



Autooxidación del linalol: hidroperóxidos alergénicos, reactividad radicalaria y respuesta inmunitaria por activación de la vía Nrf2

Salen Kuresepi, Chloé Raffalli, Bertrand Vilen, Saadia Kerdine-Römer, Elena Giménez-Arnau

► To cite this version:

Salen Kuresepi, Chloé Raffalli, Bertrand Vilen, Saadia Kerdine-Römer, Elena Giménez-Arnau. Autooxidación del linalol: hidroperóxidos alergénicos, reactividad radicalaria y respuesta inmunitaria por activación de la vía Nrf2. 61ème Réunion du GEIDAC (Grupo Español Investigación Dermatitis Contacto), Oct 2016, Alicante, España. hal-02268942

HAL Id: hal-02268942

<https://hal.science/hal-02268942>

Submitted on 21 Aug 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Autooxidación del linalol: hidroperóxidos alergénicos, reactividad radicalaria y respuesta inmunitaria por activación de la vía Nrf2

S Kuresepi, C Raffalli, B Vilen, S Kerdine-Römer, E Giménez-Arnau*

Dermatochemistry Laboratory, University of Strasbourg CNRS-UMR 7177, France; Signalisation Immunotoxicology Immunopharmacology, University Paris Sud, INSERM-UMR 996, France

Introducción: La dermatitis de contacto inducida por fragancias es hoy en día de importancia capital y se clasifica en segunda posición después del níquel en muchos centros dermatológicos europeos. Entre todos los compuestos utilizados en las fragancias, los terpenos son capaces de oxidarse en contacto con el oxígeno molecular y formar hidroperóxidos alílicos (R-OOH) de fuerte poder sensibilizante.¹ Los R-OOH deben reaccionar con las proteínas epidérmicas para formar la entidad antigénica responsable de la sensibilización. Lo más probable es que los mecanismos químicos implicados en esta reacción sean de tipo radicalario, ampliamente subestimados en los procesos de inmunotoxicología cutánea. A efectos de evaluación de riesgos, es necesario elucidar cómo se produce la hapténización a estos compuestos a través de mecanismos radicalarios.

Métodos: Los estudios se han realizado con R-OOH derivados de la autooxidación del linalol, uno de los 26 ingredientes que deben ser etiquetados en los cosméticos según la directiva europea (7th amendment to the EU Cosmetics Directive, Directive 2003/15/EC, 2003). Para identificar las especies radicalarias reactivas derivadas de estos compuestos se ha utilizado la resonancia paramagnética electrónica combinada a la técnica del “spin-trapping”. Condiciones experimentales óptimas han sido establecidas con variables diferentes, spin traps, concentraciones, soluciones tampón e iniciación radicalaria entre otros, con el fin de identificar los radicales formados en condiciones próximas a las fisiológicas. Como “prueba de concepto”, esta metodología ha sido explorada utilizando epidermis humanas reconstituidas con el objetivo de evidenciar la formación de radicales derivados de R-OOH en un sistema biológico histológicamente similar a la piel humana. En paralelo, se estudió el vínculo reactividad-respuesta inmune vía el estudio de la activación de células dendríticas presentadoras de antígenos (THP-1) por estos compuestos. La activación de la vía de defensa antioxidante Nrf2 en estas células ha sido evaluada por medida de la expresión de genes antioxidantes (*ho-1*, *nqo1*) en presencia de R-OOH y por PCR cuantitativa en tiempo real, y por medida de acumulación de Nrf2 estudiada por Western Blot.

Discusión: Los R-OOH derivados de la autooxidación del linalol producen fácilmente, por ruptura homolítica del enlace O-O, radicales oxigenados. Estos, inestables y debido a la presencia de dobles enlaces terpénicos, pueden formar radicales reactivos diversos centrados en átomos de carbono. En consecuencia, diferentes posiciones radicalarias reactivas son posibles así que diferentes entidades antigénicas.² Los R-OOH derivados del linalol, a demás, activan la vía antioxidante Nrf2 en células dendríticas, como estudios anteriores han demostrado también para otro tipo de alérgenos.³ Estos sensibilizantes, pues, son también moléculas oxidantes. En consecuencia, muy probablemente una sinergia existe entre su capacidad a reaccionar con los amino ácidos para formar antígenos y su poder oxidante, explicando así el fuerte poder sensibilizante.

Conclusión: Estos estudios son un paso hacia adelante en la comprensión de los mecanismos de acción de los hidroperóxidos sensibilizantes combinando reactividad química, identificación de especies radicalarias y activación inmunológica de células dendríticas

¹ Bråred Christensson et al. *Contact Dermatitis* 2016, 74, 273-280

² Kao et al. *J Org Chem* 2011, 76, 6188-6200; Kao et al. *Toxicol Res* 2014, 3, 278-289

³ Migdal et al. *Toxicol Sci* 2013, 133, 259-274