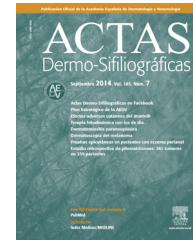




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DE RESIDENTES

FR ¿El uso de fotoprotectores elimina el riesgo de desarrollar melanoma?



Do Sunscreens Eliminate the Risk of Melanoma?

I. Pastushenko^{a,*} e Y. Gilaberte-Calzada^b

^a Interdisciplinary Research Institute (IRIBHM), Université Libre de Bruxelles (ULB), Bruselas, Bélgica

^b Servicio de Dermatología, Hospital San Jorge, Huesca, España

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Serine/threonine-protein kinase B-Raf;
Radiación ultravioleta

KEYWORDS

Melanoma;
BRAF;
Ultraviolet radiation

El principal factor de riesgo para el desarrollo del melanoma cutáneo, y el único factor modificable conocido hasta la fecha, es la exposición a la radiación ultravioleta (RUV). Por otro lado, se han descrito múltiples mutaciones relacionadas con el melanoma, siendo la mutación somática más frecuente la BRAF (V600E). La exposición solar y el uso de las cabinas de bronceado son la principal fuente de RUV, y numerosos estudios epidemiológicos ya en los años 80 han encontrado una fuerte asociación entre la historia de quemaduras y el riesgo de desarrollar cáncer de piel. Sin embargo, de forma sorprendente y en contra de lo que cabría esperar basándose en los experimentos de laboratorio, algunos estudios poblacionales han relacionado

el uso de fotoprotectores con un riesgo elevado de desarrollar melanoma¹, así como con el incremento en el número de nevos melanocíticos en niños y adolescentes². Una de las explicaciones para estos hallazgos aparentemente contradictorios podría ser que el uso de fotoprotectores por personas que se exponen al sol de forma voluntaria retrasa la aparición de quemaduras y, por lo tanto, aumenta el tiempo de exposición a la RUV³. Sin embargo, el mecanismo por el que la RUV induce la aparición de melanoma, así como el papel de los fotoprotectores en su prevención, ha permanecido poco claro durante décadas.

Recientemente un grupo de investigadores británicos ha publicado en la prestigiosa revista *Nature* los resultados de un fascinante estudio en el que valoraba el efecto de la RUV sobre el proceso de melanomagénesis en un modelo murino en el que inducen la mutación BRAF (V600E) en sus melanocitos⁴. Para ello utilizaron ratones modificados genéticamente (*knockout* condicionales mediante el sistema Cre-LoxP) que portan el gen mutado BRAF (V600E), pero cuya expresión está normalmente suprimida. El sistema Cre-LoxP permite en un momento determinado poder inducir la delección del gen normal, permitiendo de esta forma la expresión del gen mutado. Cre es una enzima cuya expresión se puede inducir por diversas sustancias (como tetraciclinas o tamoxifeno). De esta forma, aplicando tópicamente tamoxifeno durante 2 meses sobre el dorso previamente afeitado del animal, los investigadores expresaron la mutación BRAF (V600E) solo en la zona donde se aplicó dicha sustancia. Un mes después, la mitad del área se cubrió con tejido opaco para la RUV, y la mitad de la espalda no protegida se expuso semanalmente durante 6 meses a radiación UVA/UVB (160 mJ/cm⁻²) de una lámpara de amplio

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jane.pastushenko@gmail.com
(I. Pastushenko).

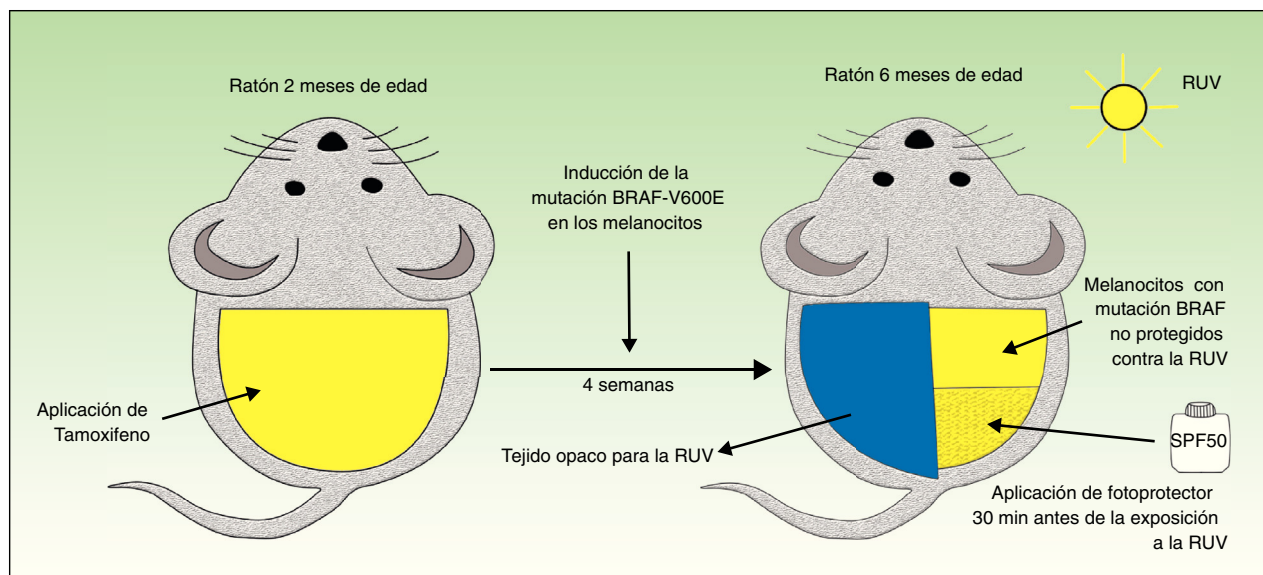


Figura 1 Representación esquemática del diseño experimental del estudio de Viros et al. RUV: radiación ultravioleta.

espectro. Para investigar el efecto de los fotoprotectores en la prevención del melanoma se aplicó un producto de amplio espectro (UVB/UVA), recomendado por la FDA, con SPF 50 ($2,2 \text{ mg/cm}^2$), 30 min antes de la exposición a la RUV (fig. 1).

Los autores han hecho varias observaciones de gran interés y relevancia clínica. En primer lugar, estas dosis bajas de RUV (inductoras de eritema leve) eran capaces de inducir el aumento de tamaño y la aparición de nuevos nevos solo en las áreas de piel con mutación BRAF, mientras que este fenómeno no se observaba en aquellas sin mutación. En segundo lugar, todos los ratones con mutación BRAF y expuestos a la RUV desarrollaron melanomas, mientras que la misma exposición sin presencia de la mutación no produjo incremento en la incidencia de este tipo de cáncer de piel, indicando que la RUV actúa acelerando el proceso de melanomagénesis dependiente de BRAF. Otro hallazgo de gran trascendencia fue que la aplicación del fotoprotector prevenía los efectos inmediatos de la RUV (inducción de Trp53, apoptosis de los queratinocitos epidérmicos, hipertrofia epidérmica y engrosamiento de la dermis); sin embargo, no prevenía por completo, sino que retrasaba en el tiempo la aparición de melanoma en ratones portadores de la mutación BRAF. Además, los autores demostraron que la aplicación tópica de fotoprotector reduce, pero no elimina por completo, el daño del ADN inducido por la RUV.

En conclusión, en este trabajo se prueba que las mutaciones TP53/Trp53 inducidas por la RUV aceleran el proceso de melanomagénesis dependiente de BRAF. Además, los resultados apoyan la utilización de estrategias de fotoprotección adicionales al uso de fotoprotectores en los sujetos de riesgo portadores de mutación BRAF.

Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento a K. Kokoriev por su inestimable ayuda en la elaboración del esquema.

Bibliografía

1. Autier P. Sunscreen abuse for intentional sun exposure. *Br J Dermatol.* 2009;161 Suppl 3:40–5.
2. Bauer J, Buttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C. Effect of sunscreen and clothing on the number of melanocytic nevi in 1,812 German children attending day care. *Am J Epidemiol.* 2009;161:620–7.
3. Autier P, Boniol M, Doré JF. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: Still a burning issue. *Int J Cancer.* 2007;121:1–5.
4. Viros A, Sanchez-Loarden B, Pedersen M, Furney SJ, Rae J, Hogan K, et al. Ultraviolet radiation accelerates BRAF-driven melanomagénesis by targeting TP53. *Nature.* 2014;511:478–82.