
Cianobacterias como fuente natural de protectores contra la radiación ultravioleta: una mini revisión

Cyanobacteria as a source of natural
ultraviolet sunscreens: a mini-review

Raquel León Díaz

Trabajo de Fin de Grado

Tutora: Carolina Pérez Reyes

Cotutora: Nereida Rancel Rodríguez

Curso 2019/2020

RESUMEN

En las últimas décadas se ha detectado un aumento de la radiación solar incidente sobre la superficie terrestre debido al deterioro de la capa de ozono, provocando un incremento de los efectos adversos de la radiación ultravioleta (UV). Los protectores solares más utilizados en la actualidad tienen entre sus ingredientes filtros solares de origen sintético y mineral, que pueden bioacumularse en el medio marino y su biota, causando importantes daños ecológicos. En los últimos años, muchas investigaciones se han centrado en la búsqueda de sustancias naturales de origen botánico que puedan actuar como filtros o reparadores de los daños causados por la radiación UV. En este Trabajo Final de Grado se ha realizado una revisión bibliográfica detallada de productos naturales con actividad protectora de la radiación UV, destacando las cianobacterias como fuente de moléculas, como la escitonemina y aminoácidos tipo micosporinas (MAA), con una potente actividad fotoprotectora. Estos metabolitos son una alternativa ecológica y eficaz frente a los filtros solares químicos. Sin embargo, aún no se han comercializado productos que presenten como principio activo escitonemina y MAA aislados de cianobacterias.

Palabras clave: *cianobacteria, escitonemina, aminoácidos tipo micosporinas, filtros solares naturales, radiación ultravioleta, fotoprotección.*

ABSTRACT

Over the last few decades, the ozone layer depletion has increased the amount of ultraviolet radiation (UV) that reaches Earth's surface. The increased to UV radiation have potential negative effect on Earth life. Also, several ecological and human health risks have been detected from sun filters used in sunscreen and skincare products. Commercial sunscreens have synthetic organic chemicals and mineral ingredients as UV light blocking molecules. Several researchers have described the bioaccumulation and toxic effect of these kind of chemicals on several aquatic and marine ecosystem. All these drawbacks, has encouraged scientific research on natural product as photoprotective agents. A bibliographic research, on natural products as UV blocking agents, was made in this Final Grade Work. This work outlined cyanobacteria products, scytonemine and mycosporine like amonacids (MAAs), as potential and ecological-safe sunscreen products. Besides, we will discussed several drawbacks and challenges of cyanobacterial products and their commercial viability as sunscreen.

Keywords: *cyanobacteria, scytonemin, mycosporine-like amino acids, natural sunscreens, ultraviolet radiation, photoprotection.*

Abreviaturas	
3-DHQ	3-Deshidroquinato
4-DG	4-Deoxigadusol
6-4 PPs	6-4 Pirimidina Pirimidona
AGE	<i>Advanced Glycation end Products</i> (productos finales de la glicosilación avanzada)
AP-1	Proteína activadora-1
COX-2	Ciclooxigenasa-2
DHQ sintasa	Deshidroquinato sintasa
HPP	Ácido P-Hidroxifenilpirúvico
I3P	Ácido Pirúvico indol-3
IR	Infrarrojo
MAA	<i>Mycosporine-like Amino Acids</i> (Aminoácidos tipo Micosporina)
MG	Micosporina-Glicina
MG2	Micosporina-Glicina-2
MMP	Metaloproteinasas
MMP-2	Metaloproteinasa-2
MMP-9	Metaloproteinasa-9
NO	Óxido Nítrico
NF- κ B	Factor Nuclear κ B
PAR	Rango Visible
ROS	Especies Oxígeno Reactivas
SH-7-P	Sedoheptulosa-7-Fosfato
TiO ₂	Óxido de Titanio
UV	Ultravioleta
UVR	Radiación ultravioleta
UV-A	Radiación ultravioleta A
UV-B	Radiación ultravioleta B
UV-C	Radiación ultravioleta C
WIPO	<i>World Intellectual Property Organization</i> (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual)
ZnO	Óxido de Zinc

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	5
RADIACIÓN SOLAR: EFECTOS Y DAÑOS CELULARES	5
PROBLEMÁTICA DE LOS FILTROS SOLARES	7
LAS CIANOBACTERIAS	8
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
PROTECTORES SOLARES DE ORIGEN NATURAL	10
ESCITONEMINA.....	12
MICOSPORINAS Y AMINOÁCIDO TIPO MICOSPORINAS (MAA)	13
BIOSÍNTESIS DE PROTECTORES UV EN CIANOBACTERIAS	14
<i>Factores que condicionan la biosíntesis de estos productos</i>	14
<i>Biosíntesis de escitonemina</i>	15
<i>Biosíntesis de MAA (Mycosporine-like Amino Acids)</i>	17
APLICACIONES POTENCIALES	18
<i>Aplicaciones de escitonemina</i>	18
<i>Aplicaciones MAA</i>	19
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA.....	22
ANEXO I. PATENTES.....	27
<i>Tabla 1. Patentes internacionales que incluyen escitonemina</i>	27
<i>Tabla 2. Patentes españolas para el uso de MAAs</i>	28
ANEXO II. LISTADO DE ESPECIES BOTÁNICAS Y SUS AUTORÍAS.....	29

Introducción

Radiación solar: efectos y daños celulares

La radiación solar es un factor positivo tanto para la vida vegetal (principal responsable de la fotosíntesis), como para los seres humanos (necesaria para la síntesis de vitamina D). Sin embargo, la exposición a ésta es cada día más peligrosa como consecuencia del daño en la capa de ozono que aumenta la cantidad de radiación solar ultravioleta (UV) que llega a la superficie de la Tierra (Fig. 1).

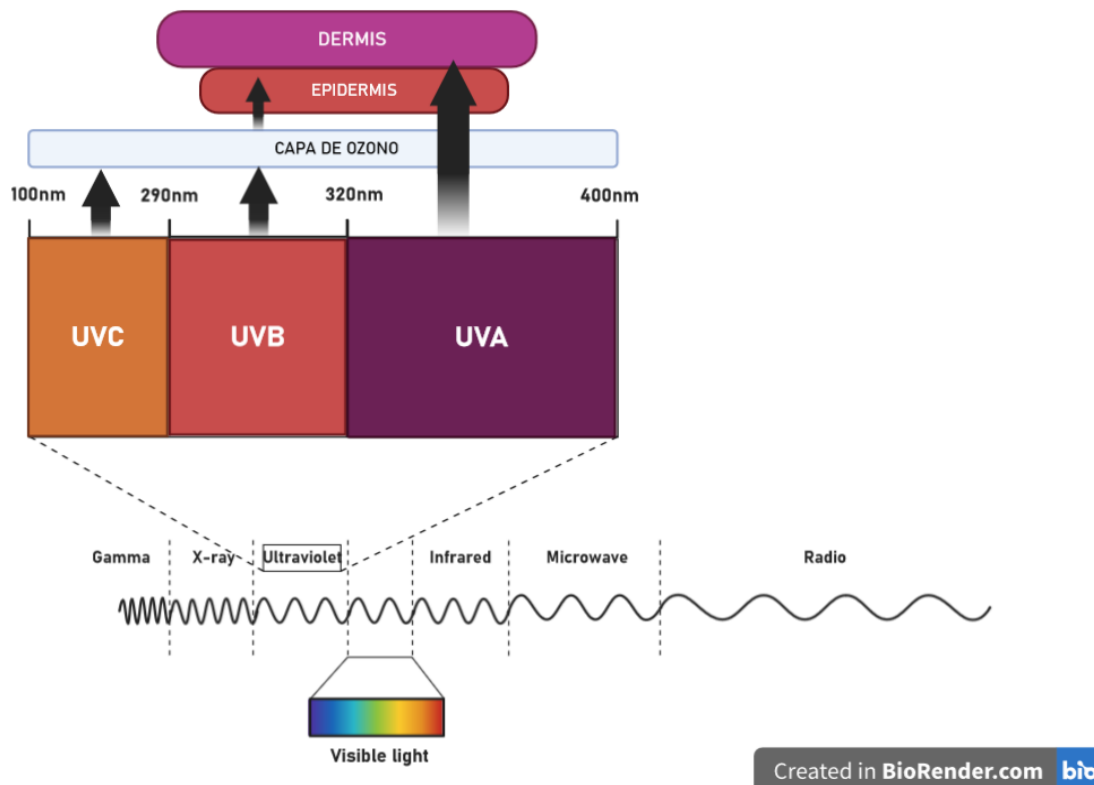


Fig. 1 Espectro electromagnético. La radiación electromagnética no ionizante se puede dividir en 3 bandas: infrarroja (IR) (780–3000 nm), visible (400–780 nm) y Ultravioleta (UV) (100–400 nm). Dentro de la región UV distinguimos a su vez 3 bandas principales: la radiación ultravioleta C (UV-C) (100-280nm), radiación ultravioleta B (UV-B) (280-315nm) y la radiación ultravioleta A (UV-A) (315-400nm). La radiación solar UV se reduce a medida que pasa a través de la capa de ozono y la atmósfera. De esta forma la radiación UV-C, de longitud de onda más corta, es la única que no llega a la superficie terrestre al ser retenida en su totalidad. La radiación UV-B, de longitud de onda media, atraviesa la capa de ozono pero llega a la corteza terrestre en baja proporción (4-5%), capaz de penetrar en la epidermis. Finalmente, UV-A es la de longitud de onda más larga, llegando a atravesar la atmósfera casi en su totalidad (+ 90%), pudiendo causar daños a largo plazo en la piel al tener la capacidad de atravesar la epidermis y la dermis[1] (figura de elaboración propia, BioRender).

Si al daño en la capa de ozono se le suma la sobreexposición de la piel a la luz solar, aumenta la probabilidad de tener daños irreparables en la piel. Estos daños van desde *agudos* o *inmediatos* como las quemaduras solares (eritema), la pigmentación de la piel (UV-B) y la reducción de la presión arterial por la radiación UV-A, hasta *crónicos* como el fotoenvejecimiento, fotoinmunosupresión y la fotocarcinogénesis [2]. Todos estos efectos son el resultado de la radiación UV tanto a nivel *molecular* o *celular* como son la melanogénesis, generación de especies oxígeno reactivas (ROS), reducción de células de Langerhans, respuesta inflamatoria, inducción de metaloproteinasas (MMP) y daño en el ADN (Fig. 2) [2,3].

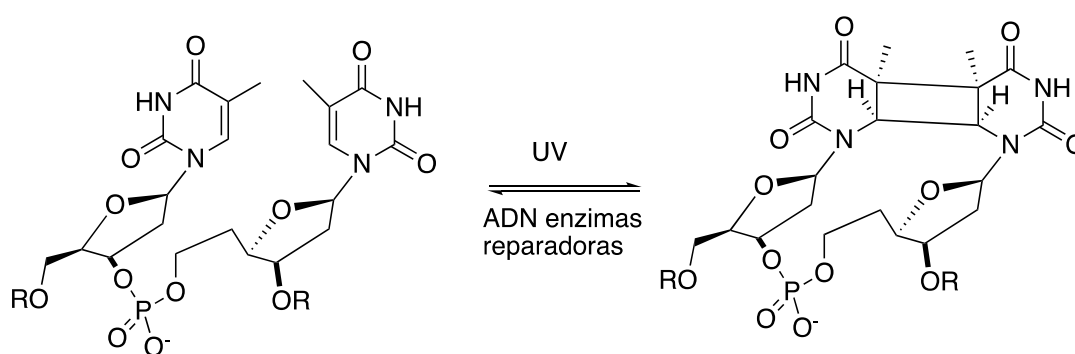


Fig. 2 Formación de dímeros de timina (CPD) en el ADN tras la exposición a la radiación UV y la acción de las enzimas reparadoras en el ADN (elaboración propia, ChemOffice).

El ADN tiene la capacidad de absorber fuertemente en el rango UV-B (efectos directos) y en menor medida en el rango UV-A (efectos indirectos), pudiendo generar diversas lesiones, entre las que destaca la formación de dímeros de cis-syn ciclobutano-pirimidina (CPD) y fotoproductos de 6-4 pirimidina pirimidona (6-4 PPs) que interfieren en la replicación y transcripción del ADN, dando lugar a mutaciones, inestabilidad y muerte celular [2,3]. A consecuencia de este daño en el ADN, la UVR es el principal responsable de la aparición del *cáncer de piel*, siendo uno de los tumores más abundantes entre la población. Los principales tipos de cáncer de piel en humanos son los *cáncer de piel no melanoma* (carcinoma de las células basales y escamosas) que afectan a los queratinocitos, y los tipo *melanoma*, resultado del daño en melanocitos [4]. El carcinoma basocelular es el tumor más frecuente, aumentando su incidencia un 10% anualmente, pero el melanoma es el más agresivo y letal, pudiendo llegar a provocar metástasis [5,6].

Problemática de los filtros solares

El uso de protectores solares es cada día más importante para protegernos de los daños que la radiación solar ocasiona en la piel. Sin embargo, se ha demostrado que los componentes de los protectores solares más utilizados actualmente tienen la capacidad de bioconcentrarse y/o bioacumularse en la red trófica [7].

La gran mayoría de los protectores solares comercializados contienen filtros de origen mineral y/o sintético [8]. Los filtros físicos (mineral) incluyen nanopartículas de dióxido de titanio (TiO_2) y óxido de zinc (ZnO), que forman una barrera de protección UV en la superficie de la piel [9]. Por otro lado, se encuentran los filtros químicos diseñados para absorber la UVR como son oxibenzona, octocrileno y octinoxato [10]. Ambos filtros son muy eficientes en la protección de la piel frente a los daños UV, sin embargo, tienen un fuerte impacto en el medio ambiente ya que han demostrado tener una alta persistencia y dispersión en el medio marino [7,11,12] y en distintas fuentes de agua [8].

Además, a pesar de que los filtros químicos no están diseñados para que lleguen a absorberse y pasar a la vía sistémica, Gonzalez y colaboradores en 2006 [13] demostraron en sus trabajos que sí existe absorción percutánea de filtros químicos como la oxibenzona, ya que un porcentaje de este producto aparecía posteriormente en orina [13]. El uso de estos filtros solares plantea otro problema al inhibir la formación del eritema, lo que provoca la falsa sensación de seguridad por parte del consumidor alentando a permanecer durante mayor tiempo bajo la exposición solar [10].

Consecuentemente en la actualidad, debido a esta problemática ha aumentado el uso de protectores solares con filtros físicos, ya que son partículas lo suficientemente grandes que no pueden penetrar en la piel, sin embargo, su incidencia en el medio marino sigue siendo perjudicial [14], lo que llevado a la necesidad de hacer modificaciones estructurales en dichos productos [9] o buscar nuevas alternativas.

Las cianobacterias

Las cianobacterias, también conocidas como algas verde-azuladas, son organismos procariotas fotoautótrofos capaces de realizar la fotosíntesis oxigénica [15,16]. Estos organismos cuentan con una larga historia evolutiva, dada su gran adaptabilidad, habitando diferentes ambientes, desde terrestres y acuáticos hasta los hábitats que cuentan con las condiciones más extremas, incluyendo una alta exposición a la radiación solar y largos periodos de desecación [15]–[17].

Varían desde formas unicelulares a filamentosas, pudiendo llegar incluso a formar colonias. Algunas especies han desarrollado cierta especialización funcional entre las células vegetativas formando heterocistes (este grupo pertenece al Orden *Nostocales* según Código Internacional de Nomenclatura para algas, hongos y plantas), relacionadas con la fijación de nitrógeno atmosférico (N₂) [15,16,18].

Las cianobacterias presentan una alta cantidad de pigmentos, presentando características espectroscópicas que les permiten aprovechar todo el rango PAR de la luz (Ver Fig. 1) [19]. Un indicio de su parentesco con las plantas vasculares es la presencia de clorofila *a* y *b*, así como pigmentos carotenoides [17,18,19]. Dentro de la variedad de pigmentos que presentan cabe destacar la presencia de pigmentos auxiliares de recolección de luz, los ficobilisomas (ficocianina y ficoeritrina), capaces de absorber la radiación solar en la región del espectro visible en el que la clorofila muestra baja absorción [16].

La búsqueda de filtros solares de origen natural, seguros y respetuosos con el medio ambiente y con la propia piel, se ha convertido en un campo de investigación prioritario, considerándolo una necesidad social. Las cianobacterias son productoras de fotoprotectores naturales, con un elevado potencial biotecnológico que pueden llegar a ser ingredientes activos en formulaciones para cremas de protección solar.

Objetivos

El objetivo general de este trabajo de fin de grado (TFG) se centró inicialmente en la quimiomodulación de la producción de escitonemina y MAA en cianobacterias provenientes de cultivos clonales, aislados de los bosques de Laurisilva canaria. Debido a la situación de alarma sanitaria con motivo de la COVID-19, este trabajo fue adaptado hacia una revisión bibliográfica. Ésta, se centró en el estudio de productos naturales de origen vegetal resumiendo los trabajos realizados desde los últimos 30 años hasta la actualidad. Se evaluó específicamente a las cianobacterias como productoras de sustancias fotoprotectoras, en particular su biosíntesis y posibles aplicaciones potenciales.

Material y métodos

Se llevaron a cabo una investigación documental en bases de datos electrónicas de contenido multidisciplinar, seguido de una búsqueda manual consultando la bibliografía de los artículos seleccionados.

Etapas del trabajo	Términos de búsqueda
Radiación solar y sus efectos	<i>ultraviolet, skin, damage</i>
Actualidad en protectores solares	<i>photoprotection, sunscreen</i>
Filtros solares de origen natural	<i>natural products, sunscreen</i>
Cianobacterias como fuente de productos fotoprotectores	<i>cyanobacteria, photoprotection, scytonemin, mycosporine like aminoacids</i>

Las bases de datos utilizadas fueron: Pubmed, PuntoQ, ScienceDirect y GoogleScholar. Se seleccionaron varios términos de búsqueda en una serie de etapas (Ver Tabla 1), así como el uso de criterios de inclusión (Ver Tabla 2) que se aplicaron en los filtros disponibles en cada una de las bases de datos consultadas.

Idioma	Inglés y español
Textos de acceso libre (Free full text)	En la base de ScienceDirect se tuvo acceso libre a la mayoría de los artículos al iniciar sesión con el correo institucional de la Universidad de La Laguna
Estudios en humanos	En la búsqueda de cianobacterias este criterio no era aplicable
Año	Búsqueda realizada en los últimos 30 años. En las búsquedas protectores solares actuales, así como los efectos de la radiación solar se optó por artículos publicados en los últimos 5 años.

Resultados y discusión

Protectores solares de origen natural

El aumento en las últimas décadas hacia la búsqueda de filtros solares de origen natural han puesto de manifiesto numerosas moléculas de origen vegetal que presentan una alta absorción en la región espectral UV-A y UV-B, así como propiedades antioxidantes, antiinflamatoria, antifotoenvejecimiento y protección frente a los daños de la UVR en el ADN (Tabla 3) [1,18,20]. Éstos, además de sus propiedades como filtros de la UVR, destacan, en comparación con los filtros de origen sintético, por su baja toxicidad e incidencia en el medio ambiente [20].

En la Tabla 3 se muestran los productos de origen natural más estudiados a lo largo de esta última década, cuyos componentes han demostrado protección frente a la UVR [1]. Cabe destacar el caso de Fernblock® (Heliocare®) que tiene en su composición química un fotoprotector natural extraído de helechos, así como otros productos de algas rojas (gama completa *natur&sun* by Bella Cosmetici®) que actualmente están presentes como ingredientes en protectores solares ya comercializados. En la actualidad, no son efectivos al 100%, por ello, estas cremas de protección solar se complementan con filtros físicos entre sus ingredientes, para ampliar el espectro de absorción del producto. Estos resultados ponen de manifiesto que el uso de productos fotoprotectores de origen natural es un campo de estudio emergente ya que intenta solventar unas de las demandas más acuciantes de la sociedad, filtros solares efectivos y seguros tanto desde el punto de sanitaria como ecológicamente, quedando camino por recorrer para mejorar su eficacia.

Entre los productos naturales con actividad fotoprotectora, al consultar la bibliografía utilizada para realizar el presente estudio, mostró un alto número de trabajos relacionados con el uso de cianobacterias como productoras de sustancias de alto valor añadido. Recientemente, Nowruzi y colaboradores [18] a comienzos de este mismo año publicaron un trabajo sobre los metabolitos secundarios de cianobacterias con interés en la industria cosmética. La Tabla 4 resume los principales compuestos fotoprotectores presentes en cianobacterias y sus aplicaciones potenciales [18], destacando la importancia de estos microorganismos como fuente natural de moléculas protectoras frente a la UVR.

<i>Tabla 3. Productos naturales con propiedades fotoprotectoras de origen vegetal</i>		
Producto Natural*	Compuestos fotoprotectores	Actividad fotoprotectora
Propóleos Propóleo italiano	Ácidos cafeicos Flavonoides	Antioxidantes efectivos con una alta tasa de absorción UV [21]
Llama del bosque <i>Spathodea campanulata</i>	Flavonoides	Absorción de la radiación UV (200–240 nm) [22]
Fernblock © <i>Polypodium leucotomos</i>	Ácidos cumárico, ferúlico, cafeico, vanílico, y clorogénico	Inhibición del eritema de la piel, prevención el daño al ADN, inhibición AP-1 y NF- κ B inducidos por UVR y protección de los sistemas antioxidantes naturales de la piel endógenos [23]
Hiedra inglesa <i>Hedera helix</i>	Polisacárido y nanopartículas esféricas	Capacidad de absorber y dispersar la luz ultravioleta [24,25]
Café Café Arábica <i>Coffea arabica</i> Café Robusta <i>Coffea canephora</i>	Cafeína	Absorción UV y Antioxidante [26] Disminución de la formación de dímero de timina inducida por UVB y las lesiones por quemaduras solares [27]
Algas Algas rojas (<i>Rhodophyta</i>) <i>Corallina pilulifera</i> <i>Porphyra rosengurtii</i> <i>Porphyra umbilicallis</i> Algas pardas (<i>Ochrophyta</i>) <i>Ecklonia cava</i> <i>Sargassum sagamianum</i>	Extracto de metanol MAA: Porphyra-334 y Shinorine Polifenoles Plastoquinonas, ác. sargaquinoico y sargacromenol	Antioxidante y antifotoenvejecimiento (reducción de la expresión de MMP-2 y MMP-9 inducida UVR) [28] Protección UV [29], [30] Antioxidante, anti-melanogénesis y protección del ADN por daños inducidos por UVR [30]. Reducción de la apoptosis inducida por radiación UV-B [31]
Líquenes Liquen chileno <i>Diploica canescens</i> <i>Collema cristatum</i> <i>Sphaerophorus globosus</i> Género <i>Psoroma</i> <i>Psoroma reticulatum</i> <i>Psoroma pulchrum</i> <i>Psoroma paladium</i>	Ácido úsmico Bisxantonas Collemin A Esfaerophorina Pannarina	Capacidad de absorción en la región UVA-/UV-B [32,33] Prevención de la destrucción celular inducida por UV-B: evita la formación de CPD y el eritema inducido por UV-B en la piel humana [34] Efecto protector sobre el daño del ADN plasmídico, exhibieron un efecto similar a SOD e inhibieron el crecimiento de células de melanoma [35]
Tabla modificada del artículo: "Natural products as photoprotection", por Saewan, N., & Jimtaisong, A., 2015, Journal of cosmetic dermatology, 14(1), p. 47. Copyright 2015 Wiley Periodicals, Inc. [1] *Para facilitar la lectura de este trabajo las autorías de las especies se refieren en el Anexo II		

Tabla 4. Compuestos fotoprotectores presentes en cianobacterias		
Cianobacteria	Compuestos	Actividades/aplicaciones
<i>Wolleea vaginicola</i> , <i>Desmonostoc muscorum</i> , <i>Leptolyngbya foveolarum</i> , <i>Arthrospira platensis</i>	Carotenoides: α -caroteno, β -caroteno, luteína, xanthophylls, licopeno, Canthaxanthin	Antioxidante Antienvjecimiento Protector solar, Regulación UV-A Antiinflamatorio
<i>Dolichospermum flosaquae</i> , <i>Trichormus spiralis</i> <i>Nostoc</i> sp. R76DM <i>Nostoc commune</i> <i>Nostoc punctiforme</i> <i>Trichormus variabilis</i> <i>Spirulina</i> sp. <i>Trichormus doliolum</i> <i>Scytonema javanicum</i>	Aminoácidos tipo micosporinas (MAA) Mycosporina-glicina, asterina-330, palythinol, shinorina, euhalothece-362 y porphyra-334)	Detección UV Protector solar Antioxidantes Fotoprotector Protección de la piel
<i>Scytonema</i> spp. <i>Chroococidiopsis</i> spp. <i>Chlorogloeopsis</i> spp. <i>Nostoc punctiforme</i> <i>Lyngbya aestuarii</i> <i>Spirulina</i> sp. <i>Trichormus fertilissimus</i> <i>Nostoc flagelliforme</i>	Escitonemina	Potencial farmacológico Antiinflamatorio Antiproliferativo Protección solar Fijación de agua Antienvjecimiento Antioxidante
Tabla modificada de: "The cosmetic application of cyanobacterial secondary metabolites" por Nowruzzi, B., Sarvari, G., & Blanco, S., 2020, Algal Research, 49, p. 101959. Copyright 2020 Elsevier B.V. [18] *Para facilitar la lectura de este trabajo las autorías de las especies se refieren en el Anexo II		

Escitonemina

La escitonemina es un pigmento liposoluble amarillo-marrón exclusivo de cianobacterias, identificándose en más de 300 especies de estos organismos ubicados en diferentes hábitats con alta exposición a la radiación solar [15,17,36]. La producción de escitonemina juega un papel muy importante en la supervivencia de las cianobacterias que se encuentran expuestas a altas dosis de UVR [37], siendo parte del proceso de adaptación a estos ambientes extremos esencial para la fotoprotección [36]. Este pigmento, localizado en la vaina extracelular de polisacáridos, se produce como respuesta a la exposición UV-A [36,38]. Se ha estudiado que su ubicación es clave, ya que actúa como una capa protectora que puede prevenir hasta el 90% de la UVR incidente, con un máximo de absorción que varía entre 370nm y 384nm, protegiendo los componentes intracelulares de las cianobacterias [36-39]. Además, actúa como antioxidante detoxificando ROS y reduce la formación de dímeros de timina en la molécula de ADN generados por la exposición a los UV [40].

Este pigmento es un dímero de subunidades indólicas y fenólicas (Fig. 3) con una estructura que consiste en un sistema de ocho anillos en una disposición dimérica (molécula simétrica formada por dos monómeros heterocíclicos) con un único enlace C–C entre dos dobles enlaces (C=C) en una conformación trans [41]. (Fig. 3)

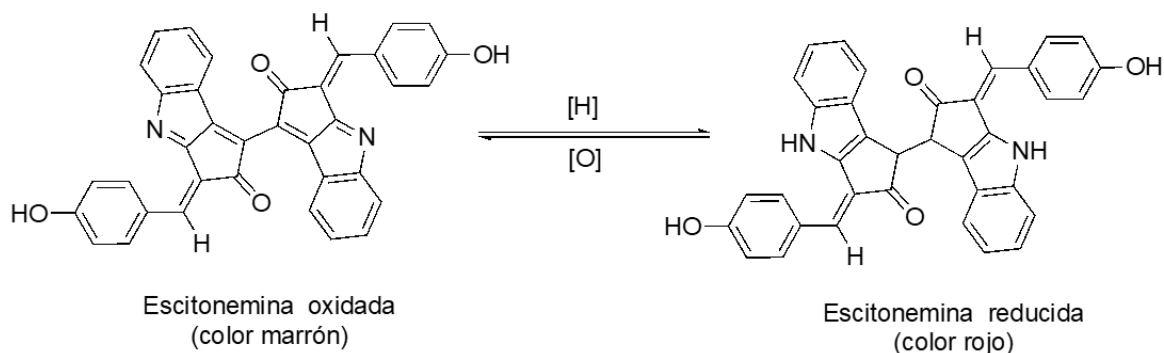


Fig. 3 Estructura de la escitonemina, alcaloide dimérico indólico indicador quimiotoxonomico de cianobacterias. Este pigmento puede presentarse tanto en su forma oxidada con el característico color marrón-amarillo (Mw 544 Da), como en su forma reducida de color rojo (Mw 546 Da). Se puede obtener una forma u otra según las condiciones redox y ácido-base de la extracción [36] (elaboración propia, ChemOffice).

Micosporinas y Aminoácido tipo Micosporinas (MAA)

Las micosporinas y MAA son compuestos solubles en agua incoloros que han sido aislados en hongos, cianobacterias, microalgas y macroalgas. Son productos sintetizados y acumulados principalmente en respuesta a la radiación UV-B, [40,42,43] capaces de absorber y disipar la UVR sin producir especies reactivas de oxígeno [44,45], con un máximo de absorción entre los 310-360 nm [46]. Además destaca su función osmorreguladora [45], contribuyendo al aumento de la resistencia de cianobacterias a condiciones en las que el agua es un factor limitante [44].

Dentro de cianobacterias, estos compuestos se encuentran repartidos en diferentes concentraciones tanto en el medio intracelular [46] (reguladores osmóticos), como vinculados a oligosacáridos en la vaina extracelular [47], presentando una actividad más eficiente como molécula pantalla que absorbe la UVR [44,45].

Estos productos naturales se dividen, en función de su estructura, en compuestos monosustituídos y bisustituídos (Fig. 4). Las micosporinas son compuestos con un único sustituyente en su estructura (mono-sustituídos) sintetizados tanto por hongos como por cianobacterias y algas, mientras que los MAA son compuestos bi-sustituídos presentes en algas y cianobacterias, pero ausentes en hongos [48].

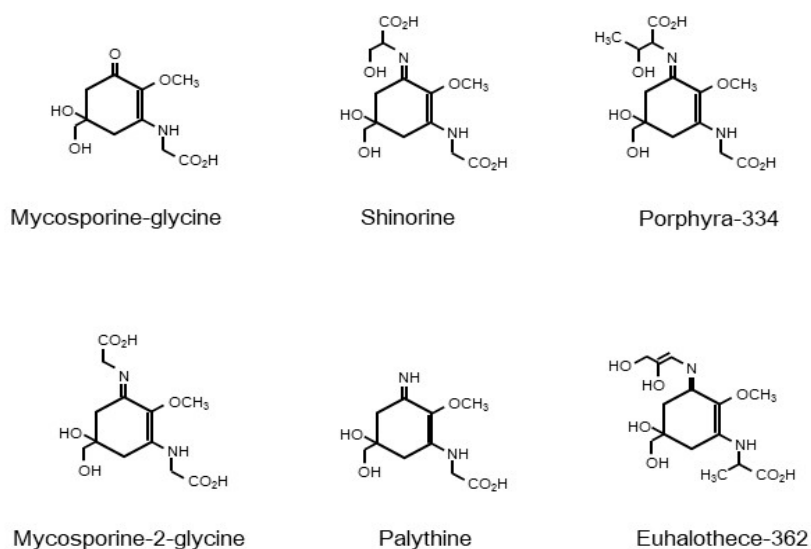


Fig. 4 Las MAAs son productos se caracterizan por tener como estructura central un cromóforo de ciclohexenona o ciclohexenimina conjugada con el sustituyente de nitrógeno de un aminoácido o su alcohol imino [3]. Figura extraída de “Antioxidative, anti-inflammatory, and anti-aging properties of mycosporine-like amino acids: Molecular and Cellular Mechanisms in the Protection of Skin-aging” (p.222), por Kageyama, H., & Waditee-Sirisattha, R., 2019, *Marine Drugs* 17(4) [3].

Biosíntesis de protectores UV en cianobacterias

Factores que condicionan la biosíntesis de estos productos

Son varios los factores de estrés ambiental que están involucrados en el aumento de la síntesis de la escitonemina y MAA en cianobacterias, y que demuestran la resistencia de estos organismos en ambientes extremófilos. Se pueden observar los más importantes para cada molécula en las tablas 5 y 6:

<i>Tabla 5. Factores que afectan a la biosíntesis de Escitonemina</i>		
Factores abióticos	Biosíntesis de escitonemina	Referencia
UVR	La escitonemina es sintetizada en respuesta principalmente a la exposición de radiación UV-A.	[36]
Temperatura	Las altas temperaturas incrementan la síntesis del compuesto en presencia de radiación UV-A.	[49]
Estrés osmótico	La presencia de sal en bajas concentraciones incrementa su síntesis.	
Estrés oxidativo	Niveles bajos de oxígeno reactivo mejoran la síntesis de escitonemina en presencia de radiación UV-A.	
Desecación	Algunas cianobacterias producen un mayor contenido de escitonemina cuando están expuestas a periodos de desecación que cuando está continuamente hidratadas.	[50]
Nitrógeno	Estudio realizado en <i>Nostoc punctiforme</i> , se demostró que la síntesis de este pigmento expuesto a UV-A se vio aumentada cuando <i>Nostoc</i> agotó el nitrato o amonio y pasó a un metabolismo diazotrófico, con la fijación de nitrógeno.	[51]

<i>Tabla 6. Factores que afectan a la biosíntesis de Aminoácidos tipo Micosporinas (MAA)</i>		
Factores abióticos	Biosíntesis de MAA	Referencia
UVR	La radiación UV-B es la que provoca mayores cantidades de estos compuestos, seguida de PAR y UV-A.	[42,43]
Luz	La mayor producción de MAA ocurre en las horas de mayor intensidad de la luz, mostrando un ritmo circadiano, permaneciendo casi constante durante los periodos de oscuridad.	[42]
Estrés osmótico	En ambientes salinos e hipersalinos, las cianobacterias contienen altas concentraciones de MAA.	[45]
Sal y amonio	El tratamiento de la cianobacteria <i>Anabaena variabilis</i> con sal y amonio resultó en un aumento en la síntesis de MAA en ausencia de radiación, ejerciendo un efecto sinérgico con la radiación UV-B.	[43]
Azufre	El azufre es un factor esencial en el crecimiento de las cianobacterias y por lo tanto afectará la síntesis de MAA. En <i>A. variabilis</i> , en situaciones de deficiencias de azufre cambiaba el perfil de MAA; la síntesis de Shinorine (MAA primario en esta especie) se veía reducido, a la vez que aparecía un nuevo MAA que no se había visto hasta ese momento, Palythine-serina un MAA secundario derivado de la estructura de Shinorine.	[52]

Los trabajos utilizados en esta investigación documental ponen de manifiesto que la UVR es el factor principal que condiciona la producción de ambos productos fotoprotectores en cianobacterias. Un ejemplo de esto es el que se observa en el género *Chroococciopsis*, donde factores como la temperatura o el estrés oxidativo dieron lugar a una mayor síntesis de escitonemina, siempre y cuando éstos se acompañaron de la presencia de radiación UV-A [45]. Así como la mayor producción de MAA ocurre en las horas de mayor intensidad de la luz, coincidiendo con el aumento de UVR.

Además, el conocimiento de estos factores ayuda actualmente a entender las condiciones de síntesis de estos compuestos a la hora de inducir su producción con fines de estudio y/o aplicaciones biotecnológicas-comerciales.

Biosíntesis de escitonemina

El estudio genético de la biosíntesis de escitonemina lo comenzaron Soule y colaboradores en 2007 - 2009 [53,54]. La especie objeto de estudio fue *Nostoc punctiforme* ATCC 29133, donde se encontró un grupo de 18 genes (NpR1276 a NpR1259) en la región genómica asociada a la biosíntesis de la escitonemina [53]. Varios

de estos genes proporcionan aminoácidos precursores necesarios para su biosíntesis. Es decir, son genes que codifican proteínas involucradas en la vía del shikimato (AroB y AroG) que a partir de sus productos finales producen triptófano (TrpE, TrpC, TrpA, TrpB y TrpD) y tirosina (TyrP) [54]. Además, se observó que los 18 genes identificados en este estudio, están regulados por la exposición a UV-A, así como los derivados de triptófano y tirosina que absorben la radiación UV ambiental [53], por lo que queda confirmado que la participación de la radiación UV-A en la inducción de la biosíntesis de escitonemina es un factor fundamental para su producción [36,55].

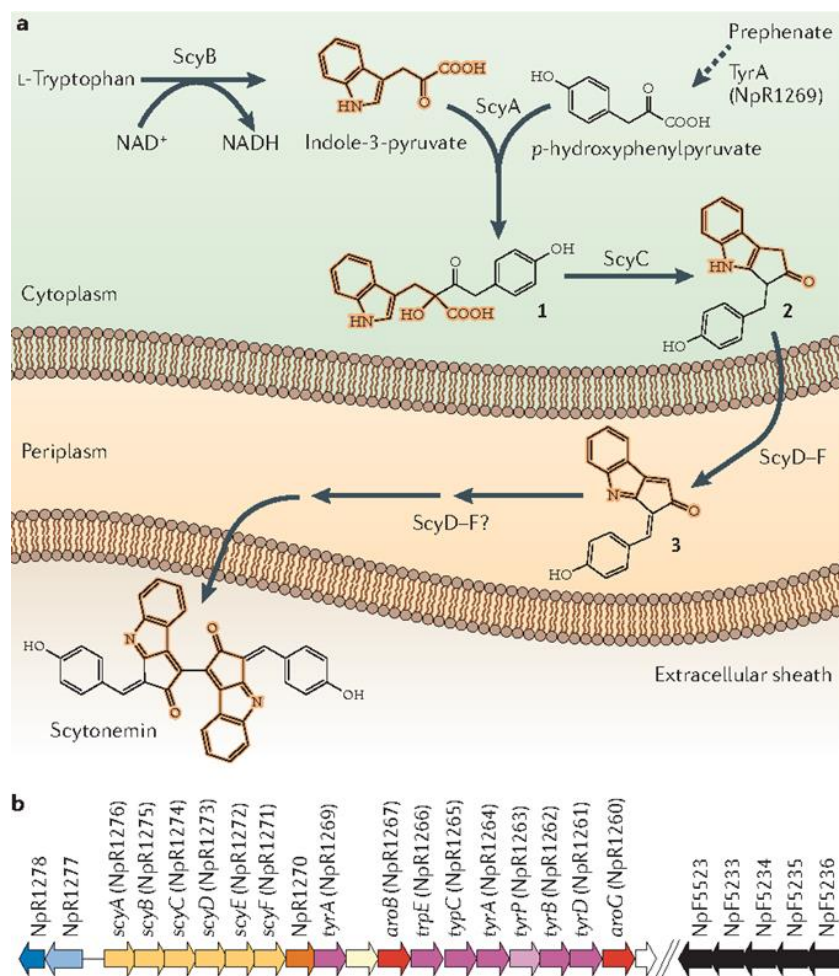


Fig. 5 Modelo de biosíntesis de la escitonemina. La síntesis de escitonemina comienza en el citoplasma utilizando el L-triptófano para su transformación en ácido pirúvico indol-3 (I3P) por acción de la enzima ScyB con la reducción de NAD⁺ a NADH. Por otro lado, tenemos un prefenato que sufre una oxidación presumiblemente por TyrA, para dar ácido p-hidroxifenilpirúvico (HPP) [48]. Ambos productos (I3P y HPP), mediados por ScyA (una enzima dependiente de tiramina) se acoplan produciendo el primer producto intermedio, un B-cetoácido que seguidamente es catalizado por la ScyC para formar un ciclopentano por ciclación y descarboxilación. Posteriormente éste último compuesto sufre una oxidación formando el precursor monomérico de escitonemina en el periplasma para, finalmente, colocarse la escitonemina en la vaina extracelular [57,58]. Figura extraída de Microbial ultraviolet sunscreens (p. 795), por Q. Gao & F. Garcia-Pichel, 2011, Nature Reviews Microbiology, 9(11), [48].

El estudio de Soule y colaboradores del año 2009 [54], propuso 6 genes relacionados con la síntesis de escitonemina, encargados del ensamblaje de la molécula a partir de metabolitos centrales [54]. Estos genes son *scyA*, *scyB*, *scyC*, *scyD*, *scyE* y *scyF* (NpR1276 a NpR1271). Las enzimas resultantes de la codificación de los tres últimos genes (*scyD* a *scyF*) están involucradas en los últimos pasos de la vía de síntesis y poseen dominios de señal de exportación, dejaron en duda su ubicación aunque señalaron que lo más probable es que se encuentren en el periplasma [53]. Las enzimas *ScyA*, *ScyB*, *TyrA* y *ScyC* poseen dominio transmembrana, lo que indica que la biosíntesis de éste pigmento está compartimentada en la célula, como se muestra a continuación en la Fig. 5 [54].

Biosíntesis de MAA (*Mycosporine-like Amino Acids*)

Las moléculas implicadas y el proceso de biosíntesis de los aminoácidos tipo micosporinas ha sido estudiada en cianobacterias, siendo cuatro genes los responsables de la producción de éstos compuestos (Tabla 7) [3].

Tabla 7. Genes de cianobacterias implicados en la biosíntesis de MAA			
Cianobacteria*	Grupo de genes	MAA principal	Referencia
<i>Anabaena variabilis</i> ATCC 29413	Ava_3858-Ava_3855	Shinorina	[58]
<i>Nostoc punctiforme</i> ATCC 29133	NpR5600-NpR5597	Shinorina	[58]
<i>Aphanothece halophytica</i>	Ap3858-Ap3855	Micosporina-Glicina-2 (MG2)	[59]
<i>Microcystis aeruginosa</i> PCC 7806	MysA-MysD	Shinorina	[60]

Tabla modificada de “Antioxidative, anti-inflammatory, and anti-aging properties of mycosporine-like amino acids: Molecular and Cellular Mechanisms in the Protection of Skin-aging”, por H. Kageyama & R. Waditee-Sirisattha, 2019, Marine Drugs 17(4), 222. [3]

*Para facilitar la lectura de este trabajo las autorías de las especies se refieren en el Anexo II

En 2010, Balskus y colaboradores [58], demostraron en la cianobacteria *Anabaena variabilis* Kützing *ex* Bornet & Flahault (sinónimo aceptado actualmente de *Trichormus variabilis* (Kützing *ex* Bornet & Flahault) Komárek & Anagnostidis) que los dos primeros genes codificaban las enzimas DHQ sintasa y O-metiltransferasa (OMT), responsables del ensamblaje del compuesto precursor de la síntesis de MAA, el 4-

desoxigadusol (4-DG), a partir del 3-DHQ y formando parte de la vía del shikimato. Sin embargo, al repetir dicho ensayo en *Nostoc punctiforme* se dieron cuenta que esta especie utilizaba en su lugar la ruta de la pentosas fosfato, produciendo el 4-DG a partir de la sedoheptulosa-7-fosfato (SH-7-P) [58].

En el mismo estudio, se comprobó en *A. variabilis* la función de los siguientes 2 genes, los cuales estarían relacionados con la formación de la Micosporina glicina (MG) (Ava_3856) al añadir el aminoácido glicina al 4-DG y de la Shinorina (Ava_3855) al añadir el resto Serina a la Micosporina glicina preformada [58]. Como consecuencia de la falta de especificidad del sustrato, este último paso de formación de una MAA bisustituida puede dar lugar a diferentes tipos de MAA mediante la unión de diversos residuos de aminoácidos [47]. Se han identificado genes que inhiben o promueven su expresión según las condiciones ambientales y los niveles de UVR, lo que provoca fluctuaciones en el contenido de MAA [3].

Aplicaciones potenciales

Aplicaciones de escitonemina

Como resultado de la capacidad de absorber la radiación solar y su papel antioxidante protegiendo a las células de lesiones intracelulares inducidas por la UVR (ROS y CPD) [61], la escitonemina ha resultado ser un compuesto de interés como filtro UV de origen natural para su uso en protectores solares.

Sin embargo, su interés se extiende más allá de dichas propiedades fotoprotectoras. En 2002, Stevenson y colaboradores [62] demostraron la implicación de la escitonemina en la inhibición de crecimiento celular de células activamente proliferativas, al inhibir a la Polo-quinasa tipo 1 (PLK1) y otras quinasas reguladoras del ciclo celular [62]. Otro estudio de dichos autores en el mismo año [63] describieron la escitonemina como agente reductor de la respuesta inflamatoria, demostrando la inhibición, por parte de ésta, de la proteína quinasa C- β (PKC β), una enzima que media el proceso inflamatorio en una serie de enfermedades, dando lugar a la disminución de la respuesta inflamatoria [63]. De esta manera, este pigmento también destaca por su actividad antiproliferativa y antiinflamatoria, siendo un producto carente de toxicidad química significativa tras su uso a concentraciones elevadas [62,63]. Por lo tanto, la escitonemina es una molécula que

presenta un alto interés como ingrediente activo en productos cosméticos, y como farmacóforo en la búsqueda de medicamentos novedosos [64].

Hay que destacar que factores como el cultivo a gran escala de estos organismos procariontes, para conseguir un aumento en la producción de su biomasa, así como el cese de la producción de escitonemina por parte de la cianobacteria cuando ésta es suficiente para cubrir la superficie celular se han señalado dentro de la problemática en este campo de estudio [65]. No obstante, el problema principal de este compuesto se demostró en 2015, cuando Ekebergh y colaboradores [66] postularon que esta molécula no es completamente inerte *in vitro*, degradándose fácilmente cuando se expone a la luz. Esto pone de manifiesto, que la fotoestabilidad de este pigmento depende del entorno que le ofrece la matriz extracelular a la escitonemina [66], y pudiendo tomarse este hecho como bioinspiración para futuros proyectos de investigación que permitan conseguir un derivado de escitonemina más estable *in vitro*.

Ha habido patentes del uso de esta molécula a lo largo de los años desde su descubrimiento (Ver Anexo I: Tabla 1), pero éstas han sido abandonadas, retiradas o vencidas, lo que demuestra una vez más la problemática del uso de esta molécula, considerándose en la actualidad un reto científico.

Aplicaciones MAA

Es bien conocido, gracias a los trabajos de las últimas décadas, el papel fotoprotector sobre el ADN que ejercen los MAA, evitando el daño celular mediante la absorción de la radiación UV-B, así como el bloqueo de los radicales libres generados durante la exposición a esta radiación. Esta característica hace de estos productos naturales, potenciales ingredientes activos en preparaciones cosméticas y productos farmacéuticos para la protección frente a la radiación solar [67].

En 2018, Tarasuntisuk y colaboradores [68] llevaron a cabo un ensayo en *Aphanothece halophytica*, donde se puso de manifiesto que la molécula MG2 puede tener aplicaciones terapéuticas potenciales al suprimir la formación de productos finales de la glicosilación avanzada (AGE) e inhibir la actividad excesiva de colagenasa, destacaron que estos dos procesos intervienen de forma directa en el envejecimiento de la piel [68]. Además, en un estudio reciente de los mismos autores en 2019 [69], se comprobó la acción antiinflamatoria de MG2 al inhibir la producción de NO y la expresión de COX-2 (productos mediadores de la inflamación), destacando aún más su potencial uso si se ejerce su aplicación para la protección de la piel [69].

<i>Tabla 8. Formulaciones compuestas por MAAs</i>		
Formulación	Extracto*	Composición MAAs
Helioguard 365®	<i>Porphyra umbilicalis</i>	Porphyra-334 Shinorine
Helionori®	<i>Porphyra umbilicalis</i>	Porphyra-334 Shinorine Palythine
Alga Maris®	<i>Gelidium sesquipedale</i>	Asterina-330 Palitina
*Para facilitar la lectura de este trabajo las autorías de las especies se refieren en el Anexo II		

Hoy en día existen tres formulaciones comercializadas compuestas por MAA de algas rojas (ver Tabla 8), y una serie de patentes sobre algunos MAA llevadas a cabo por investigadores españoles (ver Tabla 2 del Anexo I).

A pesar de que los MAA, que componen las formulaciones actualmente comercializadas, se encuentran de forma idéntica entre las cianobacterias, no hay formulaciones finales de protectores con base de estas moléculas extraídas de cianobacterias [65]. En la actualidad se desconoce la causa, aunque como en el caso de la escitonemina, se sospecha que puede estar relacionado con el aumento en la producción de biomasa [65]. Pichel y Soule en 2013, [65] pusieron en valor esta línea de investigación al ser una alternativa más sostenible, ya que no compite con la industria alimentaria como ocurre en el caso de las algas rojas (*Porphyra* spp.) utilizadas en las formulaciones de los protectores solares con Helioguard 365® y Helionori®.

Conclusiones

La exposición a la radiación solar supone un peligro para la población. Esto pone de manifiesto la necesidad de usar filtros solares que eviten los daños que la radiación ocasiona en la piel a corto y largo plazo. Los protectores solares más utilizados contienen filtros químicos y/o físicos cuyo uso supone un riesgo no sólo para el medio ambiente, sino también para la salud. Es por esto, que en los últimos 30 años se ha intensificado la búsqueda de protectores solares de origen natural, destacando los que provienen de cianobacterias.

Numerosos autores han centrado su campo de trabajo en el estudio de dos moléculas fotoprotectoras producidas por una alta diversidad de cianobacterias: la escitonemina y las micosporinas y MAA. Estas moléculas protegen de manera natural a las cianobacterias de la alta irradiación solar de manera eficiente.

El esfuerzo dirigido hacia la aplicabilidad de la *escitonemina* en las formulaciones de protectores solares de origen natural se ha visto frenado por la baja estabilidad que presenta, lo que impide su uso en formulaciones comerciales. Pero gracias a ese esfuerzo se conoce que la escitonemina presenta otras actividades beneficiosas para su aplicación destacando su acción antiproliferativa y antiinflamatoria, pues se trata de un producto carente de toxicidad química significativa.

Los estudios centrados en el uso de *micosporinas* y *MAA* ponen en valor su actividad fotoprotectora, en la actualidad existen formulaciones farmacéuticas en protectores solares frente a la UVR, todas provenientes de algas rojas. Pero no hay formulaciones finales de protectores con base de estas moléculas extraídas de cianobacterias, no existen evidencias al respecto, pero se sospecha que puede ser debido a problemas de estabilidad como ocurre en la escitonemina o problemas de coste en la producción. En la bibliografía estudiada se pone en valor su actividad osmorreguladora y antiinflamatoria.

Esta revisión bibliográfica pone de manifiesto la importancia de dirigir los estudios futuros en la mejora de la estabilidad y producción de estos compuestos. Esto permitiría en el futuro el uso de cianobacterias como fuente de protectores solares, una opción más sostenible y respetable con el medio ambiente y más seguras desde el punto de vista sanitario.

Bibliografía

- [1] N. Saewan and A. Jimtaisong, “Natural products as photoprotection,” *J. Cosmet. Dermatol.*, vol. 14, no. 1, pp. 47–63, 2015, doi: 10.1111/jocd.12123.
- [2] A. R. Young, J. Claveau, and A. B. Rossi, “Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 76, no. 3, pp. S100–S109, 2017, doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.038.
- [3] H. Kageyama and R. Waditee-Sirisattha, “Antioxidative, anti-inflammatory, and anti-aging properties of mycosporine-like amino acids: Molecular and cellular mechanisms in the protection of skin-aging,” *Mar. Drugs*, vol. 17, no. 4, 2019, doi: 10.3390/md17040222.
- [4] G. P. Pfeifer and A. Besaratinia, “UV wavelength-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin cancer,” *Photochem. Photobiol. Sci.*, vol. 11, no. 1, pp. 90–97, 2012, doi: 10.1039/c1pp05144j.
- [5] A. Tejera-Vaquero *et al.*, “Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed.)*, vol. 107, no. 4, pp. 318–328, 2016, doi: 10.1016/j.adengl.2016.02.015.
- [6] “Cáncer de Piel: Todo lo que Necesitas Saber | AECC.” <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-piel> (accessed Jul. 01, 2020).
- [7] D. Sánchez-Quiles and A. Tovar-Sánchez, “Are sunscreens a new environmental risk associated with coastal tourism?,” *Environ. Int.*, vol. 83, pp. 158–170, 2015, doi: 10.1016/j.envint.2015.06.007.
- [8] S. L. Schneider and H. W. Lim, “Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 80, no. 1, pp. 266–271, 2019, doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.033.
- [9] C. Corinaldesi, F. Marcellini, E. Nepote, E. Damiani, and R. Danovaro, “Impact of inorganic UV filters contained in sunscreen products on tropical stony corals (*Acropora* spp.),” *Sci. Total Environ.*, vol. 637–638, pp. 1279–1285, 2018, doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.05.108.
- [10] K. Skotarczak, A. Osmola-Mańkowska, M. Lodyga, A. Polańska, M. Mazur, and Z. Adamski, “Photoprotection: Facts and controversies,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 19, no. 1, pp. 98–112, 2015.
- [11] P. Gago-Ferrero, M. S. Díaz-Cruz, and D. Barceló, “An overview of UV-absorbing compounds (organic UV filters) in aquatic biota,” *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 404, no. 9, pp. 2597–2610, 2012, doi: 10.1007/s00216-012-6067-7.
- [12] R. Danovaro *et al.*, “Sunscreens cause coral bleaching by promoting viral infections,” *Environ. Health Perspect.*, vol. 116, no. 4, pp. 441–447, 2008, doi: 10.1289/ehp.10966.
- [13] O. L. & A.-M. W. H. Gonzalez, A. Farbrot, “Percutaneous absorption of the sunscreen benzophenone- 3 after repeated whole-body applications , with and without ultraviolet irradiation,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 154(2), no. cm, pp. 337–340, 2006, doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.07007.x.
- [14] D. Sánchez-Quiles and A. Tovar-Sánchez, “Sunscreens as a source of hydrogen peroxide production in coastal waters,” *Environ. Sci. Technol.*, vol. 48, no. 16, pp. 9037–9042, 2014, doi: 10.1021/es5020696.
- [15] R. K. Singh, S. P. Tiwari, A. K. Rai, and T. M. Mohapatra, “Cyanobacteria: An emerging source for drug discovery,” *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 64, no. 6, pp. 401–412, 2011, doi: 10.1038/ja.2011.21.
- [16] John B. Waterbury, “The cyanobacteria-Isolation, Purification and identification-annotated.pdf,” in *Prokaryotes*, 2006, pp. 1053–1098.
- [17] J. Morone, A. Alfeus, V. Vasconcelos, and R. Martins, “Revealing the potential of cyanobacteria in cosmetics and cosmeceuticals — A new bioactive approach,” *Algal Res.*, vol. 41, no. May, p. 101541, 2019, doi: 10.1016/j.algal.2019.101541.

- [18] B. Nowruzi, G. Sarvari, and S. Blanco, "The cosmetic application of cyanobacterial secondary metabolites," *Algal Res.*, vol. 49, no. May, p. 101959, 2020, doi: 10.1016/j.algal.2020.101959.
- [19] D. K. Saini, S. Pabbi, and P. Shukla, "Cyanobacterial pigments: Perspectives and biotechnological approaches," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 120, no. August, pp. 616–624, 2018, doi: 10.1016/j.fct.2018.08.002.
- [20] M. Radice *et al.*, "Herbal extracts, lichens and biomolecules as natural photo-protection alternatives to synthetic UV filters. A systematic review," *Fitoterapia*, vol. 114, pp. 144–162, 2016, doi: 10.1016/j.fitote.2016.09.003.
- [21] E. Gregoris, S. Fabris, M. Bertelle, L. Grassato, and R. Stevanato, "Propolis as potential cosmeceutical sunscreen agent for its combined photoprotective and antioxidant properties," *Int. J. Pharm.*, vol. 405, no. 1–2, pp. 97–101, 2011, doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.11.052.
- [22] V. Patil, S. Patil, M. Kondawar, N. Naikwade, and C. Magdum, "Study of methanolic extract of flower of *spathodea campanulata* L. as an anti-solar," *Int. J. Green Pharm.*, vol. 3, no. 3, pp. 248–249, 2009, doi: 10.4103/0973-8258.56285.
- [23] S. Gonzalez, Y. Gilaberte, N. Philips, and A. Juarranz, "Fernblock, a nutraceutical with photoprotective properties and potential preventive agent for skin photoaging and photoinduced skin cancers," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 12, no. 12, pp. 8466–8475, 2011, doi: 10.3390/ijms12128466.
- [24] L. Xia *et al.*, "Characterization of English ivy (*Hedera helix*) adhesion force and imaging using atomic force microscopy," *J. Nanoparticle Res.*, vol. 13, no. 3, pp. 1029–1037, 2011, doi: 10.1007/s11051-010-0091-3.
- [25] L. Xia, S. C. Lenaghan, M. Zhang, Z. Zhang, and Q. Li, "Naturally occurring nanoparticles from English ivy: An alternative to metal-based nanoparticles for UV protection," *J. Nanobiotechnology*, vol. 8, pp. 1–9, 2010, doi: 10.1186/1477-3155-8-12.
- [26] P. C. Devasagayam, T. P. A., Kamat, J. P., Mohan, H., & Kesavan, "Caffeine as an antioxidant: inhibition of lipid peroxidation induced by reactive oxygen species," *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Biomembranes*, vol. 1282, pp. 63-70., 1996, doi: 10.1016/0304-419X(95)00020-G.
- [27] Y. P. Lu *et al.*, "Caffeine and caffeine sodium benzoate have a sunscreen effect, enhance UVB-induced apoptosis, and inhibit UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice," *Carcinogenesis*, vol. 28, no. 1, pp. 199–206, 2007, doi: 10.1093/carcin/bgl112.
- [28] B. M. Ryu, Z. J. Qian, M. M. Kim, K. W. Nam, and S. K. Kim, "Anti-photoaging activity and inhibition of matrix metalloproteinase (MMP) by marine red alga, *Corallina pilulifera* methanol extract," *Radiat. Phys. Chem.*, vol. 78, no. 2, pp. 98–105, 2009, doi: 10.1016/j.radphyschem.2008.09.001.
- [29] F. de la Coba *et al.*, "Prevention of the ultraviolet effects on clinical and histopathological changes, as well as the heat shock protein-70 expression in mouse skin by topical application of algal UV-absorbing compounds," *J. Dermatol. Sci.*, vol. 55, no. 3, pp. 161–169, 2009, doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.06.004.
- [30] S. J. Heo *et al.*, "Effect of phlorotannins isolated from *Ecklonia cava* on melanogenesis and their protective effect against photo-oxidative stress induced by UV-B radiation," *Toxicol. Vitro.*, vol. 23, no. 6, pp. 1123–1130, 2009, doi: 10.1016/j.tiv.2009.05.013.
- [31] S. Hur, H. Lee, Y. Kim, B. H. Lee, J. Shin, and T. Y. Kim, "Sargaquinoic acid and sargachromenol, extracts of *Sargassum sagamianum*, induce apoptosis in HaCaT cells and mice skin: Its potentiation of UVB-induced apoptosis," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 582, no. 1–3, pp. 1–11, 2008, doi: 10.1016/j.ejphar.2007.12.025.
- [32] F. Rancan *et al.*, "Protection against UVB irradiation by natural filters extracted from lichens," *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 68, no. 2–3, pp. 133–139, 2002, doi: 10.1016/S1011-1344(02)00362-7.
- [33] M. Millot, F. Di Meo, S. Tomasi, J. Boustie, and P. Trouillas, "Photoprotective capacities of lichen metabolites: A joint theoretical and experimental study," *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 111, pp.

- 17–26, 2012, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2012.03.005.
- [34] A. Torres *et al.*, “A new UV-B absorbing mycosporine with photo protective activity from the lichenized ascomycete *Collema cristatum*,” *Eur. J. Biochem.*, vol. 271, no. 4, pp. 780–784, 2004, doi: 10.1111/j.1432-1033.2004.03981.x.
- [35] A. Russo, M. Piovano, L. Lombardo, J. Garbarino, and V. Cardile, “Lichen metabolites prevent UV light and nitric oxide-mediated plasmid DNA damage and induce apoptosis in human melanoma cells,” *Life Sci.*, vol. 83, no. 13–14, pp. 468–474, 2008, doi: 10.1016/j.lfs.2008.07.012.
- [36] F. Garcia-Pichel and R. W. Castenholz, “CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL IMPLICATIONS OF SCYTONEMIN, A CYANOBACTERIAL SHEATH PIGMENT,” *J. Phycol.*, vol. 27, no. 3, pp. 395–409, Jun. 1991, doi: 10.1111/j.0022-3646.1991.00395.x.
- [37] R. P. Rastogi, R. P. Sinha, and A. Incharoensakdi, “Partial characterization, UV-induction and photoprotective function of sunscreen pigment, scytonemin from *Rivularia* sp. HKAR-4,” *Chemosphere*, vol. 93, no. 9, pp. 1874–1878, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.06.057.
- [38] J. Pathak, A. Pandey, P. K. Maurya, R. Rajneesh, R. P. Sinha, and S. P. Singh, “Cyanobacterial Secondary Metabolite Scytonemin: A Potential Photoprotective and Pharmaceutical Compound,” *Proc. Natl. Acad. Sci. India Sect. B - Biol. Sci.*, 2019, doi: 10.1007/s40011-019-01134-5.
- [39] P. J. Proteau, W. H. Gerwick, F. Garcia-Pichel, and R. Castenholz, “The structure of scytonemin, an ultraviolet sunscreen pigment from the sheaths of cyanobacteria,” *Experientia*, vol. 49, no. 9, pp. 825–829, 1993, doi: 10.1007/BF01923559.
- [40] S. Fuentes-Tristan, R. Parra-Saldivar, H. M. N. Iqbal, and D. Carrillo-Nieves, “Bioinspired biomolecules: Mycosporine-like amino acids and scytonemin from *Lynngbya* sp. with UV-protection potentialities,” *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 201, no. November, p. 111684, 2019, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.111684.
- [41] H. G. M. Edwards, F. Garcia-Pichel, E. M. Newton, and D. D. Wynn-Williams, “Vibrational Raman spectroscopic study of scytonemin, the UV-protective cyanobacterial pigment,” *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 56, no. 1, pp. 193–200, 2000, doi: 10.1016/S1386-1425(99)00218-8.
- [42] R. P. Sinha, M. Klisch, E. Walter Helbling, and D. P. Häder, “Induction of mycosporine-like amino acids (MAAs) in cyanobacteria by solar ultraviolet-B radiation,” *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 60, no. 2–3, pp. 129–135, 2001, doi: 10.1016/S1011-1344(01)00137-3.
- [43] S. P. Singh, M. Klisch, R. P. Sinha, and D. P. Häder, “Effects of abiotic stressors on synthesis of the mycosporine-like amino acid shinorine in the cyanobacterium *Anabaena variabilis* PCC 7937,” *Photochem. Photobiol.*, vol. 84, no. 6, pp. 1500–1505, 2008, doi: 10.1111/j.1751-1097.2008.00376.x.
- [44] E. Chrapusta, A. Kaminski, K. Duchnik, B. Bober, M. Adamski, and J. Bialczyk, “Mycosporine-Like Amino Acids: Potential health and beauty ingredients,” *Mar. Drugs*, vol. 15, no. 10, pp. 1–29, 2017, doi: 10.3390/md15100326.
- [45] A. Oren and N. Gunde-Cimerman, “Mycosporines and mycosporine-like amino acids: UV protectants or multipurpose secondary metabolites?,” *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 269, no. 1, pp. 1–10, 2007, doi: 10.1111/j.1574-6968.2007.00650.x.
- [46] F. Garcia-Pichel and R. W. Castenholz, “Occurrence of UV-absorbing, mycosporine-like compounds among cyanobacterial isolates and an estimate of their screening capacity,” *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 59, no. 1, pp. 163–169, 1993, doi: 10.1128/aem.59.1.163-169.1993.
- [47] G. A. Bohm, W. Pfeleiderer, P. Boger, and S. Scherer, “Structure of a novel oligosaccharide-mycosporine-amino acid ultraviolet A/B sunscreen pigment from the terrestrial cyanobacterium *Nostoc commune*,” *J. Biol. Chem.*, vol. 270, no. 15, pp. 8536–8539, Apr. 1995, doi: 10.1074/jbc.270.15.8536.
- [48] Q. Gao and F. Garcia-Pichel, “Microbial ultraviolet sunscreens,” *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 9, no. 11, pp. 791–802, 2011, doi: 10.1038/nrmicro2649.
- [49] J. G. Dillon, C. M. Tatsumi, P. G. Tandingan, and R. W. Castenholz, “Effect of environmental factors on

- the synthesis of scytonemin, a UV-screening pigment, in a cyanobacterium (*Chroococidiopsis* sp.),” *Arch. Microbiol.*, vol. 177, no. 4, pp. 322–331, 2002, doi: 10.1007/s00203-001-0395-x.
- [50] E. D. Fleming and R. W. Castenholz, “Effects of periodic desiccation on the synthesis of the UV-screening compound, scytonemin, in cyanobacteria,” *Environ. Microbiol.*, vol. 9, no. 6, pp. 1448–1455, 2007, doi: 10.1111/j.1462-2920.2007.01261.x.
- [51] E. D. Fleming and R. W. Castenholz, “Effects of nitrogen source on the synthesis of the UV-screening compound, scytonemin, in the cyanobacterium *Nostoc punctiforme* PCC 73102,” *FEMS Microbiol. Ecol.*, vol. 63, no. 3, pp. 301–308, 2008, doi: 10.1111/j.1574-6941.2007.00432.x.
- [52] S. P. Singh, M. Klisch, R. P. Sinha, and D. P. Häder, “Sulfur deficiency changes mycosporine-like amino acid (MAA) composition of *Anabaena variabilis* PCC 7937: A possible role of sulfur in MAA bioconversion,” *Photochem. Photobiol.*, vol. 86, no. 4, pp. 862–870, 2010, doi: 10.1111/j.1751-1097.2010.00736.x.
- [53] T. Soule, V. Stout, W. D. Swingley, J. C. Meeks, and F. Garcia-Pichel, “Molecular genetics and genomic analysis of scytonemin biosynthesis in *Nostoc punctiforme* ATCC 29133,” *J. Bacteriol.*, vol. 189, no. 12, pp. 4465–4472, Jun. 2007, doi: 10.1128/JB.01816-06.
- [54] T. Soule, K. Palmer, Q. Gao, R. M. Potrafka, V. Stout, and F. Garcia-Pichel, “A comparative genomics approach to understanding the biosynthesis of the sunscreen scytonemin in cyanobacteria,” *BMC Genomics*, vol. 10, no. 1, p. 336, Jul. 2009, doi: 10.1186/1471-2164-10-336.
- [55] J. Pathak, H. Ahmed, Rajneesh, S. P. Singh, D. P. Häder, and R. P. Sinha, “Genetic regulation of scytonemin and mycosporine-like amino acids (MAAs) biosynthesis in cyanobacteria,” *Plant Gene*, vol. 17, no. November 2018, p. 100172, 2019, doi: 10.1016/j.plgene.2019.100172.
- [56] E. P. Balskus and C. T. Walsh, “Investigating the initial steps in the biosynthesis of cyanobacterial sunscreen scytonemin,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, no. 46, pp. 15260–15261, Nov. 2008, doi: 10.1021/ja807192u.
- [57] E. P. Balskus and C. T. Walsh, “An enzymatic cyclopentyl[b]indole formation involved in scytonemin biosynthesis,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 131, no. 41, pp. 14648–14649, Oct. 2009, doi: 10.1021/ja906752u.
- [58] E. P. Balskus and C. T. Walsh, “The genetic and molecular basis for sunscreen biosynthesis in cyanobacteria,” *Science (80-.)*, vol. 329, no. 5999, pp. 1653–1656, 2010, doi: 10.1126/science.1193637.
- [59] R. Waditee-Sirisattha, H. Kageyama, W. Sopun, Y. Tanaka, and T. Takabe, “Identification and upregulation of biosynthetic genes required for accumulation of mycosporine-2-glycine under salt stress conditions in the halotolerant cyanobacterium *Aphanothece halophytica*,” *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 80, no. 5, pp. 1763–1769, Mar. 2014, doi: 10.1128/AEM.03729-13.
- [60] C. Hu, G. Völler, R. Süßmuth, E. Dittmann, and J.-C. Kehr, “Functional assessment of mycosporine-like amino acids in *Microcystis aeruginosa* strain PCC 7806,” *Environ. Microbiol.*, vol. 17, no. 5, pp. 1548–1559, May 2015, doi: 10.1111/1462-2920.12577.
- [61] R. P. Rastogi, R. R. Sonani, and D. Madamwar, “The high-energy radiation protectant extracellular sheath pigment scytonemin and its reduced counterpart in the cyanobacterium *Scytonema* sp. R77DM,” *Bioresour. Technol.*, vol. 171, pp. 396–400, 2014, doi: 10.1016/j.biortech.2014.08.106.
- [62] C. S. Stevenson *et al.*, “The identification and characterization of the marine natural product scytonemin as a novel antiproliferative pharmacophore,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 303, no. 2, pp. 858–866, 2002, doi: 10.1124/jpet.102.036350.
- [63] C. S. Stevenson *et al.*, “Scytonemin - A marine natural product inhibitor of kinases key in hyperproliferative inflammatory diseases,” *Inflamm. Res.*, vol. 51, no. 2, pp. 112–114, 2002, doi: 10.1007/BF02684014.
- [64] R. P. Rastogi, R. R. Sonani, and D. Madamwar, “Cyanobacterial Sunscreen Scytonemin: Role in Photoprotection and Biomedical Research,” *Appl. Biochem. Biotechnol.*, vol. 176, no. 6, pp. 1551–1563,

- 2015, doi: 10.1007/s12010-015-1676-1.
- [65] T. Soule and F. Garcia-Pichel, “Ultraviolet photoprotective compounds from cyanobacteria in biomedical applications,” *Cyanobacteria An Econ. Perspect.*, pp. 119–143, 2013, doi: 10.1002/9781118402238.ch8.
- [66] A. Ekebergh, P. Sandin, and J. Mårtensson, “On the photostability of scytonemin, analogues thereof and their monomeric counterparts,” *Photochem. Photobiol. Sci.*, vol. 14, no. 12, pp. 2179–2186, Nov. 2015, doi: 10.1039/c5pp00215j.
- [67] F. Colabella, M. Moline, and D. Libkind, “UV Sunscreens of Microbial Origin: Mycosporines and Mycosporine- like Aminoacids,” *Recent Pat. Biotechnol.*, vol. 8, no. 3, pp. 179–193, 2015, doi: 10.2174/1872208309666150102104520.
- [68] S. Tarasuntisuk, T. Patipong, T. Hibino, R. Waditee-Sirisattha, and H. Kageyama, “Inhibitory effects of mycosporine-2-glycine isolated from a halotolerant cyanobacterium on protein glycation and collagenase activity,” *Let. Appl. Microbiol.*, vol. 67, no. 3, pp. 314–320, 2018, doi: 10.1111/lam.13041.
- [69] S. Tarasuntisuk, T. Palaga, H. Kageyama, and R. Waditee-Sirisattha, “Mycosporine-2-glycine exerts anti-inflammatory and antioxidant effects in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW 264.7 macrophages,” *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 662, no. November 2018, pp. 33–39, 2019, doi: 10.1016/j.abb.2018.11.026.
- [70] F. S. Marianna Krol, Norman HUNAR, Alexander Ivanov, “Solar radiation protection composition,” 1999.
- [71] L. A. M. Robert S. Jacobs, Christopher S. Stevenson, William H. Gerwick, “Scytonemin and methods of using thereof,” 2001.
- [72] F. de la Coba, J. Aguilera Arjona, & F. Lopez Figueroa, “Use of a mycosporin-type amino acid (porphyra 334) as an antioxidant,” 2007.
- [73] F. de la Coba, J. Aguilera Arjona, & F. Lopez Figueroa, “Use of a mycosporin-type amino acid (M-gly) as an antioxidant,” 2007.
- [74] F. de la Coba, J. Aguilera Arjona, & F. Lopez Figueroa, “Use of a mixture of mycosporin-type amino acids (asterin 330+ palythine) as an antioxidant,” 2007.
- [75] F. de la Coba, J. Aguilera Arjona, & F. Lopez Figueroa, “Use of a mycosporin-type amino acid (shinorine) as an antioxidant,” 2007.
- [76] F. de la Coba, J. Aguilera Arjona, & F. Lopez Figueroa, “Uso de aminoácido tipo micosporina (shinorine) en productos para prevención y tratamiento de eritema actínico, fotocarcinogénesis y fotoenvejecimiento,” 2008.
- [77] F. de la Coba, J. Aguilera Arjona, & F. Lopez Figueroa, “Uso de aminoácido tipo micosporina (porfira-334) en productos para prevención de procesos cancerígenos.”
- [78] F. Lopez Figueroa, J. Aguilera Arjona, F. de la Coba, N. Kobbé Peinado, “Composición para protección solar a base de extracto de algas y líquenes.”
- [79] G. M. Wendy Guiry in Guiry, M.D. & Guiry, “AlgaeBase. World-wide electronic publication, National University of Ireland, Galway,” 2020. <https://www.algaebase.org/search/species/> (accessed 03/07/2020).
- [80] Euro+Med, “The Euro+Med Plantbase Project.” <https://ww2.bgbm.org/EuroPlusMed/query.asp> (accessed 30/06/2020).
- [81] P. L. Roskov Y., Ower G., Orrell T., Nicolson D., Bailly N., Kirk P.M., Bourgoin T., DeWalt R.E., Decock W., Nieukerken E. van, Zarucchi J., “Catalogue of Life - 2019 Annual Checklist : Búsqueda completa,” eds. 2020. <http://www.catalogueoflife.org/annual-checklist/2019/> (accessed 03/07/2020).
- [82] “CABI Bioscience. CBS and Landcare Research,” 2020. <http://indexfungorum.org/> (accessed 03/07/2020)

ANEXO I. Patentes

<i>Tabla 1. Patentes internacionales que incluyen escitonemina</i>						
Referencia y autores	Año	Título	N° de patente	Área	Solicitante	Estado
[70] Marianna Krol, Norman HUNAR, Alexander Ivanov, Fathey Sarhan	1999	<i>Solar radiation protection composition</i>	WO2000024369A1	WIPO	HUNAR, Norman; Krol, Marianna; Ivanov, Alexander; Sarhan, Fathey	<i>Application discontinuation</i>
[71] Robert S. Jacobs, Christopher S. Stevenson, William H. Gerwick, Lisa A. Marshall	2001	<i>Scytonemin and methods of using thereof</i>	WO2001062900A1	WIPO	University Of California	<i>Application discontinuation</i>

Tabla 2. Patentes españolas para el uso de MAA					
Referencia y autores	Año	Título	Nº de patente	Área	Solicitante
[72]De La Coba Luque F., Aguilera Arjona J., López Figueroa F.	2007	<i>Use of a mycosporin-type amino acid (porphyra 334) as an antioxidant</i>	WO2007026035	World WIPO	Universidad De Málaga; De La Coba Luque Francisca; Aguilera Arjona José; López Figueroa Félix
[73]De La Coba Luque F., Aguilera Arjona J., López Figueroa F.	2007	<i>Use of a mycosporin-type amino acid (M-gly) as an antioxidant</i>	WO2007026036	World WIPO	Universidad De Málaga; De La Coba Luque Francisca; Aguilera Arjona José; López Figueroa Félix
[74] De La Coba Luque F., Aguilera Arjona J., López Figueroa F.	2007	<i>Use of a mixture of mycosporin-type amino acids (asterin 330 + palythine) as an antioxidant</i>	WO2007026037	World WIPO	Universidad De Málaga; De La Coba Luque Francisca; Aguilera Arjona José; López Figueroa Félix
[75] De La Coba Luque F., Aguilera Arjona J., López Figueroa F.	2007	<i>Use of a mycosporin-type amino acid (shinorine) as an antioxidant</i>	WO2007026038	World WIPO	Universidad De Málaga; De La Coba Luque Francisca; Aguilera Arjona José; López Figueroa Félix
[76] De La Coba Luque F., Aguilera Arjona J., López Figueroa F.	2008	Uso de aminoácido tipo micosporina (shinorine) en productos para prevención y tratamiento de eritema actínico, fotocarcinogénesis y fotoenvejecimiento	ES2301426	España	Universidad De Málaga
[77] De La Coba Luque F., Aguilera Arjona J., López Figueroa F.	2008	Uso de aminoácido tipo micosporina (porfira-334) en productos para prevención de procesos cancerígenos	ES2301293	España	Universidad De Málaga
[78] López Figueroa F., Aguilera Arjona J., De La Coba Luque F., Korbee Peinado N.	2009	Composición para protección solar a base de extracto de algas y líquenes	ES2317741	España	Universidad De Málaga
Tabla modificada de “UV Sunscreens of Microbial Origin: Mycosporines and Mycosporine- like Aminoacids”, por F. Colabella, M. Moliné & D. Libkind, 2015, Recent Pat. Biotechnol, 8(3), 179-193. Copyright 2014 Bentham Science Publishers. [67]					

ANEXO II. Listado de especies botánicas y sus autorías.

Filo	Especies
Cyanobacteria [79]	<i>Nostoc punctiforme</i> Hariot
	<i>Nostoc commune</i> Vaucher ex Bornet & Flahault
	<i>Nostoc flageliforme</i> Harvey ex Molinari-Novoa, Calvo-Pérez & Guiry in Calvo-Pérez, Molinari-Novoa & Guiry
	<i>Wollea vaginicola</i> (F.E.Fritsch & Rich) R.N.Singh
	<i>Desmonostoc muscorum</i> (C.Agardh ex Bornet & Flahault) Hrouzek & Ventura
	<i>Leptolyngbya foveolarum</i> (Gomont) Anagnostidis & Komárek
	<i>Arthrospira platensis</i> Gomont
	<i>Dolichospermum flosaquae</i> (Brébisson ex Bornet & Flahault) P.Wacklin, L.Hoffmann & J.Komárek
	<i>Scytonema javanicum</i> Bornet ex Bornet & Flahault
	<i>Trichormus spiralis</i> (Wm.Thompson) G.J.Allman
	<i>Trichormus variabilis</i> (Kützing ex Bornet & Flahault) Komárek & Anagnostidis
	<i>Trichormus doliolum</i> (Bharadwaja) Komárek & Anagnostidis
	<i>Trichormus fertilissimus</i> (C.B.Rao) Komárek & Anagnostidis
	<i>Lyngbya aestuarii</i> Liebman ex Gomont
	<i>Anabaena variabilis</i> Kützing ex Bornet & Flahault
	<i>Aphanothece halophytica</i> Frémy
<i>Microcystis aeruginosa</i> (Kützing) Kützing	
Rhodophyta [79]	<i>Corallina pilulifera</i> Postels & Ruprecht
	<i>Porphyra rosengurtii</i> J.Coll & J.Cox
	<i>Porphyra umbilicalis</i> Kützing
Ochrophyta [79]	<i>Ecklonia cava</i> Kjellman
	<i>Sargassum sagamianum</i> Yendo
Magnoliophyta [80]	<i>Spathodea campanulata</i> Ambroise Marie François Joseph Palisot de Beauvois
	<i>Hedera hélix</i> L.
	<i>Coffea arabica</i> L.
	<i>Coffea canephora</i> L.
Pteridophyta [81]	<i>Polypodium leucotomos</i> (L.) J.Sm.
Ascomycota [82]	<i>Diploica canescens</i> (Dicks.) A. Massal
	<i>Collema cristatum</i> (L.) Weber ex F.H. Wigg
	<i>Sphaerophorus globosus</i> (Hudson) Vain
	<i>Psoroma reticulatum</i> (Hue) Zahlbr.
	<i>Psoroma pulchrum</i> Malme