

BIODERMA

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE



Retrouvez cette
brochure sur
NAOSPro.com

DÉTOXIFICATION CUTANÉE :
LE RÔLE CENTRAL DE Nrf2
DANS L'ADAPTATION DE LA PEAU
AUX STRESS ENVIRONNEMENTAUX

MESSAGES CLÉS

- * En régulant la synthèse des protéines antioxydantes et des enzymes de détoxification, le facteur de transcription Nrf2 représente un mécanisme de protection intrinsèque essentiel pour le maintien de l'homéostasie cutanée face aux agressions environnementales quotidiennes.
- * En cas d'expositions prolongées ou répétées au soleil et à la pollution, les capacités de détoxification endogène peuvent être dépassées, augmentant le risque de dommages cellulaires irréversibles.
- * L'activation de la voie transcriptionnelle Nrf2 représente une cible prometteuse pour renforcer les mécanismes physiologiques de protection de la peau face au soleil et à la pollution.

La peau est quotidiennement exposée à de multiples stress environnementaux. La synergie négative entre pollution atmosphérique et rayonnement solaire constitue une combinaison particulièrement délétère pour la santé de la peau^{1,2}. Une exposition quotidienne déclenche au cœur de la peau une cascade d'événements cellulaires **caractérisée par la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène** (ROS, Reactive Oxygen Species), **l'induction du métabolisme des xénobiotiques** (molécules étrangères à l'organisme capable d'interagir avec les cellules) et le déclenchement d'une réponse inflammatoire. **Ces mécanismes contribuent à l'accélération du vieillissement cutané et augmentent significativement le risque de carcinogénèse³.**

Heureusement, la nature est bien faite et les cellules cutanées disposent de **systèmes de défense endogènes** évolués pour faire face à ces agressions, et **le facteur de transcription Nrf2 (Nuclear factor erythroid-2-related factor 2)** occupe une position importante dans la régulation de la **détoxification cellulaire et les défenses antioxydantes³**. Son activation induit une réponse coordonnée via la production d'enzymes antioxydantes et détoxifiantes, indispensables pour rétablir l'homéostasie cutanée⁴. Ces mécanismes biologiques peuvent être dépassés lors d'une exposition chronique ou aiguë importante aux polluants et aux rayonnements solaires. La stimulation de la voie Nrf2 apparaît ainsi comme une piste pertinente pour potentialiser les systèmes endogènes de détoxification cutanée face aux stress environnementaux.

01 LES EFFETS DES STRESS ENVIRONNEMENTAUX SUR LA PEAU

L'exposition prolongée et répétée de la peau aux facteurs exogènes, comme les rayons du soleil (ultraviolets [UV], visible, infrarouges), et les polluants atmosphériques, affecte ses propriétés biologiques et structurales. Les effets délétères des rayonnements du soleil sont bien documentés dans la littérature scientifique et sont reconnus comme étant les plus nocifs de ces facteurs, notamment par le biais des dommages directs à l'ADN et de l'augmentation du stress oxydant par la production de ROS. Cependant, en raison de l'industrialisation, de l'urbanisation et du changement climatique associé, **la pollution de l'air ambiant représente également un facteur majeur de l'effet de l'exposome sur la peau^{5,6}**. La peau est l'une des principales cibles des polluants, qui atteignent ses couches superficielles et profondes par des voies transcutanée et systémique (les particules absorbées par les poumons sont transportées par le sang jusqu'au tissu cutané)^{5,6}.

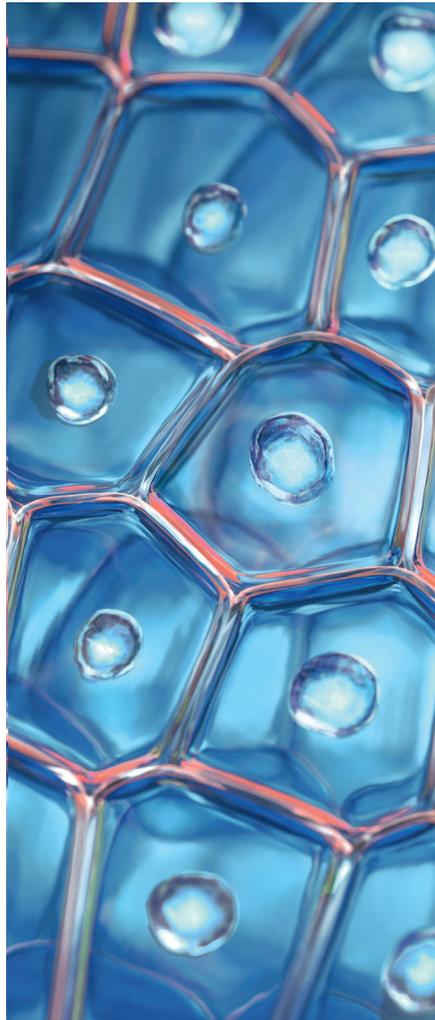


Les effets biochimiques et biophysiques des polluants sur le métabolisme cutané sont multiples⁷ :

- Le métabolisme des xénobiotiques issus de la pollution atmosphérique peut aboutir à la formation de substances électrophiles réactives, comme les quinones. Les composés électrophiles ont la capacité de former des liaisons covalentes avec les macromolécules cellulaires. Leurs **réactions avec l'ADN** entraînent la formation d'adduits qui bloquent sa réplication ou induisent des mutations. Leurs interactions avec les protéines peuvent provoquer leur inactivation irréversible⁸.
- L'air pollué contient également des particules pro-oxydantes, comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques, qui ont la capacité d'induire la **génération de ROS** de façon directe et indirecte⁶ : ils présentent une activité redox importante et stimulent les enzymes productrices de ROS endogènes. **L'oxydation des composants cellulaires** qui en résulte, comme la peroxydation des lipides membranaires⁹, altère leurs fonctions physiologiques. Cela génère l'accumulation de composés toxiques au sein des cellules, pouvant conduire à leur sénescence prématurée et à l'apoptose⁸. Les modifications cellulaires induites par les ROS déclenchent en parallèle différentes voies de signalisation menant à l'inflammation¹⁰.

02

Nrf2 : UN ACTEUR CLÉ DE LA DÉTOXIFICATION CELLULAIRE INDISPENSABLE AU MAINTIEN DE L'HOMÉOSTASIE CUTANÉE



La peau possède différents mécanismes endogènes complémentaires de protection cellulaire. La détoxification des ROS est à la fois assurée par des molécules antioxydantes de faible poids moléculaire, tels que les vitamines C et E, des caroténoïdes comme le β -carotène, ainsi que par des enzymes et des protéines antioxydantes, dont beaucoup sont sous le contrôle d'un facteur de transcription appelé Nrf2. Ce facteur de transcription est également impliqué dans la régulation de la détoxification des xénobiotiques.

Nrf2 est une protéine ubiquitaire cytoplasmique retrouvée dans différents types cellulaires de différents organes détoxifiants tels que le foie, les reins, les poumons, le tube digestif mais aussi la peau¹¹. Ce facteur de transcription reste normalement inactif au sein de la cellule, lié à son inhibiteur naturel la protéine Keap1, qui le régule négativement en induisant sa dégradation via le protéasome¹².

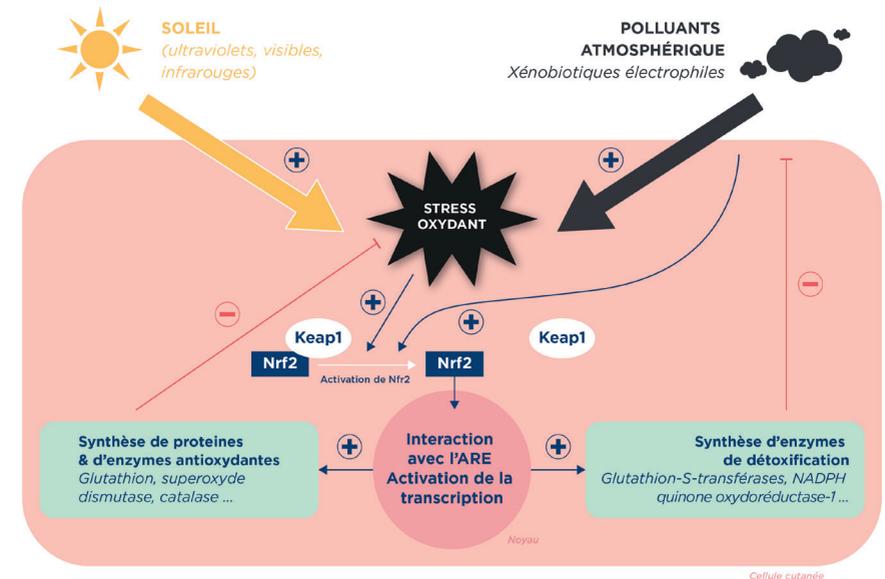


Figure 1 : Schéma de l'activation du facteur Nrf2 en conditions physiologiques. Le stress oxydant et les composés électrophiles favorisent la libération de Nrf2 de son inhibiteur naturel Keap1. Après translocation dans le noyau, il interagit au niveau de l'ADN avec la séquence spécifique ARE pour activer la transcription des gènes codant pour des enzymes de détoxification et antioxydantes afin de maintenir l'homéostasie cellulaire.

En présence de xénobiotiques électrophiles ou d'un déséquilibre redox, Nrf2 est libéré de Keap1, puis migre vers le noyau pour se lier à l'ADN sur l'élément génétique ARE (Antioxydant Responsive Element). Nrf2 active ainsi la transcription de plus de 200 gènes visant à maintenir l'homéostasie cutanée^{13,14} (Figure 1) :

- **Une activité antioxydante** : Nrf2 est considéré comme le régulateur central des réponses antioxydantes intracellulaires. Il induit la **néosynthèse des antioxydants** universels endogènes, comme le glutathion, la superoxyde dismutase et la catalase qui ont pour fonction de neutraliser les ROS¹⁵
- **Une action détoxifiante** : Nrf2 stimule la **néosynthèse d'enzymes de détoxification** qui contribuent à neutraliser les molécules toxiques comme les polluants, et à réduire significativement leurs impacts cellulaires¹⁵. La glutathion-S-transférase et la glutathion peroxydase ont notamment la capacité de catalyser la conjugaison des xénobiotiques en molécules hydrosolubles pour favoriser leur élimination des cellules¹⁶. La protéine métallothionéine 1G a, quant à elle, la capacité de séquestrer les métaux lourds toxiques, les rendant moins disponibles pour interagir avec les composants cellulaires sensibles avant leur élimination¹⁷.

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* supportent la fonction essentielle de Nrf2 en tant que protecteur de la peau contre les effets néfastes du soleil et de la pollution, et notamment dans la prévention de la carcinogenèse cutanée^{18,19}. En particulier, les recherches d'au dem Keller et al. rapportent une augmentation de l'incidence et de la multiplicité des tumeurs cutanées chez des souris dépourvues de Nrf2 après application topique de produits carcinogènes²⁰. Cette réponse est corrélée à une expression réduite de l'enzyme détoxifiante, la NQO1 (NAD(P)H quinone oxydoréductase 1) sous le contrôle de Nrf2²⁰.

03 CIBLER Nrf2 POUR RENFORCER LES MÉCANISMES NATURELS DE DÉFENSE DE LA PEAU

Bien que la peau soit capable de mettre en place des mécanismes de détoxification endogènes, **une exposition excessive et quotidienne au soleil et à la pollution peut déréguler la voie Nrf2-Keap1, limitant sa capacité à neutraliser les ROS et les xénobiotiques, et donc à maintenir l'homéostasie cutanée.** Il a été démontré que des doses élevées d'UV réduisent l'activité de Nrf2, entraînant une baisse de l'activité des enzymes antioxydantes et augmentant les dommages cutanés¹⁸. L'expression de Nrf2 diminue également dans les fibroblastes cutanés exposés aux UV²⁰. De plus, l'expression de **Nrf2 diminue au cours du vieillissement**, rendant la peau de plus en plus vulnérable aux agressions environnementales^{22,23}.



Face à l'augmentation de l'exposition à la pollution atmosphérique et aux rayons du soleil, il est donc essentiel de mettre en place des stratégies de protection complémentaires par activation directe ou indirecte de Nrf2 afin de renforcer les voies de détoxification naturelles pour limiter les dommages cutanés et la carcinogenèse. Plusieurs activateurs naturels de Nrf2 ont démontré leur efficacité contre le photovieillissement cutané et la photocarcinogenèse :

- **In vitro** : Sur kératinocytes humains, l'activation de Nrf2 réduit la production de ROS induite par les UV, diminue la peroxydation lipidique et augmente l'activité des enzymes antioxydantes^{21,24}.
- **In vivo** : L'application topique chez la souris d'un activateur de Nrf2 diminue l'oxydation induite par les UV et la lumière visible en maintenant les niveaux de caroténoïdes intradermiques²⁴. De même, un activateur de Nrf2 utilisé sur la peau de souris prédisposées au carcinome épidermoïde cutané par exposition UV chronique a réduit l'incidence, la multiplicité et le volume des tumeurs d'environ 50 %, corrélé avec l'induction de réponses cytoprotectrices dans la peau²⁶.
- **Chez l'homme** : Dans un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle chez des sujets sains, l'application topique d'un activateur de Nrf2 réduit l'érythème induit par les UV simulés, indicateur des dommages cutanés et du risque de cancer de la peau²⁷.

BIBLIOGRAPHY

La peau est quotidiennement exposée au rayonnement solaire et aux polluants atmosphériques ayant pour conséquence stress oxydatif, dommages cellulaires, et augmentation du risque de carcinogénèse.

Au cœur de la cellule, Nrf2 est naturellement activé pour rétablir l'homéostasie cellulaire, mais peut être diminué en cas d'exposition excessive et quotidienne au soleil et aux polluants.

Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré l'utilité de stimuler l'activation de Nrf2 pour aider à la protection contre les dommages cellulaires et le risque de cancer cutané.

- 1. Marrot L.** Pollution and Sun Exposure: A Deleterious Synergy. Mechanisms and Opportunities for Skin Protection. *Curr Med Chem.* 2018;25(40):5469-5486. doi:10.2174/0929867324666170918123907
- 2. Soeur J, Belaïdi JP, Chollet C, et al.** Photo-pollution stress in skin: Traces of pollutants (PAH and particulate matter) impair redox homeostasis in keratinocytes exposed to UVA1. *J Dermatol Sci.* 2017;86(2):162-169. doi:10.1016/j.jdermsci.2017.01.007
- 3. Gęgotek A, Skrzydlewska E.** The role of transcription factor Nrf2 in skin cells metabolism. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(5):385-396. doi:10.1007/s00403-015-1554-2
- 4. Kobayashi A, Kang MI, Watai Y, et al.** Oxidative and electrophilic stresses activate Nrf2 through inhibition of ubiquitination activity of Keap1. *Mol Cell Biol.* 2006;26(1):221-229. doi:10.1128/MCB.26.1.221-229.2006
- 5. Lefebvre MA, Pham DM, Boussoira B, Bernard D, Camus C, Nguyen QL.** Evaluation of the impact of urban pollution on the quality of skin: a multicentre study in Mexico. *Int J Cosmet Sci.* 2015;37(3):329-338. doi:10.1111/ics.12203
- 6. Molina-García M, Malveyh J, Granger C, Garre A, Trullàs C, Puig S.** Exposome and Skin. Part 2. The Influential Role of the Exposome, Beyond UVR, in Actinic Keratosis, Bowen's Disease and Squamous Cell Carcinoma: A Proposal. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(2):361-380. doi:10.1007/s13555-021-00644-3
- 7. Dijkhoff IM, Drasler B, Karakocak BB, et al.** Impact of airborne particulate matter on skin: a systematic review from epidemiology to *in vitro* studies. *Part Fibre Toxicol.* 2020;17(1):35. Published 2020 Jul 25. doi:10.1186/s12989-020-00366-y
- 8. Eiguren-Fernandez A, Di Stefano E, Schmitz DA, et al.** Chemical reactivities of ambient air samples in three Southern California communities. *J Air Waste Manag Assoc.* 2015;65(3):270-277. doi:10.1080/10962247.2014.988307
- 9. Yadav DK, Kumar S, Choi EH, Chaudhary S, Kim MH.** Molecular dynamic simulations of oxidized skin lipid bilayer and permeability of reactive oxygen species. *Sci Rep.* 2019;9(1):4496. Published 2019 Mar 14. doi:10.1038/s41598-019-40913-y
- 10. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB.** Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(7):1126-1167. doi:10.1089/ars.2012.5149
- 11. Kahremany S, Hofmann L, Gruzman A, Dinkova-Kostova AT, Cohen G.** NRF2 in dermatological disorders: Pharmacological activation for protection against cutaneous photodamage and photodermatosis. *Free Radic Biol Med.* 2022;188:262-276. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.238
- 12. He F, Ru X, Wen T.** NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 6;21(13):4777. doi:10.3390/ijms21134777
- 13. Boutten A, Goven D, Artaud-Macari E, Bonay M.** La voie Nrf2 en pathologie respiratoire [Protective role of Nrf2 in the lungs against oxidative airway diseases]. *Med Sci (Paris).* 2011;27(11):966-972. doi:10.1051/medsci/20112711012
- 14. Li W, Kong AN.** Molecular mechanisms of Nrf2-mediated antioxidant response. *Mol Carcinog.* 2009;48(2):91-104. doi:10.1002/mc.20465

15. Frantz MC, Rozot R, Marrot L. NRF2 in dermo-cosmetic: From scientific knowledge to skin care products. *Biofactors*. 2023;49(1):32-61. doi:10.1002/biof1907
16. Edamitsu T, Taguchi K, Okuyama R, Yamamoto M. AHR and NRF2 in Skin Homeostasis and Atopic Dermatitis. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(2):227. Published 2022 Jan 25. doi:10.3390/antiox11020227
17. Thirumoorthy N, Shyam Sunder A, Manisenthil Kumar K, Senthil Kumar M, Ganesh G, Chatterjee M. A review of metallothionein isoforms and their role in pathophysiology. *World J Surg Oncol*. 2011;9:54. Published 2011 May 20. doi:10.1186/1477-7819-9-54
18. Schäfer M, Dütsch S, auf dem Keller U, et al. Nrf2 establishes a glutathione-mediated gradient of UVB cytoprotection in the epidermis. *Genes Dev*. 2010;24(10):1045-1058. doi:10.1101/gad.568810
19. Saw CL, Huang MT, Liu Y, Khor TO, Conney AH, Kong AN. Impact of Nrf2 on UVB-induced skin inflammation/photoprotection and photoprotective effect of sulforaphane. *Mol Carcinog*. 2011;50(6):479-486. doi:10.1002/mc.20725
20. auf dem Keller U, Huber M, Beyer TA, et al. Nrf transcription factors in keratinocytes are essential for skin tumor prevention but not for wound healing. *Mol Cell Biol*. 2006;26(10):3773-3784. doi:10.1128/MCB.26.10.3773-3784.2006
21. Cheng X, Qian W, Chen F, et al. ATRA protects skin fibroblasts against UV-induced oxidative damage through inhibition of E3 ligase Hrd1. *Mol Med Rep*. 2019;20(3):2294-2302. doi:10.3892/mmr.2019.10450
22. A. Silva-Palacios, M. Ostolga-Chavarría, C. Zazueta, M. Königsberg. Nrf2: Molecular and epigenetic regulation during aging. *Ageing Research Reviews*. 2018; 47:31-40.
23. Liu S, Pi J, Zhang Q. Signal amplification in the KEAP1-NRF2-ARE antioxidant response pathway. *Redox Biol*. 2022;54:102389. doi:10.1016/j.redox.2022.102389
24. Schäfer M, Werner S. Nrf2--A regulator of keratinocyte redox signaling. *Free Radic Biol Med*. 2015;88(Pt B):243-252. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.018
25. Mann T, Eggers K, Ripcke F, et al. High-energy visible light at ambient doses and intensities induces oxidative stress of skin-Protective effects of the antioxidant and Nrf2 inducer Licochalcone A in vitro and in vivo. *Photodermatol Phot-immunol Photomed*. 2020;36(2):135-144. doi:10.1111/phpp.12523
26. Dinkova-Kostova A.T., Jenkins S.N., Fahey J.W., Ye L., Wehage S.L., Liby K.T., Stephenson K.K., Wade K.L., Talalay P. Protection against UV-Light-Induced skin carcinogenesis in SKH-1 high-risk mice by sulforaphane-containing broccoli sprout extracts. *Cancer Lett*. 2006;240 doi: 10.1016/j.canlet.2005.09.012
27. Knatko EV, Ibbotson SH, Zhang Y, et al. Nrf2 Activation Protects against Solar-Simulated Ultraviolet Radiation in Mice and Humans. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015;8(6):475-486. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-14-0362

