

# Melatonina tópica *versus* control: evaluación de la expresión de genes antioxidantes

Campos C.<sup>1</sup>, Mullor J.<sup>2</sup>, Sánchez Sánchez A.<sup>2</sup>, Trullàs C.<sup>3</sup>

1. ISDIN, Medical Affairs Area, Barcelona, Spain, 2. Bionos Biotech, Technical Department, Valencia, Spain, 3. ISDIN, Innovation Area, Barcelona, Spain

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los radicales libres son factores clave en el proceso de envejecimiento de la piel. Para proveer protección contra el estrés oxidativo, la piel utiliza compuestos antioxidantes endógenos y enzimas.

El factor nuclear erythroid-2 like-2 (conocido como Nrf2) es un factor de transcripción que regula la expresión basal e inducible por estrés de una batería de genes que codifican componentes clave de los sistemas antioxidantes, dicho factor inicia la transcripción y traducción de genes antioxidantes a proteínas como Superóxido Dismutasa 1 (SOD1), Catalasa (CAT) y Glutación Peroxidasa (GPx1) (Figura 1). Una buena estrategia para incrementar la propia capacidad de la piel para luchar contra el estrés oxidativo es mediante la aplicación tópica de una molécula capaz de estimular estos genes.

Mediante un modelo *in vitro* usando Medaka eleutheroembryos (ME), se testó un producto formulado con Melatonina para demostrar la actividad antioxidante indirecta. A nivel molecular, se conservan las vías y mecanismos de señalización entre los peces y los humanos. Este método permite emplear la fórmula final sin diluir simulando la aplicación tópica habitual. De esta manera se facilita la extrapolación de los datos a *in vivo*. Este estudio mide los efectos de un producto con Melatonina sobre la expresión de los genes antioxidantes SOD1, CAT, Nrf2 y GPx1 *versus* control.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluó la misma formulación, sin diluir, con y sin Melatonina, aplicada tópicamente sobre ME.

Las evaluaciones se realizaron después de 2 horas (tiempo de respuesta) y después de 3 días (respuesta acumulativa). El ARN se purificó, se cuantificó y se utilizó para sintetizar ADN complementario (ADNc). El ADNc de ME tratado o no tratado, se utilizó para determinar la expresión génica relativa de SOD1, CAT, Nrf2 y GPx1 mediante PCR cuantitativa en tiempo real (Reacción en Cadena de la Polimerasa). Se usó actina como gen de referencia.

## RESULTADOS

La aplicación tópica de serum de Melatonina aumentó significativamente la expresión de todos los genes en todos los tiempos experimentales (Figura 2 y 3). Dado que el gen Nrf2 codifica un potente factor de transcripción, su respuesta fue moderada mientras que el resto de los genes mostraron una mayor respuesta (Tabla 1).

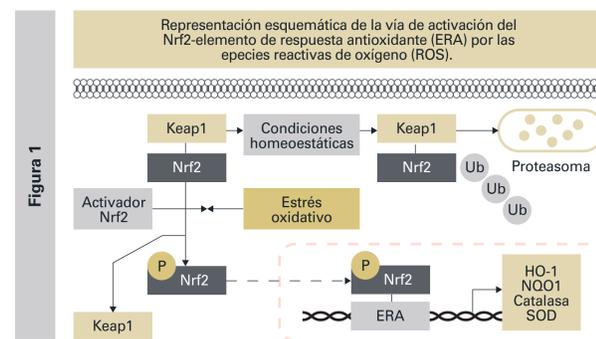
## CONCLUSIONES

**La detoxificación eficiente de especies reactivas de oxígeno (ROS) es particularmente importante en la piel expuesta a la luz UV, estrés mecánico, irritantes, alérgenos, contaminante o patógenos.**

**La aplicación tópica de un producto que contiene Melatonina, se comporta como un antioxidante indirecto mediante la regulación de la expresión génica de las enzimas antioxidantes, desde el inicio de la cadena metabólica (incrementando el Nrf2) hasta la expresión de genes responsables de enzimas antioxidantes. Por tanto, la Melatonina ha demostrado ser eficaz para reforzar la piel contra el estrés oxidativo y puede ser un nuevo ingrediente para el tratamiento del envejecimiento de la piel.**

## REFERENCIAS

- Bogdan Allemann I, Baumann L. Antioxidants used in skin care formulations. *Skin therapy Lett.* 2008; 13(7):5-9.
- Filion M. Quantitative Real-time PCR in Applied Microbiology. Horizon Scientific Press, 2012; 242.
- Jing Kasahara M, Naruse K, Sasaki S, Nakatani Y, Qu W, Ahsan B, Yamada T, et al. The medaka draft genome and insights into vertebrate genome evolution. *Nature.* 2007; 447, 714-719.
- Chen J, Zhang Z, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its prevention by Nrf2: current status. *Diabetes Metab J.* 2014; 38(5): 337-345.
- Schartl M. Beyond the zebrafish: diverse fish species for modelling human disease. *Dis Model Mech.* 2014; 7(2): 181-192.
- Wang YH, Wen CC, Yang ZS, Cheng CC, Tsai JN, Ku CC, Wu HJ, Chen YH. Development of a whole-organism model to screen new compounds for sun protection. *Mar Biotechnol (NY).* 2009; 11(3):419-29



Cambio de expresiones vs. control de los genes SOD1, CAT, Nrf2 y GPx1 después de tratamiento tópico en Medaka eleutheroembryos usando RT-qPCR

|         |                     | SOD 1 | CAT    | Nrf2   | GPx1   |
|---------|---------------------|-------|--------|--------|--------|
| 2 horas | Serum vehiculo      | 22,5% | 19,1%  | 17,6%  | 38,8%  |
|         | Serum de melatonina | 42,8% | 39,5%  | 11,8%  | 107,6% |
| 3 días  | Serum vehiculo      | 4,4%  | 15,03% | 10,88% | -1,65% |
|         | Serum de melatonina | 52,3% | 31,06% | 28,68% | 56,64% |

