

Les deteriorades bigues de l'envelliment cutani

Com intervé el col·lagen en l'envelliment de la nostra pell

Víctor Marcos Garcés. Departament de Patologia, Facultat de Medicina i Odontologia, Universitat de València

Ningú no vol tindre arrugues. En la societat actual, amb una població cada vegada més envellida i individus que volen apropar-se el màxim possible a l'ideal de bellesa (independentment de l'edat), l'envelliment de la pell adquireix una importància enorme. Però quins mecanismes moleculars, cel·lulars i histopatològics subjeuen a aquest procés? Conèixer-los és fonamental per plantejar possibles tractaments. I una molècula molt coneguda, el col·lagen, sembla un dels principals culpables del deteriorament de l'arquitectura cutània que ocorre, inexorablement, amb el pas dels anys.

Què és l'envelliment de la pell?

«El fet que el cos siga real no significa que no pugua ser també simbòlic». Així expressava l'antropòleg Marshall Sahlins el fet que el cos té una important funció sociocultural. La pell que ens envolta actua com a targeta de presentació, i els signes associats a l'envelliment s'interpreten com a dolents. Ningú no vol envellir, i això condueix a una cerca contínua de l'aparença jove i sana de la pell, a qualsevol edat. L'envelliment de la pell s'ha convertit en un problema que necessita una solució, i més hui dia, a causa de l'envelliment progressiu de la població.

Però, què s'entén per envelliment cutani? Es podria definir com el procés de deteriorament morfològic (estructural) i fisiològic (funcional) que ocorre en aquest teixit amb el pas dels anys. Tothom envelleix, i això inclou tots els òrgans i teixits de l'organisme. En la major part d'aquests teixits, el temps és el director de l'orquestra de l'envelliment: com en el *Titanic*, els músics (cèl·lules) continuen tocant, mentre que el vaixell (matriu extracel·lular), cada vegada més deteriorat, va perdent progressivament la seva funcionalitat. Aquest és l'envelliment intrínsec o cronològic.

Però la pell ens recobre externament i està exposada constantment a factors agressors del medi extern, que determinen també un envelliment extrínsec. La radiació UV (fotoenvelliment) i el tabac en són els principals factors, responsables d'un envelliment prematur, accelerat i amb característiques diferenciades de l'envelliment intrínsec.

Envellir és «normal» i fisiològic, però això no vol dir que no s'associe a determinades

malalties. Queratosis seboreiques i actíniques, càncers com el carcinoma basocel·lular o el de cèl·lules escamoses, pruija, úlceres per pressió, sequedat i fragilitat cutània, són només alguns exemples de problemes cutanis característics de la pell envellida. L'envelliment no és només un problema estètic.

El coneixement dels culpables

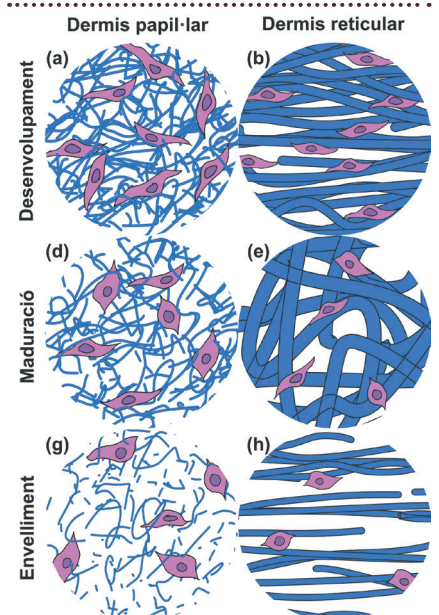
Com en una bona pel·lícula de detectius, els investigadors intenten descobrir qui són els culpables del crim de l'envelliment cutani. Analitzen l'escena del crim, la pell, amb tècniques histopatològiques; prenen mostres i mesuren diferents paràmetres moleculars com si d'una prova de DNA es tractara; i fins i tot aïllen els sospitosos i fan que es reproduïsquen en plaques de Petri (cultius cel·lulars). Cada vegada és més clar que faltarien dits a les mans per assenyalar aquests culpables: l'envelliment de la pell és un procés complex en el qual intervenen nombrosos actors.

Es podria pensar en la pell com en un edifici en contínua remodelació i reconstrucció. Les bigues que conformen l'edifici serien les molècules de la matriu extracel·lular. La major part de les bigues són gruixudes, sòlides i estan preparades per suportar forces de tensió i pressió: són les fibres de col·lagen de tipus I. També hi ha altres bigues, com les fibres elàstiques, més menudes, flexibles i especialitzades a adaptar-se al medi. I si hi ha bigues, hi ha d'haver algú que les construeixca. Els obrers de l'edifici de la pell són els fibroblasts, unes cèl·lules que viuen a la dermis cutània i que es dediquen dia i nit a sintetitzar fibres de la matriu extracel·lular. Els principals sospitosos podrien ser els fi-

broblasts: amb el pas dels anys, aquests esforçats obrers es van fent vells i cada vegada els costa més construir les fibres. Aquest és el model de la *senescència cel·lular*, segons el qual les cèl·lules, al final de la seva vida replicativa, adquireixen un patró anòmal de secreció de substàncies. El rellotge cel·lular va avançant inexorablement. *Tempus fugit*, amics fibroblasts. *Tempus fugit*.

I si els fibroblasts estan estressats, encara pitjor. A escala cel·lular, el principal tipus d'estrés és l'oxidatiu, provocat principalment per les espècies reactives de l'oxigen (ROS), que es generen com a subproducte del metaboli-

↓ Figura 1. Canvis histopatològics en la dermis cutània al llarg de la vida. La densitat de les fibres de col·lagen (blau) es redueix en l'etapa adulta (maduració) i encara més en edats més avançades. Noteu també que el grossor de les fibres és màxim en l'etapa adulta en la dermis reticular, amb el col·lagen disposat en les tres direccions de l'espai, mentre que en una pell envellida les fibres han perdut grossor i es disposen en paral·lel. Els fibroblasts (rosa) es redueixen en nombre amb el pas dels anys. Adaptat amb permís de «Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing—a morphometric and comparative study», de Marcos-Garcés V. [et al.], 2014, *Journal of Anatomy*, 225 (1): 98-108. Copyright 2014 John Wiley & Sons.

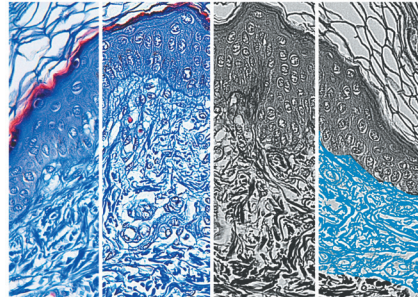


me celular normal. Amb l'envelliment, els nivells d'antioxidants disminueixen, i aquest estrès fa que sintetitzen menys fibres de la matriu extracel·lular. Per acabar d'agreujar el problema, també alliberen més metalloproteases de la matriu (MMP), que són els martells pneumàtics amb els quals trenquen les bigues per després tornar a construir-les... Però en una pell envellida no poden reparar totes les fibres que es destrueixen, i això comporta una pèrdua constant de col·lagen.

Però el temps també passa per als edificis: les bigues poden envellir. Doncs sí, l'envelliment de les fibres de la matriu extracel·lular és un altre culpable. Una molècula de col·lagen té una vida mitjana de quinze anys en la dermis cutània, la qual cosa la predispone a acumular danys, com per exemple productes de la glicosilació avançada (AGE), que, com el corc o la humitat, fan que les fibres de la pell es col·lapsen per si mateixes si els fibroblasts no les recanvien o reparen.

Obrers, bigues; bigues i obrers

Menys fibroblasts i més envellits, menys fibres de col·lagen i d'altres components de la matriu extracel·lular... L'edifici de la pell es deteriora durant el procés d'envelliment, i això es pot demostrar si s'observa l'escena del crim: s'ha demostrat aquesta pèrdua de fibres de col·lagen, que a més es tornen més fines, i això condueix a un gruix més petit



† Figura 2. Mesura de la densitat de col·lagen en la dermis papil·lar mitjançant anàlisi d'imatge (morfometria). Mostra histològica amb tinció de tricròmic de Masson, a 40x augment.

de la dermis, el principal component de la pell. Fins ara, els protagonistes han estat els obrers, però en els últims anys les bigues estan prenent més protagonisme: al paper aparentment estàtic i merament estructural del col·lagen s'estan afegint funcions importants i dinàmiques; entre aquestes, estimular mecànicament els fibroblasts per tal que aquests sintetitzen més col·lagen. Les bigues estimulen els obrers per tal que aquests creen més bigues! Un col·lagen gruixut i abundant implica molta estimulació mecànica, i els fibroblasts es posen a treballar a tota màquina. Però si el col·lagen és fi i escàs, l'estímul és més petit. Els fibroblasts creen la matriu extracel·lular i aquesta, al seu torn, en regula la síntesi parlant amb els fibroblasts. La relació entre obrers i bigues és bidireccional. I queda encara un últim factor. No només

importa la *quantitat* o el *grosor* de les bigues, sinó també la *disposició*, com estan col·locades. La perfecció arquitectònica en la dermis cutània s'assoleix quan les fibres de col·lagen es disposen en les tres direccions de l'espai, de manera aparentment desordenada, perquè així l'estimulació mecànica dels fibroblasts és més gran. Quan la pell envelleix, les fibres es disposen en paral·lel, estimulen menys els obrers, i aquests no treballen tan bé. No estan contents vivint en un edifici defectuós.

L'envelliment cutani és un procés complex i amb protagonistes relacionats entre ells. Els fibroblasts envelleixen i l'estrès oxidatiu els lesiona, mentre que les fibres de col·lagen acumulen danys, es perden i es disposen de manera anòmala en el teixit. Quin d'aquests factors és l'iniciador, quina és la contribució relativa de cadascú en l'envelliment? I, per descomptat, què es pot fer per la pell que fa a això? Què en podem fer?

Encara s'està lluny de trobar la font de l'eterna joventut de la pell. Durant les darreres dècades, s'han dut a terme molts estudis amb substàncies diverses per intentar evitar o palliar els efectes de l'envelliment cutani, però l'evidència científica és escassa. Cal continuar investigant. Obrers, bigues... bigues i obrers. •

Bibliografia

- DAYAN, N. (2008). *Skin aging handbook: an integrated approach to biochemistry and product development*. Norwich: William Andrew.
- FARAGE, M. A. [et al.] (2011). *Textbook of aging skin*. Berlín: Springer.
- KOHL, E. [et al.] (2011). «Skin ageing». *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 25 (8): 873-884.
- MARCOS-GARCÉS, V. [et al.] (2014). «Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing—a morphometric and comparative study». *J. Anat.*, 225 (1): 98-108.
- MORAGAS, A. [et al.] (1998). «Image analysis of dermal collagen changes during skin aging». *Anal. Quant. Cytol. Histol.*, 20 (6): 493-499.
- VARANI, J. [et al.] (2006). «Decreased collagen production in chronologically aged skin». *Am. J. Pathol.*, 168 (6): 1861-1868.
- ZOUBOULIS, C. C.; MAKRANTONAKI, E. (2011). «Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging». *Clin. Dermatol.*, 29 (1): 3-14.



Víctor Marcos (Castelló de la Plana, 1991) és estudiant de 6è curs de medicina en la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València. Començà la carrera investigadora l'any 2011, i es va incorporar com a alumne intern al Departament de Patologia de la mateixa universitat.

Des d'aleshores, ha assistit a deu congressos científics, ha presentat vuit treballs de recerca (tres dels quals han estat premiats) i ha publicat un article en una revista internacional. També ha estat president del Comitè Organitzador i responsable del Comitè Científic del II Congrés d'Investigació Biomèdica (CIB 2014) i membre del Comitè Organitzador i del Comitè Científic de les Jornades d'Investigació 2012/2013.