

Aspectos moleculares del envejecimiento cutáneo

Zulay Rivera¹, Ingrid Rivera², Víctor Ollarves³, Dennis Alexander Lugo⁴, Isabel Hagel⁵.

Resumen:

El envejecimiento de la piel es la manifestación más visible y evidente del envejecimiento del organismo y puede servir como predictor de la esperanza de vida y salud. Sin embargo, también el deseo humano de belleza a lo largo de toda la vida aumenta aún más el interés en el tema. Por ende en los últimos años se han puesto considerables medios y esfuerzos en investigación básica y aplicada para estudiar los mecanismos del envejecimiento de la piel. Estos trabajos han ayudado a profundizar nuestra comprensión sobre la complejidad biológica y molecular de los procesos fisiológicos que ocurren en la piel. Los cambios producidos por el envejecimiento cutáneo afectan a cada uno de los componentes o capas de la piel, desde el estrato córneo hasta el tejido celular subcutáneo y se reflejan en las características clínicas del envejecimiento. En este contexto a nivel molecular se han descrito alteraciones como una menor capacidad para reparar daños del ADN, desgaste de los telómeros y alteraciones en los mecanismos de señalización celular que modifican la funcionalidad de genes involucrados en la producción de enzimas que degradan componentes moleculares de la piel, así como en el comportamiento de moléculas comprometidas en procesos de inflamación, conducentes a las alteraciones celulares e histológicas que ocurren durante el envejecimiento cutáneo. En esta revisión se describen algunas de ellas.

Palabras clave: ADN, ARN, biomarcadores, envejecimiento, molecular, piel.

Molecular aspects of cutaneous aging

Summary

Skin aging is the most visible manifestation of the body's aging and can serve as a predictor of life expectancy and health. Additionally, human desire for beauty throughout life further increases the interest in the subject. Therefore, in recent years considerable efforts have been put into basic and applied research to study the mechanisms of skin aging. These studies have helped deepen our understanding of the biological and molecular complexity of the physiological processes occurring in the skin. The changes produced by skin aging affect each of the components or layers of the skin, from the stratum corneum to the subcutaneous cellular tissue, and are reflected in clinical characteristics of skin aging. In this context, at the molecular level, many alterations have been described such as a lower capacity to repair DNA damage, telomere shortening and alterations in cell signaling mechanisms, that modify the functionality of genes involved in the production of

1. Médico Internista Especialista en Dermatología. Docente. Cátedra de Bioquímica Escuela de Medicina J.M. Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela/ Unidad Medico Estética Láser (UNIMEL), Caracas Venezuela.
2. Médico Pediatra. Especialista en Dermatología. Docente. Cátedra de Farmacología. Escuela de Medicina J.M. Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
3. Médico Especialista en Medicina Fotónica. Unidad Medico Estética Láser (UNIMEL), Caracas Venezuela.
4. Licenciado en Biología. Experto en Biología Molecular. Unidad Medico Estética Láser (UNIMEL), Caracas Venezuela.
5. Doctora en Ciencias Básicas. Mención Inmunología. Docente Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

Autor para correspondencia:
Zulay Rivera.
e-mail: drazulayderma@gmail.com

Recibido: 22/03/2022
Aceptado: 15/05/2022

enzymes that degrade skin molecular components, as well as the behavior of the molecules involved in inflammation processes, leading to cellular and histological alterations that occur during skin aging. Some of them are described in this review.

Keywords: DNA, RNA, biomarkers, aging, molecular, skin.

Introducción

El envejecimiento cutáneo es un proceso fisiológico complejo determinado por múltiples factores ambientales e intrínsecos a la persona. Los cambios producidos afectan a cada uno de los componentes o capas de la piel, desde el estrato córneo hasta el tejido celular subcutáneo. Por ejemplo, en la epidermis, los queratinocitos disminuyen su tamaño y cambian su configuración externa, siendo el tiempo de recambio celular más prolongado. La cantidad de melanocitos activos disminuye generando alteraciones en el color de la piel. El número total de células de Langerhans también se reduce modificando la respuesta inmunitaria. El estrato córneo se ve afectado por la disminución cuantitativa de los lípidos. La función de barrera se encuentra comprometida por la alteración estructural que resulta de las modificaciones celulares. Las Uniones dermo-epidérmicas se aplanan y disminuye el número de papilas por mm², lo que implica menos área de intercambio nutricional¹. A nivel de la dermis, hay una disminución en el número de mastocitos y una reducción tanto en el número como en la capacidad de biosíntesis de los fibroblastos lo que conlleva a un descenso en la producción de colágeno y elastina. Así, la piel envejecida por acción del tiempo se caracteriza por una degradación de los componentes fibrosos de la matriz extracelular, incluida la elastina y el colágeno tipo I, III y IV². También se ha observado una pérdida en la fracción de glucosaminoglicanos de la matriz extracelular, lo cual impacta la hidratación de la piel^{1,2}. La hipodermis disminuye su volumen por la redistribución de grasa necesaria para controlar los procesos de termorregulación y evitar la pérdida de la homeostasis en el sistema¹. La exposición a la radiación UV agrava la situación. La piel expuesta al sol muestra pérdida acelerada de la estructura de la elastina, con degradación de la fibrina². El colágeno se desorganiza, observándose una disminución acentuada del colágeno tipo I y tipo III. Estos cambios estructurales y funcionales en las células de la piel se reflejan en la presentación clínica característica del envejecimiento cutáneo que incluye pérdida de

la elasticidad, arrugas, deshidratación y manchas entre otras. A nivel molecular se han descrito alteraciones como una menor capacidad para reparar daños del ADN, desgaste de los telómeros y alteraciones en los mecanismos de señalización celular que modifican la funcionalidad de genes involucrados en la producción de enzimas que degradan el colágeno y la elastina así como el comportamiento de otras moléculas comprometidas en procesos de inflamación, que conducen a las alteraciones celulares e histológicas que ocurren durante el envejecimiento cutáneo.

1. Daño y reparación del ADN

Una característica central del proceso de envejecimiento es la disminución en la capacidad de reparación del ADN y posterior deterioro de funciones celulares³. La exposición repetida y continuada a la radiación ultravioleta ocasiona modificaciones en el ADN que de forma natural son reparadas generalmente por los mecanismos celulares de escisión de nucleótidos (NER, *nucleotide-excision repair*) y de escisión de bases (BER, *base-excision repair*)⁴. Sin embargo, con la edad hay una reducción en la capacidad de reparación de estos sistemas⁵. Por ejemplo, en particular la UVB causa la aparición de dos mutaciones importantes en el ADN que son la generación de dímeros de ciclobutano pirimidina (CPD) y fotoproductos de 6-4 pirimidina-pirimidona (6-4PP), las cuales se han asociado a muerte celular, senescencia y carcinogénesis de la piel⁶. Estas lesiones se acumulan en el ADN por falta de capacidad del sistema NER de repararlas o por exceso de exposición a la radiación UV particularmente en personas de la tercera edad^{5,7}. Es importante mencionar que normalmente, la producción de daño en el ADN inicia una cascada molecular que evita que las células de mamíferos entren en la fase S del ciclo celular mientras albergan ADN dañado⁸. Este sistema depende de la activación de la proteína p53, que se acumula en el núcleo en respuesta a una variedad de agentes que dañan el ADN, incluida la irradiación UV⁹. La p53

activada, estimula la transcripción de genes que están involucrados en la reparación del ADN y/o la detención del ciclo celular⁹. Evidencias experimentales obtenidas en modelos humanos y de ratón indican la participación de p53 directa y/o indirectamente en NER^{10,11}. Esta proteína también modula procesos de reparación BER estimulando por ejemplo, la actividad de las enzimas 8-oxoguanina glicosilasa y endonucleasa apurínica/apirimidínica, contribuyendo así a la eliminación de lesiones oxidativas en el ADN¹². En paralelo a las vías de reparación, p53 estimula la actividad de la enzima ribonucleótido reductasa (p53R2) para complementar suficientes nucleótidos durante la síntesis de ADN, facilitando así aún más el proceso de reparación del ADN¹³.

Otra característica importante en el proceso de envejecimiento fisiológico, son los cambios en la organización de la cromatina. La conformación y las propiedades dinámicas de la cromatina determinan el acceso a la información de la secuencia de ADN y así controlan muchas actividades celulares. En particular, el reemplazo de histonas canónicas por variantes de histonas, puede conducir a modificaciones profundas de la configuración y función de la cromatina que pueden afectar la estructura y funcionalidad de la piel¹⁴. Por ejemplo, se ha demostrado que la variante de histona H2A.J se expresa e incorpora a la cromatina de fibroblastos humanos senescentes, lo que a su vez modifica las propiedades de la cromatina con consecuencias funcionales importantes para la célula¹⁵. Evidencias experimentales indican que la incorporación de H2A.J impide la unión de la histona H1 al nucleosoma, promoviendo así el intercambio dinámico de H1 en la cromatina, que conduce a la expresión de factores de transcripción de genes para mediadores inflamatorios, los cuales determinan el fenotipo senescente de las células¹⁶. Más aún, estudios realizados utilizando microscopía electrónica en cultivos de fibroblastos humanos expuestos a altas dosis de radiación ionizante (IR), confirmaron que H2A.J está asociada al daño persistente del ADN durante la progresión de la senescencia inducida por radiación¹⁷. También se han analizado biopsias de piel de voluntarios sanos de diferentes edades (18 a 90 años) para determinar la expresión de H2A.J y su implicación en la activación y/o mantenimiento de la senescencia celular. El análisis de las mismas reveló que en la epidermis, las proporciones de queratinocitos que expresan H2A.J aumentaron desde 20% en pieles jóvenes a 60% en pieles envejecidas¹⁸.

2. Acortamiento de los telómeros

Los telómeros son secuencias repetitivas de nucleótidos ubicadas en los extremos que protegen a los cromosomas de la acción de las exonucleasas que lo pueden fraccionar. Así, puede

preservar las actividades de reparación y degradación del ADN, asegurando la correcta funcionalidad y viabilidad de las células. Cada vez que una célula se divide, se pierde una pequeña cantidad de ADN telomérico debido a la incapacidad de la enzima polimerasa para alargar completamente los extremos del ADN. El desgaste de los telómeros con el tiempo da como resultado longitudes de telómeros críticamente cortas, que conduce a la senescencia celular y la apoptosis en las células normales¹⁹. Se ha reportado que la epidermis tiene telómeros más cortos que la dermis y que la longitud de los telómeros en la piel se reduce con la edad, siendo la tasa promedio de acortamiento de los telómeros en la epidermis y en la dermis de 9 y 11 pb/año, respectivamente²⁰. Evidencias experimentales de trabajos con cultivos de fibroblastos humanos han mostrado que los telómeros de donantes ancianos son más cortos en comparación con los fibroblastos de donantes jóvenes²¹. Además, la eficiencia de reparación de los telómeros es menor en las células de donantes ancianos, lo que afecta la viabilidad de los fibroblastos acelerando los procesos de envejecimiento cutáneo²¹. En este sentido un estudio utilizando los datos recopilados de 417.772 participantes del Biobanco del Reino Unido, mostró que el largo de los telómeros se asocia con una menor probabilidad de envejecimiento facial ($\beta = -0,02$; intervalo de confianza del 95%: $-0,04$; $-0,002$)²².

Estudios en modelos animales han demostrado que el acortamiento de los telómeros es producto de la disminución de la actividad de la enzima telomerasa²³. En concordancia, ensayos in vitro realizados en cultivos de fibroblastos humanos han mostrado que la transferencia de mRNA modificado que codifica para la enzima telomerasa, aumenta la actividad de esta enzima de forma transitoria (24-48 h)²⁴. Transferencias sucesivas durante un período de 4 días extienden los telómeros hasta 0,9 kb, aumentando significativamente la capacidad proliferativa de los fibroblastos²⁴. En este sentido, se ha reportado que polisacáridos y flavonoides, utilizados con frecuencia en la medicina china tradicional, tienen un efecto de estimulación sobre la enzima telomerasa previniendo el acortamiento de los telómeros y la aparición de signos de envejecimiento cutáneo²⁵. Otra causa de acortamiento de los telómeros es la vulnerabilidad preferencial de los telómeros al estrés oxidativo. Trabajos realizados en cultivos de fibroblastos dérmicos han demostrado que la acumulación de 8-oxoguanina resultante del stress oxidativo del ADN, se correlaciona con el acortamiento de los telómeros²⁶. También se ha reportado que productos biológicos como el calostro bovino, que contiene una serie de factores de crecimiento, puede revertir el efecto de acortamiento inducido por el estrés oxidativo y aumentar la tasa de proliferación de los fibroblastos, previniendo el envejecimiento cutáneo²⁷.

3. Sobre producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)

Las especies reactivas de ROS son moléculas mensajeras que regulan una amplia variedad de procesos fisiológicos celulares incluyendo la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular²⁸. Bajo la acción de la radiación ultravioleta, los cromóforos celulares absorben la energía y se excitan, generando productos de oxidación y ROS (del inglés: Reactive Oxygen Species)²⁹. Esta es una de las causas mayores de fotodaño. Ensayos *in vitro* han mostrado que la exposición a UVB (290-320 nm) induce un aumento significativo en la producción de ROS en células de queratinocitos epidérmicos humanos (HaCaT), disminuyendo la viabilidad celular³⁰. Otros estudios realizados en cultivos de fibroblastos, diseñados para investigar el origen de ROS durante el proceso de envejecimiento cutáneo han aportado evidencias de que la generación de estos compuestos en los fibroblastos senescentes ocurre mediante activación del metabolismo de la molécula fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) (figura 1). El PIP3 es un mensajero crucial en los mecanismos de señalización para la activación e inhibición de muchas proteínas diana implicadas

en la regulación del crecimiento celular, supervivencia y proliferación³¹. Ha sido propuesto que la funcionalidad del PIP3 en fibroblastos está regulada en parte por la proteína PTEN (del inglés: Phosphatase and tensin homolog)³¹. Así, se ha observado que la reducción de la concentración de esta proteína en cultivos de fibroblastos *in vitro*, tiene como consecuencia el mantenimiento de un alto nivel de PIP3, que conduce a la activación de la vía de señalización del fosfatidilinositol-3-fosfato/Protein quinasa C (PKC)/ NADPH³¹ (figura 1) y por ende a la producción de ROS³¹. Además, PTEN regula a través de esta vía la producción de enzimas metaloproteasas, del factor de crecimiento del Endotelio Vascular y mTORC (del inglés: mammalian target of rapamycin complex 1) que es un complejo proteico que funciona como un sensor de nutrientes/energía/redox y controla la síntesis de proteínas en este caso en los fibroblastos³¹. También, la ingesta elevada de carbohidratos en el tiempo conduce a un aumento en la producción de estos compuestos³². Entre los mecanismos conocidos por los cuales los carbohidratos causan estrés oxidativo son la activación del metabolismo oxidativo mitocondrial de la glucosa. En este caso, ROS se generan a través de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, xantina oxidasas, lipoxigenasas, ciclooxigenasas, óxido nítrico sintetasas y peroxidasas³³.

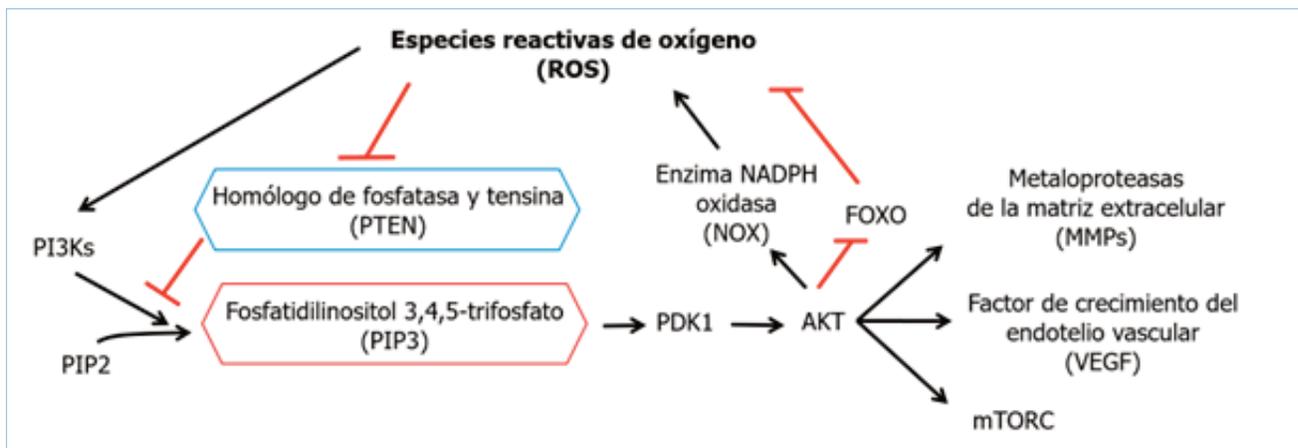


Figura 1. Mecanismos de regulación de la producción de ROS. La producción de ROS se activa mediante la fosforilación del PIP2 a PIP3. Este evento resulta en la activación de la vía PDK1/NOX que conduce a la producción de estos compuestos. La proteína PEN regula este mecanismo al impedir la fosforilación del PIP2.

Los ROS tienen la capacidad de modificar distintas vías de señalización implicadas en la activación de genes de enzimas degradadoras del colágeno³⁴. Bajo condiciones normales en ausencia de ligandos, la actividad del receptor para las enzimas tirosina quinasas (RTK) en la superficie celular es inhibida por el receptor de la proteína tirosina fosfatasa (RPTP), que desfosforila RTK (figura 2). Este mecanismo regula la expresión de genes para enzimas metaloproteasas y permite una producción equilibrada de colágeno³⁴. La producción exagerada de ROS conduce a una

inhibición de la actividad de los receptores de la proteína tirosina fosfatasa (RPTP) al unirse a la cisteína en los sitios catalíticos de los RPTP. Este mecanismo eleva los niveles de las enzimas tirosina quinasas RTK fosforiladas, desencadenando la activación de vías de señalización intracelular a través de la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), el factor nuclear- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) y proteína la activadora del factor de transcripción-1 (AP 1)^{34,35}. La activación de estas vías de señalización conduce al aumento de la transcripción de genes

para las enzimas metaloproteasas que degradan el colágeno y para la producción de citocinas proinflamatorias que promueven la senescencia celular³⁵) (Figura 2). Por otra parte, los ROS inhiben la expresión del receptor para el factor de crecimiento β (TGF β) suprimiendo así la producción de nuevo colágeno. En fibroblastos dérmicos humanos, TGF- β controla la homeostasis del colágeno mediante la regulación tanto de la síntesis como de su degradación. Inicia su acción uniéndose a su receptor de superficie celular, compuesto por receptor de TGF- β tipo I (T β RI) y TGF- β receptor de tipo II (T β RII). Esta unión induce la activación de factores de transcripción SMAD2 y SMAD3 que posteriormente se unen a SMAD4^{36,37}. Estos complejos SMAD una vez activados se trasladan al núcleo, donde interactúan con sus elementos de unión en las regiones promotoras de genes diana de TGF- β ³⁷ (Figura 2). Así se han identificado 265 genes, activados por la vía de señalización TGF- β /Smad que codifican para moléculas que conforman la matriz extracelular de los fibroblastos dérmicos³⁸. Entre ellos, distintos tipos de colágenos, fibronectina, decorina y versican³⁸. El TGF β activa la expresión del factor inhibidor de metaloproteasas y el factor activador del plasminógeno que inhiben a su vez la activación de las

metaloproteasas de la matriz extracelular (MMP)³⁷. En cambio, la activación de AP-1, debido a la actividad de los ROS inhibe la expresión del receptor de tipo II del TGF- β , lo que da como resultado la inactivación del complejo de transcripción Smads y por ende de la producción de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular (Figura 2)³⁴. Trabajos experimentales han demostrado el papel de diversos compuestos naturales con propiedades antioxidantes en la restauración de la producción de colágeno tipo I a través de la estimulación de la vía SMADS/TGF- β . Por ejemplo, el extracto de *Rubus idaeus* L. (frambuesa roja) bloquea la producción de MMP inducida por UVB y promueve la síntesis de procolágeno tipo I mediante la inhibición de la vía de señalización MAPK / AP-1, NF- κ β y la estimulación de la vía TGF- β / SMAD en fibroblastos dérmicos humanos normales³⁹. Un efecto similar se ha comprobado para *Prunella vulgaris*, una hierba medicinal china, utilizando fibroblastos humanos irradiados con UVB. Se encontró que el extracto de esta planta es capaz de bloquear la producción de ROS inducida por UVB, disminuyendo la expresión de mRNA para metaloproteasas y aumentando la expresión de SMAD2 y SMAD3, restaurando la producción de colágeno⁴⁰.

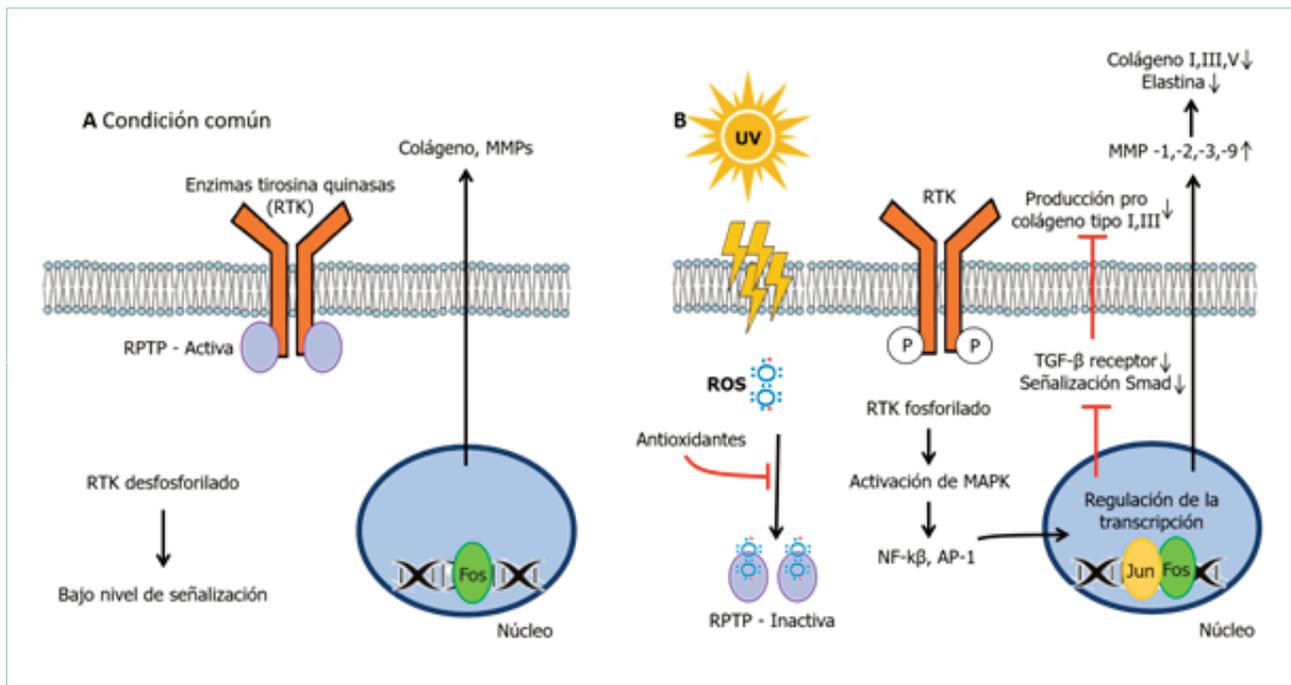


Figura 2. Efecto de ROS en los mecanismos de regulación de la producción de colágeno. ROS aumenta la activación de moléculas como NF- κ β que conducen a la activación de genes para metaloproteasas que degradan el colágeno. La activación del TGF- β contrarresta esta vía estimulando a través de la vía de señalización de los complejos Smad la producción de colágeno.

4. Moléculas inflamatorias que inducen el envejecimiento cutáneo

Los ROS, inducen la activación de citocinas proinflamatorias (IL-2, IL-6 y TNF- α), mediante la activación de diferentes vías de señalización incluido (NF- κ B) y AP-1⁴¹. A nivel de la epidermis, la producción de citocinas inflamatorias por exposición a la RUV, ha

sido asociada con la deficiencia de klotho, una proteína transmembrana, conocida como hormona anti-envejecimiento ⁴². La estimulación de klotho en queratinocitos humanos in vitro disminuye la Inflamación y daño celular inducidos por los rayos UV. Esto se debe principalmente a la capacidad de esta proteína de inhibir la translocación nuclear de NF- κ B que conduce a la producción de citocinas pro inflamatorias⁴³ (Figura 3).

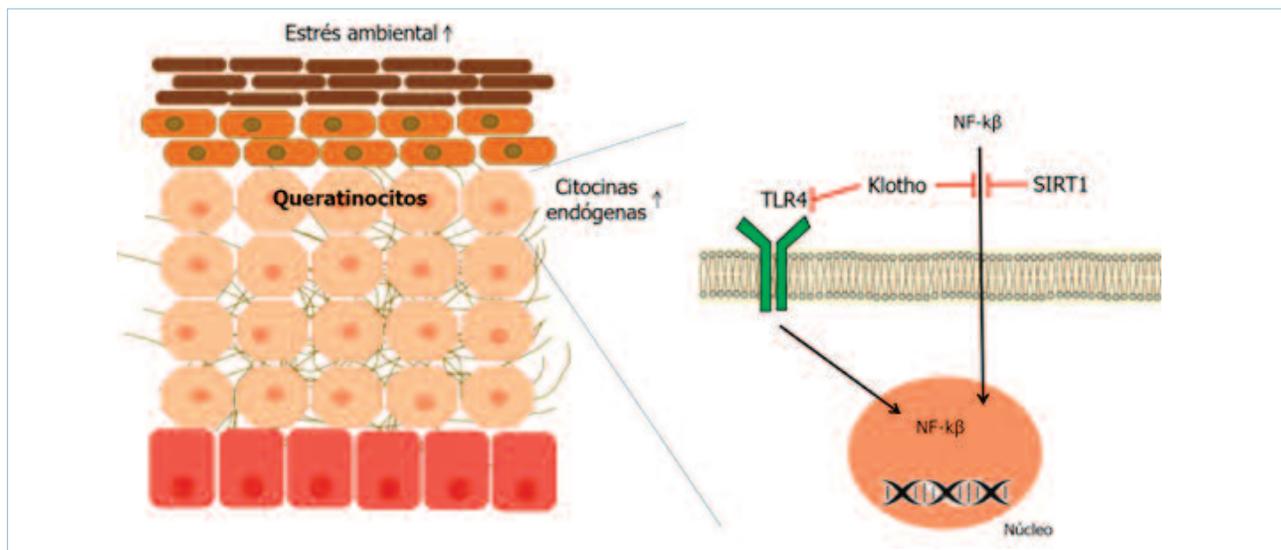


Figura 3. Inhibición de la producción de citocinas inflamatorias mediada por la proteína Klotho y SIRT1 que selectivamente inhiben la translocación nuclear de NF- κ B.

También, la activación de SIRT1, un miembro de la familia de las sirtuinas, tiene un papel importante en la diferenciación de los queratinocitos⁴⁴, conduce a la inhibición de las vías de señalización de estrés oxidativo MAPK, NF- κ B y STAT3, suprimiendo los procesos de inflamación de queratinocitos⁴⁵ (Figura 3). De hecho, moléculas derivadas de productos naturales como el Omega-7 pueden retardar los procesos de senescencia celular inducidos en cultivos de células HaCaT, tratadas con H₂O₂, estimulando la expresión de SIRT1, disminuyendo los niveles de señalización de NF- κ B y la producción de citocinas pro inflamatorias⁴⁶. También se ha demostrado que un polisacárido derivado de Tremella fuciformis (hongo de nieve) disminuye el estrés oxidativo y la apoptosis inducidos por el peróxido de hidrógeno en cultivos de fibroblastos, mediante la regulación positiva de la expresión de SIRT1⁴⁷.

Por otra parte, ha sido bien establecido que la piel humana expuesta a los rayos UV tiene una acumulación significativa de fibroblastos senescentes. Estos fibroblastos difícilmente pueden sufrir apoptosis, no pueden ser eliminados por elementos del sistema inmune y en consecuencia, permanecen en el tejido

conectivo durante un largo tiempo. Tienen un papel central en los procesos de envejecimiento cutáneo al secretar lo que se ha definido como el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). La presencia de SASP está relacionada principalmente por la activación del factor de transcripción NF- κ B que promueve la expresión de genes de citocinas y mediadores pro inflamatorios ⁴⁸. SASP incluye IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 y MMP, los cuales son responsables de la inflamación crónica y de la degradación de la matriz extracelular⁴⁹ (Figura 4).

Como ya se describió, la desorganización de la cromatina que ocurre durante el proceso de envejecimiento está asociada a la activación de SASP. También estos fibroblastos senescentes secretan lípidos y micro RNA empacados en vesículas extracelulares que pueden modificar funciones importantes en las células del microambiente en donde son liberados (50). La inducción de la transcripción de citocinas pro inflamatorias, particularmente IL-1, IL-6, VEGF y TNF- α en los fibroblastos, conduce también a la infiltración y activación de células inflamatorias como neutrófilos que liberan enzimas colagenasas⁵¹.

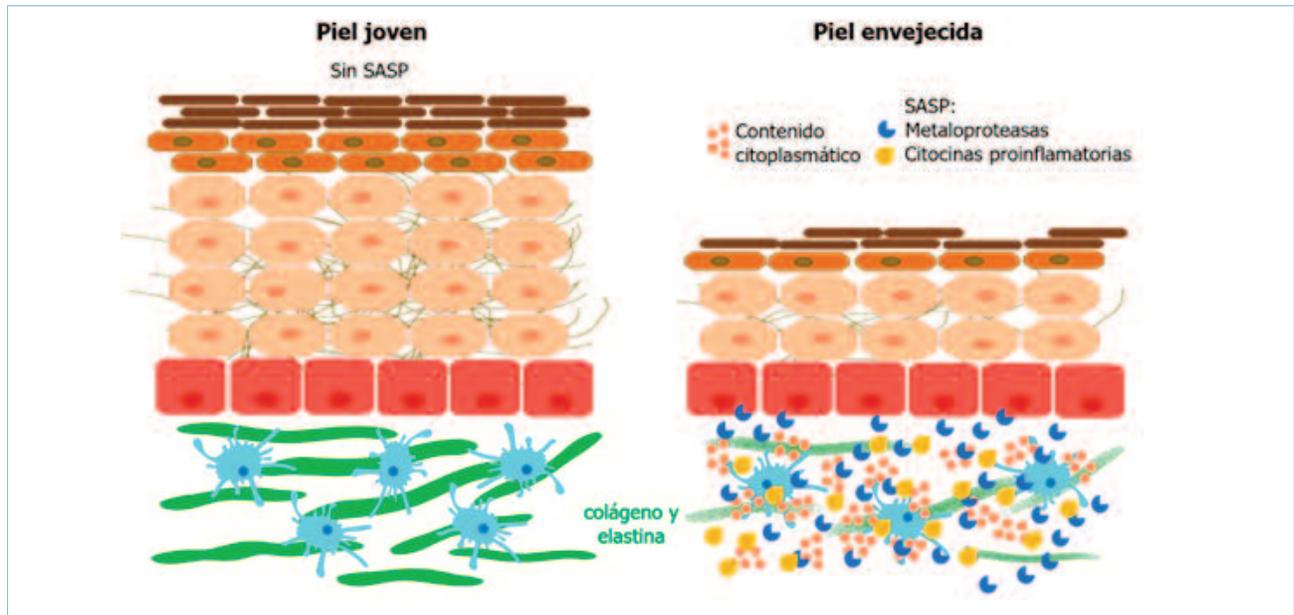


Figura 4. Efecto de SASP en la estructura del colágeno y la elastina.

Papel de la sobreproducción de la proteína P53 en la senescencia celular

Como se mencionó, la activación del factor de transcripción p53 en respuesta al daño del ADN conduce a la detención del crecimiento celular, lo que permite la reparación del ADN manteniendo la integridad del genoma, protegiendo así frente al desarrollo de lesiones malignas⁵². Sin embargo, en modelos experimentales se ha evidenciado que su sobreproducción puede conducir a la senescencia celular (Figura 5). Se ha reportado que la epidermis de ratones transgénicos, deficientes de la proteína MDM2 (del inglés: Murine Double Minute 2) que inhibe la expresión de la p53, presenta las características del envejecimiento acelerado de la piel, que incluyen adelgazamiento de la capa epidérmica, integridad reducida de la piel y una pérdida generalizada y progresiva del pelaje⁵³. El análisis de la epidermis en estos ratones indica un aumento de la senescencia celular en la región del abultamiento folicular y una reducción en el número y las funciones de las células madre epidérmicas de la piel⁵³. Por otra parte, se ha demostrado que la adición de rapamicina, un conocido macrólido inmunosupresor, a cultivos de fibroblastos humanos, sometidos a radiación UV, disminuye la expresión de p53. Este mecanismo permite rescatar las células del arresto del ciclo celular inducido por esta proteína como respuesta al daño. Además, la rapamicina inhibe la expresión y producción de metaloproteasas que degradan el colágeno inducidos por la radiación UV, disminuyendo el perfil senescente de los fibroblastos⁵⁴.

Efecto de regulación los MicroRNA (miRNA)

Los miRNA en la piel están involucrados en mecanismos de adhesión celular y síntesis de colágeno, a través de diferentes vías⁵⁵ (Figura 6).

Por ejemplo, la familia de MiR-34 (miR-34b-5p), la familia miRNA-29 y el miRNA-42 se expresan diferencialmente en la dermis envejecida en comparación con la piel joven⁵⁶, regulando genes involucrados en la adhesión celular, síntesis de colágeno y diferenciación de los fibroblastos. De la misma manera, los miR-152, miR-181-a, miR-92a, miR-15b, miR-125a-3p, miR-219a-3p se han asociado con la senescencia de los fibroblastos⁵⁵⁻⁵⁷. Por otra parte, miR-23a-3p causa senescencia celular al modular la expresión de la enzima hialuronato sintasa 2 (HAS2) causando una disminución significativa en la secreción de ácido hialurónico⁵⁸. Otro trabajo reportó un aumento significativo en el nivel de células apoptóticas en la epidermis relacionado a la sobreexpresión de miR-30a⁵⁹. Entre los genes blanco de miR-30a en los queratinocitos se encuentran LOX (que codifica para la enzima lisil oxidasa, un regulador del equilibrio de proliferación/diferenciación de los queratinocitos), IDH1 (que codifica para la enzima isocitrato deshidrogenasa involucrada en el metabolismo celular) y AVEN (que codifica para un inhibidor de la caspasa). Los resultados obtenidos en este trabajo confirmaron la regulación directa de LOX, IDH1 y AVEN por miR 30a en queratinocitos humanos⁵⁹. El importante papel que tienen los miRNA en los mecanismos de regulación y activación de diferentes vías de señalización, involucradas en la funcionalidad

de las células de la piel, hace evidente su potencial terapéutico. En este sentido, se han reportado varios miRNA que pueden modular el proceso de envejecimiento cutáneo. Por ejemplo, miR-203 expresado epidérmicamente, regula la diferenciación de queratinocitos mediante la activación de la vía de la proteína quinasa C (PKC) y la proteína activadora 1 (AP-1). Trabajos

realizados in vitro en cultivos de queratinocitos humanos neonatales (HEKN) han demostrado que el Ácido Oleico, un componente natural del sebo, aumenta la expresión de miR-203 en las células de cultivo, estimulando la diferenciación de los queratinocitos en cultivo⁶⁰. Otro estudio demostró que la terapia combinada de vitamina A y láser CO2 fraccionado aumenta los

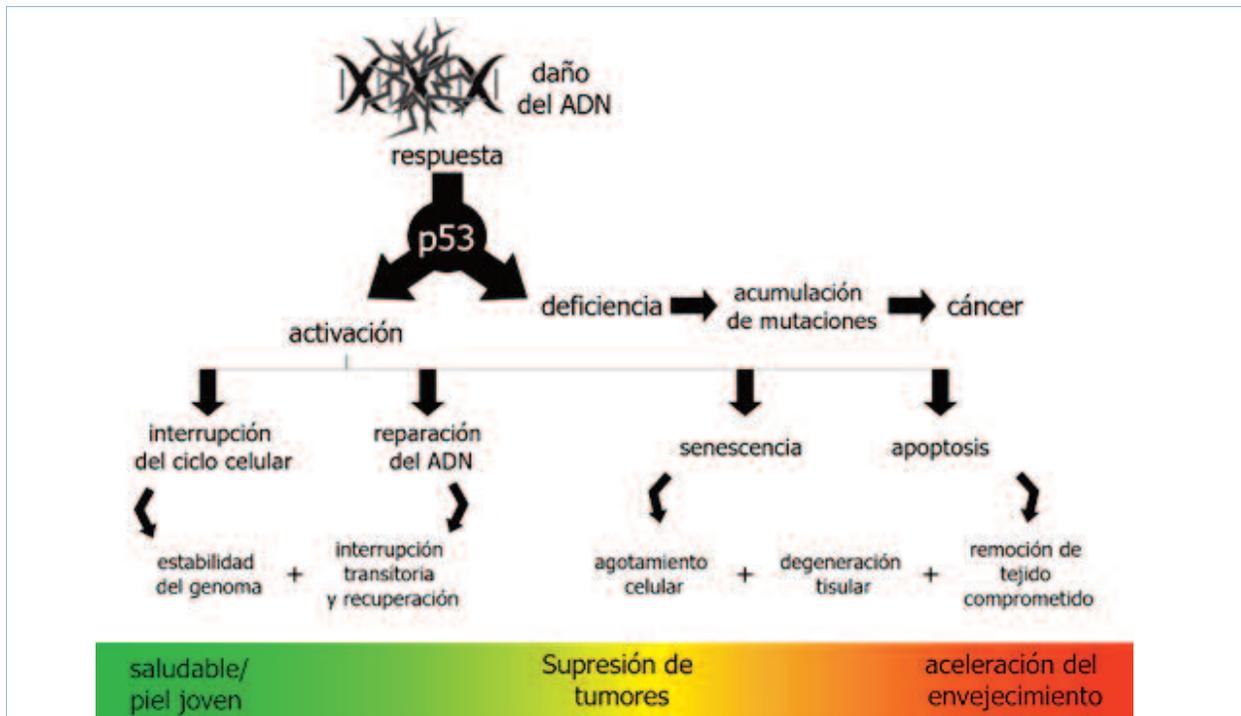


Figura 5. Papel de la P53 en los mecanismos de reparación de ADN y senescencia celular.

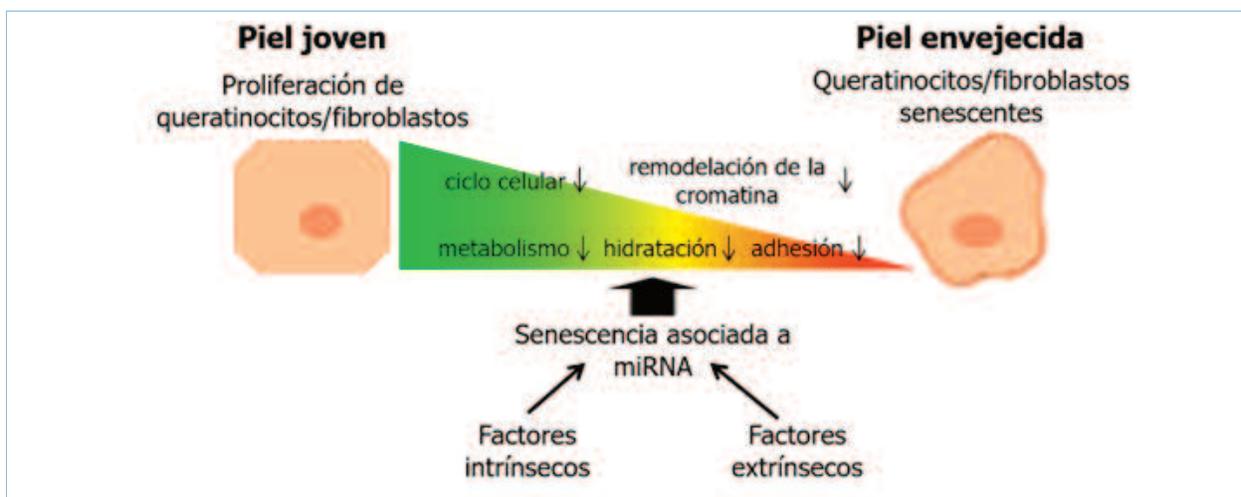


Figura 6. Posible Papel de los microRNA en los mecanismos de senescencia celular.

niveles de colágeno a través de la disminución de la expresión de miR-29 en pacientes voluntarios. Este microRNA está asociado a la represión de la expresión génica del TGF- β , el cual selectivamente induce la producción de colágeno⁶¹. Por otra parte, es conocido el hecho de que los miRNA son producidos prácticamente por todos los tipos de células eucariotas y pueden ser empaquetados selectivamente en diferentes tipos de vehículos (exosomas, liposomas y ribonucleoproteínas) y liberados al medio extracelular, donde pueden llegar a células distales para regular la expresión génica celular de forma no autónoma, considerándose así los mismos como importantes mediadores de la comunicación célula a célula y entre tejidos⁶². Diferencias en la composición de miRNA transportados en vehículos derivados de distintas células pueden ejercer funciones diferentes. Por ejemplo, miR-15b y miR-30a tienden a empaquetarse en exosomas derivados de células senescentes, induciendo o regulando procesos de senescencia celular en el entorno en donde son liberados⁶². También se ha descrito que el miR-192, transportado en exosomas de ratones envejecidos, representa un estímulo antiinflamatorio para los macrófagos, atenuando la inflamación pulmonar causadas por virus en estos animales⁶². Por otra parte, se ha podido demostrar que el microRNA-21 expresado en exosomas de células madre derivadas de tejido adiposo de humanos, puede mejorar la migración y proliferación de las células HaCaT cultivadas in vitro al aumentar la expresión de MMP-9 a través de la vía PI3K/AKT⁶³. En el ratón esta molécula está asociada a la rápida cicatrización de la piel lesionada, lo que le confiere un potencial terapéutico en los procesos de cicatrización⁶³.

Conclusión:

Los mecanismos moleculares que ocurren en la piel durante el proceso de envejecimiento son complejos e involucran alteraciones importantes en el ADN así como mecanismos epigenéticos que involucran la interacción de distintas vías de señalización intracelular y entre distintas células de la piel. Entre estos procesos de señalización, destacan la generación de ROS por acción de los RUV y su efecto sobre la producción de enzimas que degradan moléculas claves como el colágeno y la elastina y la capacidad de células senescentes de liberar mediadores pro inflamatorios que contribuyen al envejecimiento cutáneo. El descubrimiento de que distintos micro RNA pueden regular procesos de senescencia celular podrá aportar conocimientos para explorar nuevos blancos terapéuticos. Aunque aún falta mucho camino por recorrer, la comprensión de estos mecanismos moleculares y sus relaciones en la función y el comportamiento del tejido cutáneo abren una ventana de oportunidades para nuevas estrategias potenciales en el tratamiento del envejecimiento de la piel.

Referencias

- Russell-Goldman E, Murphy GF. The Pathobiology of Skin Aging: New Insights into an Old Dilemma. *Am J Pathol.* 2020; 190:1356–69.
- Naylor EC, Watson REB, Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas* 2011; 69:249–56.
- Hadshiew IM, Eller MS, Gilchrist BA. Skin aging and photoaging: The role of DNA damage and repair. *Am J Contact Dermatitis.* 2000; 11:19–25.
- Hoeijmakers JHJ. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411:366–74.
- Moriwaki S, Takahashi Y. Photoaging and DNA repair. *Journal of Dermatological Science* 2008; 50:169–76.
- Chouinard N, Therrien JP, Mitchell DL, *et al.* Repeated exposures of human skin equivalent to low doses of ultraviolet-B radiation lead to changes in cellular functions and accumulation of cyclobutane pyrimidine dimers. *Biochem Cell Biol* 2001;79(4):507–15.
- Goukassian D, Gad F, Yaar M, *et al.* Mechanisms and implications of the age-associated decrease in DNA repair capacity. *FASEB J* 2000; 14(10):1325–34.
- Ko LJ, Prives C. p53: Puzzle and paradigm. *Genes and Development* 1996; 10:1054–72.
- Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997; 88:323–31.
- Li G, Ho VC. p53-Dependent DNA repair and apoptosis respond differently to high- and low-dose ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 1998; 139(1):3–10.
- Tron VA, Trotter MJ, Ishikawa T, *et al.* p53-dependent regulation of nucleotide excision repair in murine epidermis in vivo. *J Cutan Med Surg* 1998;3(1):16–20.
- Al Rashid ST, Dellaire G, Cuddihy A, *et al.* Evidence for the Direct Binding of Phosphorylated p53 to Sites of DNA Breaks In vivo. *Cancer Res* 2005; 65(23):10810–21.
- Tanaka H, Arakawa H, Yamaguchi T, *et al.* A ribonucleotide reductase gene involved in a p53-dependent cell-cycle checkpoint for DNA damage. *Nature* 2000; 404(6773):42–9.
- Talbert PB, Henikoff S. Histone variants on the move: Substrates for chromatin dynamics. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2017; 18:115–26.
- Contrepois K, Coudereau C, BB-N. Histone variant H2AJ accumulates in senescent cells and promotes inflammatory gene expression. *Nat Commun.* 2017; 10:8:14995.
- Mangelinck A, Coudereau C, Courbeyrette R, *et al.* The H2AJ histone variant contributes to Interferon-Stimulated Gene expression in senescence by its weak interaction with H1 and the derepression of repeated DNA sequences. *bioRxiv* 2020.
- Isermann A, Mann C, Rube CE. Histone variant H2AJ marks persistent DNA damage and triggers the secretory phenotype in radiation-induced senescence. *Int J Mol Sci* 2020; 21(23):1–20.
- Rube CE, Baumert C, Schuler N, *et al.* Human skin aging is associated with increased expression of the histone variant H2AJ in the epidermis. *npj Aging Mech Dis* 2021; 7(1):1–11.
- Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science* 2015; 350(6265):1193–8.
- Sugimoto M, Yamashita R. Telomere length of the skin in association with chronological aging and photoaging. *J Dermatol Sci.* 2006; 43(1):43–47.

- 21 Kruk PA, Rampino NJ, Bohr VA. DNA damage and repair in telomeres: relation to aging. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92(1):258–62.
- 22 Zhan Y, Hägg S. Association between genetically predicted telomere length and facial skin aging in the UK Biobank: a Mendelian randomization study. *GeroScience* 2021; 43(3):1519–25.
- 23 Siegl-Cachedenier I, Flores I, Klatt P, Blasco MA. Telomerase reverses epidermal hair follicle stem cell defects and loss of long-term survival associated with critically short telomeres. *J Cell Biol* 2007; 179(2):277–90.
- 24 Ramunas J, Yakubov E, Brady JJ, et al. Transient delivery of modified mRNA encoding TERT rapidly extends telomeres in human cells. *FASEB J* 2015; 29(5):1930–9.
- 25 Jacczak B, Rubiś B. Potential of Naturally Derived Compounds in Telomerase and Telomere Modulation in Skin Senescence and Aging. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(12):6381.
- 26 Petersen S, Saretzki G, Von Zglinicki T. Preferential Accumulation of Single-Stranded Regions in Telomeres of Human Fibroblasts. *Exp Cell Res* 1998; 239(1):152–60.
- 27 Jogi R, Tager M. Bovine Colostrum, Telomeres, and Skin Aging. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD* 2021; 20(5):538–545.
- 28 Dupré-Crochet S, Erard M, Nüße O. ROS production in phagocytes: why, when, and where? *J Leukoc Biol* 2013; 94(4):657–70.
- 29 Rittié L, Fisher GJ. UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Res Rev* 2002; 1(4):705–20.
- 30 Ichihashi M, Ueda M, Budiyo A, et al. UV-induced skin damage. *Toxicology* 2003; 189(1–2):21–39.
- 31 Noh EM, Park J, Song HR, et al. Skin aging-dependent activation of the PI3K signaling pathway via downregulation of PTEN increases intracellular ROS in human dermal fibroblasts. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016.
- 32 Schagen SK, Zampeli VA, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Discovering the link between nutrition and skin aging. *Dermato-Endocrinology* 2012; 4:298–307.
- 33 Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Dos Anjos PMF, et al. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications review-Article. *Cell Death Dis* 2018; 9(2).
- 34 Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplantation* 2018; 27:729–38.
- 35 Wang Y, Wang L, Wen X, et al. NF-κB signaling in skin aging. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2019; 184.
- 36 Quan T, Shao Y, He T, et al. Reduced expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) mediates collagen loss in chronologically aged human skin. *J Invest Dermatol* 2010; 130(2):415–24.
- 37 Quan T, Fisher GJ. Role of age-associated alterations of the dermal extracellular matrix microenvironment in human skin aging: A mini-review. *Gerontology* 2015; 61:427–34.
- 38 Verrecchia F, Chu ML, Mauviel A. Identification of Novel TGF-β/Smad Gene Targets in Dermal Fibroblasts using a Combined cDNA Microarray/Promoter Transactivation Approach. *J Biol Chem* 2001; 276(20):17058–62.
- 39 Gao W, Wang Y shuai, Hwang E, et al. Rubus idaeus L. (red raspberry) blocks UVB-induced MMP production and promotes type I procollagen synthesis via inhibition of MAPK/AP-1, NF-κB and stimulation of TGF-β/Smad, Nrf2 in normal human dermal fibroblasts. *J Photochem Photobiol B Biol* 2018; 185:241–53.
- 40 Zhang M, Hwang E, Lin P, Gao W. Prunella vulgaris L. Exerts a Protective Effect Against Extrinsic Aging Through NF-κB, MAPKs, AP-1, and TGF-β/Smad Signaling Pathways in UVB-Aged Normal. *Rejuvenation Research* 2018; 21(4):313–322.
- 41 Ansary TM, Hossain MR, Kamiya K, et al. Inflammatory Molecules Associated with Ultraviolet Radiation-Mediated Skin Aging. *Int J Mol Sci* 2021; 22:3974.
- 42 Hui H, Zhai Y, Ao L, et al. Klotho suppresses the inflammatory responses and ameliorates cardiac dysfunction in aging endotoxemic mice. *Oncotarget* 2017; 8(9):15663–76.
- 43 Zhang B, Xu J, Quan Z, et al. Klotho Protein Protects Human Keratinocytes from UVB-Induced Damage Possibly by Reducing Expression and Nuclear Translocation of NF-κB. *Med Sci Monit*. 2018; 24:8583–91.
- 44 Blander G, Bhimavarapu A, Mammone T, et al. SIRT1 promotes differentiation of normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2009; 129(1):41–9.
- 45 Xu F, Xu J, Xiong X, Deng Y. Salidroside inhibits MAPK, NF-κB, and STAT3 pathways in psoriasis-associated oxidative stress via SIRT1 activation. *Redox Rep* 2019; 24(1):70–4.
- 46 Song JB, Gu H, Han HJ, et al. Omega-7 inhibits inflammation and promotes collagen synthesis through SIRT1 activation. *Appl Biol Chem* 2018; 61(4):433–9.
- 47 Shen T, Duan C, Chen B, et al. Tremella fuciformis polysaccharide suppresses hydrogen peroxide-triggered injury of human skin fibroblasts via upregulation of SIRT1. *Mol Med Rep* 2017; 16(2):1340–6.
- 48 Chien Y, Scuoppo C, Wang X, et al. Control of the senescence-associated secretory phenotype by NF-κB promotes senescence and enhances chemosensitivity. *Genes Dev* 2011; 25(20):2125–36.
- 49 Wlaschek M, Maity P, Makrantonaki E, Scharffetter-Kochanek K. Connective Tissue and Fibroblast Senescence in Skin Aging. *J Invest Dermatol* 2021; 141(4):985–92.
- 50 Da Silva PFL, Ogrodnik M, Kucheryavenko O, et al. The bystander effect contributes to the accumulation of senescent cells in vivo. *Ageing Cell* 2019; 18(1).
- 51 Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. *Ageing Research Reviews* 2015; 21:16–29.
- 52 Ou HL, Schumacher B. DNA damage responses and p53 in the aging process. *Blood* 2018; 131:488–95.
- 53 Gannon HS, Donehower LA, Lyle S, Jones SN. Mdm2-p53 signaling regulates epidermal stem cell senescence and premature aging phenotypes in mouse skin. *Dev Biol* 2011; 353(1):1–9.
- 54 Bai GL, Wang P, Huang X, et al. Rapamycin Protects Skin Fibroblasts From UVA-Induced Photoaging by Inhibition of p53 and Phosphorylated HSP27. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9.
- 55 Mancini M, Lena AM, Saintigny G, et al. MicroRNAs in human skin ageing. *Ageing Research Reviews*. 2014; 17:9–15.
- 56 Terlecki-Zaniewicz L, Pils V, Bobbili MR, et al. Extracellular Vesicles in Human Skin: Cross-Talk from Senescent Fibroblasts to Keratinocytes by miRNAs. *J Invest Dermatol* 2019; 139(12):2425–2436.e5.
- 57 Tan J, Hu L, Yang X, et al. miRNA expression profiling uncovers a role of miR-302b-3p in regulating skin fibroblasts senescence. *J Cell Biochem* 2020; 121(1):70–80.
- 58 Röck K, Tigges J, Sass S, et al. miR-23a-3p Causes Cellular Senescence by Targeting Hyaluronan Synthase 2: Possible Implication for Skin Aging. *J Invest Dermatol* 2015; 135(2):369–77.
- 59 Muther C, Jobelli L, Garion M, et al. An expression screen for aged-dependent microRNAs identifies miR-30a as a key regulator of aging features in human epidermis. *Ageing* 2017; 9(11):2376–96.
- 60 Kim YJ, Lee SB, Lee HB. Oleic acid enhances keratinocytes differentiation via the upregulation of miR-203 in human epidermal keratinocytes. *J Cosmet Dermatol* 2019; 18(1):383–9.

REVISIÓN

- 61 Borgia F, Custurone P, Peterle L, *et al.* Involvement of micromas as a response to phototherapy and photodynamic therapy. A literature review. *Antioxidants* 2021; 10.
- 62 Ruiz GP, Camara H, Fazolini NPB, Mori MA. Extracellular miRNAs in redox signaling: Health, disease and potential therapies. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021; 173:170–87.
- 63 Yang C, Luo L, Bai X, *et al.* Highly-expressed microRNA-21 in adipose derived stem cell exosomes can enhance the migration and proliferation of the HaCaT cells by increasing the MMP-9 expression through the PI3K/AKT pathway. *Arch Biochem Biophys* 2020; 681.
-