



Actualizaciones en Dermatología

Proteoma

 NAOS AGING SCIENCE

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

INSTITUT
ESTHEDERM
PARIS

état pur



Stéphane FAUVERGHE

Director médico de NAOS International

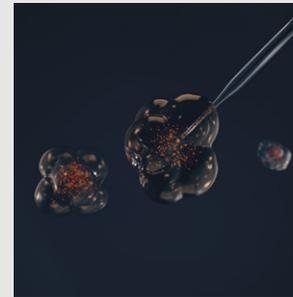
Hola a todos:

Me complace presentarles la 5.ª edición de Actualizaciones en Dermatología de BIODERMA/NAOS.

BIODERMA/NAOS organiza periódicamente eventos internacionales dedicados a la dermatología. Estos eventos, pensados para dermatólogos y cualquier profesional sanitario interesado en este campo, están presentados siempre por ponentes expertos y reconocidos en la materia. Como parte de nuestra estrategia para impulsar el desarrollo del conocimiento en dermatología, nos complace ofrecerle esta nueva publicación. A continuación encontrará el resumen del simposio de NAOS organizado durante el IMCAS World Congress que se celebró en enero de 2023 en París, titulado *Un descubrimiento fundamental sobre el envejecimiento: más allá del genoma, el proteoma*. Los ponentes fueron Marco ROCHA, de Brasil, Miroslav RADMAN, de Croacia, e Isabelle BENOIT de Francia (NAOS).

Durante este simposio, Miroslav RADMAN presentó una visión del envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad centrada en el proteoma. Isabelle BENOIT impartió una conferencia sobre la alteración del proteoma como causa fundamental del envejecimiento cutáneo. Y Marco ROCHA expuso sus ideas sobre la protección del proteoma como una nueva vía terapéutica para un envejecimiento saludable.

Les deseo a todos una lectura entretenida, enriquecedora e interesante.



6

Mecanismo común fundamental del envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad

Miroslav RADMAN

Split, Croacia



12

Un cambio de paradigma para una nueva era científica

Isabelle BENOIT

Aix-en-Provence, Francia



20

Protección del proteoma: una nueva vía terapéutica para un envejecimiento saludable

Marco ROCHA

São Paulo, Brasil



Miroslav RADMAN
Split, Croacia

El profesor RADMAN es un biólogo molecular y genetista de prestigio internacional.

Es conocido por su descubrimiento de la respuesta SOS al daño del ADN y por poner de manifiesto la importancia de la protección del proteoma en la resistencia celular a condiciones extremas (radiación, temperatura, desecación...). Su trabajo se ha plasmado en más de 200 publicaciones en las revistas científicas más prestigiosas del mundo y ha obtenido numerosas patentes.

Sus investigaciones sobre cómo afecta el daño del proteoma al desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad como las de Parkinson, Alzheimer o Charcot, ha abierto camino a las estrategias de investigación más prometedoras en terapias antienvjecimiento.



Isabelle BENOIT
Francia (NAOS)

Ingeniera química de formación (CPE y EM Lyon). Tras más de 15 años en el sector del B2B de los principios activos cosméticos, tanto en Francia como en otros países, se unió al grupo NAOS como directora científica del Institut Esthederm y luego de BIODERMA.

Actualmente es miembro del Comité Científico de NAOS y vela por el cumplimiento de los principios de la ecobiología en todas las etapas de los procesos de investigación e innovación de la compañía.



Marco ROCHA
Brasil

El Dr. Marco Alexandre Dias da Rocha es un dermatólogo brasileño. Se graduó en la Universidad Federal de São Paulo. Desde 2013 es investigador y docente voluntario en la Universidad Federal de São Paulo. De 2010 a 2019, ejerció como dermatólogo en el equipo de Cirugía Plástica del Hospital Sírio-Libanês.

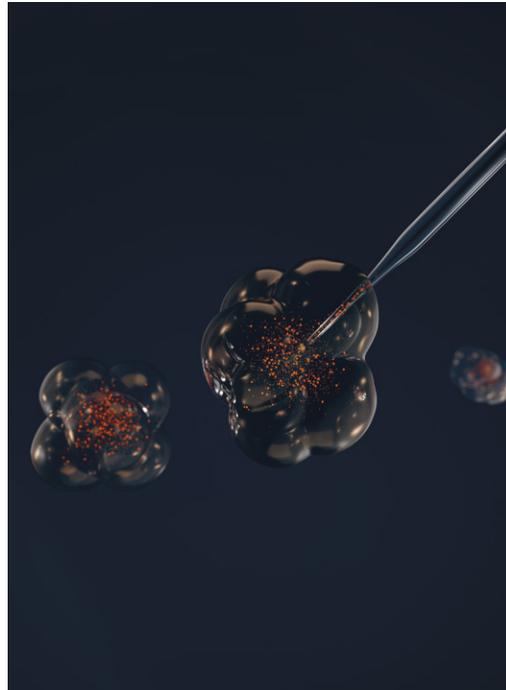
En 2004 fundó su propia clínica privada: Marco Rocha Dermatologia. Es miembro de la Academia Americana de Dermatología y de la Sociedad Brasileña de Dermatología. Ha asistido y participado activamente como ponente en distintas conferencias internacionales. Su trabajo ha sido merecedor de los premios "Best scientific – Fleury São Paulo / Brazil" de 2014 y "Scientific excellence – International Acne Congress – Shanghai / China" de 2016.

Autor de diversas publicaciones internacionales en revistas con revisión científica externa, actualmente se dedica a la investigación y la docencia de dermatología centradas en el acné, acné en la mujer adulta, acné rosácea, barrera cutánea y microbioma.

Mecanismo común fundamental del envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad

Miroslav RADMAN

MedILS, Split, Croacia - INSERM U1001, Universidad R. Descartes, París, Francia



¿Qué tienen en común las tres preguntas siguientes?

1. ¿Qué provoca el paso del tiempo en las células y organismos que se traduce en morbilidad y mortalidad?
2. ¿Qué define la longevidad específica de una especie?
3. ¿Qué determina la predisposición a las distintas enfermedades relacionadas con la edad (ARD)?

La respuesta: el daño oxidativo del proteoma.

El envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad (ARD) comparten un reloj biológico que parece tener una causa subyacente: el daño de las proteínas. Dos variables aparecen con frecuencia en los estudios del proceso de envejecimiento de todos los organismos vivos: las especies reactivas del oxígeno (ROS) y la alteración de la homeostasis tisular. La figura 1 muestra variables compartidas de los estudios sobre el envejecimiento en modelos de organismos invertebrados, mamíferos y progerias humanas.⁽¹⁾

Actualmente se admite que prácticamente cada estadio de la enfermedad implica cierto grado de inflamación y estrés oxidativo. En los tejidos humanos sanos, las reacciones de oxidorreducción y las ROS se mantienen bajo control para conservar la homeostasis al nivel celular.⁽²⁾ La formación de ROS en las células se debe a procesos tanto enzimáticos como no enzimáticos.^(3, 4) Sin embargo, las ROS pueden ser también el resultado de un estrés celular agudo y causar la muerte de las células por apoptosis o necrosis.

Las proteínas son dianas biológicas importantes de las ROS y el estrés oxidativo cuando se forman *in vivo*, tanto en el espacio intracelular como extracelular. Las proteínas pueden eliminar del 50 % al 75 % de las ROS libres, como los radicales -OH, dentro de la célula mediante g-radiólisis.^(5, 6) La figura 2 muestra cómo las ROS dañan las proteínas de células y organismos.

Algunas modificaciones de las proteínas inducidas por las ROS ocurren preferentemente en proteínas mal plegadas y entonces despliegan aún más la estructura proteica, mientras que otras son episodios básicamente inocuos.⁽⁷⁾

Los agregados y modificaciones irreversibles de las proteínas causan una inactivación tanto de sus funciones como de sus interacciones con otras proteínas o moléculas, lo que se traduce en efectos perjudiciales para las células y enfermedades.⁽⁸⁾ Entre las consecuencias del daño oxidativo de las proteínas se encuentran la disfunción celular, el envejecimiento y las enfermedades, como se muestra en la figura 3.

Sin embargo, este proceso puede ser reversible. En células madre embrionarias y en *Deinococcus radiodurans*, la proporción de proteínas carboniladas e intactas es favorable a estas últimas.

En organismos jóvenes sanos, la concentración de ROS y proteínas mal plegadas está equilibrada, y ambas se encuentran presentes en pequeñas cantidades. El daño oxidativo va dirigido a las proteínas mal plegadas, lo que aumenta a su vez el número de proteínas mal plegadas de manera irreversible. Una vez que el número de proteínas afectadas por el daño oxidativo alcanza cierto nivel, se produce la muerte prematura (principalmente por ARD) debido a la

pérdida catastrófica del control de la calidad de las proteínas.⁽⁹⁾

La vida celular se mantiene gracias a las actividades de las proteínas; por lo tanto, el daño de las proteínas devasta las funciones vitales, incluyendo la prevención del daño molecular y la reparación del ADN, las proteínas y otros componentes celulares dañados. Por lo tanto, la idoneidad de la célula se reduce debido al daño continuado en las proteínas, lo que lleva a la degeneración progresiva de las funciones celulares e incluso a la muerte celular directa causada por las estructuras citotóxicas de las proteínas dañadas (figura 4).

La responsabilidad última en cuanto a la función de las proteínas es una modificación oxidativa irreversible de las mismas llamada carbonilación proteica (PC).⁽¹⁰⁻¹²⁾ Dado que el envejecimiento celular puede definirse como una degeneración progresiva de las funciones celulares vitales y un aumento en la tasa de mutaciones, el daño oxidativo del proteoma se perfila como la causa más probable del envejecimiento y las ARD, incluido el cáncer.⁽¹⁰⁾

En conclusión, el daño oxidativo del proteoma puede considerarse como la causa subyacente del envejecimiento y de todas, o casi todas, las ARD.

Figura 1 _

Rutas compartidas del envejecimiento en modelos de organismos invertebrados, mamíferos y progerias humanas

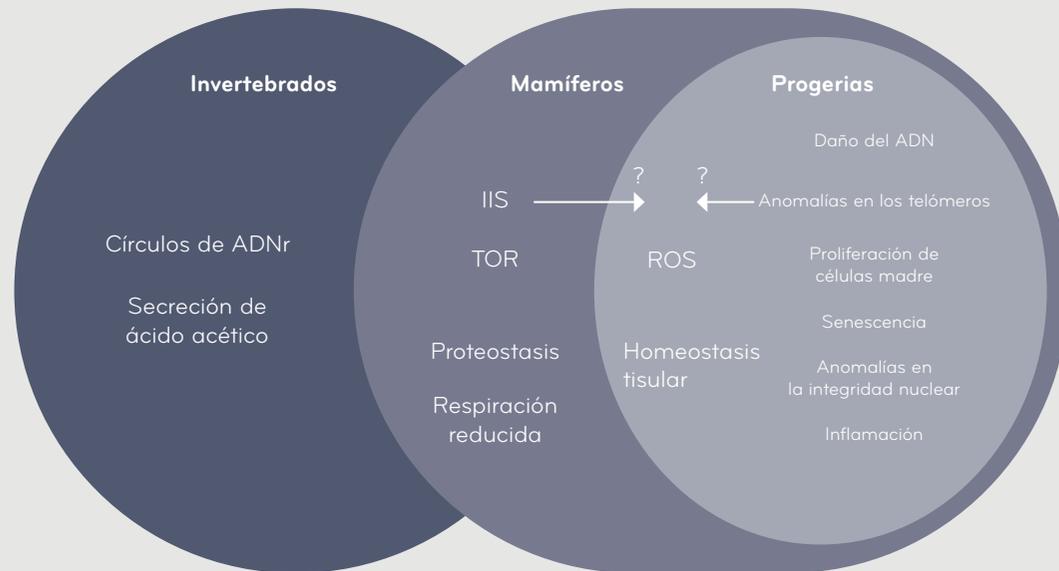


Figura 3 _

Los procesos de oxidación conducen a disfunción celular, envejecimiento y enfermedades

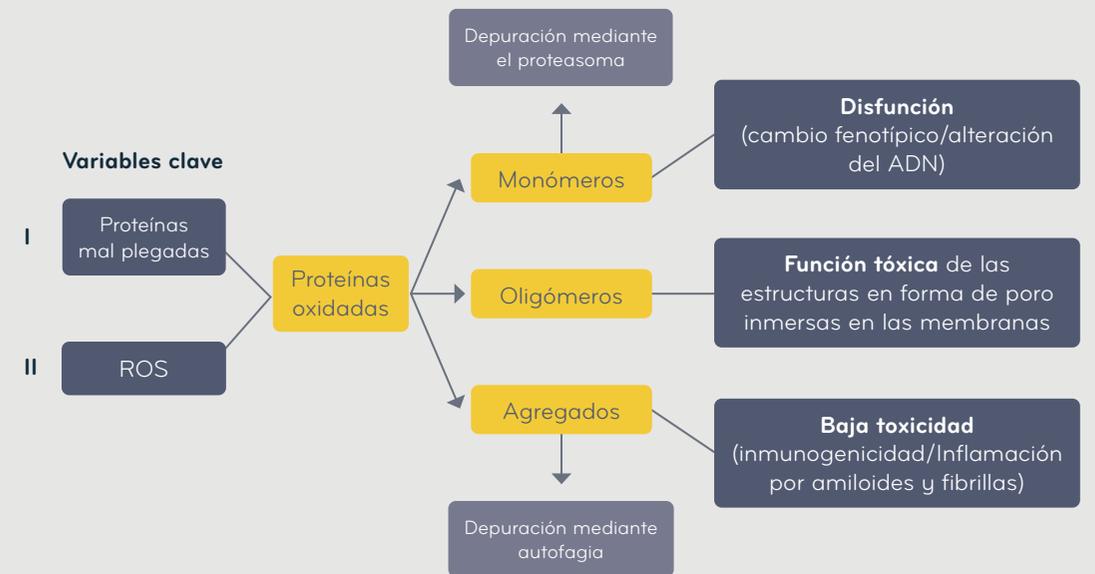


Figura 2 _

Efecto de las especies reactivas del oxígeno en el organismo

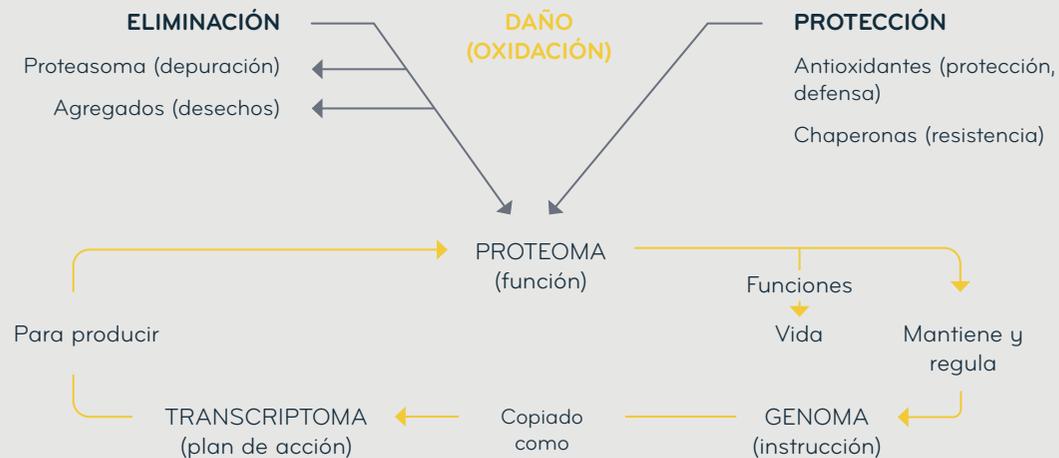
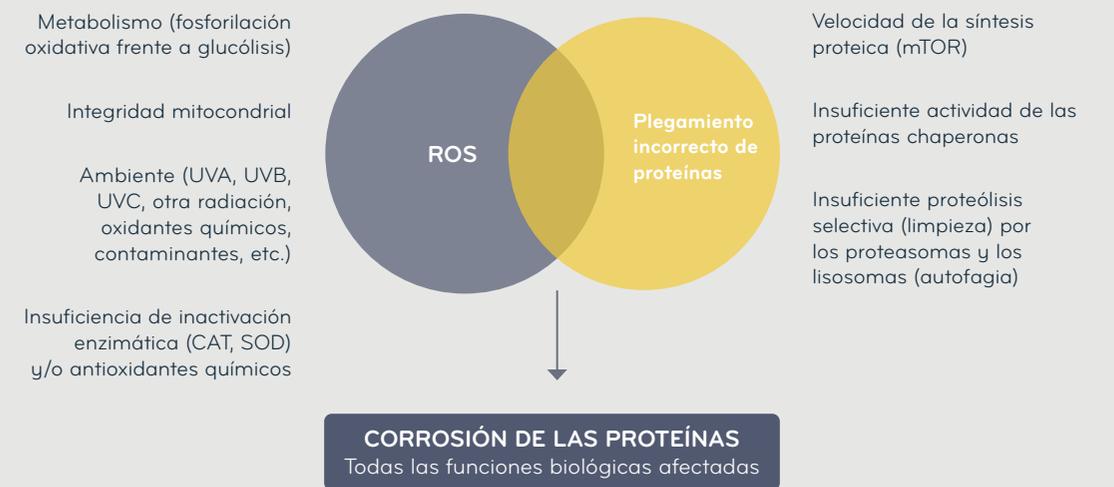


Figura 4 _

Fundamentos del envejecimiento y la enfermedad



En definitiva, el daño oxidativo del proteoma puede considerarse como la causa subyacente del envejecimiento y de todas, o casi todas, las enfermedades relacionadas con la edad.

1. Burtner CR, Kennedy BK. *Progeria syndromes and aging: what is the connection?* Nature reviews Molecular cell biology. 2010;11(8):567-78.
2. Hensley K, Floyd RA. *Reactive oxygen species and protein oxidation in aging: a look back, a look ahead.* Archives of biochemistry and biophysics. 2002;397(2):377-83.
3. Thannickal VJ, Fanburg BL. *Reactive oxygen species in cell signaling.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000;279(6):L1005-28.
4. Moldovan L, Moldovan NI. *Oxygen free radicals and redox biology of organelles.* Histochemistry and cell biology. 2004;122(4):395-412.
5. Davies MJ, Fu S, Wang H, Dean RT. *Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease.* Free radical biology & medicine. 1999;27(11-12):1151-63.
6. Gebicki JM. *Protein hydroperoxides as new reactive oxygen species.* Redox report : communications in free radical research. 1997;3(2):99-110.
7. Cabiscol E, Ros J. *Oxidative Damage to Proteins: Structural Modifications and Consequences in Cell Function.* 2006. p. 399-471.
8. Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A. *Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression.* Journal of cellular and molecular medicine. 2006;10(2):389-406.
9. Schneider K, Bertolotti A. *Surviving protein quality control catastrophes—from cells to organisms.* Journal of cell science. 2015;128(21):3861-9.
10. Krisko A, Radman M. *Biology of extreme radiation resistance: the way of Deinococcus radiodurans.* Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2013;5(7).
11. Krisko A, Radman M. *Protein damage and death by radiation in Escherichia coli and Deinococcus radiodurans.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2010;107(32):14373-7.
12. Oliver CN, Ahn BW, Moerman EJ, Goldstein S, Stadtman ER. *Age-related changes in oxidized proteins.* J Biol Chem. 1987;262(12):5488-91.

Un cambio de paradigma para una nueva era científica

Isabelle BENOIT

NAOS-ILS, Aix-en-Provence, Francia

Los microorganismos extremófilos se consideran modelos de resistencia biológica al envejecimiento.

Investigaciones llevadas a cabo por KRISKO y RADMAN demostraron que la **bacteria extremófila *Deinococcus radiodurans* es capaz de reparar el daño del ADN utilizando proteínas reparadoras no oxidables** por lo que resulta prácticamente eterna.⁽¹⁾ Los resultados confirmaron también que la longevidad no está ligada solo al código genético, sino sobre todo a la capacidad del organismo de reparar dicho código rápidamente; los autores llegaron a la conclusión de que proteger la herramienta que repara y protege el ADN, es decir, el proteoma, que engloba a todas las proteínas del cuerpo, puede ser clave para la longevidad celular. **Por tanto, un proteoma dañado o la pérdida de la proteostasis puede considerarse como el primer paso, la causa subyacente, de la disfunción celular, la cual conduce a enfermedades y envejecimiento.**

Las proteínas representan del 15 % al 27,5 % de la composición total de la piel, lo que las convierte en el segundo componente más abundante, después del agua.⁽²⁾ Las proteínas como el colágeno, la elastina y la queratina, así como muchos otros elementos que la constituyen, tienen una función estructural en la piel. Las proteínas están implicadas en el metabolismo celular y la homeostasis tisular, gracias a sus funciones como enzimas, citocinas, hormonas y factores de crecimiento, así como otros elementos funcionales. **El daño del proteoma de la piel pueden alterar el**

funcionamiento de las células y los tejidos, causando así alteraciones y envejecimiento cutáneos. De esta forma, proteger el proteoma puede ser esencial para la longevidad de la piel y se consideraría como la metateoría que está por encima de la mayoría de las teorías del envejecimiento actualmente aceptadas.

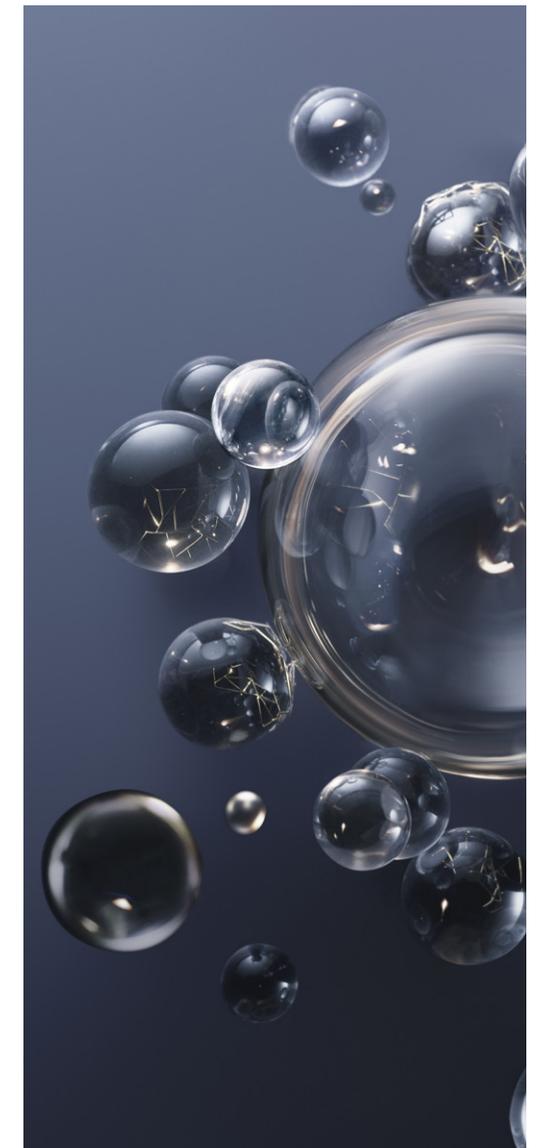
López-Otín *et al.* propuso el concepto de evaluación geriátrica biológica (Biological Geriatric Assessment, BGA).⁽³⁾ En él se describen nueve marcadores que se consideran actualmente asociados al envejecimiento corporal. La BGA considera lo siguiente: inestabilidad genómica, desgaste telomérico, alteraciones epigenéticas, desregulación de los sistemas de detección de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular, inflamación crónica, agotamiento de células madre, alteración de la comunicación celular y pérdida de proteostasis (homeostasis proteica).⁽⁴⁾ A día de hoy, el desgaste telomérico y la inflamación crónica son los mecanismos de envejecimientos debatidos con más frecuencia^(5, 6) y pueden estar relacionados con el daño del proteoma. Por tanto, proteger el proteoma ayuda a prevenir el desgaste telomérico y la inflamación crónica.

Se han observado varias alteraciones de numerosas proteínas en el envejecimiento tisular. Dichas proteínas son muy sensibles y se ven afectadas por las especies reactivas del oxígeno (ROS).^(7, 8) En el proceso de envejecimiento, se acumulan células senescentes en todos los tejidos, lo que contribuye a su declive funcional a través del fenotipo secretor asociado a

la senescencia (SASP).⁽⁹⁾ Se cree que el SASP desencadena varias características patológicas del envejecimiento, entre ellas la inflamación crónica, que es el principal biomarcador del envejecimiento.⁽¹⁰⁾ Las sirtuinas son proteínas desacetilasas asociadas con el envejecimiento. Están implicadas en la inflamación crónica mediante la inactivación del inflammasoma NLRP3, que inhibe el envejecimiento.^(7, 11) La senescencia celular (CS) se asocia al acortamiento de los telómeros, que lleva a una parada permanente del ciclo celular.⁽¹²⁾ En consecuencia, prevenir el desgaste telomérico protegiendo su recubrimiento proteico puede ayudar también a prevenir la CS y la inflamación crónica tisular relacionada.⁽¹³⁾

La acumulación de proteínas carboniladas se ha relacionado con el envejecimiento.^(14, 15) **La carbonilación de las proteínas (PC) es un daño oxidativo irreversible, que con frecuencia lleva a la pérdida de función de las proteínas y su agregación.**⁽¹⁶⁾ La PC de la piel provoca cambios clínicos reconocibles. Aumenta la pérdida de agua transepidérmica en el *estrato córneo*.⁽¹⁷⁾ En la epidermis suprabasal, la acumulación de queratina carbonilada perturba la transmisión de la luz, lo que a su vez altera la luminosidad de la piel y homogeneidad de la tez percibidas subjetivamente.^(18, 19) Las proteínas carboniladas alteran la dermis porque dañan el colágeno y la elastina y modifican los fibroblastos provocando cambios en la expresión de metaloproteasas como la MMP-1, lo que da lugar a una inflamación crónica con implicación de la IL-8.^(20, 21) Por consiguiente, prevenir la PC

y mantener un equilibrio entre síntesis y degradación de proteínas es esencial para conservar una apariencia joven de la piel que refleje una bioquímica celular armoniosa.



El control de la calidad de las proteínas (PQC), que involucra a numerosas chaperonas y rutas de degradación, identifica y elimina proteínas anómalas y mal plegadas que son perjudiciales para las células y los tejidos.⁽²²⁾ Si el PQC falla, puede producirse agregación de proteínas. Aunque algunos de estos agregados se eliminan por autofagia, otros se acumulan en células y tejidos, provocan daño celular y apoptosis y pueden considerarse marcadores del envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad.⁽²³⁻²⁵⁾

Hasta fechas recientes, la mayor parte de la investigación sobre el envejecimiento se había centrado en la protección y reparación del ADN, así como en los genes que controlan y previenen el envejecimiento celular y tisular. Sin embargo, como las proteínas reparan el ADN y sintetizan moléculas protectoras antioxidantes, no es sorprendente que, por ejemplo, la resistencia a la radiación extrema se consiga protegiendo el proteoma, en vez del genoma.⁽²⁶⁾ **Por ello, proteger el proteoma puede evitar que el cuerpo muestre signos de envejecimiento, gracias a sistemas de chaperonas que estabilizan la conformación de las proteínas y moléculas antioxidantes que neutralizan los desencadenantes de la carbonilación.**

Estudios recientes han demostrado que, en este proceso adverso, las chaperonas antioxidantes representan un importante avance, comparado con los enfoques centrados en los antioxidantes actuales.

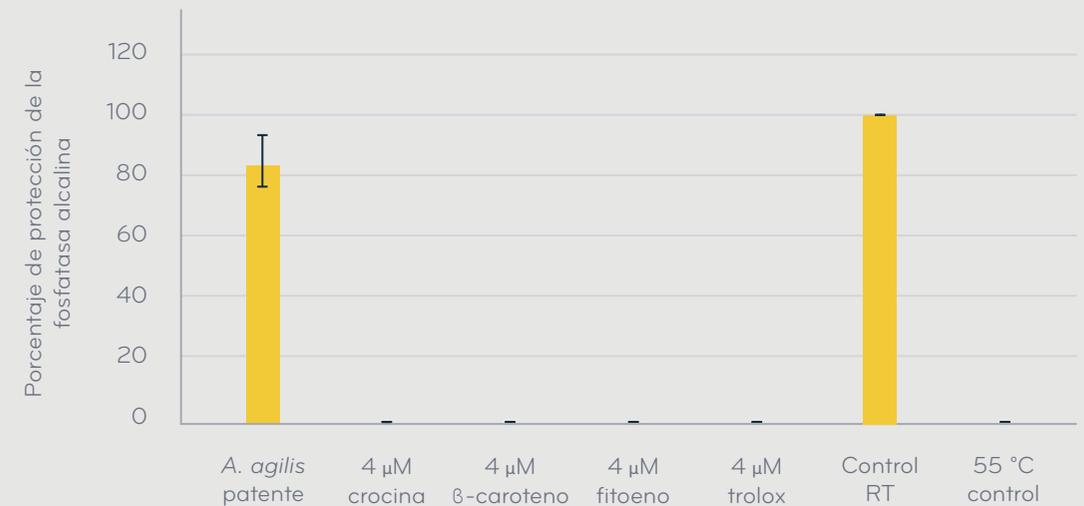
Arthrobacter agilis (*A. agilis*), una bacteria extremófila aislada en cristales de nieve, tiene una altísima resistencia a la radiación UV, las temperaturas muy bajas y el estrés oxidativo. Es capaz de autorrepararse y sobrevivir en condiciones extremas.⁽²⁷⁾

El extracto de *A. agilis* patentado por NAOS es una combinación sinérgica de 6 moléculas antioxidantes similares a las chaperonas, conocidas como bacterioruberinas. Son únicas en la naturaleza y muestran una afinidad específica por las proteínas, aportando una actividad protectora, similar a la de las chaperonas, así como un potente efecto antioxidante.

Un ensayo térmico *in vitro*, en el que se utilizó calor para desestabilizar la fosfatasa alcalina, demostró que el extracto de *A. agilis* aportaba una protección de más del 80 % de la actividad de la estructura terciaria de las proteínas, comparado con los antioxidantes disponibles actualmente. Esta elevada capacidad de protección se debe a su actividad específica similar a la de las chaperonas (figura 1). Otros estudios han confirmado el alto potencial antioxidante del extracto de *A. agilis*, comparado con distintas moléculas de referencia (figura 2). Por otra parte, estudios *in vitro* han demostrado que el extracto de *A. agilis* protege a la elastina del estrés oxidativo (figura 3) inducido por la radiación UVA y la contaminación (figura 4), y protege físicamente a las enzimas reparadoras del ADN (endonucleasa T4) y su funcionalidad frente a la radiación UVA (figura 5). Además, protege significativamente a los queratinocitos cultivados contra la carbonilación inducida por la radiación UV y la luz azul, así como contra la contaminación (figura 6).

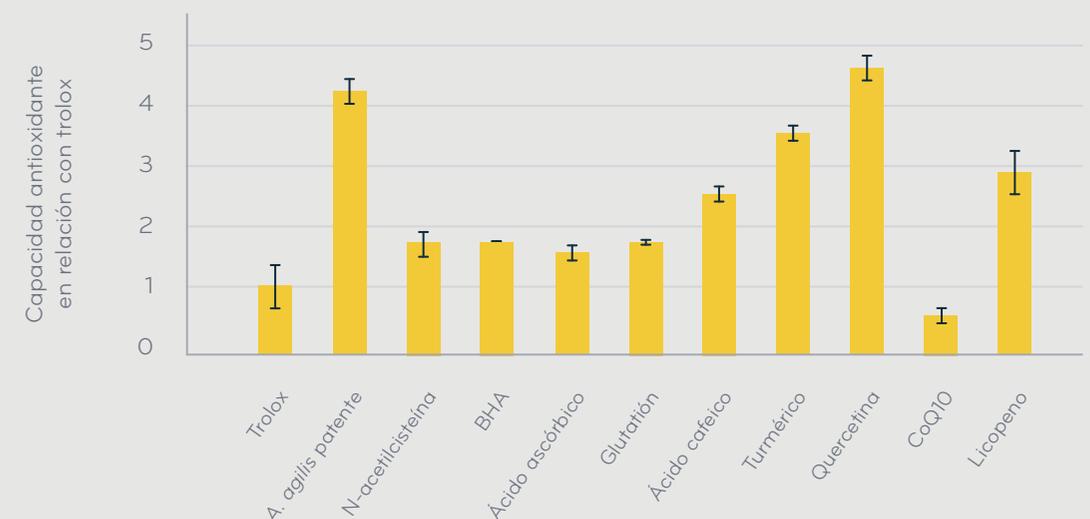
_ Figura 1

Ensayo térmico que confirma *in vitro* el alto potencial protector que ejerce el extracto de *Arthrobacter agilis* sobre la estructura terciaria de las proteínas, en comparación con las moléculas de referencia



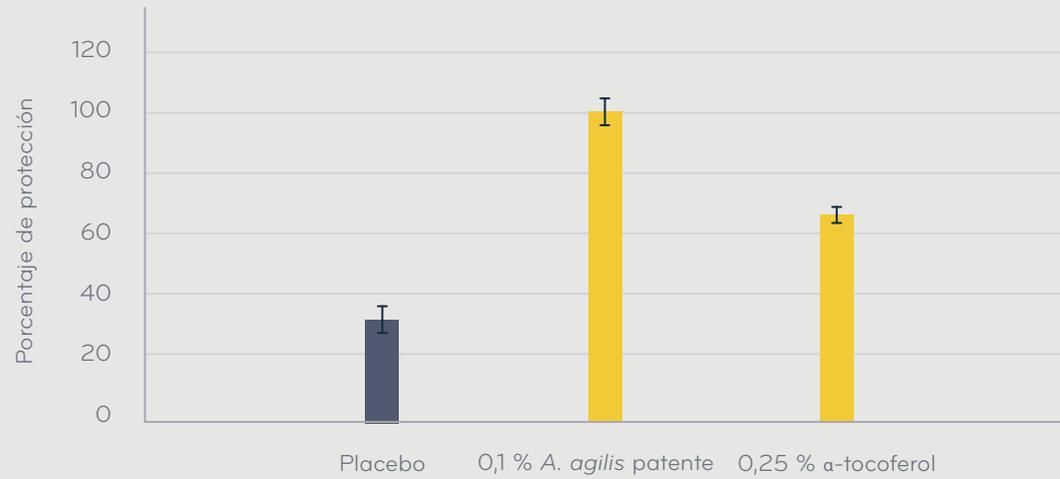
_ Figura 2

Potencial antioxidante *in vitro* del extracto de *Arthrobacter agilis*, comparado con los antioxidantes de referencia



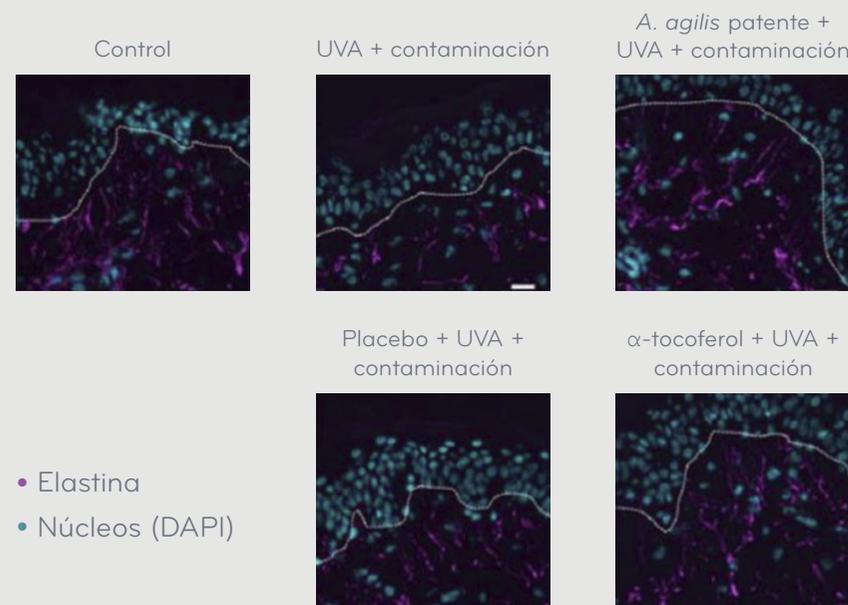
_ Figura 3

Potencial protector del extracto de *Arthrobacter agilis* frente al estrés oxidativo de la elastina, comparado con el α -tocoferol



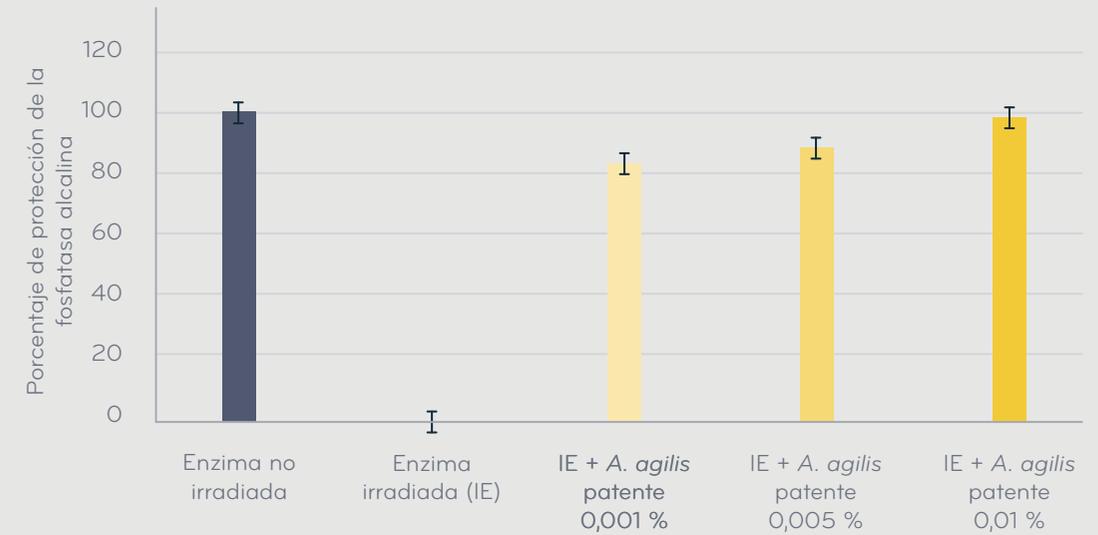
_ Figura 4

Potencial protector en explantes de piel del extracto de *Arthrobacter agilis* frente a la radiación UV y la contaminación, comparado con el α -tocoferol



_ Figura 5

Ensayos *in vitro* sobre el potencial protector funcional del extracto de *Arthrobacter agilis* para la endonucleasa T4 frente a la radiación UVA



En definitiva, una estrategia de I+D centrada en el proteoma, orientada a proteger el proteoma en lugar del genoma, abre la perspectiva de grandes avances en el abordaje del envejecimiento. Proteger el proteoma es la metateoría que está por encima de la mayoría de las teorías del envejecimiento. El uso de moléculas antioxidantes con actividad similar a la de las chaperonas, como las bacterioruberinas, en lugar de antioxidantes "clásicos", es un enfoque novedoso y prometedor para proteger el proteoma e influir en el envejecimiento, incluido el de la piel.

- Krisko A, Radman M. *Protein damage and death by radiation in Escherichia coli and Deinococcus radiodurans*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2010;107(32):14373-7.
- Wang Z, Shen W, Kotler DP, Heshka S, Wielopolski L, Aloia JF, et al. *Total body protein: a new cellular level mass and distribution prediction model*. The American journal of clinical nutrition. 2003;78(5):979-84.
- López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. *The Hallmarks of Aging*. Cell. 2013;153(6):1194-217.
- Ellis KJ. *Human body composition: in vivo methods*. Physiological reviews. 2000;80(2):649-80.
- Coppé JP, Patil CK, Rodier F, Krtolica A, Beauséjour CM, Parrinello S, et al. *A human-like senescence-associated secretory phenotype is conserved in mouse cells dependent on physiological oxygen*. PLoS One. 2010;5(2):e9188.
- Kuilman T, Michaloglou C, Vredeveld LC, Douma S, van Doorn R, Desmet CJ, et al. *Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network*. Cell. 2008;133(6):1019-31.
- Gritsenko A, Green JP, Brough D, Lopez-Castejon G. *Mechanisms of NLRP3 priming in inflammaging and age related diseases*. Cytokine Growth Factor Rev. 2020;55:15-25.
- Ma J, Liu M, Wang Y, Xin C, Zhang H, Chen S, et al. *Quantitative proteomics analysis of young and elderly skin with DIA mass spectrometry reveals new skin aging-related proteins*. Aging. 2020;12(13):13529-54.
- Fitsiou E, Pulido T, Campisi J, Alimirah F, Demaria M. *Cellular Senescence and the Senescence-Associated Secretory Phenotype as Drivers of Skin Photoaging*. Journal of Investigative Dermatology. 2021;141(4, Supplement):1119-26.
- Neves J, Demaria M, Campisi J, Jasper H. *Of flies, mice, and men: evolutionarily conserved tissue damage responses and aging*. Dev Cell. 2015;32(1):9-18.
- He M, Chiang HH, Luo H, Zheng Z, Qiao Q, Wang L, et al. *An Acetylation Switch of the NLRP3 Inflammasome Regulates Aging-Associated Chronic Inflammation and Insulin Resistance*. Cell metabolism. 2020;31(3):580-91.e5.
- Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagnagna F. *Cellular senescence in aging: from mechanisms to therapeutic opportunities*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021;22(2):75-95.
- de Graff AM, Hazoglou MJ, Dill KA. *Highly Charged Proteins: The Achilles' Heel of Aging Proteomes*. Structure (London, England : 1993). 2016;24(2):329-36.
- Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B, Franke B. *Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology*. Nutrients. 2016;8(6).
- Cabiscol E, Tamarit J, Ros J. *Protein carbonylation: proteomics, specificity and relevance to aging*. Mass Spectrom Rev. 2014;33(1):21-48.
- Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A. *Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression*. Journal of cellular and molecular medicine. 2006;10(2):389-406.
- Iwai I, Hirao T. *Protein carbonyls damage the water-holding capacity of the stratum corneum*. Skin pharmacology and physiology. 2008;21(5):269-73.
- Thiele JJ, Hsieh SN, Briviba K, Sies H. *Protein oxidation in human stratum corneum: susceptibility of keratins to oxidation in vitro and presence of a keratin oxidation gradient in vivo*. J Invest Dermatol. 1999;113(3):335-9.
- Iwai I, Ikuta K, Murayama K, Hirao T. *Change in optical properties of stratum corneum induced by protein carbonylation in vitro*. Int J Cosmet Sci. 2008;30(1):41-6.
- Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. *Skin Changes During Aging*. Subcell Biochem. 2019;91:249-80.
- Yamawaki Y, Mizutani T, Okano Y, Masaki H. *The impact of carbonylated proteins on the skin and potential agents to block their effects*. Exp Dermatol. 2019;28 Suppl 1:32-7.
- Hanna J, Guerra-Moreno A, Ang J, Micoogullari Y. *Protein Degradation and the Pathologic Basis of Disease*. The American journal of pathology. 2019;189(1):94-103.
- Hipp MS, Kasturi P, Hartl FU. *The proteostasis network and its decline in aging*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019;20(7):421-35.
- Ravindran MS. *Molecular chaperones: from proteostasis to pathogenesis*. Febs j. 2018;285(18):3353-61.
- Budenz L, Cheng CL, Li Y, Hochstrasser M. *Proteasome Structure and Assembly*. Journal of molecular biology. 2017;429(22):3500-24.
- Krisko A, Radman M. *Protein damage, aging and age-related diseases*. Open Biol. 2019;9(3):180249.
- Fong N, Burgess M, Barrow K, Glenn D. *Carotenoid accumulation in the psychrotrophic bacterium Arthrobacter agilis in response to thermal and salt stress*. Applied microbiology and biotechnology. 2001;56:750-6.

Protección del proteoma: una nueva vía terapéutica para un envejecimiento saludable

Marco ROCHA

Unifesp, São Paulo, Brasil

El cuerpo humano se compone aproximadamente del 60 % de agua y el 16 % de proteínas; el resto son grasas y otros componentes.⁽¹⁾ El genoma humano contiene de 20.000 a 25.000 genes, además de promotores alternativos, *splicing* y ARNm. Los procesos de edición originan el transcriptoma de alrededor de 100.000 transcriptores que, mediante procesos de modificaciones postranscripcionales, dan lugar a más de 1 millón de proteínas distintas.⁽²⁾

El proteoma es el conjunto de proteínas de un organismo.⁽³⁾ Las proteínas son las macromoléculas más diversas y estructuralmente complejas de la célula. Participan en casi todos los aspectos conocidos de la vida, ya sea directamente o mediante la síntesis de otras biomoléculas. Su función viene determinada por sus estructuras terciarias nativas específicas. Estas estructuras garantizan que las cadenas polipeptídicas adopten (y las proteínas nativas mantengan) una conformación espacial adecuadamente plegada, incluso en situaciones de estrés.^(4, 5)

Un proteoma saludable se alcanza y mantiene gracias a la proteostasis, un proceso óptimo de recambio proteico con una alta fidelidad ribosómica en el proceso de translación y una elevada exactitud en el plegado con la ayuda de proteínas chaperonas (CP). Este proceso se conoce también como control de la calidad de las proteínas (PQC), que está mediado por la red de proteostasis.^(6, 7) Si el PQC falla, se produce un proteoma de

baja calidad que funciona mal o conduce a una acumulación nefasta de proteínas mal plegadas que forman pequeños agregados y grandes amiloides o fibrillas tóxicas.⁽⁸⁾ Se ha demostrado que antes de la agregación se produce una oxidación de las proteínas, hasta el punto de que el 90 % de las proteínas carboniladas se encuentran formando agregados.⁽⁹⁾ Esto se explica por la alta sensibilidad a la oxidación que tienen las proteínas mal plegadas.⁽¹⁰⁾

En la piel, el daño de las proteínas se debe principalmente a estímulos externos, como la exposición a los oxidantes presentes en el aire contaminado, el ozono, los compuestos químicos y la radiación (como la luz UV).⁽¹¹⁻¹⁶⁾ Además, el daño de las proteínas puede deberse a oxidantes generados internamente y a especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, que se producen en el metabolismo o como resultado de las respuestas inmunitarias.^(17, 18) Por último, también pueden producirse por errores en la transcripción o la translación, ya que las proteínas más plegadas se vuelven sensibles a la carbonilación.^(19, 20) La envoltura cornificada modificada resultante altera la capacidad antioxidante y reduce la función de barrera de la epidermis.⁽²¹⁾

El estrés oxidativo juega un importante papel en las enfermedades cutáneas y el proceso de envejecimiento. El desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes, a favor de los primeros, provoca proteotoxicidad.⁽²²⁾ La proteotoxicidad es una disfunción celular causada por un plegamiento incorrecto, daños y agregación de las proteínas. Se

utiliza como biomarcador en determinadas enfermedades y degeneración y relacionadas con la edad (ARDD), como psoriasis, dermatitis atópica (AD) y cáncer, así como en el envejecimiento.^(23, 24)

En la psoriasis, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una citoquina polivalente, juega un papel importante en la respuesta inflamatoria e inmunológica de la piel. Las ROS están implicadas en las vías de señalización inducidas por el TNF- α , lo que lleva a la producción de queratinocitos humanos primarios que inducen la liberación de citocinas, la inflamación y la carbonilación de proteínas (PC).⁽²⁵⁾

En la AD, la PC juega un papel significativo. La etiopatogenia de la AD es compleja y multifactorial, con mezcla de aspectos genéticos, inmunológicos y ambientales,

y aún no se conoce del todo su fisiopatología. Sin embargo, como en otras enfermedades inflamatorias crónicas, el estrés oxidativo puede jugar un papel patogénico importante.⁽²⁶⁾

En el cáncer de piel, cada vez hay más pruebas que señalan que la eficacia de la reparación del ADN tras la exposición a la radiación ultravioleta depende en gran medida de los niveles de daño oxidativo de las proteínas, incluidas, entre otras, las proteínas reparadoras del ADN. Además de las lesiones del ADN, el estrés oxidativo inducido por los rayos UV puede provocar la carbonilación de proteínas, una forma importante de daño proteico irreversible que inactiva su función biológica.⁽²⁷⁾



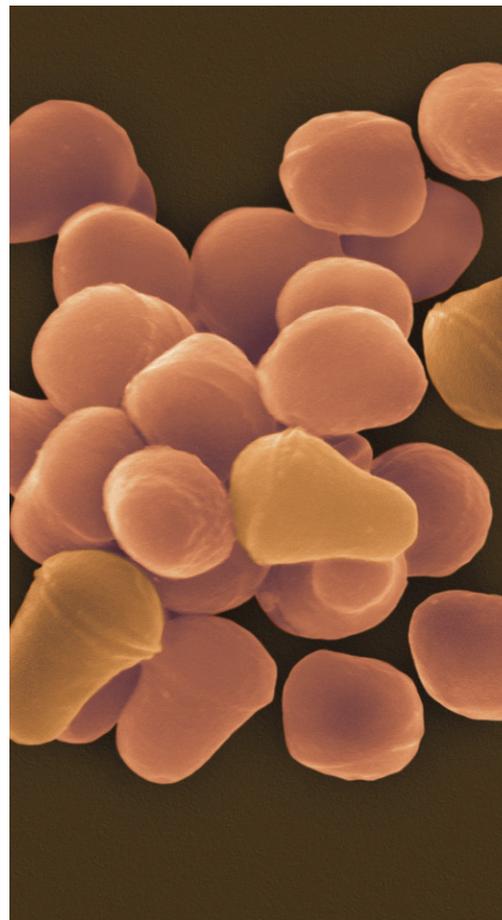
Actualmente hay nueve marcadores que se consideran asociados al envejecimiento, incluido el de la piel.⁽²⁸⁾ Son los siguientes: inestabilidad genómica, desgaste telomérico, alteraciones epigenéticas, desregulación de los sistemas de detección de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular, inflamación crónica, agotamiento de células madre, alteración de la comunicación celular y pérdida de proteostasis (homeostasis proteica).

El envejecimiento de la piel y los tejidos debido al daño proteico se debe principalmente a la glucación y carbonilación de las proteínas y, en menor medida, a la carbamitación. Se ha encontrado una relación causal entre la acumulación de productos finales de la glucación avanzada (AGE), la carbamitación de proteínas y la PC con el envejecimiento cutáneo.⁽²⁹⁻³¹⁾ La PC forma aldehídos y cetonas reactivos.⁽³²⁾

La PC de la piel provoca cambios clínicos reconocibles, como señala Isabelle Benoît en su presentación. Aumenta la pérdida de agua transepidérmica en el *estrato córneo*.⁽³³⁻³⁵⁾ En la epidermis suprabasal, la acumulación de queratina carbonilada perturba la transmisión de la luz, lo que a su vez altera la luminosidad de la piel y homogeneidad de la tez percibidas subjetivamente.^(36,37) Las proteínas carboniladas alteran la dermis porque degradan el colágeno y la elastina. La PC se asocia a una degradación de los fibroblastos, a cambios en la expresión de metaloproteasas como la MMP-1 y al desarrollo de una inflamación crónica con implicación de la IL-8.⁽³⁸⁻⁴²⁾

En la piel, como en cualquier otro tejido, un proteoma dañado puede considerarse como el primer paso, la causa subyacente, de la disfunción celular, la cual conduce a enfermedades y envejecimiento.

Cada vez hay más pruebas de que proteger el proteoma ayudará a crear y mantener unos tejidos sanos y, por tanto, permitirá retrasar el proceso de envejecimiento, en particular el de la piel.



- Wang Z, Shen W, Kotler DP, Heshka S, Wielopolski L, Aloia JF, et al. Total body protein: a new cellular level mass and distribution prediction model. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(5):979-84.
- Wysocki VH, Resing KA, Zhang Q, Cheng G. Mass spectrometry of peptides and proteins. *Methods.* 2005;35(3):211-22.
- 2D Electrophoresis: From Protein Maps to Genomes. *Proceedings of the International Meeting.* Siena, Italy, September 5-7, 1994. Electrophoresis. 1995;16(7):1077-322.
- Balchin D, Hayer-Hartl M, Hartl FU. In vivo aspects of protein folding and quality control. *Science (New York, NY).* 2016;353(6294):aac4354.
- Bukau B, Weissman J, Horwich A. Molecular chaperones and protein quality control. *Cell.* 2006;125(3):443-51.
- Hipp MS, Kasturi P, Hartl FU. The proteostasis network and its decline in aging. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(7):421-35.
- Ravindran MS. Molecular chaperones: from proteostasis to pathogenesis. *The FEBS journal.* 2018;285(18):3353-61.
- Kaushik S, Cuervo AM. Proteostasis and aging. *Nat Med.* 2015;21(12):1406-15.
- Tanase M, Urbanska AM, Zolla V, Clement CC, Huang L, Morozova K, et al. Role of Carbonyl Modifications on Aging-Associated Protein Aggregation. *Sci Rep.* 2016;6:19311.
- Krisko A, Radman M. Protein damage, aging and age-related diseases. *Open Biol.* 2019;9(3):180249.
- Ritz B, Hoffmann B, Peters A. The Effects of Fine Dust, Ozone, and Nitrogen Dioxide on Health. *Deut Arztl Int.* 2019;51-52(51-52):881-6.
- Mirowsky JE, Dailey LA, Devlin RB. Differential expression of pro-inflammatory and oxidative stress mediators induced by nitrogen dioxide and ozone in primary human bronchial epithelial cells. *Inhal Toxicol.* 2016;28(8):374-82.
- Murray AR, Kisin E, Castranova V, Kommineni C, Gunther MR, Shvedova AA. Phenol-induced in vivo oxidative stress in skin: evidence for enhanced free radical generation, thiol oxidation, and antioxidant depletion. *Chem Res Toxicol.* 2007;20(12):1769-77.
- McDaniel D, Farris P, Valacchi G. Atmospheric skin aging-Contributors and inhibitors. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(2):124-37.
- Mohania D, Chandell S, Kumar P, Verma V, Digvijay K, Tripathi D, et al. Ultraviolet Radiations: Skin Defense-Damage Mechanism. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:71-87.
- Kalim S. Protein carbamylation in end stage renal disease: is there a mortality effect? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(6):454-62.
- Baeuerle PA, Rupec RA, Pahl HL. Reactive oxygen intermediates as second messengers of a general pathogen response. *Pathol Biol.* 1996;44(1):29-35.
- Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuča K, Musilek K. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Arch Toxicol.* 2016;90(1):1-37.
- Dukan S, Farewell A, Ballesteros M, Taddei F, Radman M, Nyström T. Protein oxidation in response to increased transcriptional or translational errors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(11):5746-9.
- Krisko A, Radman M. Phenotypic and genetic consequences of protein damage. *PLoS Genet.* 2013;9(9):e1003810.
- Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules.* 2015;5(2):545-89.
- Giustarini D, Dalle-Donne I, Tsikas D, Rossi R. Oxidative stress and human diseases: Origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2009;46(5-6):241-81.
- Ruz C, Alcántud JL, Vives Montero F, Duran R, Bandres-Ciga S. Proteotoxicity and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5646.
- Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Sci.* 2003;9(4):169-76.
- Xu J, Chen H, Qian H, Wang F, Xu Y. Advances in the modulation of ROS and transdermal administration for anti-psoriatic nanotherapies. *J Nano Bio.* 2022;20(1):448.
- Bertino L, Guarneri F, Cannavò SP, Casciaro M, Pioggia G, Gangemi S. Oxidative Stress and Atopic Dermatitis. *Antioxidants (Basel, Switzerland).* 2020;9(3).
- Tramutola A, Falcucci S, Brocco U, Triani F, Lanzillotta C, Donati M, et al. Protein Oxidative Damage in UV-Related Skin Cancer and Dysplastic Lesions Contributes to Neoplastic Promotion and Progression. *Cancers.* 2020;12(1):110.
- López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell.* 2013;153(6):1194-217.
- Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B, Franzke B. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. *Nutrients.* 2016;8(6).
- Cabiscol E, Tamarit J, Ros J. Protein carbonylation: proteomics, specificity and relevance to aging. *Mass Spectrom Rev.* 2014;33(1):21-48.
- Jaisson S, Pietrement C, Gillery P. Protein Carbonylation: Chemistry, Pathophysiological Involvement, and Biomarkers. *Adv Clin Chem Ad.* 2018;84:1-38.
- Suzuki YJ, Carini M, Butterfield DA. Protein carbonylation. *Antioxid Redox Signal.* 2010;12(10):1223-5.
- Tončić RJ, Kezić S, Hadžavdić SL, Marinović B. Skin barrier and dry skin in the mature patient. *Clin Dermatol.* 2018;36(2):109-15.
- Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosm Dermatol.* 2007;6(2):75-82.
- Iwai I, Hirao T. Protein carbonyls damage the water-holding capacity of the stratum corneum. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(5):269-73.
- Thiele JJ, Hsieh SN, Briviba K, Sies H. Protein oxidation in human stratum corneum: susceptibility of keratins to oxidation in vitro and presence of a keratin oxidation gradient in vivo. *J Invest Dermatol.* 1999;113(3):335-9.
- Iwai I, Ikuta K, Murayama K, Hirao T. Change in optical properties of stratum corneum induced by protein carbonylation in vitro. *Int J Cosmet Sci.* 2008;30(1):41-6.
- Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Skin Changes During Aging. *Subcell Biochem.* 2019;91:249-80.
- Bosset S, Barre P, Chalon A, Kurfurst R, Bonté F, Andre P, et al. Skin aging: clinical and histopathologic study of permanent and reducible wrinkles. *Eur J Dermatol.* 2002;12(3):247-52.
- Tigges J, Krutmann J, Fritsche E, Haendeler J, Schaal H, Fischer JW, et al. The hallmarks of fibroblast aging. *Mech Aging Dev.* 2014;138:26-44.
- Yamawaki Y, Mizutani T, Okano Y, Masaki H. The impact of carbonylated proteins on the skin and potential agents to block their effects. *Exp Dermatol.* 2019;28 Suppl 1:32-7.
- Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Long.* 2019;2019:3085756.

 N A O S A G I N G S C I E N C E

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

INSTITUT
ESTHEDERM
PARIS

état pur