

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i1.7433>

# Actividad de las metaloproteinasas de la matriz en el fotoenvejecimiento cutáneo

## *Activity of matrix metalloproteinases in cutaneous photoaging.*

Zenia Batista-Castro

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La radiación ultravioleta crónica, acumulativa e irreversible causa el fotoenvejecimiento, que se caracteriza por cambios clínicos, histológicos y bioquímicos relacionados con la actividad aumentada de las metaloproteinasas de la matriz y sus efectos en la citoarquitectura de la dermis.

**OBJETIVOS:** Interpretar los mecanismos moleculares y los efectos de las metaloproteinasas de la matriz de la dermis en el fotoenvejecimiento.

**METODOLOGÍA:** Revisión de artículos publicados en revistas científicas indexadas en las bases de datos PubMed, Cochrane y Wiley Online Library, del 1 de enero de 2014 al 30 de junio de 2020, escritos en idioma inglés y relacionados con las ciencias médicas. Se excluyeron los trabajos de otras ciencias y enfermedades diferentes del fotoenvejecimiento.

**RESULTADOS:** Se identificaron 31 publicaciones que cumplieron con los criterios de inclusión mencionados, un 39% de los mismos fueron ensayos clínicos con nivel de evidencia I y II y grado de recomendación A y B.

**CONCLUSIONES:** La generación de especies reactivas del oxígeno formadas por la radiación ultravioleta induce la sobreexpresión de las MMP-1, -3, -7, -9 y -12 como consecuencia de la activación de las vías de señalización MAPK/AP-1, NF- $\kappa$ B, y AP-1/TGF- $\beta$ , lo que provoca la fragmentación y degradación de la red de colágeno y elastina, y su acumulación; disminución en la síntesis de estos componentes y cambios en la morfofunción de los fibroblastos, que resultan en el deterioro de la integridad estructural de la dermis con la consecuente disminución de la elasticidad cutánea y formación de arrugas.

**PALABRAS CLAVE:** Metaloproteinasas; fotoenvejecimiento; radiación ultravioleta; especies reactivas de oxígeno.

### Abstract

**BACKGROUND:** Chronic, cumulative, and irreversible ultraviolet radiation causes photoaging, which is characterized by clinical changes, histology and biochemistry related to the increased activity of matrix metalloproteinases and their effects on dermis cytoarchitecture.

**OBJECTIVES:** To interpret the molecular mechanisms and effects of metalloproteinases of the dermis matrix on photoaging.

**METHODOLOGY:** A review was made of articles published in scientific journals indexed in the PubMed, Cochrane, and Wiley Online Library databases, from January 1st, 2014 to June 30th, 2020, written in English and related to the medical sciences. The works of other sciences and diseases other than photoaging were excluded.

Doctora en Medicina, Especialista en Histología. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Tungurahua, Ecuador.

**Recibido:** febrero 2021

**Aceptado:** mayo 2021

### Correspondencia

Zenia Batista Castro  
zeniabatista@uta.edu.ec

### Este artículo debe citarse como:

Batista-Castro Z. Actividad de las metaloproteinasas de la matriz en el fotoenvejecimiento cutáneo. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (1): 48-62.

**RESULTS:** Thirty-one publications that met the inclusion criteria were identified, 39% of them were clinical trials with level of evidence I and II and grade of recommendation A and B.

**CONCLUSIONS:** The generation of reactive oxygen species formed by ultraviolet radiation induce the overexpression of MMP-1, -3, -7, -9 and -12 as a consequence of the activation of the signaling pathways MAPK/AP-1, NF- $\kappa$ B, and AP-1/TGF, which causes fragmentation and degradation of the collagen and elastin network and its accumulation; decreased synthesis of these components; and changes in the morphofunction of fibroblasts, resulting in the deterioration of the structural integrity of the dermis with the consequent reduction of skin elasticity and formation of wrinkles.

**KEYWORDS:** Metalloproteases; Photoaging; Ultraviolet radiation; Reactive oxygen species.

## IDEAS FUNDAMENTALES

1. La oxidación celular generada por la radiación ultravioleta crónica juega un papel determinante en la sobreexpresión de las metaloproteinasas de la matriz en el fotoenvejecimiento cutáneo.
2. La activación de las vías MAPK/AP-1 y NF- $\kappa$ B provoca la sobreexpresión de metaloproteinasas de la matriz dérmica en la patogénesis del fotoenvejecimiento.
3. La sobreexpresión de las MMP-1, -3, -7, -9, y -12 conduce a la degradación, fragmentación y destrucción del colágeno y la elastina.
4. Las modificaciones estructurales de la dermis fotodañada secundaria a la acción de las MMPs disminuyen el número y morfofunción de los fibroblastos envejecidos.
5. Las alteraciones morfofuncionales de los fibroblastos fotoenvejecidos concomitante con el bloqueo de la vía TGF- $\beta$ /SMAD provocan reducción de la biosíntesis del colágeno y la elastina.

6. La alteración de la integridad de la citoarquitectura de la dermis fotoenvejecida induce la acumulación masiva de material elastótico escasamente funcional, degeneración de la malla colágena, incremento de fibroblastos hiperplásicos, infiltrado inflamatorio y vasos sanguíneos ectásicos.

## ANTECEDENTES

El envejecimiento es un proceso multifactorial que se caracteriza por la disminución progresiva del funcionamiento máximo y de la capacidad de reserva de todos los órganos corporales, incluso la piel.<sup>1</sup> Desde el punto de vista biológico, el envejecimiento es la consecuencia de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva al descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, al aumento del riesgo de enfermedad y, finalmente, a la muerte.<sup>2</sup>

La población mundial envejece a pasos acelerados. Entre 2000 y 2050 la proporción de los habitantes del planeta mayores de 60 años se duplicará, pasando del 11 al 22%; en números

absolutos, este grupo de edad pasará de 605 millones a 2000 millones en el transcurso de medio siglo.<sup>2</sup> La piel es el indicador más perceptible del proceso de envejecimiento con cambios visibles en su estructura y función; una mayor esperanza de vida confiere mayor exposición de por vida a toxinas, productos químicos, radiación y otros agentes ambientales que pueden afectar de manera acumulativa a la piel.<sup>3</sup>

El envejecimiento cutáneo es un proceso biológico complejo, progresivo e irreversible, condicionado por determinantes genéticas individuales y la acumulación de diversas agresiones ambientales;<sup>4-7</sup> se caracteriza por cambios fenotípicos en las células cutáneas, así como también por cambios estructurales y funcionales en los componentes de la matriz extracelular, como el colágeno, la elastina y los proteoglicanos, necesarios para proporcionar resistencia a la tracción, elasticidad e hidratación a la piel.<sup>5,7,8,9</sup> El envejecimiento cutáneo comprende dos procesos clínico-biológicos interdependientes, el intrínseco y el extrínseco, que se desarrollan simultáneamente.<sup>1,5,10</sup>

El envejecimiento intrínseco o cronoenvejecimiento es un proceso fisiológico inevitable que se caracteriza por cambios clínicos, histológicos y fisiológicos que acontecen con la edad de forma lenta y progresiva, determinado genéticamente y se ve afectado por el origen étnico, la variación anatómica y los cambios en hormonas<sup>1,5,9</sup> que modifican el recambio celular epidérmico, la capacidad de termorregulación y de cicatrización, la respuesta inmunológica, la percepción sensorial, la producción de glándulas sebáceas, sudoríparas, la síntesis de vitamina D y el aclaramiento de varias sustancias de la dermis.<sup>1,7,9</sup>

Los principales cambios en la apariencia de la piel relacionados con la edad son múltiples y afectan a cada uno de los componentes o capas

de la piel; incluyen adelgazamiento de la piel, apariencia seca y descamada en especial en los miembros inferiores, xerosis, arrugas finas, laxitud y atrofia que da lugar a la prominencia de los vasos sanguíneos, a la pérdida de elasticidad y a mayor fragilidad cutánea. También se observa con frecuencia sudoración insuficiente, mayor sensibilidad a la temperatura, picazón crónica (la pérdida de células de Merkel relacionada con la edad hace que el sentido del tacto se convierta en picazón) y una variedad de neoplasias benignas, como queratosis seborreica, telangiectasias y angiomas.<sup>1,7,11</sup>

La piel que envejece sólo por factores intrínsecos prácticamente no existe, en general, en la piel se reflejan varias etapas del envejecimiento extrínseco, superpuesto al nivel de envejecimiento intrínseco *per se*.<sup>1,7,8,9,11</sup>

Mientras que el envejecimiento cutáneo extrínseco o fotoenvejecimiento se define como los cambios clínicos, histológicos y bioquímicos que se producen en la piel como resultado de la exposición diaria a una variedad de fuentes que incrementan la producción de radicales libres que a su vez dañan lípidos y proteínas, y conducen al estrés oxidativo, con la consiguiente incapacidad de las células para mantener su integridad y función.<sup>12</sup>

El fotoenvejecimiento se manifiesta por modificaciones moleculares, estructurales y funcionales de la piel en zonas expuestas como la cara,<sup>5,7,11,13</sup> el escote, el cuello, superficies extensoras de los miembros superiores y el dorso de las manos.<sup>1,9,14</sup> Se asocia directamente con prácticas del estilo de vida relacionadas con ocupaciones y actividades recreativas al aire libre que incrementan la exposición acumulativa al sol, por ejemplo, agricultores, marineros, trabajadores de la construcción y conductores de camiones.<sup>5,15</sup> El grado de fotoenvejecimiento depende de factores genéticos, la capacidad

de reparación de los mecanismos del ADN, la edad, el sexo, el fototipo de la piel y la ubicación geográfica.<sup>4,5,7,10</sup>

El fotoenvejecimiento es evidente tanto en la epidermis como en la dermis; sin embargo, los cambios observados en la matriz extracelular de la dermis, particularmente las alteraciones en el colágeno dérmico y las fibras elásticas, son su sello característico<sup>16,17,18</sup> y son responsables de la textura rugosa, sequedad, despigmentación, arrugas finas y gruesas, y telangiectasias en la piel fotoenvejecida.<sup>19,20,21</sup> Además de los cambios en la textura y la pigmentación, el fotoenvejecimiento es importante por su efecto perjudicial en la función de barrera, termorregulación, inmunidad y capacidad regenerativa de la piel.<sup>22</sup>

En términos de patogenia, la exposición crónica, acumulativa e irreversible a la radiación ultravioleta (RUV) es el factor principal del fotoenvejecimiento, representa aproximadamente el 80% del envejecimiento cutáneo;<sup>7,11,23</sup> sin embargo, la evidencia creciente sugiere que otras formas de radiación solar, incluida la luz visible e infrarroja, también pueden desempeñar un papel en el fisiopatología del fotoenvejecimiento. Investigaciones recientes mencionan también al tabaquismo, la mala alimentación, el consumo de alcohol, la falta de sueño, el estrés y la contaminación ambiental como actores sinérgicos en el envejecimiento prematuro de la piel.<sup>2,24,25</sup>

La RUV conduce al aumento de la expresión de metaloproteinasas de la matriz (MMPs) en la piel humana. Las metaloproteinasas de la matriz son enzimas proteolíticas que pertenecen a las metzincinas, una superfamilia heterogénea de endopeptidasas cinc-dependientes presentes en la matriz extracelular; las metaloproteinasas de la matriz juegan un papel decisivo en la remodelación de la matriz extracelular mediante la degradación proteolítica de sus componentes, la activación de las proteínas de la superficie

celular y la eliminación de las moléculas receptoras unidas a la membrana; regulan también la actividad de otras proteinasas, factores de crecimiento, quimiocinas y receptores celulares, y median varias actividades biológicas, como la migración celular, la diferenciación, la proliferación y la supervivencia.

Debido a su capacidad de degradar múltiples sustratos, las metaloproteinasas de la matriz desempeñan un papel fundamental en diferentes procesos fisiológicos (desarrollo embrionario, implantación de blastocistos, morfogénesis orgánica, crecimiento de los nervios, ovulación, dilatación cervical, involución uterina postparto, ciclo endometrial y del folículo piloso, remodelación ósea, cicatrización de heridas, angiogénesis, apoptosis, etc.), así como en condiciones patológicas cuando ocurre sobreexpresión de las metaloproteinasas de la matriz o existe control insuficiente de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs), lo que resulta en la desregulación de la remodelación de los tejidos, y a causa de ello en una variedad de enfermedades, como artritis, cáncer, enfermedad cardiovascular, nefritis, ruptura de la barrera hematoencefálica, enfermedad periodontal, ulceración de la piel, úlcera gástrica, úlcera corneal, fibrosis hepática, enfisema, enfermedad pulmonar fibrótica, isquemia cerebral, esclerosis múltiple y las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, etc.<sup>18,26</sup>

En el fotoenvejecimiento se produce la pérdida del equilibrio entre la acumulación y la degradación de los componentes de la matriz extracelular que proporcionan soporte estructural y funcional al tejido de la piel. De forma concomitante disminuye la tasa de renovación-síntesis del colágeno consecutiva a la sobreexpresión de las metaloproteinasas de la matriz provocada por la exposición acumulativa al sol.<sup>9</sup> La RUV tipo A (RUV-A) y tipo B (RUV-B) están implicadas en la fisiopatología del FE.

El fotoenvejecimiento es un tema de relevante interés sociosanitario al ser un proceso patológico común, su manejo clínico y terapéutico implica un alto presupuesto sanitario. Los países industrializados invierten sumas millonarias en la investigación de sustancias que eviten o retrasen sus efectos.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es interpretar los mecanismos moleculares y los efectos de las metaloproteinasas de la matriz de la dermis en el fotoenvejecimiento.

## METODOLOGÍA

Se seleccionaron para su análisis 31 trabajos, de ellos, 12 correspondieron a ensayos clínicos con distribución al azar, doble ciego y controlados, y sin distribución al azar con nivel de evidencia I y II, y grado de recomendación A y B. Para dilucidar los mecanismos moleculares por los cuales las MMPs intervienen en la fisiopatología del fotoenvejecimiento y sus efectos en los componentes de la matriz extracelular de la dermis se decidió incluir en la discusión 10 estudios experimentales en células y nueve revisiones bibliográficas de expertos en la materia, así como tres libros de texto por su relevancia en el tema.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los ensayos clínicos incluidos en la revisión bibliográfica se realizaron con el objetivo de demostrar cuáles son los mecanismos moleculares a través de los cuales las metaloproteinasas de la matriz contribuyen al fotoenvejecimiento, así como los cambios que se producen en los componentes de la dermis fotodañada como consecuencia de esta actividad. La mayor parte de los trabajos confirmaron la sobreexpresión de las MMP1-, -3, -7, -9 y -12, disminución en la biosíntesis del tropocolágeno I y III, fragmentación de las fibras de colágeno, modificaciones

morfológicas y funcionales de los fibroblastos y alteraciones estructurales en la integridad de la citoarquitectura de la dermis en el fotoenvejecimiento cutáneo.

### Mecanismos moleculares fisiopatológicos de las metaloproteinasas de la matriz dérmica en el fotoenvejecimiento

Los efectos inducidos por la radiación electromagnética en los sistemas biológicos se encuentran dentro de longitudes de onda que van desde 290 a 800 nm.<sup>5</sup> La RUV es una forma de radiación no ionizante emitida por el sol y fuentes artificiales, que abarca el rango de longitudes de onda entre 200 y 400 nm y representa menos del 9% de la irradiancia solar total; sin embargo, los fotones UV tienen el mayor impacto biológico. Existen distintos tipos de rayos UV y cada uno afecta al cuerpo de manera diferente.

*RUV-A*: Es la radiación que tiene una longitud de onda de 320 a 400 nm, se denomina comúnmente como luz negra y se subdivide a su vez en *RUV-AI* (340-400 nm) y *RUV-AII* (320-340 nm), debido a que esta última es más lesiva para la piel no sensibilizada. La *RUV-A* es la más baja en energía, pero es al menos 20 veces más abundante. El 95% de la RUV que alcanza la superficie de la tierra es *RUV-A*.<sup>1,7,27-30</sup> La *RUV-A* se absorbe parcialmente por la epidermis, pero del 20 al 30% alcanza la dermis reticular donde se producen los principales cambios del fotoenvejecimiento por efectos acumulativos que causan daños a la matriz extracelular dérmica y los vasos sanguíneos. La *RUV-AII* induce la formación de dímeros de timina a nivel del ADN, mientras que la *RUV-AI* aumenta el daño por la *RUV-B* liberando radicales libres y proteinasas,<sup>31</sup> lo que favorece la aparición de varios tipos de cáncer (carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, melanoma maligno).<sup>1,5</sup>

**RUV-B:** Es la radiación que tiene una longitud de onda desde 290 a 320 nm, representa sólo el 5% de la RUV y alcanza la Tierra en cantidades relativamente bajas (alrededor del 0.5% de la irradiancia espectral solar) y es altamente energética.<sup>5,32,33,34</sup> El 70% de la RUV-B que alcanza la piel se absorbe en el estrato córneo, el 20% alcanza la epidermis viable y sólo un 10% alcanza la dermis papilar.<sup>7,28,30</sup> En consecuencia, la RUV-B tiene una acción importante sobre la epidermis;<sup>28</sup> al ser absorbida por el ADN de los queratinocitos, induce daños con la formación de dímeros de ciclobutano-pirimidina, lo que lleva a cambios en su estructura y desencadena la toxicidad celular en la región dañada. Es responsable de quemaduras solares, fotoenvejecimiento, fotoinmunosupresión y fotocarcinogénesis,<sup>35,36</sup> por lo que se denomina a menudo espectro UV medio o de quemadura solar.<sup>1,27,28,29</sup>

**RUV-C:** Es la radiación de longitud de onda más corta (200-290 nm) y es filtrada por la capa de ozono y el oxígeno molecular de la estratósfera, el vapor de agua y el dióxido de carbono,<sup>37</sup> excepto una parte por millón; se le conoce también como radiación germicida, debido a que puede ser letal para las células viables de la epidermis o para las bacterias.<sup>1</sup>

La RUV induce las siguientes alteraciones:

- Daño fibroblástico, debido a la lipoperoxidación de membranas biológicas, con pérdida o reducción de la función de estas células.
- Hipertrofia epidérmica, debido a la sobreproducción del EGF, estimulada por daño y reducción de la función inhibidora de calones.
- Pigmentación de la piel, por la activación de la melanogénesis y el paso anárquico de los melanosomas en los corneocitos y en la matriz.
- Degradación de la matriz dérmica, por activación de las MMPs, con la consiguiente elastosis solar.
- Variación de los intercambios metabólicos, debido a la gelificación de la matriz después de su acidificación a causa de la inflamación.<sup>20</sup>

Los efectos combinados de las MMPs provocan mayor degradación de las fibrillas de colágeno y la disminución de la formación de colágeno nuevo, lo que resulta en la acumulación neta de fibrillas de colágeno fragmentadas. Esta acumulación aumenta con la exposición episódica continua a la RUV y es el mecanismo clave que da lugar al fenotipo clínico del fotoenvejecimiento.

Las vías de transducción de señales que se activan por la RUV e inducen la sobreexpresión de las MMPs en el fotoenvejecimiento son:

#### **RUV-generación de EROs-activación vía MAPK/AP-1-sobreexpresión de MMPs**

A diferencia de la RUV-B, la RUV-A, debido a sus altas propiedades de penetración, puede llegar a partes más profundas de la piel y afectar el compartimento dérmico. Numerosos estudios demuestran que la RUV-A es el principal factor ambiental que causa el fotoenvejecimiento, al contribuir significativamente al deterioro de la estructura dérmica a largo plazo y a los signos clínicos del fotoenvejecimiento. Uno de los principales modos de acción de la RUV-A es la generación de estrés oxidativo, lo que conduce a la senescencia y muerte celular por apoptosis de los fibroblastos de la dermis, factor bien conocido en la patogenia del fotoenvejecimiento.

La RUV-A actúa indirectamente a través de la producción de EROs: anión superóxido, peróxido de hidrógeno y oxígeno singlete, que estimulan el aumento de la síntesis de las

MMPs.<sup>17,18,22,38,39</sup> Varios estudios experimentales demuestran que la RUV-A induce el aumento de la expresión génica de la MMP-1, hemoxigenasa-1 y superóxido dismutasa-2.<sup>40</sup>

Particularmente la MMP-1, -3 y -9 son las de mayor sobreexpresión en el fotoenvejecimiento.<sup>8,32,33,34,41,42</sup> Las EROs generadas fundamentalmente por la RUV-A inhiben la actividad de las proteínas tirosina fosfatasa receptoras (RPTP) al unirse a los sitios catalíticos de los RPTP elevando así el nivel de receptores tirosina cinasas (RTK) fosforiladas que desencadena la activación de la vía de señalización de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), como el receptor de tirosina cinasa (ERK), p38 o JNK,<sup>3</sup> esenciales para la expresión de c-Fos y c-Jun, cuya asociación forma la proteína activadora 1 (AP-1). Este factor juega un papel determinante en la regulación transcripcional de las MMPs al desencadenar el aumento de expresión de dichos genes para las enzimas MMPs-1, -3, -9 lo que resulta en la degradación del colágeno y la elastina.<sup>8,20,22,32,39,43-50</sup>

Otro de los efectos que provoca la activación de AP-1 por la RUV es la alteración de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), una de las principales citocinas profibróticas, al disminuir la síntesis del receptor II de TGF- $\beta$  (T $\beta$ RII). La menor disponibilidad de este receptor conduce a la unión reducida de TGF- $\beta$  a la superficie de los fibroblastos, lo que provoca la disminución de la sensibilidad de las células al TGF- $\beta$  y la inhibición de la fosforilación de SMAD 2 y 3. La disminución de la síntesis y fosforilación de SMAD causada por la RUV-B bloquea su translocación al núcleo y, en consecuencia, su efecto en la transcripción de los genes: colágeno tipo III cadena alfa 1 (COL3A1) y colágeno tipo I cadena alfa 1 (COL1A1),<sup>51,52</sup> que codifican los precursores del colágeno tipo III y I, reduciendo indirectamente la biosíntesis de colágeno.<sup>7,8,30,53</sup> Estudios previos han de-

mostrado que la regulación negativa específica de la expresión de T $\beta$ RII y SMAD3 puede estar implicada en la disminución de la señalización de TGF- $\beta$ . La señalización alterada de TGF- $\beta$  conduce a una menor síntesis de neocolágeno y da como resultado la reducción en la cantidad neta de colágeno de la dermis en el fotoenvejecimiento.<sup>8,41,53-56</sup>

### **RUV-generación de EROS-activación NF- $\kappa$ B-liberación de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento-sobreexpresión de MMPs**

Otro de los mecanismos por los que las EROs, inducidas por la RUV, estimulan la actividad de las MMPs, es a través de la activación transcripcional del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- $\kappa$ B). Este factor regula la expresión génica de factores de crecimiento, quimiocinas, citocinas y moléculas de adhesión celular, como liberación por parte de los queratinocitos epidérmicos de citocinas proinflamatorias IL-1b, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ )<sup>22</sup> y la sobreexpresión de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos dérmicos, como el EGF, el TNF- $\alpha$ , el factor de activación plaquetaria (PAF), prostaglandinas y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). Los productos génicos de estas citocinas actúan luego a través de sus receptores de superficie celular para activar AP-1 y NF- $\kappa$ B y, por tanto, amplificar la respuesta ante las RUV. Estudios reportan que la actividad de NF- $\kappa$ B es responsable de la regulación positiva de MMPs, como la MMP-1 y la MMP-3 en fibroblastos dérmicos,<sup>36</sup> estimula además la transcripción de citocinas inflamatorias que atraen neutrófilos, los que también expresan MMPs como la MMP-8 con degradación concomitante de proteínas de la matriz extracelular de la dermis fotodañada.<sup>18,28,34</sup>

La evidencia bioquímica muestra que los rasgos más característicos de la piel envejecida

están relacionados con alteraciones estructurales y funcionales de la dermis, que incluyen: adelgazamiento dérmico, como resultado de la disminución en el número y función de los fibroblastos, y alteración de la homeostasia aberrante del colágeno y la elastina secundaria a la exposición crónica a la RUV.<sup>17,36,57-61</sup>

### Efectos de las metaloproteinasas en las fibras colágenas, elásticas y los fibroblastos de la dermis fotoenvejecida

La sobreexpresión de las MMPs consecutiva a la exposición crónica a la RUV provoca fotoenvejecimiento, con profundas alteraciones del tejido conjuntivo dérmico.<sup>34,43,58,62,63</sup>

#### Efectos de las MMPs en la fibras de colágeno de la dermis

La alteración de la homeostasia del colágeno en el fotoenvejecimiento se debe tanto a la reducción de su biosíntesis de colágeno como al aumento de la fragmentación y degradación de las fibrillas de colágeno tipo I y III causadas por la sobreexpresión y la actividad de las MMPs y también por la inhibición o disminución de la actividad de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs).<sup>8,20,36,58,64</sup>

Numerosos estudios han demostrado que las actividades de las MMPs-1, -3 y -9 se colocalizan con el colágeno en la dermis después de la RUV en la piel humana.

La MMP-1 es la principal proteasa que inicia la fragmentación de la fibra de colágeno tipos I y III<sup>8,13,33,34,65,66,67</sup> al desenrollar la triple hélice del colágeno. El dominio de hemopexina es esencial para escindir el colágeno fibrilar nativo.<sup>65</sup> Esta MMP tiene la capacidad de escindir la cadena  $\alpha 1$  en el enlace Gly776-I-La776 y la cadena  $\alpha 2$  en el enlace Gly775-Leu776. La MMP-1 tiene preferencia por la cadena  $\alpha 2$ , por tanto, la ca-

dena  $\alpha 1$  está más expuesta y susceptible a una proteinasa cortadora con lo que se aumenta la producción de numerosos fragmentos distintos de colágeno.<sup>33</sup>

Una vez escindido el colágeno, MMPs como la MMP-3 y -9 digieren los monómeros solubilizados de las fibras de colágeno I y III.<sup>17</sup> El sitio donde escinden el colágeno intersticial es el mismo que el de las colagenasas clásicas. El sustrato preferido por la MMP-9 es el colágeno tipo III en comparación con los tipos I y II. Muy diferente es la acción de la MMP-3 al escindir el colágeno tipo I cuando la triple hélice es desestabilizada previamente por la MMP-1 catalíticamente inactiva.<sup>33</sup> Según el grado de degradación, el colágeno parcialmente degradado puede permanecer reticulado dentro de la matriz de colágeno insoluble.<sup>68</sup> El colágeno insoluble parcialmente degradado, como porcentaje del colágeno total, se multiplica por cuatro en la piel humana envejecida en comparación con la piel humana joven.<sup>1,20,21</sup>

Las MMPs inducidas por la RUV degradan el colágeno de la piel y conducen al deterioro de la integridad estructural de la dermis. En ausencia de una reparación perfecta, el daño del colágeno mediado por las MMPs se acumula con cada exposición sucesiva a la RUV, lo que contribuye al fenotipo de la piel humana fotoenvejecida.<sup>1,8,20,21,22</sup>

#### Efectos de las MMPs en la fibras elásticas de la dermis

Además de la fragmentación del colágeno, la RUV también desencadena la fragmentación de la elastina en la dermis, proceso conocido como elastosis solar. Esta alteración constituye el sello distintivo de la piel fotoenvejecida. Se caracteriza por la destrucción de la red dérmica de elastina, debido a la reducción de su síntesis, al aumento de la degradación o desestructura-

ción de las fibras elásticas y a la acumulación del material elastótico aberrante, agregados inmunopositivos de tropoelastina y fibrilina 1, incluso en áreas previamente ocupadas por colágeno<sup>18,36</sup> en la dermis superior y media.

El ciclo constante de degradación de la fibra elástica, seguido de la producción de matriz extracelular, conduce al reensamblaje en una organización diferente a la estructura original en la que las fibras elásticas acumuladas no son funcionales<sup>17,20,58,61,69</sup> y se observan como una red de fibras elásticas tortuosamente deformadas, presumiblemente debido a una desconexión entre la membrana plasmática de los fibroblastos y las porciones terminales de las fibras elásticas, más que a una marcada degradación de las propias fibras elásticas.<sup>8,13,67</sup>

La RUV también induce la sobreexpresión de la elastasa de neutrófilos y las catepsinas G, L, S, y K,<sup>40,57,61</sup> lo que provoca deterioro de la configuración de la fibra elástica y la consiguiente pérdida de elasticidad de la piel. Otro aspecto característico de la elastosis solar es la reducción en el ensamblaje de nuevas fibras elásticas debido a la disminución o inhibición de la expresión de la enzima lisil oxidasa (LOX) y sus similares, lo que disminuye la reposición de la matriz degradada en la piel fotoenvejecida.<sup>8,20</sup> En consecuencia, en el fotoenvejecimiento sobreviene la reducción en la producción de fibras elásticas funcionales y el aumento en la producción de fibras no funcionales.<sup>61</sup>

#### *Efectos de las metaloproteinasas en los fibroblastos dérmicos fotoenvejecidos*

Los fibroblastos dérmicos constituyen una población de células de larga vida que experimentan la acumulación y adaptación de daño continuo, procesos típicamente asociados con el fotoenvejecimiento. La mayor parte de los cambios fenotípicos en la piel fotoenvejecida están

relacionados con disfunciones de estas células y la correspondiente remodelación de la matriz extracelular dérmica.<sup>38</sup>

En la piel joven y sana, los fibroblastos dérmicos se adhieren a fibrillas de colágeno densas e intactas a través de receptores de colágeno de integrina. Esta unión promueve el ensamblaje del citoesqueleto de actina celular, que genera fuerzas mecánicas que dan lugar a la morfología de los fibroblastos de la dermis; sin embargo, durante el fotoenvejecimiento las fibrillas de colágeno se fragmentan, se vuelven menos densas y desorganizadas y esta fragmentación favorece la destrucción de los sitios de unión, disminuyendo así el ensamblaje del citoesqueleto de actina dentro de los fibroblastos;<sup>28,40</sup> en este estado, el microambiente de la matriz extracelular es incapaz de proporcionar suficiente estabilidad mecánica para mantener la dispersión celular/fuerza mecánica normal, lo que perjudica la interacción fibroblastos-colágeno<sup>59</sup> y da como resultado que los mismos aumentan tanto sus concentraciones de EROs y de MMPs (MMP-1, -3 y -9)<sup>32</sup> y reducen la producción de colágeno.

La reducción del tamaño de los fibroblastos es una característica destacada de la piel en el fotoenvejecimiento. La desorganización, fragmentación y escasa cantidad de fibras de colágeno conlleva a la formación de una matriz más rígida; este cambio en la matriz de colágeno influye para que los fibroblastos cambien su morfología y cambien de aplanados, extendidos y en contacto con numerosas fibras de colágeno intactas a colapsadas, con muy poco citoplasma y un tamaño mucho más reducido en un 50% y sin asociación directa con las fibrillas de colágeno fragmentadas circundantes.<sup>60,70,71,72</sup> De hecho, la conectividad de la red y el área de superficie celular se reducen en un 80 y 75%, respectivamente, en los fibroblastos ubicados dentro de microambientes dérmicos asociados con la edad.

La pérdida de contacto de los fibroblastos con la matriz extracelular dérmica debido a su fragmentación induce la producción de mediadores proinflamatorios y MMPs. Este ciclo de autoperpetuación produce cantidades cada vez mayores de moléculas bioactivas que, con la degradación de la matriz extracelular, tienen la capacidad de entrar en la circulación para su transporte por todo el cuerpo. Debido a que el área de superficie de la piel es la mayor de cualquier órgano en los seres humanos, el transporte potencial de suero de estas moléculas bioactivas plantea la intrigante posibilidad de que las alteraciones nocivas relacionadas con la edad en la matriz extracelular dérmica puedan contribuir al envejecimiento sistémico.

El fenotipo envejecido de los fibroblastos dérmicos es una consecuencia no de su edad celular, sino de la pérdida de conexiones con la matriz extracelular derivada de años de degradación gradual por las MMPs, que son activadas por el metabolismo oxidativo y acelerada por agresiones oxidativas derivadas de la RUV.<sup>59</sup>

#### **Alteraciones estructurales en la dermis debido al efecto de las metaloproteinasas en el fotoenvejecimiento**

Los cambios más destacados del fotoenvejecimiento se deben al daño del tejido conectivo dérmico consecutivos a la disminución en el número y morfofunción de los fibroblastos, así como a la alteración en la homeostasia del colágeno y la elastina inducidos por la sobreexpresión de las MMPs secundario a la exposición prolongada y repetitiva a la RUV.<sup>1,9,20,22</sup> Las principales modificaciones son:

La característica histológica más destacada del fotoenvejecimiento es la elastosis solar, que consiste en el depósito de masas amorfas de fibras elásticas<sup>1,8,9,20,22,32,73</sup> anormalmente enriquecidas en aminoácidos polares, carbohidratos,

lípidos y calcio. Las fibras de oxitalan más finas de la dermis papilar disminuyen o se pierden por completo y las fibras elásticas se vuelven progresivamente anormales, tortuosas y desorganizadas;<sup>39,74</sup> estas alteraciones generalmente se observan a nivel de la dermis papilar, como una banda ancha de material densamente compacto y agrupado, lo que conduce a la pérdida severa de la elasticidad y firmeza de la piel. Con la edad, el grosor y la densidad de la banda elastótica aumentan y se extienden hasta la dermis reticular superior.<sup>75</sup>

Se observa disminución de las fibras de colágeno tipos I y III de 3 a 6 veces más que en la piel fotoprotectida.<sup>29</sup> Estas fibras se caracterizan por ser cortas y delgadas, dispuestas en haces de colágeno irregulares y desorganizados que adquieren una tinción basófila distintiva.<sup>7,20,22</sup>

Pérdida progresiva del tamaño del polímero de ácido hialurónico, que conduce a la capacidad disminuida para absorber agua, así como aumento en la concentración de GAG que interactúan con el material elastótico anormal, dando como resultado la pérdida de humedad de la piel.<sup>7,18,70,76</sup>

Aumento de la celularidad en la dermis. Se observan numerosos fibroblastos con morfología alterada, que en muchas ocasiones se acompaña de infiltrado inflamatorio que varía en intensidad según la fase del fotodaño, e incluye aumento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, mastocitos parcialmente degranulados e histiocitos. Además de su efecto proinflamatorio, los mastocitos también expresan proteasas, como la triptasa y la quimasa que se cree contribuyen a la destrucción de la matriz extracelular y la remodelación tisular que se observa en el fotoenvejecimiento.<sup>1,7,10,22,77</sup>

Presencia de vasos ectásicos y tortuosos, a menudo con paredes atróficas causado por disfunción endotelial, capacidad angiogénica

reducida, expresión aberrante de las moléculas de adhesión y función vasodilatadora deteriorada, a menudo pueden observarse eritrocitos extravasados y aumento de la inflamación perivascular.<sup>1,4,11</sup> La desregulación estructural de los vasos sanguíneos en la dermis conduce a mayor fragilidad y tortuosidad de los vasos sanguíneos con destrucción del plexo horizontal en la dermis fotodañada, lo que conduce a la formación de telangiectasias clínicamente evidentes.<sup>7</sup>

Los avances recientes en la comprensión de los mecanismos del fotoenvejecimiento han mejorado el desarrollo de estrategias para prevenir la alteración de la estructura y función de la piel. Una de las estrategias actuales para prevenir los efectos agudos y crónicos que causa la RUV es la fotoprotección, mediante el desarrollo de estrategias que involucren la fotoeducación y la fotoprotección oral y tópica (elaboración de composiciones tópicas cosméticas o dermofarmacéuticas que contengan compuestos capaces de inhibir a las MMPs de la matriz: MMP-1, MMP-3 y MMP-9 y que proporcionen, a la vez, actividad antioxidante, con efecto a corto y a largo plazo).<sup>40,78</sup>

#### Fortalezas y limitaciones

La revisión bibliográfica realizada tiene algunas limitaciones, pero también fortalezas. Entre las limitaciones debe tenerse en cuenta el reducido número de ensayos clínicos sobre fotoenvejecimiento cutáneo y la actividad de las metaloproteinasas y el número pequeño de voluntarios participantes en los mismos debido a las restricciones legales y éticas que existen en la actualidad para el estudio del envejecimiento en humanos; sin embargo, esta revisión bibliográfica es importante porque proporciona un resumen detallado de los principales mecanismos moleculares y efectos de las metaloproteinasas que activan y aceleran el complejo proceso del fotoenvejecimiento.

#### Líneas de futuro

Diseño de ensayos clínicos en los que se administren agentes inhibidores de las MMPs solos o combinados con bloqueadores solares, estrógenos o antioxidantes con el objetivo de contrarrestar el efecto del fotoenvejecimiento cutáneo.

Comprender los mecanismos moleculares del fotoenvejecimiento y sus efectos permite el diseño de estrategias profilácticas y terapéuticas destinadas a la prevención y reparación de los efectos perjudiciales de la exposición solar crónica en la piel.

Realización de estudios genéticos en los que se busquen sustancias con efecto antienvjecimiento a largo plazo que estimulen la producción del cuerpo de inhibidores endógenos de las MMPs.

Composiciones tópicas para inhibir las metaloproteinasas de la matriz y proporcionar actividades antioxidantes

#### CONCLUSIONES

Las metaloproteinasas de la matriz en la dermis juegan un papel importante en el fotoenvejecimiento cutáneo a través de la activación de la vía de señalización MAPK/AP-1 y NF- $\kappa$ B. La inhibición de la vía de señalización TGF- $\beta$ /SMAD provoca disminución de la síntesis de neocolágeno en el fotoenvejecimiento.

La reducción de la biosíntesis de colágeno y la elastina, el aumento de la fragmentación, degradación y la acumulación de estos componentes no funcionales son los principales efectos de la sobreexpresión de las MMP-1, -3, -7, -9 y -12 en el fotoenvejecimiento.

La alteración en la homeostasia del colágeno y la elastina secundario a la acción de las metalo-

proteinasas induce la reducción en el número, tamaño y función de los fibroblastos dérmicos en el fotoenvejecimiento.

El deterioro de la integridad de la dermis fotoenvejecida secundario a la sobreexpresión de las metaloproteinasas de la matriz conduce a la elastosis solar, concomitante con la formación de arrugas y surcos profundos en la piel.

## REFERENCIAS

1. Fitzpatrick's, Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, et al. Fitzpatrick's Dermatology. 2 Vols. 9ª ed. Buenos Aires: McGraw-Hill, Editorial Médica Panamericana; 2019; 1866.
2. OMS. Envejecimiento y ciclo de vida [Internet]. OMS. 2018; 2. <https://www.who.int/ageing/about/facts/es/>.
3. Venkatesh S, Maymone MBC, Vashi NA. Aging in skin of color. *Clin Dermatol* 2019; 37 (4): 351-7. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.04.010>.
4. Han A, Chien AL, Kang S. Photoaging. *Dermatol Clin* 2014; 32 (3): 291-9. <https://doi.org/10.1016/j.det.2014.03.015>.
5. Ceccarelli M. L'invecchiamento generale e cutaneo in medicina estetica [Internet]. Único. The Physiological Medical Letter. Italia: Acta Medica edizioni; 2013; 65.
6. Calderone K, Helfrich Y, Fisher GJ, Voorhees JJ, Arbor A. Atrophic and hypertrophic photoaging: Clinical, histologic, and molecular features of 2 distinct phenotypes of photoaged skin. *J Am Dermatol* 2019; 81 (2): 480-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.081>.
7. Baran R, Mailbach HI. Textbook of cosmetic dermatology. 5ª ed. Golberg DJ, Lowe NJ, Lask GP, editors. New York, 2017; 607.
8. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (9): 2126. <https://doi.org/10.3390/ijms20092126>.
9. Zouboulis CC, Hoenig LJ. Skin aging revisited. *Clin Dermatol* 2019; 37 (4): 293-5. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.04.012>.
10. Bergón M, Casado M. Fotoenvejecimiento. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2003; 38 (Supl. 2): 41-50.
11. Zhang S, Duan E. Fighting against skin aging. *Cell Transplant* 2018; 27 (5): 729-38. <https://doi.org/10.1177/0963689717725755>.
12. Alves R, Esteves C, Trelles MA. Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en el envejecimiento cutáneo. *Cir plást iberolatinoam* 2013; 39 (1): 89-102. <http://dx.doi.org/10.4321/S0376-78922013000100013>.
13. Imokawa G, Ishida K. Biological mechanisms underlying the ultraviolet radiation-induced formation of skin wrinkling and sagging I: Reduced skin elasticity, highly associated with enhanced dermal elastase activity, triggers wrinkling and sagging. *Int J Mol Sci* 2015; 16 (4): 7753-75. <https://doi.org/10.3390/ijms16047753>.
14. Del Bino S, Duval C, Bernerd F. Clinical and Biological Characterization of Skin Pigmentation Diversity and Its Consequences on UV Impact. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (9): 2668. <https://doi.org/10.3390/ijms19092668>.
15. Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res Rev* 2020; 59: 101036. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101036>.
16. Berneburg M, Plettenberg H, Krutmann J. Photoaging of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16 (6): 239-44. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0781.2000.160601.x>.
17. Van Doren SR. Matrix metalloproteinase interactions with collagen and elastin. *Matrix Biol* 2015; 44-46 (i): 224-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.005>.
18. Pittayapruek P, Meephanan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (6): 868.
19. Sachs DL, Fisher G, Voorhees JJ. Skin ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (8): 873-84. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2010.03963.x>.
20. McCabe MC, Hill RC, Calderone K, Cui Y, Yan Y, Quan T, et al. Alterations in extracellular matrix composition during aging and photoaging of the skin. *Matrix Biol Plus* 2020; 100041. <https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2020.100041>.
21. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002; 138 (11): 1462-70. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.11.1462>.
22. Huang AH, Chien AL. Photoaging: a review of current literature. *Curr Dermatol Rep* 2020; 9 (1): 22-9. <https://doi.org/10.1007/s13671-020-00288-0>.
23. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. Am J Otolaryngol COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol* 2020; 41 (5): 102581. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102581>.
24. Zhang M, Hwang E, Lin P, Gao W, Ngo HTT, Yi T-H. *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 human dermal fibroblasts. *Rejuvenation Res* 2018; 21 (4): 313-22. doi: 10.1089/rej.2017.1971.
25. Zhan JY, Wang X, Liu Y, Zhang Z, Wang L, Chen J, et al. Andrographolide sodium bisulfate prevents UV-induced skin photoaging through inhibiting oxidative stress and inflammation. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 3271451. doi: 10.1155/2016/3271451.
26. Raeeszadeh-Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. Metalloproteinases and their inhibitors: potential for the development

- of new therapeutics. *Cells* 2020; 9 (5): 1-34. <https://doi.org/10.3390/cells9051313>.
27. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol* 2016; 38 (1): 42-9. <http://doi.wiley.com/10.1111/ijlh.12426>.
  28. Battie C, Jitsukawa S, Francoise B, Bino S Del, Marionnet C, Verschore M. New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. *Exp Dermatol* 2014; 23 (Suppl 1): 7-12. doi: 10.1111/exd.12388.
  29. Villegas-Álvarez ED, Castillo-Menéndez MD, Sabatés-Martínez M, Curbelo-Alonso M, Ramos-Viera N. Radiación ultravioleta. Fotoenvejecimiento cutáneo. *MediSur* 2005; 3 (1): 14-33.
  30. Baron ED, Suggs AK. Introduction to photobiology. *Dermatol Clin* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2014.03.002>.
  31. Ceccarelli M. Novità sulla prevenzione ed il trattamento del fotoaging. *Physiol Med Lett* 2016; 3.
  32. Lan Y, Wang Y, Lu H. Opsin 3 is a key regulator of ultraviolet A-induced photoageing in human dermal fibroblast cells. *Br J Dermatol* 2020; 182 (5): 1228-44. <https://doi.org/10.1111/bjd.18410>.
  33. Amar S, Smith L, Fields GB. Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* 2017; 1864 (11): 1940-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.04.015>.
  34. Freitas-Rodríguez S, Folgueras AR, López-Otín C. The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* 2017; 1864 (11): 2015-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.05.007>.
  35. Oh M, Lee J, Kim Y, Rhee W, Park J. Exosomes derived from human induced pluripotent stem cells ameliorate the aging of skin fibroblasts. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (6): 1715. doi: 10.3390/ijms19061715.
  36. Cavinato M, Jansen-Dürr P. Molecular mechanisms of UVB-induced senescence of dermal fibroblasts and its relevance for photoaging of the human skin. *Exp Gerontol* 2017; 94: 78-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2017.01.009>.
  37. OMS. Índice UV solar mundial, guía práctica [Internet]. 2003. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42633/9243590073.pdf;jsessionid=341BD5D011C4501C98B362788817D087?sequence=1>.
  38. Tigges J, Krutmann J, Fritsche E, Haendeler J, Schaal H, Fischer JW, et al. The hallmarks of fibroblast ageing. *Mech Ageing Dev* 2014; 138 (1): 26-44. doi: 10.1016/j.mad.2014.03.004.
  39. Liu T, Li N, Yan Y, Liu Y, Xiong K, Liu Y, et al. Recent advances in the anti-aging effects of phytoestrogens on collagen, water content, and oxidative stress. *Phyther Res* 2020; 34 (3): 435-47. <https://doi.org/10.1002/ptr.6538>.
  40. Lan CE, Hung Y, Fang A, Wu C. Effects of irradiance on UVA-induced skin aging. *J Dermatol Sci* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jderm.2019.03.005>.
  41. Yoon HS, Lee SR, Chung JH. Long-term topical oestrogen treatment of sun-exposed facial skin in post-menopausal women does not improve facial wrinkles or skin elasticity, but induces matrix metalloproteinase-1 expression. *Acta Derm Venereol* 2014; 94 (1 CC-Skin): 4-8. doi: 10.2340/00015555-1614.
  42. Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, Stahl W, Krutmann J. Molecular evidence that oral supplementation with lycopene or lutein protects human skin against ultraviolet radiation: results from a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Br J Dermatol* 2017; 176 (5 CC-Complementary Medicine): 1231-1240. doi: 10.1111/bjd.15080.
  43. Hibbert SA, Watson REB, Griffiths CEM, Gibbs NK, Sherratt MJ. Selective proteolysis by matrix metalloproteinases of photo-oxidised dermal extracellular matrix proteins. *Cell Signal* 2019; 54: 191-9. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.11.024.
  44. Shin E, Lee J, Hong, Lim S, Byun T, et al. Quercetin directly targets JAK2 and PKCδ and Prevents UV-induced photoaging in human skin. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (21): 5262. doi: 10.3390/ijms20215262.
  45. Tölle RC, Dengjel J. Effects of the extracellular matrix on the proteome of primary skin fibroblasts. In: *Methods in Molecular Biology*. Humana Press Inc.; 2019: 193-204.
  46. Han A-R, Lim T-G, Song Y-R, Jang M, Rhee Y, Hong H-D, et al. Inhibitory effect of opuntia humifusa fruit water extract on solar ultraviolet-induced MMP-1 expression. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (9): 2503. <https://doi.org/10.3390/ijms19092503>.
  47. Xiao H, Yang R, Yang F, Zhao Y, Liu Y. Construction and evaluation of an efficient C-Jun siRNA to downregulate matrix metalloproteinase in human keratinocytes and fibroblasts under UV exposure. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8 (1): e1047. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1047>.
  48. Solé-Boldo L, Raddatz G, Schütz S, Mallm JP, Rippe K, Lonsdorf AS, et al. Single-cell transcriptomes of the human skin reveal age-related loss of fibroblast priming. *Commun Biol* 2020; 3 (1): 1-12. <http://dx.doi.org/10.1038/s42003-020-0922-4>.
  49. Lee S, Kwon T-R, Kim J, Lee B-C, Oh C, Im M, et al. Anti-photoaging and anti-oxidative activities of natural killer cell conditioned medium following UV-B irradiation of human dermal fibroblasts and a reconstructed skin model. *Int J Mol Med* 2019; 44 (5): 1641-52. doi: 10.3892/ijmm.2019.4320.
  50. Shin J-S, Han H-S, Lee S-B, Myung D-B, Lee K, Lee SH, et al. Chemical constituents from leaves of *Hydrangea serrata* and their anti-photoaging effects on UVB-irradiated human fibroblasts. *Biol Pharm Bull* 2019; 42 (3): 424-31. doi: 10.1248/bpb.b18-00742.
  51. Yoshida H, Okada Y. Role of HYBID (hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization), alias KIAA1199/CEMIP, in hyaluronan degradation in normal

- and photoaged skin. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (22): 5804. doi: 10.3390/ijms20225804.
52. Choi SJIN, Lee S, Kim K, Joo DAHYE, Shin S, Lee J, et al. Biological effects of rutin on skin aging. *Int J Mol Med* 2016; 38: 357-63. doi: 10.3892/ijmm.2016.2604.
  53. Montoni A, George KM, Soeur J, Tran C, Marrot L, Rochette PJ. Chronic UVA1 irradiation of human dermal fibroblasts: Persistence of DNA damage and validation of a cell cultured-based model of photoaging. *J Invest Dermatol* 2019; 139 (8): 1821-1824.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.022>.
  54. Qin Z, Fisher GJ, Voorhees JJ, Quan T. Actin cytoskeleton assembly regulates collagen production via TGF- $\beta$  type II receptor in human skin fibroblasts. *J Cell Mol Med* 2018; 22 (9): 4085-96. doi: 10.1111/jcmm.13685.
  55. Seo S-W, Park S-K, Oh S-J, Shin OS. TLR4-mediated activation of the ERK pathway following UVA irradiation contributes to increased cytokine and MMP expression in senescent human dermal fibroblasts. *PLoS One* 2018; 13 (8): e0202323. doi: 10.1371/journal.pone.0202323.
  56. Zhao P, Alam M, Lee S-H. Protection of UVB-induced photoaging by Fuzhuan-Brick tea aqueous extract via MAPKs/Nrf2-mediated down-regulation of MMP-1. *Nutrients* 2018; 11 (1): 60. doi: 10.3390/nu11010060.
  57. Kim N, Klein A, Thompson KG, Brown I, Kang S. 543 The molecular effects of low dose (20 J/cm<sup>2</sup>) UVA1 on darker skin types of human. *J Invest Dermatol* 2019; 139 (9): S308. DOI:10.1016/j.jid.2019.07.458.
  58. Le Digabel J, Houriez-Gombaud-Saintonge S, Filiol J, Lauze C, Josse G. Dermal fiber structures and photoaging. *J Biomed Opt* 2018; 23 (9): 1-12. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.9.096501>.
  59. Cole MA, Quan T, Voorhees JJ, Fisher GJ. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging. *J Cell Commun Signal* 2018; 12 (1): 35-43. doi: 10.1007/s12079-018-0459-1.
  60. Rittie L, Fisher GJ. Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5 (1): a015370-a015370. doi: 10.1101/cshperspect.a015370.
  61. Weihermann AC, Lorencini M, Brohem CA, de Carvalho CM. Elastin structure and its involvement in skin photoaging. *Int J Cosmet Sci* 2017; 39 (3): 241-7. <https://doi.org/10.1111/ics.12372>.
  62. Mesa-Arango AC, Flórez-Muñoz SV, Sanclemente G. Mechanisms of skin aging. *Iatreia* 2017; 30 (2): 160-70. <https://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia.v30n2a05>.
  63. Hibbert S. Extracellular matrix is an influential force in ageing. *Br J Dermatol* 2017; 177 (5): 1160-1. doi: 10.1111/bjd.15980.
  64. Parrado C, Mascaraque M, Gilaberte Y, Juarranz A, Gonzalez S. Fernblock (*Polypodium leucotomos* extract): Molecular mechanisms and pleiotropic effects in light-related skin conditions, photoaging and skin cancers, a review. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (7): 1026. doi: 10.3390/ijms17071026.
  65. Jung SK, Ha SJ, Jung CH, Kim YT, Lee H-K, Kim MO, et al. Naringenin targets ERK2 and suppresses UVB-induced photoaging. *J Cell Mol Med* 2016; 20 (5): 909-19. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12780>.
  66. Yoon HS, Cho HH, Cho S, Lee SR, Shin MH, Chung JH. Supplementating with dietary astaxanthin combined with collagen hydrolysate improves facial elasticity and decreases matrix metalloproteinase-1 and -12 expression: a comparative study with placebo. *J Med Food* 2014; 17 (7): 810-816.
  67. Imokawa G, Nakajima H, Ishida K. Biological mechanisms underlying the ultraviolet radiation-induced formation of skin wrinkling and sagging II: Over-expression of nephrilysin plays an essential role. *Int J Mol Sci* 2015; 16 (12): 7776-95. doi: 10.3390/ijms16047776.
  68. Laronha H, Caldeira J. Structure and function of human matrix metalloproteinases. *Cells* [Internet]. 2020 Apr 26;9(5):1076. doi: 10.3390/cells9051076.
  69. Duca L, Blaise S, Romier B, Laffargue M, Gayral S, El Btaouri H, et al. Matrix ageing and vascular impacts: focus on elastin fragmentation. *Cardiovasc Res* 2016; 110 (3): 298-308. doi: 10.1093/cvr/cvw061.
  70. Yamaba H, Haba M, Kunita M, Sakaida T, Tanaka H, Yashiro Y, et al. Morphological change of skin fibroblasts induced by UV Irradiation is involved in photoaging. *Exp Dermatol* 2016; 25: 45-51. doi: 10.1111/exd.13084.
  71. Cavinato M, Koziel R, Romani N, Weinmüller R, Jenewein B, Hermann M, et al. UVB-induced senescence of human dermal fibroblasts involves impairment of proteasome and enhanced autophagic activity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; 72 (5): 632-639. doi: 10.1093/gerona/glw150.
  72. Qin Z, Balimunkwe RM, Quan T. Age-related reduction of dermal fibroblast size upregulates multiple matrix metalloproteinases as observed in aged human skin in vivo. *Br J Dermatol* 2017; 177 (5): 1337-48. doi: 10.1111/bjd.15379.
  73. Pardo LM, Hamer MA, Liu F, Velthuis P, Kayser M, Gunn DA, et al. Principal component analysis of seven skin-ageing features identifies three main types of skin ageing. *Br J Dermatol* 2020; 182 (6): 1379-87. doi: 10.1111/bjd.18523.
  74. Langton AK, Alessi S, Hann M, Chien AL-L, Kang S, Griffiths CEM, et al. Aging in skin of color: Disruption to elastic fiber organization is detrimental to skin's biomechanical function. *J Invest Dermatol* 2019; 139 (4): 779-88. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.026.
  75. El Domyati M, Attia S, Saleh F, Brown D. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp Dermatol* 2002; 11 (5): 398-405. doi: 10.1034/j.1600-0625.2002.110502.x.
  76. Amano S. Characterization and mechanisms of photoaging-related changes in skin. Damages of basement membrane and dermal structures. *Exp Dermatol* 2016; 25: 14-9. doi: 10.1111/exd.13085.

77. Battie C, Verschoore M. Cutaneous solar ultraviolet exposure and clinical aspects of photodamage. *Indian J Dermatology Venereol Leprol* 2012; 78 (Suppl 1): S9-14. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.97350>.
78. Ceccoli JD, Costello B, Hayward JA. Composiciones tópicas para inhibir las metaloproteasas de matriz y proporcionar actividades antioxidantes [Internet]. 2012.

## EVALUACIÓN

1. La radiación ultravioleta abarca el intervalo de longitudes de onda de:
  - a) 200 a 400 nm
  - b) 400 a 760 nm
  - c) 760 a 800 nm
2. La radiación ultravioleta tipo A II conduce a:
  - a) la formación de dímeros a nivel del ADN
  - b) la liberación de EROs y proteinasas
  - c) la activación de la fosfolipasa celular
3. La radiación ultravioleta tipo A I induce:
  - a) la formación de dímeros a nivel del ADN
  - b) la liberación de EROs y proteinasas
  - c) la activación de la fosfolipasa celular
4. La actividad de las metaloproteinasas en el fotoenvejecimiento está:
  - a) aumentada
  - b) disminuida
  - c) no se modifica
5. Las metaloproteinasas asociadas con el fotoenvejecimiento son:
  - a) MMP -1, -3, -7, -9 y -12
  - b) MMP -1, -8, 12, -16 y -17
  - c) MMP -1, -3, -8, 48 y -49
6. El signo característico de daño dérmico en el fotoenvejecimiento es:
  - a) disminución en el número y función de los fibroblastos
  - b) elastosis solar
  - c) fragmentación de las fibras colágenas
7. La síntesis de las fibras de colágeno tipo I y III en el fotoenvejecimiento está:
  - a) aumentada
  - b) disminuida
  - c) normal
8. Una reacción crónica de la radiación ultravioleta es:
  - a) eritema solar
  - b) fotoenvejecimiento
  - c) quemadura solar
9. El aumento de los radicales libres debidos a la absorción de la RUV por la piel ocasiona:
  - a) daño de la matriz extracelular
  - b) liberación de citocinas inflamatorias
  - c) las dos respuestas anteriores
10. La profundidad de penetración en la piel de la RUV-A es:
  - a) epidermis
  - b) epidermis y dermis papilar
  - c) epidermis, dermis papilar y reticular