

Antioxidantes como compuestos quimiopreventivos del cáncer cutáneo

Antioxidants as chemopreventive compounds of skin cancer

Franklin Vargas  ¹

Miguel León  ²

María Herrera  ³

Emily Acevedo  ⁴

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela^{1,2,3,4}

vargas2212@gmail.com¹

miguel.italia11@gmail.com²

mghgmari@gmail.com³

cannerbyacevedo@gmail.com⁴

Fecha de recepción: 26/02/2024

Fecha de aceptación: 16/03/2024

Pág: 158 – 172

DOI: 10.5281/zenodo.18186296

Resumen

En esta revisión se presentan los estudios realizados de ciertos antioxidantes utilizados para prevenir el cáncer de piel. Se destacan las diferentes rutas y mecanismos de acción sobre este órgano y sus componentes celulares, las formas de ingreso, vía ingesta, disposición alimentaria, y tópica. Se describe en cuales etapas, iniciación, promoción y/o progresión del cáncer son efectivas como moduladores de los sistemas de protección celular frente a radicales libres y especies reactivas de oxígeno.

Palabras clave: antioxidantes, cáncer, especies reactivas de oxígeno, piel, radicales libres, quimioprevención.



Esta obra está bajo licencia CC BY-NC-SA 4.0.

Abstract

In this review, studies of certain antioxidants used to prevent skin cancer are presented. The different routes and mechanisms of action on this organ and its cellular components, the forms of entry, via ingestion, food disposal, and topical, are highlighted. It describes the stages, initiation, promotion and/or progression of cancer that are effective as modulators of cell protection systems against free radicals and reactive oxygen species.

Key words: antioxidants, cancer, chemoprevention, free radicals, reactive oxygen species, skin.

Introducción

Las Especies Intermediarias Reactivas del Oxígeno (ERO) como el anión superóxido ($\cdot O_2^-$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), los radicales hidroxilos ($\cdot OH$) y el oxígeno singlete (1O_2) desempeñan un papel significativo en muchas condiciones patológicas, incluyendo el cáncer de piel. Las ERO aunque son especies de muy corto tiempo de vida, éstas puede reaccionar con la proteína del ADN y los ácidos grasos insaturados provocando rompimiento de las cadenas de ADN, sus enlaces proteicos y daños oxidativos. La oxidación de lípidos producidas por las ERO pueden iniciar reacciones en cadena que potencian el daño oxidativo. En la piel, las ERO, son producidas por metabolismo de xenobióticos, como también por las radiaciones UV mediante la exposición a la luz solar. Los daños causados por éstas ERO pueden provocar muchos trastornos, incluyendo el cáncer.

La suplementación exógena de los antioxidantes proporciona protección contra el cáncer de piel. Este enfoque se conoce como quimio-prevención, que por definición es un medio de control en el que la aparición de esta enfermedad puede prevenirse, retrasarse o revertirse por completo mediante la administración de uno o más compuestos naturales y/o sintéticos. La definición ampliada de quimio-prevención del cáncer también incluye el tratamiento quimioterapéutico de lesiones precancerosas. La quimio-prevención difiere de la terapia por cáncer en el que el objetivo de dicho enfoque es reducir su tasa incidente. En los últimos años, los compuestos naturales, especialmente los antioxidantes, presentes en la dieta común y las bebidas consumidas por las poblaciones han ganado considerable atención como agentes quimioterapéuticos de gran potencialidad. Estos podrían provocar efectos quimiopreventivos en la piel. En el presente trabajo se discute el uso de antioxidantes para la prevención y posiblemente el tratamiento de cáncer de piel.

Desarrollo del cáncer de piel y antioxidantes

El desarrollo del cáncer de piel es un proceso complejo de múltiples etapas que es mejor explicado por un sistema de tres pasos (iniciación-promoción-progresión) mediado a través de diversos cambios celulares, tisulares, bioquímicos y moleculares. El modelo de piel de ratón para el estudio del cáncer en múltiples períodos ha proporcionado un marco conceptual para los mecanismos de carcinogénesis epitelial durante muchos años.

- La iniciación es el primer paso en la carcinogénesis cutánea multi-etapa que implica cambios genéticos inducidos por carcinógenos.
- El segundo paso es la etapa de promoción, que involucra muchos procesos donde las células iniciadas siguen una expansión clonal selectiva para formar lesiones pre-malignas visibles conocidas como papilomas.
- La etapa de progresión implica la conversión de papilomas a tumores malignos.

Los cancerígenos y promotores de tumores, directa o indirectamente, pueden generar ERO que son contrarrestados por los antioxidantes endógenos de manera efectiva. La evidencia acumulada ha sugerido que las ERO son importantes en todas las etapas del desarrollo del cáncer de piel (Hamid et al., 2010).

Un desequilibrio entre especies pro-oxidantes y antioxidantes puede conducir al desarrollo de cáncer de piel. Muchos estudios han demostrado que la quimioprevención mediante estos exógenos compuestos es preventivo.

Quimioprevención del cáncer de piel mediante antioxidantes naturales

Es bien conocido que los factores cancerígenos ambientales son difíciles de controlar, como consecuencia de ello las personas han modificado sus hábitos dietéticos y aumentado el uso de productos para el cuidado de la piel, obteniendo así una protección y prevención ante eventos cancerosos probables. En los últimos años los compuestos naturales, muchos ya presentes en la dieta común, especialmente los antioxidantes, han ganado considerable atención como agentes quimiopreventivos contra varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de piel. Estudios recientes han demostrado que los compuestos naturales presentes en la dieta/bebidas, como los polifenoles del té verde, el resveratrol, la curcumina, la silimarina, el jengibre y el sulfuro de dialilo, brindan defensa contra el desarrollo de este tipo de cáncer.

El resveratrol

El resveratrol (trans-3,5,4-trihidroxiestilbeno) es un antioxidante polifenólico natural presente en las uvas, las bayas, los cacahuetes y el vino tinto. En las plantas, el resveratrol

actúa como una fitoalexina que protege contra las infecciones por hongos.

Las propiedades quimiopreventivas del resveratrol contra el cáncer fueron demostradas por primera vez cuando, en un modelo de ratón de carcinogénesis química, se descubrió que este antioxidante poseía actividad quimiopreventiva ante carcinomas en la piel. Estudios han encontrado que el resveratrol es efectivo contra las tres etapas principales de la carcinogénesis, es decir, iniciación, promoción y progresión (Katiyar et al., 2000). Este estudio demostró que este compuesto actúa como antioxidante y antimutágeno e induce la fase II de enzimas metabolizantes (actividad de anti-iniciación). Además, se encontró que el resveratrol media los efectos antiinflamatorios e inhibe la ciclooxygenasa y la hidroperoxidasa (actividad anti-promoción), también indujo la diferenciación de células de leucemia promielocítica humana (anti-progresión).

Los estudios realizados por Katiyar et al. (2000) y colaboradores han demostrado que el resveratrol inhibe la tumorigénesis en piel de ratón a través de la interferencia con vías de oxidantes reactivos y posiblemente mediante la modulación de la expresión de *c-fos* y TGF-B1. Es conocido que el promotor tumoral, éster de forbol, de 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA), estimula la proliferación celular a través de una activación rápida de la proteína quinasa C (PKC), seguida de una degradación gradual de la quinasa. En estos estudios la aplicación de TPA como promovedor de tumores a la piel del ratón resultó en:

- Una generación significativa de (H_2O_2).
- Niveles mejorados de actividades de mieloperoxidasa y glutatión oxidado reductasa.
- Disminuciones en los niveles de glutatión y actividad de superóxido dismutasa.

Un pretratamiento de la piel con resveratrol resultó en la reversión de estos efectos. El tratamiento con resveratrol produjo también una inhibición del aumento mediado por TPA en la expresión de ciclooxygenasas (COX-1 y COX-2), *c-myc*, *c-fos*, *c-jun*, *TGF – B₁* y *TNF – α*. La Figura 1 muestra la estructura del Resveratrol.

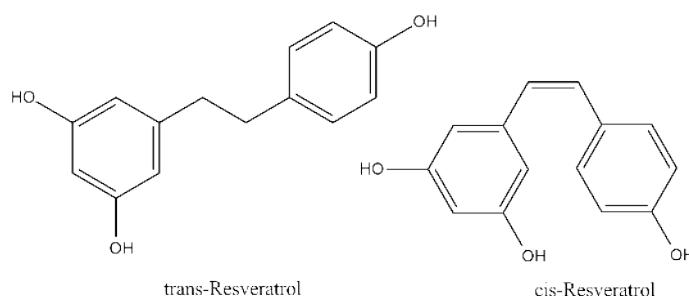


Figura 1: Estructura del Resveratrol.

Fuente: Katiyar et al. (2000)

Polifenoles del té verde

Se ha demostrado el potencial quimiopreventivo contra el cáncer de piel de los polifenoles antioxidantes presente en té verde. El té es obtenido de las hojas de la planta *Camellia sinensis*, bebida popularmente consumida en el mundo. El té verde contiene muchos antioxidantes polifenólicos, que son responsables de su acción quimiopreventiva.

Los principales antioxidantes polifenólicos presentes en el té verde son epicatequina, epigallocatequina, epicatequina-3-galato y epigallocatequina-3-galato (EGCG). Con base a los estudios realizados, se cree que EGCG es el antioxidante con mayor potencial en té verde (Silva et al., 2016). De hecho, los estudios han demostrado que la actividad antioxidante de EGCG es mucho mayor que la de los conocidos antioxidantes vitamina E y vitamina C. En muchos modelos de piel de ratón, la aplicación tópica o el consumo oral de una mezcla polifenólica obtenida a partir del té verde, mostraron protección contra productos químicos, como, así como la carcinogénesis de la piel inducida por UVB y las respuestas inflamatorias (Stoner y Mukhar, 1995). La Figura 2 ilustra la estructura de Epicatequina..

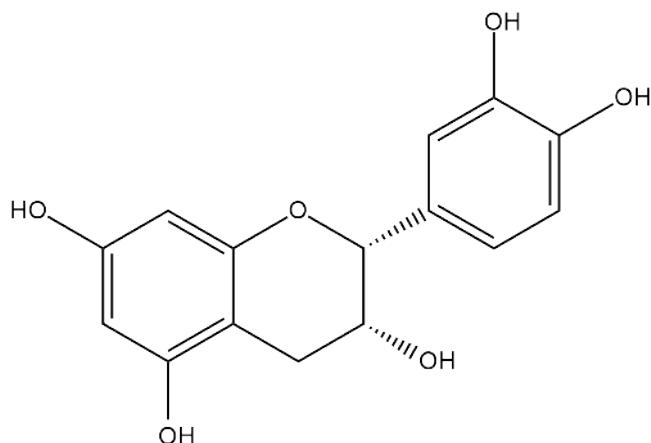


Figura 2: Estructura de Epicatequina.

Fuente: Stoner y Mukhar (1995)

Las antocianinas (Figura 3) también presentes presentes en el té verde y otras fuentes vegetales, ejercen una función foto-protectora, tanto en plantas como en animales. De hecho, son capaces de transformar el exceso de energía lumínica en calor. Los mecanismos de desactivación de los estados excitados son muy rápidos, lo cual dificulta el cruce entre sistemas entre el estado singlete y triplete. Por consiguiente, se previene la generación de especies reactivas de oxígeno (oxígeno singlete y radicales libres). Es muy factible que las moléculas de antocianinas sean muy efectivas para prevenir la formación de melanomas, bien sea en su estado basal y escamoso (Diaconeasa et al., 2020; Silva et al., 2016).

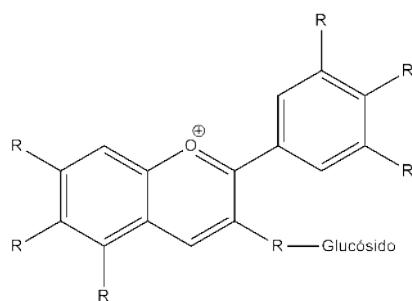


Figura 3: Molécula de Antocianina.

Fuente: Diaconeasa et al. (2020)

Quimioprevención del cáncer de piel con curcumina

La curcumina, un ingrediente amarillo de la cúrcuma (*Curcuma longa*), ha sido ampliamente investigada por su potencial quimiopreventivo del cáncer. Los estudios han demostrado que exhibe actividad antimutagénica en el Ames Salmonella test y posee actividad anticancerígena, ya que inhibe las lesiones neoplásicas inducidas químicamente en muchos órganos, incluida la piel, probablemente a través de un mecanismo antioxidante. Se ha demostrado que la curcumina mejora el contenido de GSH y la actividad de la glutatión-S-transferasa e inhibe la peroxidación lipídica y el metabolismo del ácido araquidónico en la piel del ratón (M. Huang et al., 1997).

Se ha demostrado que inhibe la actividad iniciada por DMBA, (7,12-dimetilbenzo antraceno), carcinogénesis mamaria inducida en ratas y tumores de piel promovidos por TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato) en ratones. Esto sugiere que la curcumina inhibe el cáncer en las etapas de desarrollo de iniciación, promoción y progresión. También se ha demostrado que una aplicación tópica de curcumina da como resultado a una inhibición de la inducción mediada por TPA de la actividad epidérmica y a la estimulación de la incorporación de [³H]timidina en el ADN epidérmico. Este tratamiento también resultó en una inhibición significativa de la oncogénesis cutánea promovida por TPA iniciada por DMBA en estos ratones. En la Figura 4 se observa la estructura del Curcumín.

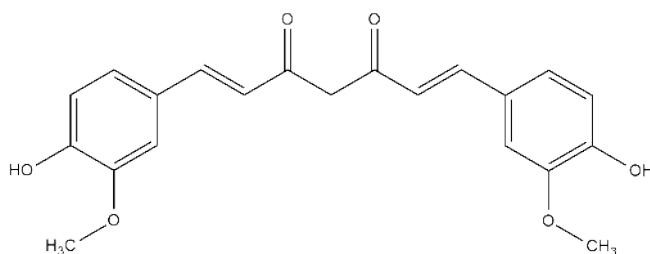


Figura 4: Estructura del Curcumín.

Fuente: M. Huang et al. (1997)

Melatonina

La melatonina es un potente eliminador de radicales libres, especialmente hidroxilos que se generan en la piel por la radiación UV. Debido a que la melatonina es producida en el cuerpo humano por la glándula pineal, este puede mostrar un mecanismo de protección endógeno contra la radiación UV que induce daños oxidativos en la piel. La propiedad antioxidante *in vitro* de melatonina fue estudiada en un modelo de leucocitos bajo irradiación UV (Ferlazzo et al., 2020; Tarocco et al., 2019). Esta hormona también tiene propiedades anti-envejecimiento, que pueden ser causadas por funciones inmunomoduladores y círculos reguladores biorrítmicos o por la misma actividad antioxidante en el humano (Cagnoli et al., 1995; Fischer et al., 1999; Pieri et al., 1994; Princ et al., 1998). En la Figura 5 se aprecia la estructura de la Melatonina.

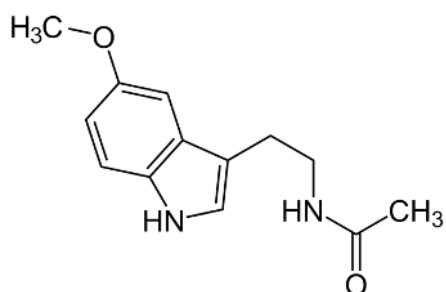


Figura 5: Estructura de la Melatonina.

Fuente: Pieri et al. (1994)

Vitamina E

La vitamina E (Figura 6), cuya forma activa es llamada Tocoferol ha sido estudiada por sus efectos foto-protectores. Muchos de estos estudios han sido realizados en animales, y muy pocos sobre los efectos foto-protectores de la vitamina E aplicada tópicamente en humanos. En ellos se ha demostrado una reducción significativa de las respuestas cutáneas agudas, como eritema y edema, formación de células de quemaduras solares, peroxidación de lípidos, formación de aductos de ADN, inmunosupresión y unión de fotosensibilizadores. La aparición de arrugas y tumores en la piel debido a la exposición crónica a los rayos UV disminuye con la aplicación tópica de sus esteres (Biesalski y Frank, 1995; Fortmann et al., 2013; Lemmo, 2015).

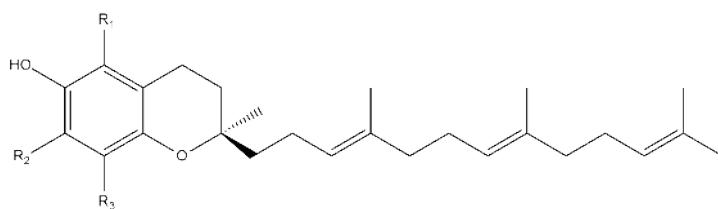


Figura 6: Estructura de la Vitamina E.

Fuente: Yusuf et al. (2000)

Los ésteres de vitamina E deben hidrolizarse en la piel. La absorción para mostrar actividad antioxidante, la bioconversión de acetato de vitamina E a su forma antioxidante activa α -tocoferol es lenta y ocurre solo en menor medida. Como se demostró durante un estudio en humanos, la aplicación dos veces al día de una crema que contiene acetato de α -tocoferol durante 3 meses no dio como resultado ninguna evidencia de conversión dentro de la piel a su forma libre, aunque se absorbió sustancialmente. El menor efecto foto-protector del acetato de vitamina E aplicado tópicamente podría explicarse por una biodisponibilidad limitada en las capas superficiales de la piel (Yusuf et al., 2000).

La vitamina E, como antioxidante, es responsable de proteger los ácidos grasos poliinsaturados en las membranas contra la peroxidación lipídica, los radicales libres y el oxígeno singlete, por lo que se cree que es el antioxidante más importante que se encuentra dentro de las membranas lipídicas del cuerpo. Básicamente, el α -tocoferol es capaz de atrapar el radical peroxilo, que se produce por peroxidación de la membrana. Una molécula de α -tocoferol protege a 20.000 moléculas de ácidos grasos poliinsaturados. La vitamina E es el micronutriente más importante involucrado en la protección de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de la oxidación. Se ha demostrado que la membrana de los glóbulos rojos, la membrana mitocondrial y el retículo endoplásmico contienen niveles relativamente altos de esta vitamina, variando de un individuo a otro. El contenido medio de α -tocoferol de LDL es de 6,5 moléculas por partícula de LDL. Los tocoferoles residen en la capa externa de la molécula de LDL (protegiendo la monocapa de fosfolípidos) y los carotenoides se acumulan en el núcleo interno (protegiendo los ésteres de colesterol).

Su deficiencia puede causar problemas nerviosos y anemia hemolítica leve en recién nacidos. Dosis altas de vitamina E provocan insuficiencia cardíaca congestiva. Hay varios otros factores dietéticos que afectan la necesidad de vitamina E, como el selenio (Se) y los ácidos grasos poliinsaturados. Se ha encontrado que el selenio mitiga la necesidad de vitamina E y, por lo tanto, la ingesta adecuada de vitamina E se vuelve aún más importante en personas que toman dietas bajas en Se.

La vitamina E es un poderoso antioxidante y tiene la capacidad de afectar las funciones inmunológicas y regular la actividad enzimática. También puede reducir el estrés oxidativo, que es un factor importante en la patogenia de las enfermedades autoinmunes. La vitamina E es el principal antioxidante liposoluble presente en todas las membranas celulares, protege contra la peroxidación lipídica y previene la pérdida de fluido de la membrana. Participa en el mantenimiento de la función de las células inmunitarias, una dieta rica en vitamina E reduce la producción de prostaglandinas de los macrófagos y aumenta las funciones inmunitarias celulares. Se considera que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la integridad de la membrana celular al limitar la peroxidación de lípidos por ERO. Los estados de deficiencia de vitamina E se asocian con una disminución de la producción de anticuerpos de las células B y la proliferación de células T ante la estimulación mitogénica y una mayor tasa de

infección. Mientras que la suplementación con niveles dietéticos de vitamina E superiores a los recomendados mejora la inmunidad humoral y mediada por células (Biesalski y Frank, 1995; Yusuf et al., 2000).

Vitamina C

La vitamina C (ácido ascórbico, 2-oxo-L-treo-hexono-1,4-lactona-2,3-enediol) es un nutriente soluble en agua, esencial para el ser humano. Pocos estudios describen sus efectos fotoprotectores tras su aplicación tópica. Usando un modelo de piel porcina, se demostró que tópicamente la vitamina C aplicada solo es efectiva cuando se formula a alta concentración en un vehículo apropiado. Esta no actúa como protector solar. El modesto efecto fotoprotector de la vitamina C aplicada tópicamente puede ser explicado por su inestabilidad y facilidad de oxidación en vehículos acuosos (Michels, 2013). Esta vitamina es un cofactor de algunas reacciones enzimáticas, incluidas varias reacciones de síntesis de colágeno. Es necesaria para la formación de éste, ayudando así a mantener la integridad de la piel y el tejido conectivo, los huesos, las paredes de los vasos sanguíneos y la dentina. Es esencial en la cicatrización de heridas y facilita la recuperación de quemaduras. La vitamina C también puede actuar como un agente antioxidante contra el estrés oxidativo y juega un rol crucial en la neutralización de los radicales libres en todo el cuerpo (Combs y McClung, 2016; Cortés-Jofré et al., 2012; Krinsky et al., 2000; Padayatty et al., 2003; Ye et al., 2013).

Muchos estudios sugieren que esta vitamina puede reducir el riesgo de ciertos tipos de cáncer. La actividad antioxidante del ácido ascórbico (un agente reductor) mediante la donación de electrones a diversas reacciones enzimáticas y no enzimáticas, lo hace muy eficaz en los sistemas biológicos. La vitamina C es uno de los mayores potenciadores del sistema inmunológico de todos los tiempos. Facilita la absorción de hierro y contribuye a la defensa inmunitaria al apoyar las diferentes funciones celulares tanto del sistema inmunitario innato como del sistema adaptativo. También es un supresor la generación de las especies oxigenadas reactivas como el oxígeno singlete (Bellows y R., 2012; Khadim y Al-Fartusie, 2021; Thomas et al., 2013).

Vitamina A

La vitamina A, compuesto liposoluble también llamado retinol, cuyo tipo más común es el betacaroteno, es ampliamente disponible en suplementos dietéticos, generalmente en forma de acetato y de palmitato de retinilo. Es un notable compuesto antioxidante que puede desempeñar un papel en la prevención de ciertos tipos de cáncer. Se ha encontrado que los nutrientes ricos en vitamina A disminuye la incidencia de esta enfermedad, mientras que su deficiencia se ha relacionado con un mayor riesgo de infección. La vitamina A es primordial para el desarrollo y funcionamiento de los linfocitos T y B, reduciendo así las respuestas inmunitarias mediadas por células y anticuerpos específicos después de la inmunización. Esta vitamina puede prevenir la apoptosis normal de las células de la médula ósea, aumentando la cantidad de ellas, como también la del bazo y la sangre periférica. Esto indica su participación

en la regulación de la homeostasis de este tejido (Rezaieyazdi et al., 2018; Solomon, 2012).

El β -caroteno y algunos otros carotenoides pueden prevenir la formación de oxígeno singlete inducida por la radiación ultravioleta. De hecho, esta especie puede iniciar y generar inmunosupresión (Z. Huang et al., 2018; Villamor, 2005).

Vitamina B3 – Niacinamida

La niacinamida (Vitamina B3), también conocida como nicotinamida (NAM), se puede observar su estructura en la Figura 7.

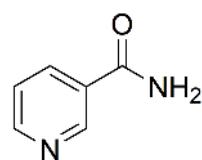


Figura 7: Estructura de la Niacinamida (vitamina B3).

Fuente: Giacalone et al. (2021)

Este compuesto y el pirofosfato de fosforribosil se pueden convertir en mononucleótido de ácido nicotínico y fosfato mediante la enzima nicotinamida fosforribosiltransferasa. En los humanos, la niacinamida está involucrada en el trastorno metabólico llamado vía de señalización nad⁺ (cáncer). Esta ha sido usada en la prevención y/o cura de la pelagra (Minoch et al., 2018).

El suplemento de vitamina B3 llamado nicotinamida, redujo la tasa de nuevos cánceres de piel de células escamosas y de células basales en un 23% en comparación con el placebo después de 1 año entre pacientes con alto riesgo de cáncer de piel. Esta también redujo el riesgo de desarrollar queratosis actínica, un pre-cáncer común de la piel (Giacalone et al., 2021).

La acción anticancerígena de NAM probablemente esté relacionada con la capacidad de mejorar la reparación del daño del ADN inducido por los rayos UV y con el papel clave en el metabolismo de la energía celular. Su papel quimiopreventivo en el cáncer de piel no melanoma está relacionado con una actividad antiinflamatoria directa. NAM juega un papel importante en el control del metabolismo energético. Es un precursor de NAD⁺; sus efectos han sido investigados en la producción de energía y especies reactivas de oxígeno, así como en el control de la inflamación.

Genisteína

Las isoflavonas como la genisteína se encuentran en una serie de plantas que incluye los lupinos, habas, soja y psoralea. Este contiene variables grupos hidroxilo fenólicos y poseen

excelentes propiedades de quelación del hierro y otros metales de transición, lo que les confiere una gran capacidad antioxidant. Desempeñan un papel importante en la protección del organismo cuando presentan un daño oxidativo. Además, tienen efectos terapéuticos en un elevado número de patologías, incluyendo la cardiopatía isquémica, la aterosclerosis y el cáncer. La estructura de la Genisteína se puede ver en la Figura 8.

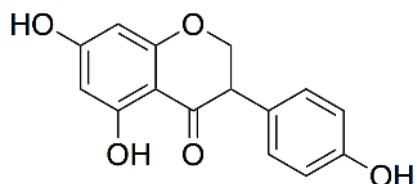


Figura 8: Estructura de la Genisteína.

Fuente: Wei et al. (2013)

Genisteína (*Glycine max*) tambien conocida como isoflavona de la soja, siendo este un potente antioxidante e inhibidor de la tirosin quinasa. Ha mostrado bloquear las radiaciones UVA y UVB con efectos antifotocarcinogénicos y antifotoenvejecimiento. Inicialmente realizaron pruebas en animales de experimentación aplicando readiacion UV reduciendo la inflamación, protegiendo frente a la fotoinmunosupresión. Otros estudios han evidenciado que la genisteína aplicada de forma tópica inhibe la formación de tumores en animales sometidos a irradiación UV crónica (Wei et al., 2013).

Actividad antioxidante de derivados del Aloe Vera

El Aloe Vera es una de las plantas mas estudiada por la comunidad científica, debido a que posee una alta concentración de antioxidantes, ya que ayuda a neutralizar radicales libres, siendo estos los causantes principales del envejecimiento prematuro, entre otros daños. Mediante los ensayos de quimioluminiscencia se pudo determinar la capacidad antioxidant de tres antraquinonas (Vargas, Díaz y Carbonell, 2004). Bajo estas condiciones metodológicas, se han estudiado los derivados del Aloe Vera, como son la Emodina (1), Aloe-emodina (2) y Rheina (3). Aunque estos compuestos tienen un moderado carácter fototóxico en condiciones aeróbicas, desarrollado por procesos de transferencia de energía al oxígeno, su capacidad de desactivar radicales hidroxilos fue evidente para las antraquinonas (1) y (3). Esto al ser comparada con las de las vitaminas E y C, resultaron ser similar. La capacidad antioxidant del compuesto (2) fue mucho menor que las anteriores. Estos resultados son de primordial interés para las aplicaciones fototerapéuticas de los derivados antraquinoides del Aloe Vera a nivel clínico. En la Figura 9 se muestran los derivados del Aloe Vera.

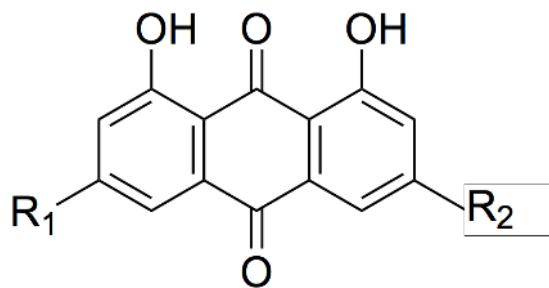


Figura 9: Estructura de principales antraquinonas derivados del Aloe Vera. (1) Emodina: $R_1 = OH$, $R_2 = CH_3$; (2) Aloe Emodina: $R_1 = CH_2OH$, $R_2 = H$; (3) Rheina: $R_1 = CO_2H$, $R_2 = H$.

Fuente: Vargas et al. (2005)

El Aloe Vera presenta propiedades anticancerígenas y antitumorales. Especialmente en los sarcomas blandos, es capaz de reducir el crecimiento del tumor o producir regresión del mismo (Vargas, Rivas y Medrano, 2004; Vargas et al., 2005).

Otros antioxidantes

El *skyrin* es un producto natural proveniente de algunas especies de hongos, y es uno de los primeros agentes antidiabéticos no-peptídico de pequeño peso molecular. La habilidad del *skyrin* en inhibir radicales libres y especies oxigenadas reactivas ha sido determinada en sistemas libres de células usando la quimioluminiscencia del isoluminol y espectroscopía de absorción (Vargas et al., 2008). La actividad antioxidante del *skyrin* se comparó con otros antioxidantes como la emodina, dipiridamol y las vitaminas C y E. Estos estudios mostraron que el *skyrin* atrapa especies reactivas de oxígeno ($\cdot OH$, 1O_2 , H_2O_2) y de radicales libres (galvanoxyl radical) en un grado similar a los últimos. En la Figura 10 se aprecia la estructura de *skyrin*.

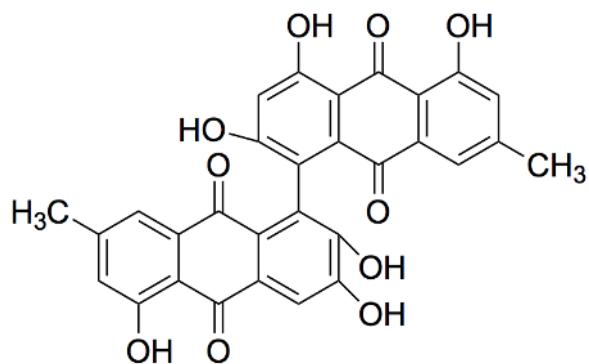


Figura 10: Estructura de *skyrin*.

Fuente: Vargas et al. (2008)

Flavonoides como la apigenina, catequina, epicatequina, o-glicosilrutina y silimarina son polifenoles extraíbles de las plantas. Estos compuestos son potencial antioxidantes y anticancerígenos. Similarmente, la astaxantina es una molécula de carotenoide que se puede aislar a partir del alga verde *Haematococcus pluvialis*, es muy útil para prevenir la formación de radicales libres. Incluso, se considera como un mejor antioxidante que otros compuestos de su clase. Su principal acción es a través del atrapamiento de los radicales libres (Davinelli et al., 2018).

Conclusión

El cáncer de piel es un problema potencial asociado con una mortalidad y morbilidad significativa en la población humana. Se estima que este tipo de cáncer ataca 1 de cada 7 habitantes al año. Más de un millón de nuevos casos de ésta son diagnosticados anualmente en los Estados Unidos. Otro hecho preocupante sobre dicha enfermedad es que existe un mayor riesgo para las personas con antecedentes de esta afección hacia otros tipos de cáncer letales. Ante estos hechos, es urgente la necesidad de desarrollar enfoques basados en mecanismos para la prevención y/o terapia del cáncer de piel. El concepto de quimioprevención por antioxidantes naturales ha tenido un gran auge en los últimos 10 años, siendo este un tremendo avance en el tratamiento de melanomas cutáneos. Esto es evidenciado por el hecho de que, en la actualidad, una variedad de productos cosméticos complementados con antioxidantes estén disponibles en los mostradores de cosmética de droguerías, supermercados y grandes almacenes.

Referencias

- Bellows, L., y R., M. (2012). Water-Soluble Vitamins: B-Complex and Vitamin C, *Food Nutr. Ser. Heal.*, (9312).
- Biesalski, H., y Frank, J. (1995). Antioxidants in nutrition and their importance for the anti-prooxidative balance in the immune system. *Immun. Infekt.*, 23(5), 166-173.
- Cagnoli, C., Atabay, C., Kharlamova, E., y Manev, H. (1995). Melatonin protects neurons from singlet oxygen induced apoptosis. *J. Pineal Res.*, 18, 222-226.
- Combs, G., y McClung, J. (2016). The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health. *U.S.A.: Acad. Press*, 1-628.
- Cortés-Jofré, M., Rueda, J., Corsini-Muñoz, G., Fonseca-Cortés, C., y Caraballoso, M. (2012). Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst.*, (10).
- Davinelli, S., Nielsen, M., y Scapagnini, G. (2018). Astaxanthin in skin health, repair, and disease: A comprehensive review. *Nutrients*, 10(4), 522-34.
- Diaconeasa, Z., řtirbu, I., Xiao, J., Leopold, N., Ayvaz, Z., y Danciu, C. (2020). Anthocyanins, vibrant color pigments, and their role in Skin cancer prevention. *Biomed.*, 8(9), 336-376.

- Ferlazzo, N., Andolina, G., Cannata, A., Costanzo, M., Rizzo, V., Currò, M., Lentile, R., y Caccamo, D. (2020). Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century. *Antioxidants*, 9(11), 1088.
- Fischer, T., Scholz, G., Knöll, B., Hipler, U., y Elsner, P. (1999). Effect of melatonin as a radical scavenger on UV-irradiated, IIL-3-stimulated leucocytes. *Arch. Dermatol. Res.*, 291, 141.
- Fortmann, S., Burda, B., Senger, C., y Lin, J. (2013). Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.*, 159(12), 824-834.
- Giacalone, S., Spigariolo, C., Bortoluzzi, P., Nazzaro, G., y Giacalone, S. (2021). Oral nicotinamide: The role in skin cancer chemoprevention. *Dermatol. Ther.*, 34(3), e14892.
- Hamid, A., Aiyelaagbe, O., Usman, L., Ameen, O., y Lawal, A. (2010). Antioxidants: Its medicinal and pharmacological applications. *African J. Pure Appl. Chem.*, 4(8), 142-151.
- Huang, M., Newmark, H., y Frenkel, K. (1997). Inhibitory effects of curcumin on tumorigenes in mice. *J. Cell Biochem*, 27, 26-34.
- Huang, Z., Liu, Y., Qi, G., y Brand, D. (2018). Role of vitamin A in the immune system. *J. Clin. Med.*, 7(9), 258.
- Katiyar, S., Ahmad, N., y Mukhtar, H. (2000). Green tea and skin. *Arch. Dermatol*, 136, 989-94.
- Khadim, R., y Al-Fartusie, F. (2021). Antioxidant vitamins and their effect on immune system. *J. Phys.: Conf. Ser.*, 1853, 012065.
- Krinsky, N., Beecher, G., Burk, R., Chan, A., Erdman, J., Jacob, R., Jialal, I., Kolonel, L., y J., M. (2000). Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *Inst. Med.*, 19, 95-185.
- Lemmo, W. (2015). Potential interactions of prescription and over the counter medications having antioxidant capabilities with radiation and chemotherapy. *Int. J. cancer*, 13(11), 2525-2533.
- Michels, A. (2013). Artifacts, and fatal flaws: identifying limitations and opportunities in vitamin C research. *Nutrients*, 5(12), 5161-5192.
- Minoch, R., Damian, D., Halliday, G., y Minocha, R. (2018). Melanoma and nonmelanoma skin cancer chemoprevention: A role for nicotinamide. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 34(1), 5-12.
- Padayatty, S., Katz, A., Wang, Y., Eck, P., Kwon, O., y Lee, J. (2003). Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J. Am. Coll. Nutr.*, 22(1), 18-35.
- Pieri, C., Marra, M., Moroni, F., Recchioni, R., y Marcheselli, F. (1994). Melatonin: A peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci.*, 55, 271-276.
- Princ, F., Maxit, A., Cardalda, C., Batle, A., y Juknat, A. (1998). In vivo protection by melatonin against delta-aminolevulinic acid-induced oxidative damage and its antioxidant effect on the activity of haem enzymes. *J. Pineal Res.*, 24, 1-8.
- Rezaieyazdi, Z., Sahebari, M., y Saadati, N. (2018). Vitamin E and Autoimmune Diseases: A Narrative Review. *Rev. Clin. Med.*, 5(2), 42-48.

- Silva, V., Freitas, A., Maçanita, A., y Quina, F. (2016). Chemistry and photochemistry of natural plant pigments: The anthocyanins. *J. Phys. Org. Chem.*, 29(11), 594-599.
- Solomon, N. (2012). Vitamin A. En E. J. (Ed.). M. I. (Ed.). Z. S. (Ed.), *Present knowledge in nutrition* (pp. 149-84). Wiley.
- Stoner, G., y Mukhar, H. (1995). Polyphenols as cancer chemopreventive agents. *J. Cell Biochem.*, 22, 169-180.
- Tarocco, A., Caroccia, N., Morciano, G., Wieckowski, M., Ancora, G., Garani, G., y Pinton, P. (2019). Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms. *Cell Death and Disease*, 10, 317.
- Thomas, L., Elinder, C., Tiselius, H., y Wolk, A. (2013). Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. *JAMA Intern. Med.*, 173(5), 386-388.
- Vargas, F., Díaz, Y., y Carbonell, K. (2004). Antioxidant and scavenging activity of emodin, aloe-emodin and rhein on free radical and reactive oxygen species. *Pharm. Biol.*, 42(4-5), 342-48.
- Vargas, F., Rivas, C., Díaz, Y., Carbonell, K., Zoltan, T., Fraile, G., y Velásquez, M. (2005). Antioxidant properties of hydroxyanthraquinone (Aloe vera-derivate). En G. JN (Ed.), *Recent Progress in Medicinal Plants* (pp. 147-58). Studium Press LLC.
- Vargas, F., Rivas, C., y Medrano, M. (2004). Interaction of Emodin, Aloe-emodin and Rhein with Human Serum Albumin. A Fluorescence Spectroscopic Study. *Toxicol. Mech. Methods*, 14(4), 227-31.
- Vargas, F., Rivas, C., Zoltan, T., López, V., Ortega, J., Izzo, C., Pineda, M., Medina, J., Medina, E., y Rosales, L. (2008). Antioxidant and Scavenging Activity of Skyrin on Free Radical and some Reactive Oxygen Species. *Av. Quím.*, 3(1), 7-14.
- Villamor, E. (2005). Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. *Clin. Microbiol. Rev.*, 18(3), 446-64.
- Wei, H., Saladi, R., Lu, Y., Wang, Y., Palep, S., y Moore, J. (2013). Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *J. Nutr.*, 133, 3811S-19S.
- Ye, Y., Li, J., y Yuan, Z. (2013). Effect of Antioxidant Vitamin Supplementation on Cardiovascular Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS One*, 8(2), 1.
- Yusuf, S., Dagenais, G., Pogue, J., y Bosch, J. (2000). Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 342(3), 154-160.