

TRABAJO DE REVISION

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología

ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Perspectiva genética de los rayos uv y las nuevas alternativas de protección solar

GENETICS PERSPECTIVE OF UV RAYS AND NEW ALTERNATIVES FOR SUN PROTECTION



Jul - Sep 2013 | Vol. 94 N°3

Trabajo de revisión
 Rev. argent. dermatol. 2013; 94 (3): 15 - 25.
 Publicado en línea 2013, Septiembre / Published online September 2013.
 Perspectiva genética de los rayos UV y las nuevas alternativas de protección solar

Autores | Contacto

EO Vallejo *, N Vargas *, LM Martínez **, CA Agudelo *** e IC Ortiz ****

- * Estudiante de Medicina.
- ** Docente Titular. Bacterióloga. Especialista en Hematología.
- *** Coordinador de Gestión Clínica. Clínica Universitaria Bolivariana, MD, MSc.
- **** Docente Titular. Bióloga. PhD Biología.

Facultad de Medicina. Escuela de Ciencias de la Salud.
 Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín. Colombia.

Email contacto: <http://www.upb.edu.co>

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés.

RESUMEN

La radiación ultravioleta (UV), posee tres diferentes longitudes de onda: la UVA (315- 400 nm), la UVB (280-315 nm) y la UVC (100-280 nm), que impactan de diversas formas en la piel. Pueden causar “envejecimiento cutáneo”, quemaduras y cánceres. En la actualidad se cuenta con múltiples alternativas de protección solar, que van desde los métodos físicos convencionales, hasta complejos mecanismos moleculares e inductores de reparación celular, como el *Polypodium leucotomos*. El propósito de esta revisión es describir las implicaciones, que tienen los rayos ultravioleta en los seres humanos expuestos a la luz solar y las alternativas de protección disponibles, así como citar los avances en foto-protección.

SUMMARY

Ultraviolet (UV), has three different wavelengths: UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) and UVC (100-280 nm), which impact in different ways on the skin of human beings, and may be responsible of skin aging, burns and cancers. Currently we have multiple sunscreen alternatives, ranging from conventional physical methods to complex molecular mechanisms and inducers of cell repair as *Polypodium leucotomos*. The purpose of this review is to show the implications of ultraviolet rays on human beings exposed to sunlight and the protection alternatives that are available and show what is to come in photo protection towards the future.

PALABRAS CLAVES

Radiación; Efectos de la radiación; Reparación del ADN; Luz solar; Antioxidantes.

KEY WORDS

Radiation; Radiation effects; DNA repair; Sunlight; Antioxidants.

INTRODUCCIÓN

La radiación ultravioleta (UV), posee tres diferentes longitudes de onda: la UVA (315- 400 nm), la UVB (280-315 nm) y la UVC (100-280 nm).¹ La UVA penetra la epidermis y genera daño directo sobre la dermis, lo que induce a foto envejecimiento prematuro. Por otro lado, la UVB está relacionada con las quemaduras solares y la etiología de diversos cánceres de piel, mientras que la UVC es absorbida por la capa de ozono en la atmósfera y no alcanza la superficie de la tierra, mientras esta permanezca intacta.

Los mecanismos bioquímicos implicados en las alteraciones que produce la UV en el organismo humano, son tan diversos como las patologías que genera y las alternativas de protección que existen contra estos rayos.²

GENERALIDADES DE LA UV

El descubrimiento de la radiación ultravioleta (UV) y sus propiedades fue un proceso gradual, que tardó tres siglos e involucró a científicos de diversos países. La era del estudio de la radiación y la luz fue inaugurada por Isaac Newton, cuando postuló en 1666 el fenómeno de la dispersión de colores, tras el paso de un haz de luz por un prisma de vidrio triangular.³

En 1801, Johann Ritter observó una actividad química causada por alguna forma de energía, proveniente de la porción oscura más allá del violeta en el espectro de luz solar, la que denominó rayos desoxidantes para diferenciarlos de los rayos de calor, descritos con anterioridad por Sir William Herschel. Más tarde, se acuñó el término que actualmente reciben: Ultravioleta a los rayos desoxidantes e Infrarrojo a los rayos de calor.⁴

La historia no acabó allí, inicialmente los estudios se basaron en la capacidad de estas nuevas formas de energía, para generar reacciones químicas; durante todo el siglo XIX, los físicos hicieron grandes contribuciones teóricas y empíricas en el descubrimiento de las propiedades de la UV. Un evento importante para destacar en este siglo, fue la postulación por parte de Maxwell y la confirmación posterior de Hertz, acerca de la teoría que implica a la luz y al sonido como partes de un amplio espectro de energías, que se propagan en forma ondulante, las que denominó ondas electromagnéticas.^{3,4}

En el siglo XX, los avances en fotofísica y fotoquímica permitieron comprender mejor el comportamiento de las radiaciones electromagnéticas, así como la relación de los rayos UV con la luz solar, incluyendo el filtro que ejercía la capa de ozono sobre la mayor parte de radiación UV. Adicionalmente, sus propiedades permitieron clasificarla y demostrar la acción que ejerce sobre los seres vivos, como el envejecimiento y el aumento del riesgo de cáncer debido a la exposición crónica.³⁻⁵

La radiación ultravioleta (UV) posee tres diferentes longitudes de onda: la UVA (315- 400 nm), la UVB (280-315 nm) y la UVC (100-280 nm) (1). La UVC posee la más alta energía pero es absorbida por la capa de ozono en la atmósfera y no tiene efectos adversos en la piel, mientras dicha capa permanezca intacta, de ahí el interés por la pérdida del ozono.^{2,6,7}

Las UVA y UVB se consideran un factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de piel y llegan a la superficie de la tierra 95% y 5%, respectivamente. Las UVB están implicadas en la formación de foto-

productos y demás complejos, que deterioran los ácidos nucleicos con consecuencias a largo plazo, directamente relacionadas con diversas neoplasias de piel, provocadas por las quemaduras a repetición sobre la epidermis. Por su parte, la citotoxicidad de los UVA es principalmente mediada por moléculas endógenas foto-sensibilizadoras, que absorben fotones y generan especies reactivas del oxígeno, generando daño directo sobre la dermis y envejecimiento prematuro. Debe considerarse, que además de la emisión solar, existen fuentes artificiales de UV cuya energía varía según su finalidad, pudiendo ser terapéutica, estética, para la cría de animales y plantas o el control de plagas de insectos.^{1,2,7-9}

EFECTOS DE LA UV SOBRE EL ORGANISMO

La causa de deficiencia de vitamina D mejor documentada es la exposición inadecuada a la luz solar, debido a que existe una fuerte asociación entre los UVB y el metabolismo de la misma. La deficiencia de dicha vitamina genera efectos inmediatos sobre el sistema esquelético, incrementando el riesgo de fracturas de estrés y aunque no está muy bien documentado, se cree que otros tejidos como los ligamentos, tendones y músculos están implicados en las injurias inmediatas de esta depleción vitamínica. Adicionalmente, se ha evidenciado que la vitamina D ejerce un efecto protector contra varios tipos de cáncer (por ejemplo, el de colon) y otras afecciones como artritis, enfermedades cardiovasculares y diabetes, lo que sugiere indirectamente la importancia adicional de la luz ultravioleta, principalmente de tipo B, de forma adecuada en el organismo humano.¹⁰⁻¹²

Por otro lado, una exposición inadecuada a rayos UV genera patologías relacionadas con su acción bioquímica. La exposición a rayos UVA y UVB genera foto-envejecimiento, caracterizado por la presencia de fibras elásticas anormales en la dermis y por una disminución de los diferentes tipos de colágeno. También, se aprecia un aumento en la activación proteolítica y un cambio anormal de la matriz extracelular, que lleva al aumento de la degeneración del colágeno y de las fibras elásticas de la dermis, dando como resultado la pérdida de la elasticidad de la piel, la formación de arrugas, engrosamiento de la dermis y la epidermis, despigmentación y telangiectasias.^{2,13}

La UV activa una cascada compleja de reacciones bioquímicas en la piel humana. Causa depleción de enzimas oxidantes y antioxidantes, conduce a un daño del ADN por múltiples procesos, entre los que se encuentran la formación de dímeros pirimidina-ciclobutano y foto-productos pirimidina-pirimidona, que se estima, son la principal causa de mutaciones C-T o CC-TT, si no son reparados adecuadamente por los mecanismos fisiológicos. En adición a esto, activa el sistema neuroendócrino causando inmunosupresión y liberación de mediadores; por último, produce un aumento en la síntesis y liberación de sustancias pro-inflamatorias de varias células de la piel. El resultado de todos estos efectos es la inflamación y la generación de radicales libres de oxígeno y nitrógeno.^{1,14,15}

El resultado observable del efecto nocivo de la UV en la piel, es consecuencia de la acumulación de lesiones inducidas, por todas las exposiciones a las que ha sido sometida a lo largo del tiempo, considerándose más peligrosas aquellas que han tenido lugar durante la infancia y sobre todo, las que cursan con episodios de inflamación de la piel o “quemaduras solares”.¹⁶

La reacción inmediata a los UV es mediada por múltiples mecanismos, incluyendo efectos directos sobre los queratinocitos para liberar citoquinas pro-inflamatorias, como interleuquina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), efectos directos de los rayos sobre el ADN causando la ruptura de las cadenas, depleción de oxidantes celulares y generación de radicales libres de oxígeno,

la generación de prostaglandinas y otros mediadores pro-inflamatorios como histamina y leucotrienos, liberados por los mastocitos.^{1,2,14}

Todo esto conduce a un daño en los queratinocitos epidérmicos, disminución en las células de Langerhans, edema de la dermis y el endotelio, degranulación de mastocitos e infiltración celular de neutrófilos, basófilos y monocitos a la dermis y la epidermis. Los rayos UVA y UVB producen liberación de citoquinas, que además de desencadenar una amplia cadena pro-inflamatoria, causan una notable inmunosupresión, disminuyendo la función de las células presentadoras de antígeno, induciendo la producción de citoquinas inmunosupresoras y retardando las reacciones de hipersensibilidad.² El sistema inmune debiera generar una respuesta de tipo celular, en su función de vigía ante posibles transformaciones de las células dañadas por la UV¹⁴, sin embargo, las células dendríticas dañadas presentan preferiblemente el antígeno a las células Th2, induciendo una respuesta humoral y suprimiendo la respuesta celular. Finalmente, reduce la eficacia en la lucha ante infecciones intracelulares y células tumorales.^{1,14}

Las principales consecuencias de la inmunosupresión son dos: falta de reconocimiento de células tumorales y por lo tanto, desarrollo del tumor y aumento de la susceptibilidad a infecciones (principalmente las intracelulares). Además, se está estudiando la posible relación de la inmunosupresión inducida por la UV, en el desarrollo o potenciación de enfermedades autoinmunes.¹⁶

No obstante, los daños sobre el organismo no terminan allí. Derivado de la cadena de alteraciones sobre el ADN mencionado anteriormente, la exposición a la luz solar corresponde a la principal causa de la mayoría de cánceres de piel. Los cánceres de piel, melanoma y no melanomas, encarnan un problema de salud pública al ser su incidencia aproximadamente la misma que la de los cánceres de todos los otros órganos combinados.¹⁷ Se ha documentado que la incidencia de cánceres de piel ha aumentado en los últimos 30 años, relacionada con el deterioro de la capa de ozono; actualmente, se diagnostican en Estados Unidos entre 65 mil y 70 mil melanomas anualmente, para los que es una de las principales causas y cerca de dos millones de cánceres no-melanoma durante el año, en que los rayos UV constituyen el principal motivo.^{8,18,19}

MECANISMOS DE FOTOPROTECCIÓN

Ropas y sombreros:

Son las formas más comunes de protección y tienen numerosos beneficios. Proporcionan una protección uniforme y balanceada, tanto de rayos UVB como UVA. Tienen mayor adherencia que una pantalla solar al momento de utilizarla, no hay errores en la aplicación, desarrollan menores complicaciones como dermatitis foto alérgica o de contacto y son menos costosos.²⁰

Pantallas solares:

Se han convertido con el paso de los años, en el método más utilizado como barrera contra la UV. Su uso rutinario ha demostrado disminución significativa en el desarrollo de cáncer de piel y foto-envejecimiento. Por su composición y mecanismo de acción se dividen en: inorgánicos y orgánicos.²¹

– Inorgánicos:

Funcionan mediante dos mecanismos, dispersan y absorben la UV. Se encuentran disponibles el dióxido de titanio y el dióxido de zinc. Ambos son foto-estables, generando medidas predecibles de foto-protección, en contraste con algunos productos orgánicos como el avobenzona, que disminuye su protección al 50% luego de la primera hora de aplicado. Tienen baja tasa de sensibilización y bajo potencial alérgico. Se han encontrado mayores desventajas, al hacer el producto más refractivo

hace que tenga una coloración blanquecina en la piel y sea más difícil de aplicar, lo que baja notablemente la adherencia al producto y su desuso, pero con el advenimiento de las nanopartículas de zinc y titanio, se ha corregido ostensiblemente dicha desventaja.²⁰

– Orgánicos:

A diferencia de los productos inorgánicos, estos absorben la radiación a través de su estructura de anillo aromático. Se dividen en filtros UVB y filtros UVA.

Filtros UVB²²

Aminobenzoatos: fue el primer compuesto utilizado, no es soluble y se une a los queratinocitos por puentes de hidrógeno. Es altamente resistente al agua, pero salió del mercado por su coloración amarillenta que manchaba la ropa.

Cinnamates: altamente resistente al agua y bajo potencial irritativo. Es incompatible con el avobenzona que es filtro UVA altamente utilizado.

Salicilatos: absorben pobremente los rayos UVB y se necesitan altas dosis, para poder alcanzar un factor de protección solar deseado. Al no penetrar el estrato córneo, tienen baja respuesta sensibilizadora.

Octotrylene: buen perfil de toxicidad, sensibilidad, foto toxicidad y sensibilización foto-alérgica. Tiene baja resistencia al agua y al sudor. Se ha demostrado que es el mejor estabilizador para el avobenzona.

Filtros UVA²²

Benzofenonas: cetonas aromáticas con amplio espectro para el cubrimiento UV. Entre ellos, se encuentra el oxybenzone que se ha utilizado mundialmente, pero es altamente inestable y produce grandes reacciones foto-alérgicas.

Avobenzona: es el filtro que proporciona protección más extensa. Es foto inestable intrínsecamente, aunque se ha venido mezclando con otras sustancias, haciéndolo estable a la radiación UV.

Ecamsule: es foto estable, resistente al agua y tiene baja absorción sistémica.

Antioxidantes e inductores de reparación:

La administración tópica u oral de “barredores de especies reactivas de oxígeno (ROS)” como el α -tocoferol, el β -caroteno y el ácido ascórbico inhiben la peroxidación de lípidos inducida por los rayos UV, modificación genética, eritema e inflamación de la piel en animales experimentales, lo que sugiere que muchos efectos indirectos de los rayos UV sobre la piel humana, son consecuencia de la formación de ROS.²³

Dado que algunas personas que utilizan los filtros solares no tienen una protección ideal de los rayos UV, se ha introducido una serie de productos con efecto antioxidante, para revertir los cambios de la edad y foto daño. Su principal función es perpetuar la actividad de las enzimas oxidativas, impidiendo la generación de radicales libres, causantes de las alteraciones en el colágeno y el ADN.²¹

La vitamina C es el antioxidante que predomina en la piel. Es un cofactor esencial para la síntesis del colágeno y puede disminuir el oscurecimiento de la piel, inhibiendo la tirosina. También puede mejorar la función de barrera de la piel. Con una aplicación tópica diaria al 15%, se requieren tres días para alcanzar niveles óptimos.

Por su parte, la vitamina E tiene por función aplacar los radicales de peroxidasa y oxidize y destruir la integridad estructural de la membrana lipídica celular. La aplicación tópica ha demostrado reducción del eritema, foto-envejecimiento, foto-carcinogénesis e inmunosupresión. También ha demostrado una disminución en la producción de melanina ayudando a la despigmentación.

El selenio es un elemento esencial para la actividad de la glutatión peroxidasa y tioredoxin-reductasa,

dos enzimas que juegan un rol importante en el estrés oxidativo. Se aumenta su actividad con complemento oral de la molécula.

Asimismo, la silimarina es capaz de hacer un barrido de los radicales libres de oxígeno, previniendo la oxidación de lípidos y proteínas.

Fotoquimioprotección:

Es considerado un mecanismo de prevención de la aparición de cáncer u otras lesiones o enfermedades de la piel, mediante la administración tópica u oral de compuestos o fórmulas naturales o sintéticas que previenen, reducen o revierten al daño producido por la UV.²² Esto es posible gracias a su efecto no tóxico, antimutagénico, anticancerígeno e inhibidor de procesos celulares, implicados en los distintos procesos patológicos de la piel. Los foto-protectores de administración oral, serían los primeros enfoques de esta nueva visión de la protección solar. La principal ventaja de los quimio-fotoprotectores de administración oral, frente a los filtros solares de uso tópico o incluso de los quimio-fotoprotectores de uso tópico, es que, al tener un efecto sistémico suministran una protección uniforme en toda la piel.

En los últimos años ha emergido en el medio una opción de origen natural, alrededor de este mecanismo de protección solar. El *Polypodium leucotomos*, extracto de las hojas de Camelliasinesis ofrece un perfil quimio-fotoprotector de relevancia.

GENERALIDADES DEL *Polypodium leucotomos*

Corresponde a un foto-inmunoprotector por vía bucal, que presenta propiedades antioxidantes y foto-protectoras únicas. Protege de manera uniforme toda la superficie corporal, frente a los daños de la radiación solar y previene el fotoenvejecimiento cutáneo. Sus componentes principales son: filtros químicos entre los que se encuentra etilhexilmetoxicinamato y eusolex sumados al extracto de *Polypodium leucotomos* EPL.²⁴

Cada componente cumple una función específica, el extracto que se obtiene de una clase de helecho denominado *Polypodium leucotomos*, que presenta propiedades antioxidantes y foto-protectoras, refuerza las defensas naturales cutáneas y su estructura al prevenir el fotoenvejecimiento.

Los mecanismos mediante los que *Polypodium leucotomos* brinda protección e impide el fotoenvejecimiento, se pueden describir a tres niveles.

Actividad antioxidante directa:

EPL contiene compuestos fenólicos no flavonoides, particularmente miembros de la familia del ácido hidroxicinámico, con actividad antioxidante demostrada. Estos compuestos evitan la peroxidación mediada por la radiación UV, al inhibir la propagación de las reacciones en cadena de peroxidación lipídica. Además, *Polypodium leucotomos* puede depurar eficazmente las especies reactivas de oxígeno, que causan envejecimiento y varias enfermedades como: el cáncer, la cardiopatía y los trastornos auto-inmunitarios, a través de la inhibición de la enzima cox-2, así como la aceleración de la eliminación de los foto-productos y el daño oxidativo causado por la UVR. Estos hallazgos explican la reducción de la foto-carcinogénesis durante la terapia sistémica con ePL. En varios estudios clínicos se ha demostrado que EPL, depura eficazmente distintas especies reactivas del oxígeno, como el anión superóxido, los radicales hidroxilos, los oxígenos asilados y el peróxido de hidrógeno, aunque en menor medida. Este es un rasgo importante de *Polypodium leucotomos*. Las especies reactivas del oxígeno, se producen inevitablemente en entornos aeróbicos mediante distintos mecanismos, como la "fuga" de electrones durante la oxidación biológica, la acción de las flavinas-deshidrogenasas, las secreciones asociadas a la membrana y la activación del oxígeno inducida por radiación UV. Por lo tanto, la depuración de las especies reactivas de oxígeno evita los efectos perniciosos de su

acumulación local.^{22,27-30}

Se ha demostrado que el tratamiento con ePI, aumenta la proporción de la glutatión reducida sobre la glutatión oxidada, disminuye la glutatión oxidada y aumenta las células de Langerhans.³¹ Además, el pre-tratamiento con ePI ejerce un efecto citoprotector frente al daño solar, incrementando la supervivencia celular, ya que, inhibe la expresión del factor de necrosis tumoral alfa, la inducción de óxido nítrico sintetasa y la apoptosis.³²

Inhibición de la foto-isomerización y foto-descomposición del t-UCA:

El t-UCA, el principal compuesto derivado del metabolismo de la histidina, posee propiedades foto-protectoras y capacidad de depurar las especies reactivas de oxígeno. La absorción de fotones de la radiación UV induce su isomerización a ácido c-UCA, de tal forma que los fotones radiactivos no causan lesiones en otras estructuras. Se ha demostrado que EPL inhibe de forma dependiente de la dosis, la foto-isomerización del t-UCA y la aparición de c-UCA. Además, los fotones radioactivos, en presencia de especies reactivas de oxígeno y de un catalizador, como el dióxido de titanio conducen a la formación de radicales hidroxilo y otras especies reactivas de oxígeno, que inactivan los sistemas enzimáticos necesarios para la homeostasis de la piel. Este proceso también genera metabolitos de degradación oxidativa del ácido t-UCA, que participan en la inmunosupresión de la piel. Este puede ser un efecto secundario digno de consideración, de muchas lociones de pantalla solar que en su composición incluyen dióxido de titanio. *Polypodium leucotomos* inhibió eficazmente la degradación de t-UCA y la inactivación de la peroxidasa del rábano picante. Considerados en su conjunto, todos los resultados demuestran que *P. leucotomos*, es eficaz como inhibidor de la fotoisomerización y la fotodescomposición del t-UCA, inducidas por radiación UV y de la generación de metabolitos oxidativos, catalizados por el dióxido de titanio.³³

Inmunoregulación:

El efecto inmunomodulador de *P. leucotomos* y otros extractos de helecho está ampliamente descrito. *P. leucotomos* modula la inflamación mediante el control de las respuestas Th1/Th2 y previene la inmunosupresión, causada por la reducción de células de estimuladoras en la piel. Además, retiene la reducción de células de Langerhans en la piel expuesta a radiación UV, una causa fundamental de la inmunosupresión desencadenada por la radiación. La reducción de células de Langerhans epidérmicas inducida por la radiación UV, se produce gracias a una combinación de apoptosis directa, inflamación, inducción de una morfología anormal e inhibición de la expresión de moléculas de adhesión, necesarias para la emigración de las células de Langerhans epidérmicas hacia la piel. *P. leucotomos* no solo previno la reducción de células de Langerhans, sino que también evitó que la radiación UV produjera cambios en la morfología de estas células. Se observaron resultados similares utilizando células dendríticas sanguíneas, irradiadas con un simulador solar. En este caso, *P. leucotomos* inhibió la apoptosis de las células dendríticas y restableció la secreción de citoquinas antiinflamatorias, que estas realizan. Por otra parte, la expresión de IL-10 y TGF beta inducida por *P. leucotomos*, puede explicar el carácter limitado de la respuesta de otras células accesorias, como los macrófagos.³⁴ Se demostró en ratones, que la aplicación de ePI inhibe la inmunosupresión desencadenada por la exposición a rayos ultravioletas.³⁵

REFERENCIAS

1. Gallagher RP, Lee TK, Bajdik CD y Borugian M. Ultraviolet radiation. Chronic Dis Can 2010; 29 Suppl 1: 51-68.

2. Pillai S, Oresajo C y Hayward J. Ultraviolet radiation and skin aging: roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies for prevention of inflammation-induced matrix degradation – a review. *Int J Cosmet Sci* 2005; 1: 17-34.
3. Diffey BL. Sources and measurement of ultraviolet radiation. *Methods* 2002; 28 (1): 4-13.
4. Hockberger PE. A history of ultraviolet photobiology for humans, animals and microorganisms. *Photochem Photobiol* 2002; 76 (6): 561-579.
5. Zamansky GB y Chou IN. Environmental wavelengths of ultraviolet light induce cytoskeletal damage. *J Invest Dermatol* 1987; 89 (6): 603-606.
6. Rego D, Fernandes L, Nascimento T y Grenha A. Evaluation of a sunscreen during a typical beach period. *J Pharm Bioallied Sci* 2012; (1): 47-50.
7. Balk SJ. Council on Environmental Health; Section on Dermatology. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics* 2011; 127 (3): 791-817.
8. Dardalhon D, Angelin AR, Baldacci G, Sage E y Francesconi S. Unconventional effects of UVA radiation on cell cycle progression in *S. pombe*. *Cell Cycle* 2008; (5): 611-622.
9. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW y col. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (5): 837-846.
10. Grant WB. Weighing the evidence linking UVB irradiance, vitamin D, and cancer risk. *Mayo Clin Proc* 2011; 86 (4): 362-363.
11. Hamilton B. Vitamin D and human skeletal muscle. *Scand J Med Sci Sports* 2010; 20 (2):182-190.
12. Hamilton B. Vitamin D and athletic performance: the potential role of muscle. *Asian J Sports Med* 2011; 2 (4): 211-219.
13. Thurstan SA, Gibbs NK, Langton AK, Griffiths CE, Watson RE y Sherratt MJ. Chemical consequences of cutaneous photoageing. *Chem Cent J* 2012; 25; 6 (1): 34.
14. Narayanan DL, Saladi RN y Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol* 2010; 9: 978-986.
15. Bikle DD. Vitamin D receptor, UVR, and skin cancer: a potential protective mechanism. *J Invest Dermatol* 2008; 10: 2357-2361.
16. Rodríguez E. Efectos del extracto de *Polypodium leucotomos* sobre la tumorogénesis inducida por la radiación ultravioleta. Tesis Doctoral. Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Universitat Rovira I Virgili. España. 2010.
17. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB (Jr), Goldman ND, Acostamadiedo JM y Chen GJ. El cáncer de piel es uno de los más caros de todos los cánceres de tratar a la población de Medicare. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 425-429.
18. Jou PC, Feldman RJ y Tomecki KJ. UV protection and sunscreens: what to tell patients. *Cleve Clin J Med* 2012; (6): 427-436.

19. Richards TB, Johnson CJ, Tatalovich Z, Cockburn M, Eide MJ, Henry KA y col. Association between cutaneous melanoma incidence rates among white US residents and county-level estimates of solar ultraviolet exposure. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65 (5Suppl 1): S50-7.
20. Burnett ME y Wang SQ. Current sunscreen controversies: a critical review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 1 (2): 58-67.
21. González S, Gilaberte Y, Philips N y Juarranz A. Current Trends in Photoprotection – A New Generation of Oral Photoprotectors. *Open Derm J* 2011; 5: 1-9.
22. Wang SQ, Balagula Y y Osterwalder U. Photoprotection: a review of the current and future technologies. *Dermatol Ther* 2010; (1): 31-47.
23. Takeshita K, Chi C, Hirata H, Ono M y Ozawa T. In vivo generation of free radicals in the skin of live mice under ultraviolet light, measured by L-band EPR spectroscopy. *Free Radic Biol Med* 2006; (5): 876-885.
24. Prieto A. Núm. 1009, Col. Del Valle, Deleg. Benito Juárez, 03100 México, D. F.
25. Katiyar S, Elmets CA y Katiyar SK. Green tea and skin cancer: photoimmunology, angiogenesis and DNA repair. *J Nutr Biochem* 2007; (5): 287-296.
26. Katiyar SK. Green tea prevents non-melanoma skin cancer by enhancing DNA repair. *Arch Biochem Biophys* 2011; 508 (2): 152-158.
27. Caccialanza M, Percivalle S, Piccinno R y Brambilla R. Photoprotective activity of oral *Polypodium leucotomos* extract in 25 patients with idiopathic photodermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 46-47.
28. Tanew A, Radakovic S, González S, Venturini M y Calzavara-Pinton P. Oral administration of a hydrophilic extract of *Polypodium leucotomos* for the prevention of polymorphic light eruption. *J Amer Mat Acad Dol* 2012; 66 (1): 58-62.
29. Zattra E, Coleman C y Arad S. EPL por vía oral disminuye la expresión de la cox-2 inducida por la radiación UV en el ADN de ratones Xpc+/- . *Am J Pathol* 2009; 175 (5): 1952-1961.
30. Bachelor MA y Bowden GT. UVA-mediated activation of signaling pathways involved in skin tumor promotion and progression. *Semin Cancer Biol* 2004; 14 (2): 131-138.
31. Mulero M, Rodríguez E y Nogués M. EPL inhibe la oxidación del glutatión y previene la depleción de las células de Langerhans en un modelo de ratas lampiñas. *Experimental Dermatology* 2008; 16: 823-869.
32. Jannczik A, García M y Fernández P. El EPL inhibe la expresión del factor de necrosis tumoral alfa, iNOS y apoptosis inducidos mediante simulador solar. *Experimental Dermatology* 2007; 16: 526-584.
33. Capote R, Alonso-Lebrero JL, García F, Brieva A, Pivel JP y González S. *Polypodiumleucotomos* extract inhibits trans-urocanic acid photoisomerization and photo-decomposition. *J Photochem Photobiol B* 2006; (3):173-179.

34. Noonan FP, De Fabo EC y Morrison H. Cisurocanic acid, a product formed by ultraviolet B irradiation of the skin, initiates an antigen presentation defect in splenic dendritic cells in vivo. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 92-99.
35. Jonathan R, Siscovick P y Zapolanski T. El EPI inhibe la inmunosupresión inducida por radiación UV. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 134-141.