

LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA. SU EFECTO DAÑINO Y CONSECUENCIAS PARA LA SALUD HUMANA

ULTRAVIOLET RADIATION AND ITS INCIDENCE IN THE HUMAN HEALTH

MARIBEL GONZÁLEZ-PÚMARIEGA¹, MARIOLY VERNHES TAMAYO², ÁNGEL SÁNCHEZ-LAMAR^{1*}

¹ Laboratorio de Genética Toxicológica, Departamento de Biología Vegetal, Facultad de Biología, Universidad de la Habana, Plaza de la Revolución, C. Habana, Cuba.

² Departamento de Radiobiología, (CEADEN) Playa, C. Habana, Cuba.

* Correspondencia autor: Apartado Postal 10 400, Calle 25, # 455, e/ I y J, Vedado, Plaza de la Revolución, C. Habana, Cuba. Tel.: 53-7-8328542; fax: 53-7-8321321, alamar@fbio.uh.cu

RESUMEN

Los estudios sobre mutagénesis adquieren cada día mayor importancia en el ámbito mundial, por el constante deterioro al que está sujeto el hábitat del hombre moderno. Por tal motivo, los seres humanos se encuentran expuestos a la acción de numerosos agentes genotóxicos (agentes capaces de dañar al DNA). Entre ellos se encuentra la radiación UV cada día con mayor incidencia sobre la tierra producto a la reducción de la capa de ozono. El cáncer de piel es uno de los efectos más severos que producen las radiaciones UV. En la actualidad los tumores de piel son el tipo más frecuente de neoplasias humanas. En esta revisión describimos algunos de los conocimientos actuales sobre aspectos físicos relacionados a las radiaciones ultravioleta, así como las transformaciones químicas y moleculares que pueden producir en los elementos relacionados a la vida. También nos referimos a los efectos biológicos de los rayos ultravioleta y los daños genéticos inducidos por este tipo de radiación no ionizante. Se abordan mecanismos de defensa de los organismos vivos frente a este tóxico genético, y la importancia de los mismos, teniendo en cuenta el riesgo que representa para la salud humana la presencia de las lesiones genéticas. Por último, analizamos la incidencia de este agente contaminante ambiental sobre las poblaciones humanas y la relevancia de adoptar medidas de protección adecuadas.

Palabras claves: Dímero de pirimidina ciclobutano (CPD); fotocarcinogénesis; fotolesión del DNA; fotoproducto pirimidina (6-4) pirimidona (6-4PP); mutaciones; radiación ultravioleta.

ABSTRACT

Because of constant deterioration of modern man environment, studies about mutagenesis have become more important in the world today. Human beings are exposed to the action of many toxic gene agents (agents able to damage the DNA). Among them, UV radiation has more incidence on the earth's surface, as consequence of the ozone layer depletion. Skin cancer is one of the most severe effects produced by UV radiations. At present, skin tumours are the most frequent type of human neoplasm. In this paper, some physical aspects of ultraviolet radiations, as well as chemical and molecular transformations that they can produce concerning life, are described. Also genetic damages and others biological effects produced by UV rays are mentioned. Living organism mechanisms of defence against this mutate and their importance are quoted, taking into account the risk that the presence of genetic lesions represents for the human health. Finally, incidence of this environmental agent on human populations and adoption of appropriate protection measures are analyzed.

Keywords: Cyclobutane pyrimidine dimera (CPD); DNA photo damage; mutations; photo carcinogenesis; pirimidina (6-4) pirimidina photo products (6-4PP); ultraviolet radiation.

Recibido: 02.10.09. Revisado: 13.11.09. Aceptado: 18.12.09.

AGENTES DAÑINOS AL DNA. LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA (UV)

El alto desarrollo científico y tecnológico que posee el mundo moderno y el carácter no racional de las prácticas de explotación de los recursos, han propiciado la contaminación del ambiente. Por tal motivo el hombre actual se encuentra expuesto a diferentes tipos de sustancias que dañan al DNA (Khaidakov *et al.*, 2001).

Los tóxicos genéticos o genotoxinas son agentes físicos y químicos que dañan la molécula de DNA (Hoffmann, 1996) y los componentes asociados (Brusick, 1987). Son importantes ya que ejercen su acción a niveles de exposición subtóxicas y las lesiones provocadas pudieran resultar en modificaciones de las características hereditarias o inactivación del DNA. Algunos tóxicos genéticos pueden ser mutágenos, dado que son capaces de incrementar los niveles de mutación espontánea de las células (Benjamin, 2001). Las mutaciones que ocurren en las células germinales están relacionadas con la aparición de enfermedades hereditarias en las generaciones futuras, mientras que las que ocurren en las células somáticas están relacionadas con enfermedades degenerativas y procesos carcinogénicos (Bernstein *et al.*, 2002).

La mutagénesis ambiental tiene como función la identificación de agentes mutagénicos en nuestro entorno cotidiano y la evaluación del riesgo que conlleva la exposición del hombre a estos tóxicos ambientales. Dentro de los mutágenos de carácter físico más estudiados se encuentran las radiaciones ionizantes, que poseen altas energías, capaces de ionizar los materiales que atraviesan. Sin embargo, las radiaciones no ionizantes y en particular la radiación ultravioleta han sido motivo de estudios recientes, dado el deterioro creciente de la capa de ozono y el efecto perjudicial de la misma para la salud de los organismos y en especial el hombre.

Las radiaciones ultravioleta constituyen uno de los agentes físicos causantes de mutaciones en los más diversos organismos de nuestro planeta y éstas están indisolublemente ligadas a los procesos de fotocarcinogénesis (Kozmin *et al.*, 2003).

La luz UV es una parte de la energía radiante que proviene del sol y constituye la porción más energética del espectro electromagnético que incide en la superficie de la tierra. A diferencia de la radiaciones ionizantes, esta energía no es suficiente para expulsar electrones, luego no puede causar ionización (Pierce, 2006). Las radiaciones UV de mayor energía son las de tipo C, con longitudes de onda de 100 a 280 μm , pero éstas junto a otras radiaciones (radiación X, Gamma y Cósmica), son retenidas totalmente por la capa de ozono en la estratosfera y no alcanzan la superficie terrestre (Perdiz *et al.*, 2000; Clydesdale *et al.*, 2001; De Gruijl, 2002). Sin embargo este tipo de radiación es emitida por fuentes artificiales tales como lámparas germicidas y lámparas de arco de mercurio. Las radiaciones UV de tipo B se encuentran entre las longitudes de onda de 280 a 320 μm y las menos energéticas son las de tipo A con longitudes de onda de 320 a 400 μm (Afaq *et al.*, 2002; Bernerd *et al.*, 2003).

La luz solar natural que percibimos en la tierra está compuesta por UVB (0.3%), UVA (5.1%), luz visible (62.7%) y luz infrarroja (31.9%). Luego, de la radiación UV que recibimos, la UVB comprende aproximadamente el 5% (Svobodová *et al.*, 2003) y la UVA el 95% restante, sin embargo la luz UVB es la responsable de la mayor parte de los daños biológicos ocasionados por la luz solar (Perdiz *et al.*, 2000; Howe *et al.*, 2001). Si la piel de los mamíferos se somete a una exposición crónica de radiación UV, se inducen varias respuestas biológicas, por ejemplo: el desarrollo de eritema, edema, quemaduras de las células, hiperplasia, inmunosupresión, daño en el DNA, fotoenveje-

cimiento y melanogénesis. Estas alteraciones pueden estar directa o indirectamente involucradas en el desarrollo de cáncer (Goihman-Yahr, 1996; Afaq y Mukhtar, 2002).

EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS RADIACIONES UV

La radiación ultravioleta induce efectos biológicos sobre aquellos compuestos que absorben directamente los fotones. La energía que éstos portan, es transferida a los compuestos denominados cromóforos y luego dejan de existir. A partir de los cambios moleculares foto-inducidos se desencadena una cascada de eventos (Beisert y Loser, 2008) que comienza con la transformación de esta foto-energía en una señal bioquímica. Las reacciones foto-bioquímicas subsecuentes provocan los cambios en la célula que posteriormente abordaremos. Los ácidos nucleicos y proteínas son los cromóforos celulares por excelencia siendo el Triptofano y la Tirosina los aminoácidos que absorben principalmente la radiación UV. Otras biomoléculas cromóforas son el NADH, quinonas, flavinas, porfirinas, 7 dehidrocolesterol, y el ácido urocánico (Kulms y Schwarz, 2000; Trautinger, 2001), además la melamina, pequeños péptidos, hemoglobina y carotenos. También podemos encontrar cromóforos exógenos como el óxido de zinc y la benzofenona, que pueden interactuar con la radiación UV y producir efectos deletéreos, citotóxicos y genotóxicos (De Gruijl, 2002).

La radiación UVA se considera como la “radiación de envejecimiento” y es capaz de penetrar profundamente en la epidermis y en la dermis de la piel. Es más eficaz que la UVB en lograr un curtido de la piel inmediato que se produce por oscurecimiento de la melamina en la epidermis. La piel se puede quemar si es sometida a exposiciones in-

tervenientes y prolongadas y hasta puede dañar las estructuras en el corion y causar foto-envejecimiento prematuro de la piel, así como elastosis solar. En estas zonas se pueden suprimir algunas funciones inmunológicas, y se pueden desencadenar procesos oxidativos (O’Donovan *et al.*, 2005) donde se generen especies reactivas del oxígeno (ROS) que pueden causar el daño a las proteínas celulares, lípidos, y carbohidratos. También pueden generarse especies reactivas del nitrógeno y este exceso de radicales libres provoca una cascada de eventos que propician un deterioro progresivo de las estructuras y funciones celulares (Svobodová *et al.*, 2003). La lesión de UVA tiende a causar necrosis de las células endoteliales, dañando los vasos sanguíneos dérmicos. Dado que este tipo de radiación puede producir daño estructural al DNA y dañar el sistema inmunológico, puede llevar a la formación de cáncer. La misma se ha relacionado con el 67% de los melanomas malignos (Trautinger, 2001; Afaq y Mukhtar, 2002).

La radiación UVB se considera como la “radiación de quemaduras”. Es capaz de penetrar en la epidermis actuando principalmente a nivel de la capa basal de células, dañando el genoma de los queratinocitos, las células vitales del tallo de la epidermis (Lima-Bessa y Menck, 2005). Produce efectos biológicos adversos directos e indirectos por ejemplo: formación de fotoproductos, isomerización de trans- a cis- ácido urocánico, inducción de la actividad ornitina descarboxilasa, estimulación de la síntesis de DNA, detención del ciclo celular, fotoenvejecimiento prematuro y fotocarcinogénesis (Trautinger, 2001; Ichihashi *et al.*, 2003). Es característico la formación de estrés oxidativo con la producción de radicales libres en la zona irradiada (Katiyar y Mukhtar, 2001), además, una excesiva radiación de UVB disminuye los niveles de enzimas antioxidantes en la piel posibilitando una disminución de su capacidad de defensa frente

a los procesos oxidativos generados *a posteriori* de las radiaciones (Vayalil *et al.*, 2003; Matsumura y Ananthaswamy, 2004). También disminuye el sistema inmune (Kripke, 1990; Beissert y Loser, 2008) y se considera que es responsable de inducir cáncer en la piel de tipo escamoso y carcinoma de células basales (Clydesdale *et al.*, 2001; De Gruijl, 2002).

Tanto las radiaciones UVA como la UVB juegan un papel importante en la patogénesis de enfermedades fotosensibles como la erupción polimórfica por la luz (Norris y Hawk, 1990), eritema (Clydesdale *et al.*, 2001), inmunosupresión (Clydesdale *et al.*, 2001; Ke *et al.*, 2008), fotoenvejecimiento (Fisher, 2005) y fotocarcinogénesis (Claerhout *et al.*, 2006; Gallagher y Lee, 2006). Sin embargo, UVB tiene mil veces mayor capacidad de producir quemadura solar y daño genotóxico (De Gruijl, 2002).

DAÑO GENÉTICO INDUCIDO POR LA RADIACIÓN UV

Los daños ocasionados en el DNA por las radiaciones UV pueden producirse por diferentes mecanismos. Pueden suceder por absorción directa de la energía de los fotones (Rochette *et al.*, 2003) o mediante lesiones indirectas donde los cromóforos endógenos transfieren la carga a otras moléculas que son las que provocan las modificaciones en el DNA (Verschooten *et al.*, 2006a). Las principales lesiones son de origen directo y son dímeros formados en pirimidinas adyacentes: el dímero de pirimidina *cis-syn* ciclobutano (CPD) y el fotoproducto pirimidina (6-4) pirimidona (6-4PP) (Douki *et al.*, 2000; 2003; Sinha *et al.*, 2001; Bernerd *et al.*, 2003) (Fig. 1a, b)). Los de tipo ciclobutano se forman como resultado del rompimiento de los dobles enlaces C=C de dos bases sucesivas de pirimidinas mientras que los 6-4 PPs, se forma por la ruptura de un

doble enlace C=C y un doble enlace C=O en posición 4 y se produce un enlace covalente entre estas dos bases sucesivas. También se encuentra el fotoproducto Dewar (DewarPP) el cual es un isómero de valencia de 6-4PP que se forma vía fotoisomerización frente a longitudes de ondas de 280 a 360 nm (Perdiz *et al.*, 2000; Otoshi *et al.*, 2000).

El daño más común de todos los tipos, es el CPD (Douki *et al.*, 2000), quien representa alrededor de las tres cuartas partes de los fotoproductos, siendo más frecuentes los dímeros de timinas (TT), seguido los de timina-citosina (TC) y por último los de citosinas (CC). Luego se encuentran los 6-4PPs con bases asociadas de TC, CC y TT en orden de mayor a menor frecuencia (Kraemer, 1997; Rochette *et al.*, 2003).

Otros tipos de lesiones producidas por la luz UV al DNA, son las indirectas. Entre éstas se encuentran los daños oxidativos generados por la reacción con ROS formados en las zonas irradiadas, o por transferencia de cargas de cromóforos endógenos excitados (Cadet *et al.*, 2005). Ejemplo de estas modificaciones son: roturas de simple y doble-cadena (SSBs y DSBs, respectivamente) (Jiang *et al.*, 2007), entrecruzamientos DNA-proteína, sitios lábiles al álcali y 8-oxo-7,8-dihidro-2,9-deoxiguanosina (Verschooten *et al.*, 2006a). El mecanismo propuesto en la formación de estos tipos de daños consiste en fotoionización de la guanina que genera un catión radical guanil, con hidratación extensa que rinde 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxodGuo). Además, se ha sugerido en el caso de los sitios lábiles al álcali que los residuos de G, son formados por una reacción bifotónica vía estados excitados más altos (Kuluncsics *et al.*, 1999). Otro tipo de daño es la formación de citosinas hidratadas, donde la luz UV posibilita la inserción de una molécula de H₂O en el doble enlace C=C. Esta lesión es ciento de veces menos frecuente que la formación de CPDs (Perdiz *et al.*, 2000).

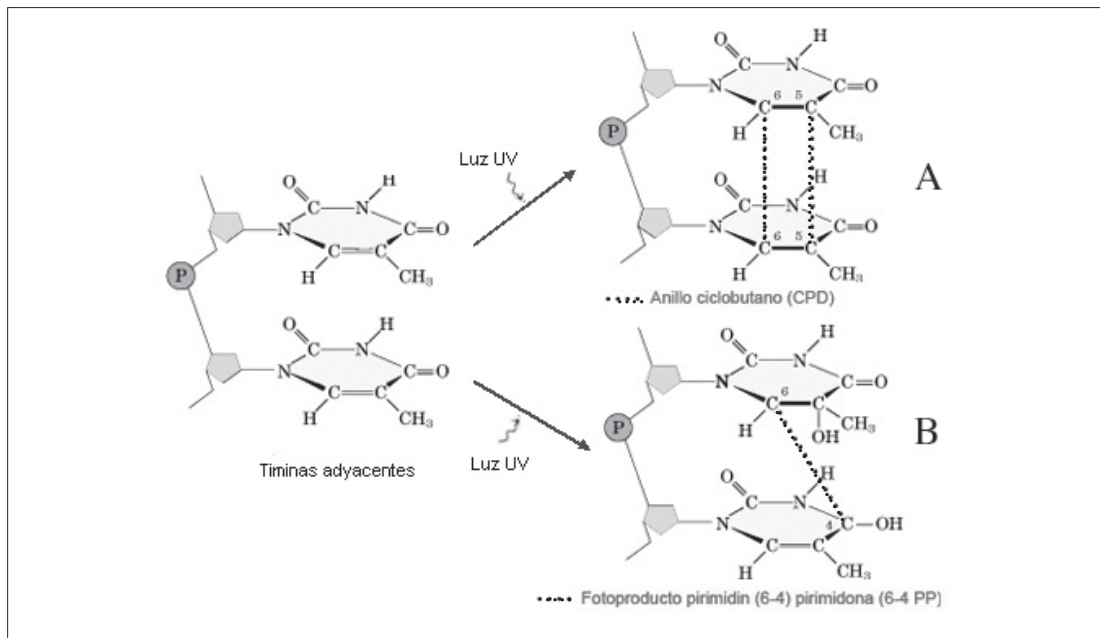


Figura 1. Formación de dímeros de timina inducido por la radiación UV. A: Dímero cis-syn ciclobutano (CPD). B: Fotoproducto pirimidin(6-4) pirimidona (6-4PP).

Algunos autores refieren que la radiación UVA sólo produce pocas cantidades de dímeros de pirimidinas en la piel y que su acción mutagénica y carcinogénica principal está mediada a través de los ROS (Runger, 1999; De Grujl, 2000; Verschooten *et al.*, 2006a). Sin embargo, las evidencias de que los fotoproductos bipyrimidínicos son los principales tipos de daños al DNA involucrados en el efecto genotóxico de las radiaciones UVA han ido aumentando (Agar *et al.*, 2004; Mouret *et al.*, 2006).

Muchos investigadores han empleado UVC o UVB para el estudio de los daños producidos por la luz solar, ya que los fotoproductos bipyrimidínicos resultantes del DNA tratado con estas radiaciones juegan un papel esencial en el efecto genotóxico y carcinogénico de las radiaciones UV en general (You *et al.*, 2001; Douki *et al.*, 2003). La absorción por el DNA es bastante débil a longitudes de ondas largas y menos energéticas, por lo que es evidente que la radiación

UVA es la menos eficaz produciendo fotolesiones directas.

Los CPDs son considerados las lesiones más mutagénicas basado en su abundancia, lenta reparación y mutagenicidad distintiva (Yoon *et al.*, 2000; You *et al.*, 2000). Kripke y colaboradores plantearon en 1992 que los CPDs juegan un papel esencial en la inducción de inmunosupresión y carcinogénesis producida por la UV. Luego Jans y colaboradores (2005) confirmaron que los CPDs son los responsables de la mayoría de los daños agudos en la piel y la inducción de mutagénesis.

La radiación UVC es más efectiva para producir CPDs por kbp por $J.m^{-2}$, seguida de la radiación UVB, y por último la UVA (Kuluncsics *et al.*, 1999; Jiang *et al.*, 2007). Perdiz y colaboradores (2000) demostraron que la proporción de CPD formados por la radiación de UVB era cien veces más baja que la proporción para UVC, y aproximadamente mil veces superior que para UVA.

Un elemento que pudiera sustentar este resultado es el hecho de que las bases aromáticas heterocíclicas del DNA, lo convierten en un cromóforo que absorbe fuertemente la UVC (254 nm) dado la cercanía con el máximo de absorción de la molécula ($\lambda=260-265\text{nm}$) (Rochette *et al.*, 2003; Verschooten *et al.*, 2006a). En el caso de UVC la gran mayoría del daño está representado por CPDs 140 veces más elevado que los daños oxidativos de purinas, 280 veces más que los daños oxidativos de pirimidinas y 550 veces más que los sitios abásicos (Kuluncsics *et al.*, 1999).

Los dímeros de pirimidina distorsionan localmente la estructura del DNA interfiriendo en el normal apareamiento de bases complementarias y produciendo una pequeña elevación en la cadena afectada (Pierce, 2006). La mayor parte de los dímeros se repara de inmediato, pero algunos escapan a la reparación, pudiendo afectar los procesos de replicación y transcripción. Cuando se bloquea la replicación, se inhibe la división celular y por lo general la célula muere, siendo éste un mecanismo para evitar que el daño en el DNA se transmita a futuras generaciones (Katiyar *et al.*, 2001).

REPARACIÓN DEL DAÑO GENÉTICO INDUCIDO POR LA RADIACIÓN UV

A pesar de la frecuente exposición a la radiación UV, se plantea que una de cada mil lesiones en el DNA se convierte en una mutación, el resto es reparado eficientemente por sistemas de reparación. En ocasiones un mismo daño es posible que sea reparado por más de un sistema. De esta manera se garantiza que si un sistema falla, el daño pueda ser eliminado por otro (Pierce, 2006).

El daño producido por la radiación UV se puede reparar directa o indirectamente. La primera forma consiste en que los nu-

cleótidos alterados se devuelven a sus estructuras originales y la segunda los nucleótidos alterados son reemplazados por otros normales (Voet y Voet, 2002). Los organismos que presentan un mecanismo de reparación directa poseen una enzima llamada fotorreactivante o fotoliasa, que utiliza la energía tomada de la luz para romper las uniones covalentes que conectan las pirimidinas en un dímero (Christine *et al.*, 2002; Thompson y Sancar, 2002). Aunque las fotoliasas se han conservado en la mayoría de los grupos biológicos a lo largo de la evolución, los mamíferos placentarios carecen de ellas y dependen de mecanismos de reparación indirectos (Weber, 2005).

El mecanismo indirecto de reparación de los dímeros de pirimidina por excelencia es el de reparación por escisión de nucleótidos (NER) (Lima-Bessa y Menck, 2005), presente en las células de maneras disímiles y con sus particularidades, pero en general participan un sistema de enzimas que eliminan la lesión entre las que se encuentran helicasas, endonucleasas, polimerasas y ligasas (Costa *et al.*, 2003). Los fotoproductos 6-4 PPs se reparan unas cinco veces más rápido que los CPDs, aunque estas últimas lesiones son mucho más abundantes en el genoma. Esta diferencia puede deberse a que los fotoproductos 6-4 PPs producen una distorsión mayor en la doble hélice del DNA (Lima-Bessa y Menck, 2005) y por ello son más evidentes para los sistemas de reparación a diferencia de los fotoproductos CPDs.

En determinadas ocasiones el DNA dañado logra replicarse saltando la lesión y dando lugar a una hebra hija con un hueco frente al dímero de pirimidina. Esta nueva lesión no se puede reparar por el sistema NER sino por otro sistema de reparación denominado reparación por recombinación o recombinación postreplicativa. Este mecanismo se fundamenta en el intercambio de los segmentos homólogos de las hebras de DNA hermanas. Durante la replicación

la hebra sin la lesión da lugar a una cadena hija complementaria sin problemas, con ésta ocurre el intercambio, colocándose así el segmento de DNA que tenía el hueco sobre la hebra no dañada donde la discontinuidad puede ser reparada y cerrada. El dímero de pirimidina que quedó frente a la hebra intacta puede ser posteriormente reparado por NER (Voet y Voet, 2002). Los daños oxidativos son principalmente eliminados por mecanismos de reparación por escisión de bases (BER), donde las lesiones se remozan y reemplazan por bases correctas.

Las lesiones en el DNA producidas por la radiación UV también pueden ser reparadas por el sistema de reparación SOS (Voet y Voet, 2002). Este último mecanismo se desencadena en caso de que muchas lesiones afecten la viabilidad celular, posibilitando la supervivencia celular aunque induce la formación de mutaciones por detrimento de la fidelidad de copia en la síntesis de DNA.

La reparación de las fotolesiones es la respuesta primaria frente a un DNA dañado, siendo de gran importancia para la estabilidad celular. Sin embargo, en ocasiones estos daños persisten en la fase S del ciclo celular y otros mecanismos posibilitan la formación de mutaciones (Svobodová *et al.*, 2003).

Las lesiones más premutagénicas son los CPDs y los 6-4PPs, aunque también las bases oxidadas producen mutaciones (Douki *et al.*, 2000). El cambio más frecuente es la transición C→T o C.C→T.T, aunque también pueden ocurrir T→C y transversiones del tipo C→A, C→G, T→A, T→G pero en menor proporción (Otoishi *et al.*, 2000).

DAÑO GENÉTICO PRODUCIDO POR LA LUZ UV, RIESGO PARA LA SALUD HUMANA

La acumulación de daño en el DNA da lugar a la acumulación de mutaciones en genes vitales, como aquellos que juegan un papel

esencial en mantener la homeostasis y la integridad del genoma, por ejemplo el gen p53 supresor de tumores (Ravanat *et al.*, 2001). P53 actúa por diferentes vías de señalización relacionadas al mantenimiento de la estabilidad genética celular (Decraene *et al.*, 2001; Verschooten *et al.*, 2006b). Cuando el daño alcanza un nivel tal que no puede ser reparado totalmente, las células entrarán en apoptosis o muerte celular programada, de esta manera se eliminan las células con el DNA dañado no reparado que puede dar lugar al cáncer (Van Laethem *et al.*, 2005). En la respuesta frente al estrés celular, la proteína del p53 se estabiliza temporalmente y se acumula en el núcleo, donde regula la transcripción de diferentes genes que participan en la detención del ciclo celular en determinados pasos, en la reparación del DNA o la apoptosis. Cuando este gen se encuentra mutado se altera todo este sistema de regulación y la radiación ultravioleta es un agente responsable de la producción de mutaciones puntuales en p53 (Cabrera y López- Nevot, 2006).

La importancia de la reparación de estas lesiones se reafirman si analizamos determinadas enfermedades genéticas humanas como la Xeroderma pigmentosum (XP), el síndrome de Cockayne (CS), y la tricotiodistrofia (TTD), donde los individuos que las padecen presentan defectos en el sistema NER (Lehmann, 2003), por lo que se fijan numerosas mutaciones en el DNA. Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades difieren considerablemente, en ocasiones presentan alta predisposición al cáncer, envejecimiento prematuro y para los tres se presenta fotosensibilidad manifestada en diferentes niveles (Costa *et al.*, 2003). Se han realizado numerosas investigaciones encaminadas en descifrar las bases moleculares de los síndromes y en explicar la relación de estos pacientes con el desarrollo de cáncer (Kraemer, 1997; Otoishi *et al.*, 2000).

Los tumores de piel representan el tipo

más frecuente de neoplasias humanas. Prácticamente el 99% de ellos corresponde a tumores de piel no melanoma, carcinoma basocelular y espinocelular; el melanoma maligno representa un porcentaje muy pequeño, que sin embargo dada su agresividad es el responsable de la mayoría de los fallecimientos ocasionados por cáncer de piel (Houghton y Polsky, 2002). Datos epidemiológicos y moleculares sugieren la existencia de una estrecha asociación entre el desarrollo de tumores de piel no-melanoma y una excesiva exposición a la radiación ultravioleta de la luz solar (De Gruijl, 1999; Beissert y Loser, 2008). Sin embargo, esta asociación tan directa no está totalmente clara con respecto al origen del melanoma, en el cual parecen intervenir múltiples factores: predisposición genética, exposición a la luz ultravioleta (sol, fuentes artificiales), y exposición ambiental a mutágenos (sustancias químicas, virus, otras radiaciones), entre otros (Zerp *et al.*, 1999).

La radiación UV puede estar implicada durante los tres estadios de la formación de un cáncer: inicio, promoción y progresión. Durante la fase inicial, los fotoproductos no-reparados originados por efecto de la radiación UV pueden ocasionar mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumor (Cabrera y López- Nevot, 2006) y las células epidérmicas portadoras de estas modificaciones propagarse, a partir de la expansión clonal. Una irradiación UV continuada permite la progresión tumoral mediante la selección de clones de células resistentes a la apoptosis (Ouhtit *et al.*, 2000).

Los sistemas de reparación del DNA juegan un papel crucial en el mantenimiento de la integridad del genoma contra agentes genotóxicos que son los responsables del desarrollo tumoral (Friedberg, 2001). El riesgo celular de acumular mutaciones potencialmente oncogénicas, depende de la frecuencia con que se producen las lesiones en el DNA, y de la capacidad que tengan las

células de reparar dichas lesiones. La estabilidad genética viene dada por el equilibrio entre ambos procesos (Loeb y Loeb, 2000).

Para controlar las enfermedades relacionadas con los efectos dañinos de la radiación UV es esencial una adecuada fotoprotección. Evitar la exposición excesiva a los rayos solares constituye una medida primaria a seguir. Otras precauciones son el empleo de cremas protectoras solares y ropas adecuadas que actúen como filtros, dado a sus características absorbivas o reflectivas principalmente.

La reducción continuada de la capa de ozono ha traído consigo un aumento en la incidencia de las radiaciones UV en la superficie terrestre, y por consiguiente un incremento de las consecuencias biológicas nocivas de este agente contaminante. Las personas que viven en las zonas tropicales y subtropicales tienen mucho más riesgo a sufrir estos efectos dañinos debido a que son las áreas de mayor radiación solar incidente. Existe una parte de la población que por causas laborales está muy expuesta a las radiaciones solares como son los agricultores, pescadores y demás obreros que laboran en actividades al aire libre y sin barreras protectoras. Por otro lado, parte de la población se expone indebidamente al sol sin protección adecuada simplemente por causas de ocio y entretenimiento. Es importante cambiar estos hábitos y tomar las precauciones necesarias en aras de disminuir el riesgo para nuestra salud.

CONCLUSIONES

Las radiaciones ultravioleta (UV) de la luz solar, se ubican entre los componentes ambientales con mayor incidencia en la inducción de daño al material genético. Las lesiones más comunes que ellas ocasionan son los dímeros de pirimidina cis-syn ciclobutano (CPD) y el fotoproducto pirimidin (6-

4) pirimidona (6-4PP). Los CPDs se consideran los responsables principales de los daños agudos en la piel. Las radiaciones UVB y UVA además de provocar estos daños directos, incrementa los niveles de radicales libres de oxígeno (RLO) en la célula, desencadenando una cascada de eventos que derivan en un progresivo deterioro estructural y funcional de elementos celulares como las proteínas y el DNA. Existen mecanismos celulares que eliminan las lesiones genéticas producidas por los rayos UV, siendo el mecanismo NER el principal sistema de reparación descrito para los fotoproductos originados. Datos epidemiológicos y moleculares han permitido relacionar el desarrollo de tumores en células de la piel con una excesiva exposición a las radiaciones UV. En la actualidad los tumores de piel son el tipo más frecuente de neoplasias humanas. La quimiopreención con agentes que protejan al DNA de la genotoxicidad de las radiaciones UV podría ser un arma importante en el combate de sus efectos indeseados. Algo tan necesario como el sol, puede constituir un agente tóxico para la salud humana si hacemos una utilización inadecuada de este recurso. No resulta suficiente las investigaciones sobre las radiaciones y sus efectos negativos para los organismos, así como la búsqueda de nuevas sustancias fotoprotectoras y más eficientes. Se hace necesario incrementar la sensibilización de la sociedad sobre esta problemática ambiental, contribuyendo a la protección de la capa de ozono, evitando el calentamiento global y transmitiendo todo el conocimiento posible sobre las características de las radiaciones solares y sus efectos nocivos para los organismos.

REFERENCIAS

- AFAG F, MUKHTAR H (2001), Effects of solar radiation on cutaneous detoxification pathways. *J Photochem. Photobiol. B* 63: 61-69.
- AFAQ F, ADHAMI V M, AHMAD N, MUKHTAR H (2002), Botanical antioxidants for chemoprevention of photocarcinogenesis. *Front Biosci* 7: 784-792.
- AFAQ F, MUKHTAR H (2002), Photochemoprevention by botanical antioxidants. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 15: 297-306.
- AGAR N S, HALLIDAY G M, BARNETSON R S, ANANTHASWAMY H N, WHEELER M, JONES A M (2004), The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutations: a role for UVA in human skin carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 4954-4959.
- BEISSERT S, LOSER K (2008), Molecular and cellular mechanisms of photocarcinogenesis. *Photochemistry and Photobiology* 84: 29-34.
- BENJAMIN L (2001), Recombinación y reparación. Pp: 415-455. En: *Lewin's Genes VII*. Marbán Libros S.L 990p.
- BERNERD F, VIOUX C, LEJEUNE F, ASSELINEAU D (2003), The sun protection factor (SPF) inadequately defines broad spectrum photoprotection: demonstration using skin reconstructed. *European Journal of Dermatology* 13 (3): 242-249.
- BERNSTEIN C, BERNSTEIN H, PAYNE C M, GAREWAL H (2002), DNA repair/proapoptotic dual- role proteins in five major DNA repair pathways: fail- safe protection against carcinogenesis. *Mutat. Res.* 511: 145-178.
- BRUSICK D (1987), Screening chemicals for genotoxic properties Pp. 79-120. En: *Brusick, D, Principles of genetic toxicology, 2th Edition*, Plenum Press. Nueva York y Londres.
- CABRERA MORALES C M, LÓPEZ-NEVOT M A (2006), Efectos de la radiación ultravioleta (UV) en la inducción de mutaciones de p53 en tumores de piel. *Oncología* 29 (7): 291-298.
- CADET, J, SAGE E, DOUKIT (2005), Ultraviolet radiation-mediated damage to cellular DNA. *Mutat. Res.* 571:3-17.
- CHRISTINE K S, MACFARLANE A W, YANG K, STANLEY R J (2002),

- Cyclobutylpyrimidine dimer base flipping by DNA photolyase. *J. Biol. Chem.* 277 (41): 38339-38344.
- CLAERHOUT, S, VAN LAETHEM A, AGOSTINIS P, GARMYN M (2006), Pathways involved in sunburn cell formation: Deregulation in skin cancer. *Photochem. Photobiol. Sci.* 5: 199-207.
- CLYDESDALE G J, DANDIE G W, MULLER H K (2001), Ultraviolet light induced injury: immunological and inflammatory effects. *Immunol Cell Biol* 79: 547-568.
- COSTA R M A, CHIGANÇAS V, GALHARDO R S, CARVALHO H, MENCK C F M (2003), The eukaryotic nucleotide excision repair pathway. *Biochimie* 85: 1083-1099.
- DE GRUIJL F R (1999), Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer* 35: 2003-2009.
- DE GRUIJL F R (2000), Photocarcinogenesis: UVA vs UVB. Singlet oxygen, UVA, and ozone. *Methods Enzymol.* 319: 359-366.
- DE GRUIJL R R (2002), Photocarcinogenesis: UVA vs. UVB radiation. *Skin Pharmacol Appl SkinPhysiol* 15: 316-320.
- DECRAENE D, AGOSTINIS P, PUPE A, DE HAES P, GARMYN M (2001), Acute response of human skin to solar radiation: Regulation and function of the p53 protein. *J. Photochem. Photobiol. B.* 63: 78-83.
- DOUKI T, COURT M, SAUVAIGO S, ODIN F, CADET J (2000), Formation of the main UV-induced thymine dimeric lesions within isolated and cellular DNA as measured by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Biol Chem.* 275(16): 11678-11685.
- DOUKI T, PERDIZ D, GRO'F P, KULUNCSICS Z, MOUSTACCHI E, CADET J, SAGE E (1999), Oxidation of guanine in cellular DNA by solar UV radiation: Biological Role. *Photochem. Photobiol.* 70: 184-190.
- DOUKI, T, REYNAUD-ANGELIN A, CADET J, SAGE E (2003), Bipyrimidine photoproducts rather than oxidative lesions are the main type of DNA damage involved in the genotoxic effect of solar UVA radiation. *Biochemistry* 42: 9221-9226.
- FISHER, G J (2005), The pathophysiology of photoaging of the skin. *Cutis.* 75: 5-8.
- FRIEDBERG E C (2001), How nucleotide excision repair protects against cancer. *Nat Rev Cancer* 1:22-33.
- GALLAGHER, R P, LEE T K (2006), Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 92: 119-131.
- GOIHMAN-YAHR M (1996), Skin Aging and Photoaging: An Outlook *Clin Dermatol* 14: 153-160.
- HOFFMANN G R (1996), Genetic toxicology. En: *Toxicology. The basic science of poisons*, 5th Edition. Ed. Casarett and Doull's. McGraw-Lill. Health Professions Divisions. New York.
- HOUGHTON A N, POLSKY D (2002), Focus on melanoma. *Cancer Cell* 2:275-278.
- HOWE, H L, WINGO P A, THUN M J, RIES L A, ROSENBERG H M, FEIGAL E G, EDWARDS B K (2001), Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J. Natl Cancer Inst.* 93: 824-842.
- ICHIHASHI M, UEDA M, BUDIYANTO A, BITO T, OKA M, FUKUNAGA M, TSURU K, HORIKAWA T (2003), UV-induced skin damage. *Toxicology* 189: 21-39.
- JANS, J, SCHUL, W, SERT, Y G, RIJKSEN, Y, REBEL, H, EKER, A P, NAKAJIMA, S, STEEG, H, GRUIJL, F R, YASUI, A, *ET AL.* (2005), Powerful skin cancer protection by a CPD-photolyase transgene. *Curr. Biol.* 15: 105-115.
- JIANG Y, KE C, MIECZKOWSKI P A, MARSZALEK P E (2007), Detecting ultraviolet damage in single DNA molecules by atomic force microscopy. *Biophysical Journal* 93: 1758-1767.
- KATIYAR S K, BERGAMO B M, VYALIL P K, ELMETS CA (2001), Green tea polyphenols: DNA photodamage and photoimmunology. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 65: 109-14.
- KATIYAR S K, MUKHTAR H (2001), Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate treatment to mouse skin prevents UVB induced infiltration of leukocytes, depletion of antigen presenting cells and oxidative stress. *J. Leukoc. Biol.* 69: 719-726.

- KE M S, CAMOUSE M M, SWAIN F R, OSHTORY S, MATSUI M, MAMMONE T, MAES D, COOPER K D, STEVENS S R, BARON E D (2008), UV protective effects of DNA repair enzymes and RNA ligation. *Photochem. Photobiol.* 84: 180-184.
- KHAIDAKOV M, BISHOP M E, MANJANATHA M G, LYN-COOK L E, DESAI V G, CHEN J J, AIDOO A (2001), Influence of dietary antioxidants on the mutagenicity of 7,12-dimethylbenz[a] anthracene and bleomycin in female rats. *Mutat. Res.* 480-481: 163-170.
- KOZMIN S G, PAVLOV Y I, KUNKEL T A, SAGE E (2003), Roles of *Saccharomyces cerevisiae* DNA polymerases Pol η and Pol ζ in response to irradiation by simulated sunlight. *Nucleic Acids Research* 31(15): 4541-4552.
- KRAEMER K H (1997), Sunlight and skin cancer: Another link revealed. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 11-14.
- KRIPKE M L (1990), Photoimmunology. *Photochem. Photobiol.* 52: 919-924.
- KRIPKE M L, COX P A, ALAS L G, YAROSH D B (1992), Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UV-irradiated mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 7516-7520.
- KULMS D, SCHWARZ T (2000), Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 16: 195-201.
- KULUNCSICS Z, PERDIZ D, BRULAY E, MUEL B, SAGE E (1999), Wavelength dependence of ultraviolet-induced DNA damage distribution: involvement of direct or indirect mechanisms and possible artefacts. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 49: 71-80.
- LEHMANN A (2003), DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *Biochimie* 85: 1101-1111.
- LIMA-BESSA K M, MENCK C F M (2005), Skin Cancer: lights on genome lesions. *Current Biology* 15 (2): 58-61.
- LOEB K R, LOEB L A (2000), Significance of multiple mutations in cancer. *Carcinogenesis* 21: 379-385.
- MATSUMURA Y, ANANTHASWAMY H N (2004), Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 195: 298-308.
- MOURET S, BAUDOUIN C, CHARVERON M, FAVIER A, CADET J, DOUKI T (2006), Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 103:13765-13770.
- NORRIS, P G, HAWK J L (1990), Polymorphic light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 7(5): 186-191.
- O'DONOVAN, P, PERRETT C M, ZHANG X, MONTANER B, XU Y Z, HARWOOD C A, MCGREGOR J M, WALKER S L, HANAOKA F, KARRAN P (2005), Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 309: 1871-1874.
- OTOSHI E, YAGI T, MORI T, MATSUNAGA T, NIKAIDO O, KIM S T, HITOMI K, IKENAGA M, TODO T (2000), Respective roles of cyclobutane pyrimidine dimers, (6-4) photoproducts, and minor photoproducts in ultraviolet mutagenesis of repair-deficient Xeroderma Pigmentosum A cells. *Cancer Research* 60: 1729-1735.
- OUHTIT A, GORNY A, MULLER H K, HILL L L, OWEN-SCHAUB L B, ANANTHASWAMY H N (2000), Loss of fas-ligand expression in mouse keratinocytes during UV carcinogenesis. *Am J Pathol* 157:1975-1981.
- PERDIZ D, GRÓF P, MEZZINA M, NIKAIDO O, MOUSTACCHI E, SAGE E (2000), Distribution and repair of bipyrimidine photoproducts in solar UV-irradiated mammalian cells. Possible role of dewar photoproducts in solar mutagenesis. *JBC.* 275 (35): 26732-26742.
- PIERCE B A (2006), Mutaciones génicas y reparación del DNA. Pp. 473-508. En: Pierce B A, *Genética. Un enfoque conceptual*, Segunda Edición, Editorial Médica Panamericana, 816 p.
- RAVANAT J L, DOUKI T, CADET J (2001), Direct and indirect effects of UV radiation on DNA and its components. *J. Photochem. Photobiol. B.* 63: 88-102.

- ROCHETTE P J, THERRIEN J P, DROUIN R, PERDIZ D, BASTIEN N, DROBETSKY E A, SAGE E (2003), UVA-induced cyclobutane pyrimidine dimers form predominantly at thymine-thymine dipyrimidines and correlate with the mutation spectrum in rodent cells. *Nucleic Acids Research* 31 (11): 2786-2794.
- RUNGER T M (1999), Role of UVA in the pathogenesis of melanoma and nonmelanoma skin cancer. A short review. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 15: 212-216.
- SINHA R P, DAUTZ M, HÄDER D P (2001), A simple and efficient method for the quantitative analysis of thymine dimers in cyanobacteria, phytoplankton and macroalgae. *Acta Protozool.* 40: 187-195.
- SVOBODOVÁ A, PSOTOVÁ J, WALTEROVÁ D (2003), Natural phenolics in the prevention of uv-induced skin damage. *Biomed. Papers* 147(2): 137-145.
- THOMPSON, C L, SANCAR, A (2002), Photolyase/cryptochrome blue-light photoreceptors use photon energy to repair DNA and reset the circadian clock. *Oncogene* 21, 9043-9056.
- TRAUTINGER F (2001), Mechanisms of photodamage of the skin and its functional consequences for skin ageing. *Clin Exp Dermatol* 26: 573-577.
- VAN LAETHEM A, CLAERHOUT S, GARMYN M, AGOSTINIS P (2005), The sunburn cell: regulation of death and survival of the keratinocyte. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 37: 1547-1553.
- VAYALIL P K, ELMETS C A, KATIYAR S K (2003), Treatment of green tea polyphenols in hydrophilic cream prevents UVB-induced oxidation of lipids and proteins, depletion of antioxidant enzymes and phosphorylation of MAPK proteins in SKH-1 hairless mouse skin. *Carcinogenesis* 24: 927-936.
- VERSCHOOTEN L, CLAERHOUT S, V LAETHEM A, AGOSTINIS P, GARMYN M (2006a), New strategies of photoprotection. *Photochemistry and Photobiology* 82: 1016-1023.
- VERSCHOOTEN L, DECLERCQ L, GARMYN M (2006b), Adaptive response of the skin to UVB damage: role of the p53 protein. *Int. J. Cosmet. Sci.* 28: 1-7.
- VOET D, VOET J (2002), Replicación, reparación y recombinación del DNA. Pp. 1017-1060. En: *Fundamentos de bioquímica*, 3era edición. Panamericana. 1290p.
- WEBER M (2005), Scientists Get First Glimpse at How Plants, Most Animals Repair UV-Damaged DNA. *Ohio State Physics magazine*: 23. <http://researchnews.osu.edu/archive/photorep.htm>. Consultado 7/11/2007
- YOON J -H, LEE C -S, O'CONNOR T, YASUI A; PFEIFER G P (2000), The DNA damage spectrum produced by simulated sunlight. *1 Mol Biol*, 299, 6S3- 695.
- YOU Y H, SZABÓ P E, PFEIFER G P (2000), Cyclobutane pyrimidine dimers form preferentially at the major p53 mutational hotspot in UVB-induced mouse skin tumors. *Carcinogenesis* 21 (11): 2113-2117.
- YOU Y H, LEE D H, YOON J H, NAKAJIMA S, YASUI A, PFEIFER G (2001), Cyclobutane pyrimidine dimers are responsible for the vast majority of mutations induced by UVB irradiation in mammalian cells. *J. Biol. Chem.* 276: 44688-44694.
- ZERP S F, VAN E A, PELTENBURG L T C, SCHRIER P I (1999), p53 mutations in human cutaneous melanoma correlate with sun exposure but are not always involved in melanogenesis. *Br J Cancer* 79: 921-926.