenos, estrés, preocupaciones, etc.) como endógenos, que probablemente tienen un fuerte componente genético y entre los que se encuentran: pérdida de la elasticidad, enlentecimiento de la renovación celular, adelgazamiento de la epidermis, disminución de la actividad de los fibroblastos, reducción de la producción de colágeno y elastina, etc.

Entre toda esta constelación de factores hay concretamente dos procesos que intervienen de una forma muy directa en el envejecimiento de la piel. Son la glicación, que favorece el envejecimiento de la piel a través de la degradación tisular, y la oxidación, que produce una degeneración celular.

Glicación

La glicación consiste en una reacción lenta, no enzimática, de azúcares reductores como glucosa y ribosa con grupos aminoácidos de una proteína. En términos dermatológicos la glicación se entiende como una reacción espontánea de la glucosa sanguínea con las fibras dérmicas de colágeno y elastina. Los productos resultantes de la glicación se acumulan tanto dentro como fuera de las células y se unen a proteínas de la membrana plasmática, a proteínas circulantes y a proteínas estructurales, siendo este último aspecto el que más influye en el proceso de envejecimiento de la piel.

Los productos resultantes de la glicación se conocen con el nombre colectivo de productos finales de la glicación avanzada o AGE por su nomenclatura en inglés (Advance Glication End Products) y se acumulan en la matriz extracelular de la piel (Figura 1).

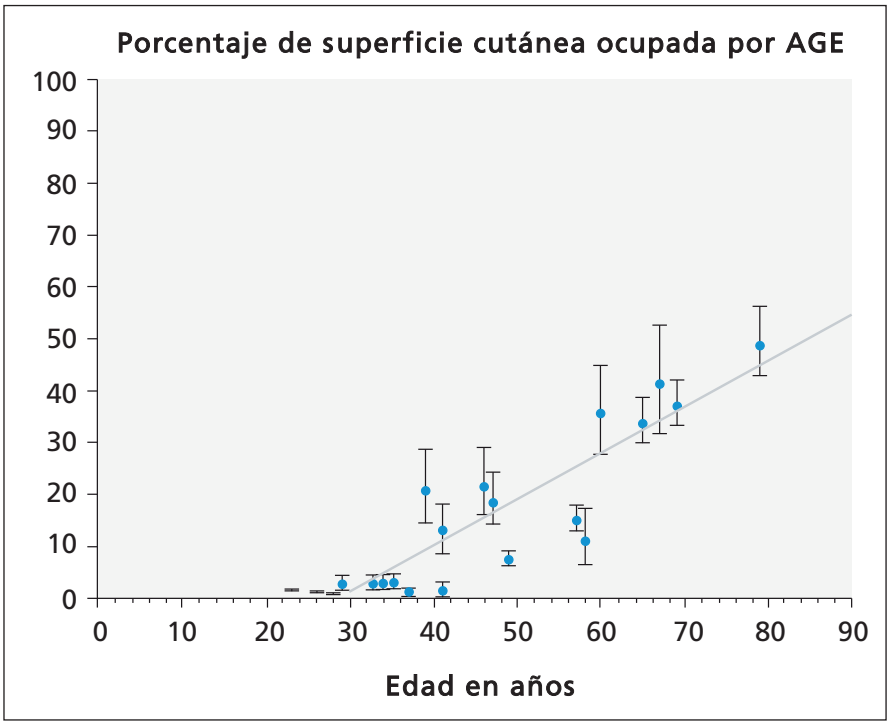


Figura 1. *Efectos de la edad en la glicación del colágeno en piel abdominal de mujeres (Jeanmaire et al. Br J Dermatol 2001; 145: 10-8).*

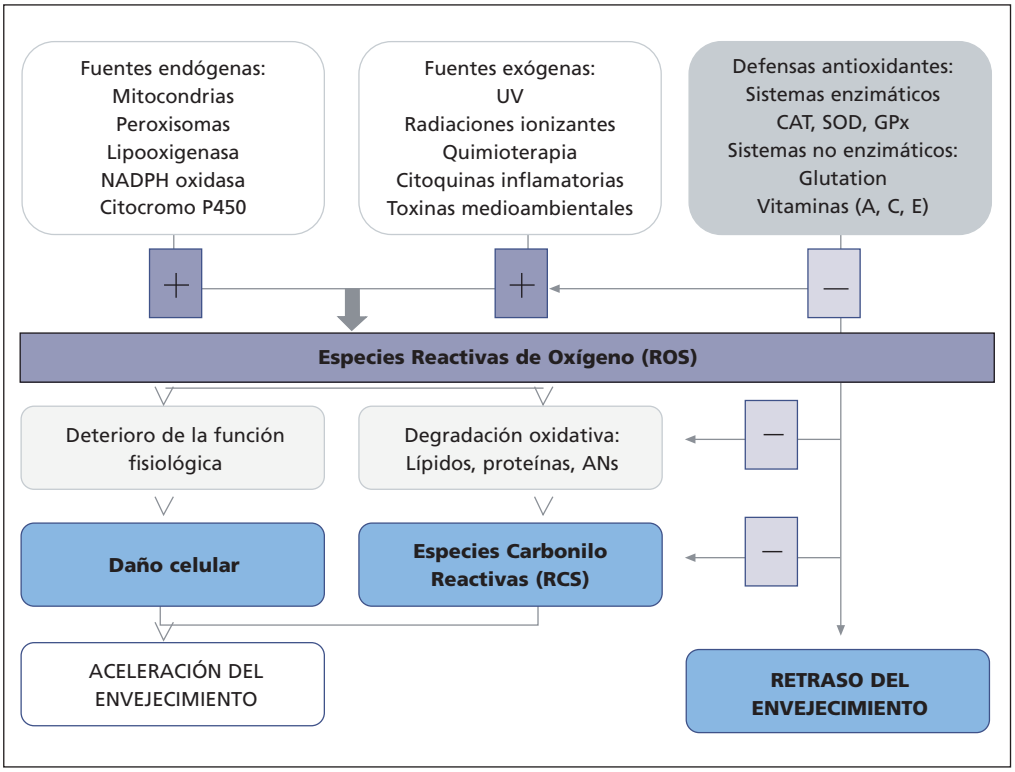


Figura 2. *Cadena oxidativa.*

Las proteínas estructurales como es el caso del colágeno y elastina, que constituyen el verdadero armazón de la piel, tienen un tiempo de recambio lento y por eso acumulan muchos AGE que producen en ellas una especie de caramelización. El paso siguiente consiste en la formación de puentes moleculares entre las fibras proteicas lo que comporta una desorganización del andamiaje que forman y un notable incremento de su fragilidad. La formación de complejos AGE-proteínas se asocia con estrés oxidativo, aumento en la expresión de proteínas de la matriz extracelular, citocinas, factores de crecimiento, quimiotaxis y proliferación celular o apoptosis, que son todos ellos factores implicados en el envejecimiento de la piel. En cultivos experimentales se ha podido comprobar que los AGE ejercen una citotoxicidad directa sobre los fibroblastos de piel humana[1, 2].

En definitiva, lo que sucede en la piel es una reacción en cadena de los AGEs que da lugar a la formación de puentes moleculares entrecruzados y rígidos entre las fibras proteicas con una reorganización de la red tisular que conduce a un estado de rigidez y fragilidad de la piel. Todo ello constituye un proceso irreversible de envejecimiento si no se realiza una intervención terapéutica.

Por otra parte, la exposición de los AGE a rayos ultravioleta genera radicales libres de oxigeno que por su acción lesiva sobre las células son un factor mas de envejecimiento. La glicación aumenta exponencialmente con la edad a partir de los 35 años y se incrementa con la exposición al sol[3].

Oxidación

La oxidación es una resultante de numerosos procesos que se desarrollan en el organismo y la producción de radicales libres de oxigeno constituye uno de los factores citotóxicos que más influyen en el proceso de envejecimiento de muchos tejidos entre ellos de la piel.

La cadena oxidativa implica diversos componentes y funciones como puede verse en la Figura 2. En definitiva, la acción de los radicales libres termina produciendo un daño celular que acelera el envejecimiento mientras que todo lo que signifique una interrupción de la cadena oxidativa, contribuye a retrasarlo. En este sentido las defensas antioxidantes de que disponemos son sistemas enzimáticos (CAT, SOD, GPs) o no enzimáticos (Glutation, Vitaminas: A, C, E).

La exposición de la piel al sol es uno de los factores que más significativamente da lugar a la producción de radicales libres de oxigeno, y se ha demostrado ampliamente que existe una relación directa entre los procesos de oxidación de las proteínas dérmicas por los rayos UV y el envejecimiento de la piel[4].

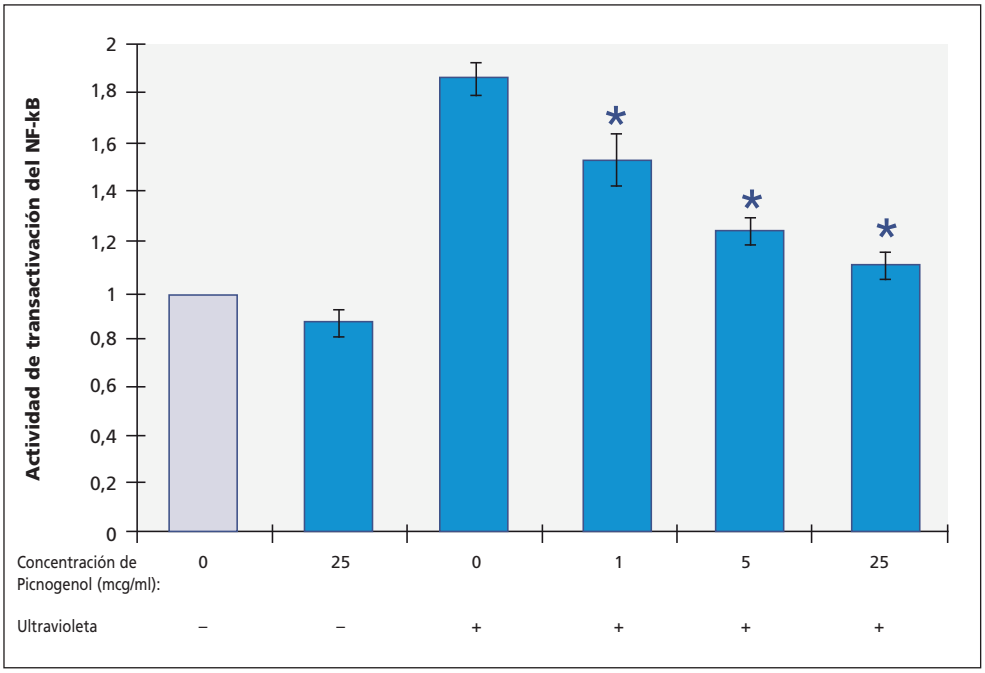


Figura 3. *Influencia de picnogenol sobre cultivos de queratinocitos sometidos a UV (Saliou C. Free Radical Biology & Medicine 2001; 30: 154-60).*

Carnosina

La carnosina (β-alanil-histidina) es un dipéptido natural que tiene propiedades antienvejecimiento de la piel a través de su actividad antioxidante, antiglicación y otros mecanismos. Se ha demostrado que la carnosina inhibe las modificaciones proteicas producidas por estrés oxidativo y por glicación[5].

La carnosina tiene un efecto bloqueante de las moléculas de glucosa formando con ellas carnosina glicada que posteriormente es eliminada. Como consecuencia de ello impide la fijación de la glucosa a las fibras de elastina y colágeno y por lo tanto reduce la incidencia de rigidez y arrugas en la piel. Interacciona con aldehidos y cetonas impidiendo la acumulación de grupos carbonilo y promoviendo la desnaturalización de proteínas glicadas produciendo un estimulo de la actividad de los fibroblastos.

La carnosina tiene también un potente efecto antioxidante frente a los aniones superóxido y radicales hidroxilo. Las propiedades de la carnosina como protectora tisular frente al estrés oxidativo se han demostrado en modelos experimentales in vivo en condiciones de hipoxia e isquemia[6]. Carnosina actúa como protector de la estructura del ADN frente a los radicales libres y reduce la peroxidación lipídica disminuyendo la acumulación de MDA (dialdehido malónico), uno de sus principales productos.

Picnogenol

Picnogenol es un extracto de corteza de pino marítimo (Pinus pinaster), en el que se encuentran procianidinas y ácidos fenólicos y que además de otros efectos biológicos, tiene un potente efecto antioxidante, 20 veces superior a la vitamina C y 50 al de la vitamina E, y actúa frente a cualquier tipo de radicales libres. Bloquea la producción de los radicales libres responsables de la degradación de las células dérmicas e impide así su acción lesiva sobre la piel y el envejecimiento cutáneo.

En cultivos de queratinocitos cuando se añade picnogenol al medio, se produce una inhibición de la inducción por radiación ultravioleta de NF-κB, uno de los factores proinflamatorios más potentes cuya presencia es inducida directamente por la presencia de radicales libres (Figura 3).

En modelos experimentales se ha demostrado que produce una protección dosis-dependiente frente a la inflamación e inducción de tumores producidos por rayos ultravioleta[7] (Figura 4).

En voluntarios sanos el picnogenol produce una protección frente a los rayos UV que se manifiesta por un incremento de la dosis eritematosa mínima directamente relacionada con la dosis de picnogenol que reciben los voluntarios[8].

Existen otros muchos estudios que en definitiva demuestran que picnogenol es un potente agente antioxidante y que por lo tanto puede antagonizar el efecto que los

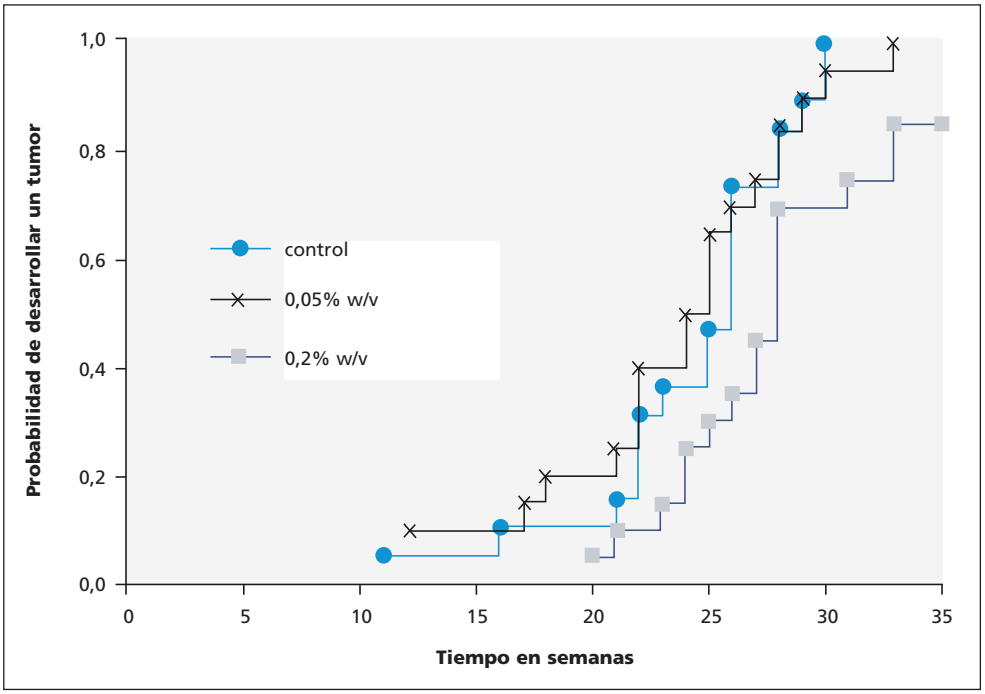


Figura 4. *Prevención, con picnogenol, de la aparición de tumores en la piel de ratas tratadas con UV (Sime S. Photochemistry and Photobiology 2004; 79: 193-8).*

radicales libres ejercen sobre distintos aspectos implicados en el envejecimiento de la piel.

Conclusiones

El envejecimineto de la piel es un proceso complejo en el que están implicados diferentes factores.

La glicación y la oxidación son dos de los procesos de mayor importancia implicados en el envejecimiento de la piel.

Numerosos estudios, tanto en modelos experimentales in vitro e in vivo como ensayos clínicos, han demostrado que la carnosina y el picnogenol pueden contrarrestar muchos aspectos de la glicación y la acción de los radicales libres y por lo tanto contribuir a retrasar de forma eficaz el envejecimiento de la piel.

Bibliografía

1. Peterszegi G, Molinari J, Ravelojaona V et al. Effect of advanced glycation end-products on cell proliferation and cell death. Pathol Biol 2006; 54: 396-404.
2. Wondrak GT, Roberts MJ, Jakobson MK et al. Photosensitized growth inhibition of cultured human skin cells: mechanism and suppression of oxidative stress from solar irradiation of glycated proteins. J Invest Dermatol 2002; 119: 489-98.
3. Jeanmaire C, Danoux L, Pauly G. Glycation during human dermal intrinsic and actinic ageing: an in vivo and in vitro model study. Br J Dermatol 2001; 145: 10-8.
4. Sander ChS, Chang H, Salzmann S et al. Photoaging is associated with protein oxidation in human skin in vivo. J Invest Dermatol 2002; 118: 618-25.
5. Hipkiss AR. On the enigma of carnosine's anti-ageing actions. Exp Gerontol 2009; 44: 237-42.
6. Boldyrev A, Gallant SCh, Sukhich T. Carnosine, the protective, anti-aging peptide. Bioscience Reports 1999; 19: 581-7.
7. Sime S, Reeve V. Protection from inflammation, immunosuppression and carcinogenesis induced by UV radiation in mice by topical pycnogenol. Photochemistry Photobiology 2004; 79: 193-8.
8. Saliou C, Rimbach G, Moini H et al. Solar ultraviolet-induced erythema in human skin and nuclear factor-kappa-B-dependent gene expression in keratinocytes are modulated by a french maritime pine bark extract. Free Radical Biology & Medicine 2001; 30: 154-60.

Simposio Satélite LA ROCHE POSAY

Retrasar el envejecimiento cutáneo provocado por la glicación y la oxidación es posible gracias a los activos dermocosméticos

Carnosina, Pycnogenol®, Vitamina C y Vitamina E han demostrado su eficacia en contrarrestar los efectos de la glicación y oxidación sobre la piel

Glicación y oxidación son las dos reacciones cutáneas más importantes en el envejecimiento de la piel. La glicación es una reacción espontánea de la glucosa sanguínea con las fibras dérmicas de colágeno y elastina. La acumulación de los productos resultantes de la glicación, denominados *productos finales de glicación avanzada*, (AGE en inglés) es más numerosa en las proteínas estructurales, como el colágeno y la elastina, pues tienen un tiempo de recambio lento. La formación de puentes moleculares entrelazados y rígidos entre las fibras proteicas con una reorganización de la red tisular conduce a una pérdida de firmeza, elasticidad y movilidad de la piel. Además, los AGEs expuestos a rayos ultravioleta generan radicales libres de oxígeno que constituyen un factor más de envejecimiento.

Por otra parte, la oxidación es producida por los ROS (siglas en inglés de la Especies Reactivas de Oxígeno) y otros radicales libres, y daña las células acelerando el envejecimiento. La formación excesiva de radicales libres depende de factores externos como la exposición al sol, el estrés, la fatiga, el tabaco o el alcohol.

En el symposium satélite de La Roche Possay **Oxidación y glicación en el envejecimiento de la piel**, celebrado en el marco de la XXI Reunión del Grupo Español de Dermatología Cosmética y Terapéutica (GEDCT), los doctores Leonor Prieto y Jesús Honorato explicaron cómo frenar el efecto de estas dos sustancias sobre la piel mediante los activos dermocosméticos.

Activos dermocosméticos para frenar el envejecimiento cutáneo: Carnosina y Pycnogenol®

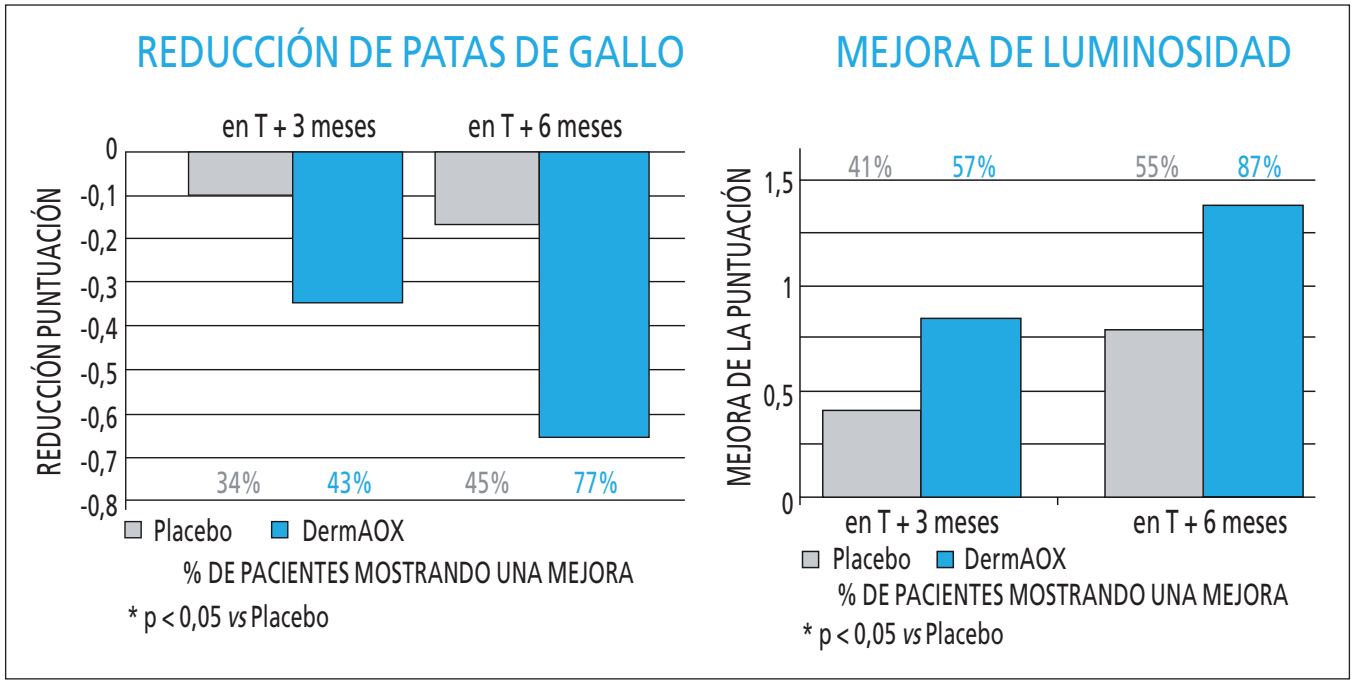
La Carnosina y el Pycnogenol® son dos activos dermocosméticos que, según explicó el doctor Honorato, del Servicio de Farmacología Clínica de la Universidad de Navarra, han demostrado su eficacia en retrasar de forma eficaz el envejecimiento de la piel en numerosos estudios, tanto en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* como en ensayos clínicos.

La Carnosina es un dipéptido natural con propiedades antienvejecimiento a través de su actividad antioxidante y antiglicación. "La carnosina tiene un efecto bloqueante de las moléculas de glucosa formando con ellas carnosina glicada, que posteriormente es eliminada. Como consecuencia de ello impide la fijación de la glucosa a las fibras de elastina y colágeno y, por lo tanto, reduce la incidencia de rigidez y arrugas en la piel", aseguró el doctor Honorato.

El Pycnogenol® es un extracto de la corteza del pino marítimo francés, y se puede encontrar en los bosques de Gascogne (Francia). Las catequinas constituyen el mayor componente del Pycnogenol®. Su riqueza en polifenoles y procianidinas, de la familia de los flavonoides, le confiere una potente acción anti radicales libres. Procianidinas y catequina son inhibidores de las enzimas responsables de la degradación de los elementos estructurales esenciales de la piel y los vasos sanguíneos, como el colágeno y la elastina. Así, las procianidinas inhiben la elastasa "in vitro", y el colágeno pretratado con catequina se vuelve más resistente a la colagenasa y la actividad de la hualuronidasa es inhibida por las catequinas y procianidinas "in vitro". Además, el Pycnogenol® protege las células contra el estrés oxidativo inducido por la radiación UV, como ha quedado demostrado en cultivos celulares de fibroblastos y queratinocitos humanos.

Al terminar su explicación en torno a los beneficios sobre la piel del Pycnogenol®, la doctora Prieto, Directora Científica de La Roche- Possay, afirmó que "las pruebas de la eficacia protectora y antioxidante del Pycnogenol® 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".

▶▶▶



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.

Vitamina C y Vitamina E

La doctora Prieto explicó a los asistentes al symposium el importante rol que tienen la vitamina C y la vitamina E en la protección contra el envejecimiento.

La disminución de la concentración de antioxidantes naturales, como la vitamina C y la vitamina E, y el aumento de los marcadores del daño oxidativo, como los peróxidos lipídicos, están directamente asociados al envejecimiento.

La vitamina C y la vitamina E aplicadas de forma tópica neutralizan los radicales libres reactivos y los peróxidos antes de que puedan inducir estrés oxidativo.

En lo que respecta a la vitamina C (ácido ascórbico), numerosos estudios han probado 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, distinta a la que ofrecen los filtros solares. La aplicación tópica de vitamina C origina una acumulación de esta sustancia en la piel, protegiéndola del daño que ocasionan los rayos UV.

La vitamina C también tiene un efecto importante sobre la síntesis del colágeno, siendo esencial para el ensamblaje de procolágeno y estimulando la biosíntesis de colágeno en cultivos de fibroblastos. Nusgens y Humbert concluyeron en varios trabajos que la vitamina C aplicada de forma tópica en humanos también induce e incrementa el ARNm que codifica los colágenos I y III y la decorina, molécula que participa en la organización dérmica.

En cuanto a la vitamina E, uno de los antioxidantes liposolubles más importantes, tiene la capacidad de neutralizar numerosos ROS, así como los hidroperóxidos.

La vitamina E se compone de derivados de tocoferoles y tocotrienoles: uno de estos tocoferoles, el α-tocoferol, tiene un poder protector de las membranas lípidicas celulares muy eficaz contra el envejecimiento cutáneo.

Además, la vitamina E protege a la piel de las radiaciones UV, así como el tejido conectivo y sus propiedades biomecánicas, pues evita la peroxidación del colágeno.

DERM AOX: combinación de Carnosina, Pycnogenol®, vitamina C y vitamina E

Los cuatro activos de eficacia demostrada contra el envejecimiento-Carnosina, Pycnogenol®, vitamina C y vitamina E- están presentes de forma equilibrada en DERM AOX Serum.

Este producto es apto para todo tipo de pieles, incluso las más sensibles, y su aplicación debe realizarse 2 veces al día, sobre la piel limpia.

La acción preventiva y correctora sobre el envejecimiento cutáneo de DERM AOX Serum ha sido probada en diversos estudios clínicos, presentando como resultados más visibles una disminución significativa de las arrugas, tanto en longitud y número como en profundidad y un pronunciado aumento de la luminosidad de la piel y de su homogeneidad.