



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



## REVISIÓN

### Novedades en fotoprotección

Y. Gilaberte<sup>a,b,\*</sup> y S. González<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Dermatología, Hospital San Jorge, Huesca, España

<sup>b</sup>Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

<sup>c</sup>Servicio de Dermatología, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, EE.UU.

<sup>d</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Ramon y Cajal, Madrid, España

Recibido el 12 de abril de 2010; aceptado el 21 de abril de 2010

Disponible en Internet el 13 de agosto de 2010

#### PALABRAS CLAVE

Fotoprotección;  
Fotoprotector;  
Antioxidantes;  
Fotoenvejecimiento;  
Cancer cutáneo

#### KEYWORDS

Photoprotection;  
Sunscreen;  
Antioxidants;  
Photoaging;  
Skin cancer

#### Resumen

La fotoprotección es una estrategia preventiva y terapéutica fundamental frente al fotoenvejecimiento y el cáncer de piel. Este artículo recopila las novedades más relevantes en sustancias fotoprotectoras, tanto en fotoprotección tópica como sistémica. Comenzando por las nuevas aportaciones a los clásicos filtros químicos y físicos, pasando por la creciente incorporación de sustancias antioxidantes, las novedosas estrategias de reparación del daño solar en el ADN y el estado actual del uso de sustancias estimulantes de la melanogénesis. Por último, se revisa la protección frente a la radiación infrarroja.

© 2010 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

#### Update on Photoprotection

#### Abstract

Photoprotection is the primary preventive and therapeutic strategy against photoaging and skin cancer. This review presents the most important new advances in both topical and systemic photoprotection. Starting with innovations in the traditional physical and chemical filtering agents, we go on to discuss the growing number of antioxidants, the novel strategies for repairing light-induced DNA damage, and current research on substances that stimulate melanogenesis. A final section deals with protection against infrared radiation.

© 2010 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

#### Introducción

La fotoprotección es una actividad preventiva y terapéutica frente al cáncer de piel y al fotoenvejecimiento. Las medidas recomendadas incluyen evitar la exposición solar

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ygilaberte@salud.aragon.es](mailto:ygilaberte@salud.aragon.es) (Y. Gilaberte).

durante las horas de mayor irradiación ultravioleta (UV), el uso de ropa, sombreros o gorras y utilizar gafas de sol, todo ello complementado con el uso de un fotoprotector adecuado<sup>1</sup>. Estas medidas son necesarias siempre que se realicen actividades prolongadas al aire libre, y especialmente importantes para las personas de fototipos claros, con múltiples nevos y/o nevos atípicos o antecedentes de cáncer de piel.

Los fotoprotectores contienen moléculas o complejos moleculares que pueden absorber, reflejar o dispersar fotones de radiación UV. Para prevenir el eritema y la quemadura solar es necesaria una protección frente a la radiación UVB, es decir fotones altamente energéticos; sin embargo el fotoenvejecimiento es causado fundamentalmente por la radiación UV de baja energía (UVA). Por ello, un fotoprotector novedoso es aquel que puede prevenir, mejorar o incluso reparar los daños cutáneos inducidos por la radiación solar. Sus efectos protectores incluyen: 1) absorción directa de fotones; 2) inhibición de la inflamación crónica; 3) modulación de la inmunosupresión; 4) inducción de apoptosis; 5) actividad antioxidante directa (ej. neutralizar/atrapar especies reactivas del oxígeno —ERO—), y 6) antioxidante indirecta (es decir, inducción de las respuestas citoprotectoras intrínsecas que permiten la detoxificación de diversos oxidantes)<sup>2</sup>. Por último, los fotoprotectores tienen que ser seguros, no solo para los seres humanos que se los aplican sobre todo el tegumento expuesto al sol, sino también para el medio ambiente, que indirectamente los recibe durante su eliminación.

Las principales novedades que en los últimos años se han producido en fotoprotección las podemos clasificar en: 1) introducción de nuevas sustancias en los fotoprotectores tópicos tradicionales, y 2) utilización de la vía de administración oral como una nueva forma de fotoprotección: fotoprotección sistémica. En la [tabla 1](#) se resumen los principales grupos y sustancias fotoprotectoras que se recogen en la presente revisión.

## Fotoprotectores tópicos

Los fotoprotectores tópicos han demostrado prevenir e incluso reparar el daño causado por la exposición a la radiación UV en modelos animales<sup>3</sup>. En los seres humanos se ha probado que previenen los efectos agudos del sol y reducen la incidencia de algunos tipos de cáncer de piel, como el carcinoma de células escamosas<sup>4-6</sup>; sin embargo, no está claro si son efectivos en reducir el riesgo de carcinoma basocelular, melanoma o de evitar el fotoenvejecimiento. Lo que cada vez se ha hecho más patente es la necesidad de una adecuada fotoprotección frente a la radiación UVB y UVA. Seité et al han demostrado que el uso diario de un fotoprotector de amplio espectro puede reducir significativamente el daño cutáneo inducido por la radiación UV<sup>7</sup>. Además, los fotoprotectores de amplio espectro, con al menos FPS para radiación UVB de 25 y frente a UVA de 14, protegen no solo frente a la quemadura solar sino también frente a la fotoinmunosupresión<sup>8</sup>. No obstante, un meta-análisis de 11 estudios sobre el riesgo de melanoma y uso de fotoprotector muestra solo una mínima ventaja para

**Tabla 1** Principales grupos de agentes fotoprotectores

1. *Fotoprotectores tópicos*
  - a) Filtros químicos u orgánicos
  - b) Filtros físicos o inorgánicos
  - c) Antioxidantes
    - i) Carotenoides
    - ii) Polifenoles
      - (1) Flavonoides
      - (2) Resveratrol
      - (3) Ácidos hidroxicinámicos
      - (4) Extracto de té verde
      - (5) Extracto de *Polypodium leucotomus*
      - (6) Extracto de granada
    - iii) Otros compuestos
      - (1) Extracto de brócoli
      - (2) Cafeína
      - (3) Raíz de *Polygonum multiflorum thumb*
  - d) Reparadores del ADN
    - i) Endonucleasa liposomada T4
    - ii) Fotoliasa
    - iii) Enzima oxoguanina glicoxilasa (OGG1)
    - iv) Oligonucleótidos de timidina
  - e) Inhibidores de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2)
  - f) Quelantes del hierro
  - g) Osmolitos
  - h) Otros agentes
    - i) Dihidroxiacetona
    - ii) Pitiriacitrin
2. *Fotoprotectores orales*
  - a) Sustancias botánicas de la dieta
    - i) Carotenoides
    - ii) Epigallocatequina-3-galato
    - iii) Flavonoides
    - iv) Extracto de *Polypodium leucotomos*
    - v) Chocolate
    - vi) Cafeína
  - b) Grasas de la dieta
    - i) Ácido eicosapentanoico
    - ii) Ácidos grasos omega-3
  - c) Combinaciones antioxidantes
3. *Nuevas estrategias de fotoprotección*
  - a) Estimulación de la melanogénesis
    - i) Forskolin
    - ii) Análogos de la  $\alpha$ -MSH

aquellos que los utilizan<sup>9</sup>. Sin embargo, si se evalúan solo los estudios más recientes en los que se usan fotoprotectores más eficaces, muchos de ellos con una fotoprotección adecuada también frente a la radiación UVA, sí parecen tener un efecto protector<sup>10</sup>.

Idealmente, los fotoprotectores deben proteger frente a la radiación UVB<sup>11</sup> y UVA<sup>12</sup>, ser capaces de atrapar radicales libres, poseer enzimas o sustancias activas que estimulen los sistemas de reparación del ADN y, por supuesto, ser estables y seguros.

Los fotoprotectores tópicos son utilizados desde hace más de 50 años y están basados en la utilización de sustancias que de alguna forma bloquean la llegada de las

radiaciones UV a las células cutáneas. En los últimos años, las principales novedades en fotoprotección se han encaminado más a impedir o corregir los efectos indeseables de las radiaciones solares en las células de la piel, utilizando agentes antioxidantes o reparadores del ADN entre otros, que a filtrar o bloquear dichas radiaciones. A continuación expondremos las sustancias con efectos fotoprotector tópico aparecidas en los últimos años.

### Filtros químicos u orgánicos

Las sustancias más recientemente incorporadas a este grupo han sido los Mexoryl<sup>®</sup> y los Tinosorb, ya presentes en los fotoprotectores que utilizamos desde hace unos años (tabla 2). El ácido sulfónico dialcanfor tereftalilideno (Mexoryl<sup>®</sup> SX) y el trisiloxano drometrizol (Mexoryl<sup>®</sup> XL), desarrollados por L'Oreal<sup>®</sup> absorben radiación UVB y UVA<sup>2</sup>. A este respecto, la aplicación diaria de una fórmula con Mexoryl<sup>®</sup> SX en humanos ha demostrado absorber la radiación UV, previniendo el daño en la piel inducido tanto por la radiación UVB como UVA<sup>13</sup>. En cuanto al metilen-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol (Tinosorb M) y el bis-etiltexiloxifenol metoxifenil triazena (Tinosorb S) absorben y reflejan fotones. Las últimas tendencias en desarrollo de fotoprotectores orgánicos son las sustancias que absorben fotones vehiculizadas en microcápsulas de *glass sol-gel*, hechas de una envoltura de sílice de ~1 μm de diámetro<sup>14</sup>. Esto reduce la penetración del filtro UV en la piel, mejorando su fotoestabilidad y disminuyendo su potencial alergénico. Considerando el papel que los radicales libres generados durante la exposición solar tienen en el daño actínico, una de las vías para aumentar la eficacia fotoprotectora de los filtros solares es modificarlos, añadiéndoles ingredientes con capacidad antioxidante. En esto consiste una novedosa combinación de una sustancia que absorbe fotones de radiación UVB, como es el octil-metoxicinamato (OMC), y el antioxidante nitroxido de piperidina (OC-NO, Tempol<sup>®</sup>)<sup>15</sup>. Este nuevo fotoprotector absorbe fotones de radiación UVB y UVA, atrapa los radicales libres y reduce la peroxidación lipídica. Incluso se ha estudiado su poder fotoprotector combinado con 2 filtros UVA, la avobenzona y el dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato (DHHB), con excelentes resultados. Por todo ello, la combinación OC-NO y DHHB constituye un filtro de amplio espectro fotoestable y que además reduce el daño inducido por los radicales libres generados por la radiación UV. El uso de sustancias como estas, es decir con ingredientes «multi-activos» en las fórmulas fotoprotectoras, permitirá reducir el número de ingredientes de las mismas manteniendo o incluso aumentando su efectividad<sup>16</sup>.

El perfil de seguridad de los filtros químicos sigue siendo un tema en investigación. Un estudio realizado en voluntarios sanos aplicaban diariamente en todo su superficie corporal (2 mg/cm<sup>2</sup>) un fotoprotector (w/w) que contenía benzofenona-3 (BP-3), OMC y 3-(4-metilbenzilideno) alcanfor (4-MBC). Sorprendentemente, las concentraciones medias en plasma fueron más altas a las 96 h que a las 24 h para 4-MBC y OMC en hombres y para BP-3 y 4-MBC en mujeres<sup>17</sup>. No obstante, la realidad es que la cantidad de fotoprotector que nos aplicamos es alrededor de un 50% de la utilizada en

este estudio y que, aunque estas sustancias poseen efectos deletéreos, estos no han sido demostrados en condiciones habituales de uso. Recientemente han aparecido los denominados fotoprotectores no-permeables (*NPSUN*). Sus características químicas hacen que permanezcan confinados a la superficie del estrato córneo donde actúan las moléculas fotoprotectoras, impidiendo que la radiación solar alcance la dermis ni el fotoprotector al torrente circulatorio<sup>18</sup>.

### Filtros físicos o inorgánicos

Los filtros físicos consisten en partículas considerablemente grandes que dispersan, reflejan o absorben la radiación solar en la franja UV, visible e incluso infrarroja. Dos tipos de partículas inorgánicas son ampliamente utilizadas en los fotoprotectores: el óxido de zinc (ZnO) y dióxido de titanio (TiO<sub>2</sub>) micronizados. Las últimas tendencias consisten en encapsular y o combinarlos con, por ejemplo, cera de Carnauba, lo que proporciona una dispersión estable, una viscosidad ideal y un aumento significativo del FPS<sup>19-21</sup>.

Una estrategia para aumentar la eficacia de los fotoprotectores consiste en añadir elementos que reflejen o dispersen la luz. Así, se han diseñado unas microesferas que se dispondrían encima de la superficie de la piel combinándose con filtros químicos convencionales. Estas esferas reflejan la luz solar aumentando el SPF en un 50-70% (*Syntran*, *Solterra Boost*, *SolPerform*, *SunSpheres*).

### Agentes antioxidantes

La radiación UV causa daño en el ADN, oxidación de las proteínas e induce la síntesis de metaloproteinasas (MMP). La fotoprotección mediante el uso de antioxidantes vegetales para lograr proteger la piel humana frente al daño inducido por la radiación UV ha ido adquiriendo un interés creciente en la investigación en fotoprotección en los últimos años<sup>22</sup>. Su capacidad antioxidante disminuye el daño inducido por la radiación UV sin interferir con la síntesis de vitamina D en la piel. Pero además, muchas de estas sustancias naturales han demostrado poseer propiedades fotoprotectoras no basadas exclusivamente en su efecto antioxidante. Los antioxidantes clásicos contenidos en las fórmulas de fotoprotectores incluyen la vitamina C, vitamina E y el β-caroteno<sup>23</sup>. A continuación, se resumen los fotoquímicos que en los últimos años han demostrado tener efecto fotoprotector.

### Carotenoides

La luteína y la astaxantina son pigmentos xantófilos que eliminan los radicales peroxilipídicos, inhibiendo el acúmulo de poliaminas libres inducidas por la radiación UVA<sup>24,25</sup>.

### Polifenoles

Son un grupo de sustancias químicas encontradas en las plantas caracterizadas por la presencia de un grupo fenol por molécula. Los polifenoles son generalmente subdivididos en taninos hidrolizables y fenilpropanoides en donde se incluyen los flavonoides, entre otros. Al grupo de los

**Tabla 2** Lista de filtros UV incluidos en los fotoprotectores

Sustancia	Nomenclaturas	Concentraciones utilizadas	Pico de absorción	Seguridad	Permitido en (países)
<i>Filtros químicos principalmente UVB</i>					
<i>PABA y derivados</i>					
Ácido 4-aminobenzoico	PABA	5%	283–289 nm	Aumenta los defectos del ADN	CEE, EE.UU., AUS
Padimato O	Octil dimetil PABA	1, 4–8% 0,5–5%	290–310 nm	Fotoinestable	CEE, EE.UU., AUS
Etil-4-aminobenzoato etoxilado	PEG-PABA, Univul P25	5%	305 nm		CEE, AUS
Etilhexil triazona	Univul T 150	5%	292 nm		CEE, AUS
<i>Cinamatos</i>					
Cinoxato	2-Etoxietil p-metoxicinamato	1–3%	310 nm		EE.UU., AUS
Octil-metoxicinamato	2-Etil hexil p-metoxicinamato Parsol, MCX	7,5–10%	311 nm	Fotoinestable	CEE, EE.UU., AUS
Isopentil-4-metoxicinamato	Neo Heliopan E1000	10%	310 nm		CEE, AUS
<i>Salicilatos</i>					
Homosalato	Salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo	4–10%	306 nm		CEE, EE.UU., AUS
Octil salicilato	2-Etil-hexil salicilato, octisalato	3–5%	305 nm	Mejora la fotoestabilidad de otros filtros	CEE, EE.UU., AUS
Salicilato de trolamina	Salicilato de trietanolamina	5–12%	298 nm	Buena sustentividad	EE.UU., AUS
<i>Otros</i>					
Octocrileno	2-Etilhexil-2-ciano-3,3 difenilacrilato	7–10%	303 nm	Aumento ERO Mejora la fotoestabilidad de filtros fotolábiles	CEE, EE.UU., AUS
Acido 2-fenil-5-bencimidazol 5-sulfónico	Eusolex 232 o Ensulizol	4% (EE.UU.) 8% (CEE)	310 nm	Genotóxico en bacterias Hidrosoluble Aumenta el FPS del producto final	CEE, EE.UU., AUS
<i>Filtros químicos UVB y menos UVA</i>					
<i>Benzofenonas</i>					
Dioxibenzona	Benzofenona-8	3%	288, 352 nm		EE.UU., AUS
Oxibenzona	2-Hidroxi-4-metoxi-benzofenona Benzofenona-3 Euxolex 4360	6% (EE.UU.) 10% (CEE)	288, 325 nm	Agente más común de dermatitis fotoalérgica en filtros	CEE, EE.UU., AUS

<i>Sulisobenzona</i>	Benzofenona-4	5 (CEE) 10% (EE.UU.)	288, 366 nm	CEE, EE.UU., AUS
Antralinas <i>Merodimato</i>	Mentil antralinato	3,5–5%	286, 335 nm	EE.UU., AUS
Otros <i>Iscotrizinol</i>	Dietilhexil butamido triazona. Uvasorb HEB	10%	311 nm	CEE
<i>Polisilicona 15</i>	Parsol SLX, dimeticodietilbenzalmalonato	10%	310–360 nm <sup>a</sup>	CEE, AUS
Filtros químicos principalmente UVA				
<i>Avobenzona</i>	Butil metoxi-dibenzoilmetano Parsol 1789	3–5% 5%	358, 360 nm	CEE, EE.UU., AUS
<i>3-(4-Metilbencilideno) alcanfor</i>	Eusolex 6300	4%	345 nm	
<i>Acido sulfónico de tereftalideno-dialcanfor</i>	Mexoryl <sup>®</sup> SX	10% (CEE) 3% (EE.UU.)	345 nm	CEE, EE.UU., AUS
<i>Neo Heliopan AP</i>	Disodium fenil debenzimidazol tetrasulfanato	10%	340 nm	CEE, AUS
<i>Aminobenzofenona</i>	Dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato	10%	354 nm	
Filtros químicos de amplio espectro				
<i>Drometrizol-trisiloxano</i>	Silatrizol Mexoryl <sup>®</sup> XL	15%	303, 341 nm	CEE, AUS
<i>Tinosorb M</i>	Metilen-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol	10%	303, 368 nm	CEE, AUS
<i>Tinosorb S</i>	Bisoctrizole Bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina. Bemotrizinol Anisotriazina	10%	310, 340 nm	CEE, AUS
Filtros físicos o pantallas minerales (UVB, UVB, IR)				
<i>Dióxido de titanio</i>		2–25%	400 nm	CEE, EE.UU., AUS
<i>Óxido de cinc</i>		20–25%	400 nm	CEE, EE.UU., AUS

<sup>a</sup>Su longitud de onda de absorción depende del solvente

AUS: Australia; CEE: Comunidad Económica Europea; ERO: especies reactivas del oxígeno; FPS: factor de protección solar; IR: radiación infrarroja.

polifenoles pertenecen una buena cantidad de sustancias naturales con efecto fotoprotector.

a. *Flavonoides*: son pigmentos naturales presentes en los vegetales que protegen del daño producido por agentes oxidantes como los rayos ultravioletas o la polución ambiental, entre otros. El organismo humano no puede producir estas sustancias químicas protectoras, por lo que deben obtenerse mediante la alimentación o en forma de suplementos. Están ampliamente distribuidos en plantas, frutas, verduras, así como en diversas bebidas, y representan componentes sustanciales de la parte no energética de la dieta humana.

Los flavonoides contienen en su estructura química un número variable de grupos hidroxilo fenólicos y poseen excelentes propiedades de quelación del hierro y otros metales de transición, lo que les confiere una gran capacidad antioxidante. Por ello, desempeñan un papel esencial en la protección frente a los fenómenos de daño oxidativo. Además, tienen efectos terapéuticos en un elevado número de patologías, incluyendo la cardiopatía isquémica, la aterosclerosis o el cáncer<sup>26</sup>. En función de sus características estructurales se pueden clasificar en: 1) flavanos, como la catequina; 2) flavonoles, representados por la quercetina; 3) flavonas, como la diosmetina, y 4) antocianidinas.

En cuanto a sus efectos fotoprotectores, los flavonoides de un lado absorben la radiación UV, de otro poseen actividad antioxidante directa e indirecta y, por último, modulan diversas vías de señalización.

Se han identificado más de 5.000 flavonoides<sup>27</sup>, entre los cuales pasamos a describir aquellos en los que se ha demostrado algún efecto fotoprotector.

- *Genisteína*: es la isoflavona de la soja (*Glycine max*), un antioxidante potente, inhibidor de la tirosina quinasa, además de ser un fitoestrógeno. Ha demostrado bloquear la radiación UVA y UVB y tiene efectos antifotocarcinogénicos y antifotoenvejecimiento<sup>28</sup>. La aplicación tópica de genisteína en animales de experimentación tras la exposición a radiación UV reduce la inflamación y protegió frente a la fotoinmunosupresión<sup>29</sup>. Otros estudios han demostrado que la genisteína aplicada de forma tópica inhibe la formación de tumores en animales sometidos a irradiación UV crónica<sup>28</sup>. Aplicado en la piel humana una hora antes de la exposición reduce el eritema y el disconfort<sup>28</sup>. Algo interesante de la genisteína es que mantiene su efecto protector del daño solar incluso aplicándolo de 1 a 4 h después de la exposición<sup>30</sup>.
- *Silimarina*: es un flavonoide obtenido de las semillas del cardo de leche (*Silybum marianum*) que consiste en la mezcla de tres flavonoides silibinin, silidianin y silicristin. La silimarina ha demostrado modular un buen número de efectos agudos y crónicos de la radiación UV en ratones. Así, protege frente a la quemadura solar, el daño en el ADN y la fotoinmunosupresión. Estos estudios indican que posee unas excelentes propiedades antioxidantes, anti-inflamatorias e inmunomoduladoras que le hacen prevenir el cáncer cutáneo inducido por la radiación UVB en modelos animales<sup>31</sup>.

- *Equol* (4',7-isoflavandiol): es un isoflavonoide obtenido de la daidzeína por la flora bacteriana intestinal de los mamíferos. Aplicado tópicamente ha demostrado proteger frente a la inflamación, la inmunosupresión y la formación de dímeros de ciclobutano pirimidina (CPD) inducidas por la radiación UV en ratones<sup>32</sup>. Sin embargo, comparativamente con otros flavonoides, como por ejemplo su propio precursor, la daidzeína, o la genisteína, su efecto fotoprotector es menor<sup>33</sup>.
- *Quercetina*: es el flavonoide de propiedades antioxidantes más potentes. No hay muchos estudios en materia de fotoprotección, no obstante algunas formulaciones tópicas de quercetina han demostrado inhibir el daño inducido por la radiación UVB en animales<sup>32</sup>.
- *Apigenina*: es un bioflavonoide que previene la fotocarcinogénesis en ratones. Esta acción está al menos en parte mediada por la inhibición de la proteína COX-2 cuya expresión es inducida por la radiación UVB<sup>34</sup>. Además, la apigenina aumenta la apoptosis inducida por la radiación UVB, tanto por su vía extrínseca como por la intrínseca.

Además se han investigado diversos extractos de plantas ricos en flavonoides con efecto fotoprotector como el pycnogenol y el extracto de trébol rojo.

- *Pycnogenol*: es el extracto hidrosoluble de la corteza de pino marítimo (*Pinus pinaster* ssp. *atlántica*), que contiene un número de flavonoides fenólicos y polifenólicos, incluyendo procianidinas monoméricas (catequina, epicatequina, y taxifolina) así como procianidinas oligoméricas de diversas longitudes de cadena y patrones de unión<sup>35</sup>. La aplicación tópica de pycnogenol inmediatamente tras la irradiación reduce significativamente tanto los efectos agudos como los crónicos de la radiación UV (inflamación, inmunosupresión y desarrollo de tumores) en el animal de experimentación<sup>36</sup>. El pycnogenol podría ser útil en la fotoprotección en humanos complementando a los fotoprotectores actuales aplicándolo después de la exposición solar
- *Extracto de trébol rojo* (*Red clover, Trifolium pretense*) es una planta muy rica en isoflavonas como genisteína y daidzeína. Su acción fotoprotectora depende, al menos en parte, de la metalotienina, un antioxidante cutáneo que modula el fotodaño producido por la radiación UV<sup>32</sup>. Widyarani et al han estudiado el efecto fotoimmunoprotector de las diversas isoflavonas contenidas en esta planta aplicadas tópicamente de forma separada. El resultado fue que la genisteína, así como sus metabolitos equol e isoequol y su derivado dehidroequol, son los que más reducen el edema y la inmunosupresión inducida por la radiación UV. Todo ello debido a su acción antioxidante, augurando a este extracto un importante papel en la protección frente a la fotoinmunosupresión, más que frente al eritema o la quemadura solar, por lo que serían un buen complemento para los fotoprotectores que se utilizan en la actualidad<sup>29</sup>.

No hay muchos estudios que comparen el efecto fotoprotector de los distintos flavonoides. Lin et al comparan dicho efecto en 5 soluciones al 0,5% de genisteína, equol,

daidzeína, biochanina A y formononetina en piel de cerdo encontrando un efecto superior de la genisteína, la daidzeína y la biochanina frente al equol y la formononetina<sup>38</sup>. No obstante, el efecto de cualquiera de ellos fue inferior al proporcionado por una solución estándar que combina varios antioxidantes: 15% L-ácido ascórbico, 1% alfa-tocoferol y 0,5% ácido ferúlico<sup>33</sup>.

b. *Resveratrol (trans-3,5,4-trihidroxisilbeno)*

Es una fitoalexina polifenólica presente en las uvas y en productos derivados como vino, mosto, etc., así como en otros alimentos como ostras, cacahuets o nueces. También puede producirse por síntesis química. Aplicándolo tópicamente antes de irradiar con UVB actúa sobre la inflamación, inhibiendo de forma significativa el edema y disminuyendo el infiltrado inflamatorio leucocitario y la formación de peróxido de hidrógeno<sup>37</sup>. Además, el resveratrol ejerce efectos quimiopreventivos anticancerígenos frente a múltiples exposiciones de radiación UVB a través de las vías de las ciclinas-CDK y protein kinasas activadas por mitógenos (MAPDK), además de inhibir la familia de proteínas apoptóticas de la survivina<sup>38,39</sup>. Así, la aplicación tópica de resveratrol, a dosis de 10 µM, en la piel de ratones previamente a la exposición a radiación UV-B inhibió significativamente el incremento de la proliferación celular (Ki-67), los niveles epidérmicos de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y de ornitina descarboxilasa, ambos marcadores de promoción tumoral, y los niveles de survivina, aumentando la inducción de apoptosis mediada por la radiación UVB. Todo ello sugiere que el resveratrol tiene un efecto quimiopreventivo de los daños inducidos por la radiación UVB en la piel, si bien todos estos estudios solo están demostrados en el animal de experimentación<sup>39</sup>.

c. *Ácidos hidroxicinámicos*

Grupo de compuestos presentes en la pared celular vegetal, cuyos principales representantes son el ácido ferúlico y el ácido cafeico, siendo el primero el más abundante en la naturaleza. Aplicados tópicamente en voluntarios sanos ambos han demostrado disminuir el eritema inducido por la radiación UVB<sup>40</sup>. Dos estudios interesantes han demostrado el papel fotoprotector del ácido ferúlico en combinación con la vitamina C y E o la fletina. En el primero, una formulación con ácido L-ascórbico 15%, alfa-tocoferol 1%, y ácido ferúlico 0,5% aplicada en la piel humana antes de la exposición solar durante 4 días, proporcionó una fotoprotección significativa, disminuyendo especialmente la formación de mutaciones de dímeros de timina. Este estudio demuestra que la combinación de dos antioxidantes endógenos, la vitamina C y E, estabilizada por un potente antioxidante vegetal, como es el ácido ferúlico, puede ser aplicado tópicamente suplementando así la capacidad antioxidante propia de la piel humana frente al daño oxidativo inducido por la radiación UV<sup>41</sup>. El segundo estudio utiliza otra combinación de antioxidantes tópicos compuesta por vitamina C, ácido ferúlico y fletina<sup>42</sup>. Aplicando este preparado durante 4 días consecutivos sobre la piel de voluntarios sanos antes de la irradiación con un simulador solar se incrementó la dosis eritemática mínima (DEM) de forma lineal a la concentración de los antioxidantes. A nivel celular y molecular, disminuyó la

formación histológica de *sunburn cells*, dímeros de timina, la expresión de metaloproteína-9 y de proteína p53 y la supresión de células de Langerhans. Los autores concluyen que la fletina no solo es un potente antioxidante sino que parece estabilizar y aumentar la biodisponibilidad en la piel de la vitamina C y el ácido ferúlico tópicos.

d. *Extracto de té verde*

Diversos estudios han demostrado el beneficio de los polifenoles del té verde en la fotoprotección y la prevención de la fotocarcinogénesis<sup>43,44</sup>. Sin embargo, altas concentraciones de estos polifenoles pueden ser tóxicas<sup>45</sup> y además, se oxidan y pierden su actividad rápidamente. En este sentido, se ha visto que la adición de hidroxitolueno butilado al 0,1% a la epigallocatequina-3-galato al 10%, molécula más activa de los polifenoles del té verde, aumenta significativamente su estabilidad<sup>46</sup>. Un estudio reciente ha demostrado que la aplicación tópica en la piel de humanos de un preparado tanto de té verde como de té blanco a la concentración de 2,5 mg/cm<sup>2</sup>, 15 min antes de la exposición solar, disminuye de forma significativa tanto el daño oxidativo en el ADN de los queratinocitos como la depleción de células de Langerhans inducida por la radiación UV<sup>47</sup>. El té blanco es el menos procesado de todos los té y por ello capaz de contener una mayor cantidad de polifenoles. Los té verde y negro contienen también catequinas, pertenecientes al grupo de los flavonoides.

e. *Extracto de Polypodium leucotomos (PL)*

Se trata de un extracto natural rico en polifenoles obtenido de las hojas del helecho PL, que se incluye en algunos fotoprotectores dada su capacidad antioxidante. Este extracto bloquea la generación de ERO, inhibe la fotoisomerización y descomposición del isómero trans del ácido urocánico y la muerte celular inducida por RUV<sup>48,49</sup>. A nivel celular, previene la apoptosis y necrosis fotoinducidas así como la degradación de la matriz extracelular<sup>50,51</sup>, que resultan en una reducción de la elastosis solar<sup>52</sup>, principal causa de la manifestación clínica del envejecimiento prematuro. Asimismo, la aplicación tópica de PL tras la irradiación redujo significativamente el desarrollo de tumores por irradiación crónica con UVB en el animal de experimentación<sup>52</sup>.

f. *Extracto de granada (Punica granatum)*

Es fuente de antocianidinas y taninos hidrolizables. Posee una potente acción antioxidante y propiedades antiinflamatorias<sup>53</sup>. El extracto de granada ha demostrado proteger frente a los efectos adversos inducidos por la radiación UVB y UVA. Así, en piel humana reconstituida (Epiderm<sup>®</sup>) el pretratamiento con extracto de granada previo a la irradiación con UVB inhibió la inducción de CPD, la formación de 8-dihidro-2-deoxiguanosina, (8-OHdG), la oxidación proteica y la proliferación celular. A nivel dérmico, inhibió la síntesis de diversas MMP inducidas por la radiación UVB. Desde el punto de vista molecular, disminuyeron la expresión de c-fos y la fosforilación de c-Jun inducida por la radiación UVB<sup>53</sup>. En cuanto a su papel frente a la radiación UVA, el extracto de granada inhibió el aumento de la proliferación de queratinocitos *in vitro*, promoviendo la apoptosis en aquellas células cuyo ciclo celular había sido detenido

por la radiación y disminuyendo, por tanto, los daños celulares inducidos por la radiación UVA<sup>54</sup>.

### Otros compuestos

#### a. Extracto de brócoli

La aplicación tópica de este extracto en la piel de voluntarios sanos redujo el eritema inducido por la radiación UV una media de un 40%. Este efecto no es debido a la absorción de la radiación sino por la producción de una red de enzimas protectoras intracelulares que protegen a la célula del daño ultravioleta. Con ello se consigue un efecto más duradero, de varios días, incluso cuando el extracto ha desaparecido de la piel<sup>55</sup>. El agente químico responsable de este efecto es el sulforafano, un compuesto organofosforado con propiedades anticancerosas, antidiabéticas y antimicrobianas<sup>56</sup>.

#### b. Cafeína

La cafeína y el benzoato sódico de cafeína poseen propiedades fotoprotectoras, ya que aplicadas en la piel aumentan la apoptosis inducida por la radiación UVB e inhiben la formación de tumores<sup>57</sup>.

#### c. Raíz de *Polygonum multiflorum thumb* (PM)

Se trata de una hierba utilizada en la medicina tradicional oriental por sus efectos antibacterianos, antifúngicos y de antienvjecimiento que promueve la actividad antioxidante celular. En el animal de experimentación, su aplicación tópica media hora antes de la exposición a radiación UV inhibe de forma potente el estrés oxidativo, en concreto inhibe la destrucción de la enzima superóxido dismutasa<sup>58</sup>.

En resumen, existe un buen número de sustancias procedentes del reino vegetal con excelentes propiedades fotoprotectoras. No obstante, hay todavía muchas dudas por resolver, como que los antioxidantes tienden a ser inestables<sup>59</sup> y, desde luego, mucho menos eficaces que los filtros físicos en la prevención de la quemadura solar<sup>60</sup>.

## Reparadores del ADN

Considerando que el fotoenvejecimiento es debido, al menos en parte, al daño producido por la radiación UV en el ADN, el aumento de la capacidad de reparación celular del ADN reduciría el daño actínico. Este es el fundamento del uso de enzimas que participan en la reparación del ADN. Son activos tanto si se aplican antes como después de la exposición a la radiación UV. Algunos ejemplos se describen a continuación.

### Endonucleasa liposomada T4

La T4 endonucleasa V (T4N5) es una enzima derivada de un bacteriófago que identifica los dímeros de CPD, principal fotolesión en el ADN producida por la radiación UVB, e inicia su reparación aumentando su separación<sup>61</sup>. Además la T4N5 también disminuye la síntesis y la liberación de citoquinas inmunosupresoras como el TNF- $\alpha$  y la IL-10 las cuales contribuyen al riesgo de cáncer cutáneo<sup>62</sup>. Protege la piel frente a la quemadura solar y la fotoinmunosupresión además de facilitar un buen funcionamiento del sistema

endógeno de reparación de ADN. Encapsulando este enzima en liposomas se facilita su distribución en la piel y de esta forma existen diversos ensayos clínicos en pacientes con xeroderma pigmentoso, habiendo demostrado ser especialmente útil en estos pacientes<sup>63</sup>.

### Fotoliasa

Es una enzima presente en plantas, bacterias, reptiles, anfibios y marsupiales e incluso en placentas de mamíferos que absorbe la luz visible y utiliza la energía para romper el anillo ciclobutano, un mecanismo denominado «fotorreactivación». Estudios tanto *in vivo* como *in vitro* utilizando una fotoliasa derivada de las cianobacterias *Anacystis nidulans* encapsulada en liposomas demuestran reducir tanto la apoptosis como la producción de CPD en un 50%<sup>64</sup>.

### Enzima oxoguanina glicoxilasa 1 (OGG1)

Cataliza el primer paso en el proceso de escisión-reparación de bases, un proceso que retira las bases guanina con daño oxidativo, la 8-hidroxi-2-desoxiguanina, del ADN. Aplicando esta enzima derivada de plantas y encapsulada en liposomas tras la exposición a radiación UVB, en ratones expuestos crónicamente a la misma, se redujo el tamaño y la progresión de tumores cutáneos<sup>65</sup>.

### Oligonucleótidos de timidina

Se trata de fragmentos de ADN, en concreto dinucleótidos de timidina homólogos a la secuencia que se repite en un tercio del telómero TTAGGG, sustrato más común para los fotoproductos de la irradiación con luz ultravioleta. La aplicación de estos oligonucleótidos pone en marcha un mecanismo *SOS-like* o de rescate de la célula cuando se expone a la radiación UV, como la melanogénesis, pero sin que dicha irradiación haya tenido lugar, lo que mejora la capacidad de la piel de reparar el daño en el ADN sin necesidad de irradiación UV previa<sup>66</sup>.

La utilización de estos oligonucleótidos en ratones ha demostrado reducir el desarrollo de carcinomas espinocelulares y basocelulares en ratones<sup>67</sup>. En cuanto al mecanismo de esta acción anticarcinogénica está en reducir la expresión de COX-2 y la proliferación celular, aumentar la apoptosis y disminuir significativamente los CPD y la expresión de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina<sup>67</sup>.

En resumen, la aplicación tópica de oligonucleótidos o de enzimas reparadoras del ADN aumenta la capacidad endógena para la reparación del mismo, consiguiendo así protección frente a la radiación UV y disminuyendo la fotocarcinogénesis.

### Inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2)

El colecoxib aplicado tópicamente disminuye la inflamación y el daño oxidativo agudos producidos por la radiación UVB e inhibe la formación de carcinomas por irradiación UVB crónica en el animal de experimentación<sup>68</sup>. Sin embargo, por el momento estas sustancias no se usan en los fotoprotectores.



## Quelantes del hierro

La exposición cutánea a la radiación UV resulta en altos niveles intracelulares de hierro y la consecuente producción de ERO, lo que justifica el uso de los quelantes del hierro en la fotoprotección<sup>69</sup>. N-(4-piridoxilmetileno)-L-Serina (PYSer) es un antioxidante mediado por una actividad secuestradora de hierro que ha demostrado tener efectos protectores frente al daño cutáneo inducido por la radiación UVB en ratones. Su aplicación tópica redujo histológicamente la hiperplasia epidérmica, el infiltrado linfocitario y la producción de glucosaminoglicanos en la dermis, lo que resultó en una disminución y retraso del desarrollo de arrugas<sup>69</sup>.

## Osmolitos

Los osmolitos son solutos orgánicos cuya función es mantener el volumen celular. Sin embargo, parecen también jugar un papel en la protección celular frente a agentes nocivos como las especies reactivas del oxígeno. Tanto la radiación UVA como la UVB inducen la captación de osmolitos específicos en los queratinocitos, y el pretratamiento de cultivos de queratinocitos con el osmolito taurina inhibe la síntesis de TNF- $\alpha$  y IL-10<sup>70</sup>. La aplicación tópica de un osmolito bacteriano, la ectoina, previene la disminución de células de Langerhans y la formación de *sunburn cells* tras la radiación UVB<sup>71</sup>. Además, en estudios *in vitro* en fibroblastos la ectoina disminuye las mutaciones del ADN inducidas por la radiación UV. Por todo ello, los osmolitos podrían ser unas sustancias muy interesantes para añadir a los fotoprotectores en el futuro.

## Otros agentes fotoprotectores tópicos

### Dihidroxiacetona (DHA)

Es la sustancia más comúnmente utilizada como auto-bronceador. Además, se ha comprobado que posee un efecto fotoprotector débil, proporcionando un FPS entre 1,5 y 3,5<sup>72</sup>. Esta fotoprotección está en función de la concentración utilizada o el número de aplicaciones (por ejemplo: DHA al 20% aplicada 1 vez o al 5% aplicada 3 veces proporcionan la misma fotoprotección, un SPF de 1,6)<sup>73</sup>. La mayor ventaja de la dihidroxiacetona es que su efecto fotoprotector puede durar hasta una o dos semanas.

### Pitiriacitrin

Es un potente indol sintetizado de forma natural por *M. furfur* que absorbe la radiación UV. Estudios *in vivo* señalan que el FPS de esta sustancia, a una concentración del 5% y aplicada en la piel humana, es de 1,7<sup>74</sup>.

## Conclusión

Existen una gran cantidad de prometedoras sustancias que aplicadas tópicamente pueden prevenir los efectos nocivos del sol en la piel. Sin embargo, muchas de ellas solo han sido investigadas *in vitro* y en animales de experimentación, por lo que se necesitan estudios en humanos que aporten evidencias apoyando su uso. Por otro lado, la aplicación de los fotoprotectores tópicos se ve afectada por el baño, la

sudoración o el rozamiento, lo que hace difícil una fotoprotección integral segura. Por ello han surgido los fotoprotectores orales como un complemento a la fotoprotección tópica.

## Fotoprotección oral

Diversas sustancias carentes de efectos secundarios han demostrado ejercer un efecto preventivo de los daños inducidos por la radiación UV en la piel cuando son ingeridas oralmente, constituyéndose así como fotoprotectores orales. Sus mecanismos de acción son muy variados, interviniendo en diversas vías de señalización y ejerciendo su efecto protector ya sea por su acción antioxidante, anti-inflamatoria o inmunomoduladora. A continuación expon-dremos las sustancias de las que existe una mayor evidencia de su efecto fotoprotector por vía oral.

### Sustancias botánicas de la dieta

Muchas de las sustancias fotoprotectoras tópicas provenientes del mundo vegetal ya comentadas también poseen el mismo efecto cuando se administran por vía oral. Así se incluyen algunos alcaloides de la dieta (la cafeína), el extracto de PL, la epigalocatequina 3-galato, la genisteína y los carotenoides ( $\beta$ -caroteno, licopeno), entre otros.

### Carotenoides

Estudios en seres humanos con dietas ricas en carotenoides durante un largo periodo de tiempo demuestran que mejora la fotoprotección debido a un discreto aumento en la DEM<sup>75</sup>.

### Polifenoles del té y el vino

Estudios en animales demuestran que la administración oral de forma mantenida de epigalocatequina 3-galato aumenta la dosis eritemática mínima (DEM) además de reducir la fotocarcinogénesis y el fotoenvejecimiento inducidos por la radiación UVB<sup>76</sup>. Estos efectos parecen estar mediados, al menos en parte, por la IL-12 y la subsecuente reducción de la inflamación cutánea<sup>77</sup>. Recientemente se ha investigado la capacidad fotoprotectora de los polifenoles contenidos en el vino tinto. Mientras que su aplicación tópica no ha mostrado propiedades fotoprotectoras, su ingesta oral aumenta de forma significativa la DEM; no obstante, falta por determinar la cantidad de vino y la duración de ingesta necesarias para conseguir este efecto fotoprotector<sup>78</sup>.

### Flavonoides

La genisteína oral también ha demostrado disminuir la carcinogénesis inducida por la radiación UVB en animales de experimentación<sup>28</sup>. Por otro lado, la administración oral de quercetina disminuye el estrés oxidativo sistémico que se produce al irradiar a estos animales tanto con radiación UVB<sup>79</sup> como UVA<sup>80</sup>.

### Extracto de *P. leucotomos*

En humanos la ingesta de dosis únicas del extracto de PL no solo tiene un efecto antioxidante e inhibidor de la peroxidación lipídica de membranas celulares cutáneas<sup>81</sup> sino que también reduce la inflamación cutánea que

acontece tras su exposición a radiación UV<sup>82,83</sup>, previene la isomerización del ácido *trans*-urocánico a su forma *cis*-<sup>49</sup> y protege frente a la fotoinmunosupresión<sup>84</sup>. Un efecto particularmente importante del extracto de *PL* tras su administración oral es la inducción y activación del gen p53, con papel directo en la aceleración de la eliminación de los fotoproductos de ADN, principalmente de los dímeros de timina altamente mutagénicos. En este contexto, el extracto de *PL* también ha demostrado evitar el daño oxidativo en el ADN, inhibiendo la conversión de guanosina en 8-deoxiguanosina y reduciendo la mutagénesis inducida por la radiación UV<sup>81</sup>.

### Chocolate

Las semillas del cacao son muy ricas en polifenoles lo que les confiere una gran actividad antioxidante. Los principales fitoquímicos fenólicos del cacao son la epicatequina y la catequina, junto con las procianidinas. Sin embargo, una buena parte de esta gran capacidad antioxidante de la semilla del cacao se pierde durante el proceso de manufacturación del chocolate<sup>85</sup>. Un estudio reciente ha demostrado que un chocolate especialmente procesado para preservar sus flavonoles, administrado diariamente durante 12 semanas incrementó la DEM en más del doble en aquellos individuos que lo tomaban frente a los que tomaban chocolate negro (70%) convencional<sup>86</sup>.

### Cafeína

Distintos estudios epidemiológicos apoyan la evidencia experimental de los efectos protectores de la cafeína frente el cáncer de piel<sup>87</sup>. Experimentalmente, tanto si se administra tópicamente como oral, la cafeína promueve la apoptosis de los queratinocitos irradiados con UVB por lo que podría actuar como un agente preventivo de la fotocarcinogénesis<sup>88</sup>.

### Grasas de la dieta

Algunos estudios, tanto en ratones como en humanos, sugieren que las dietas bajas en grasas protegen e incluso inhiben el desarrollo de queratosis actínicas. Sin embargo, algunas grasas parecen tener un efecto fotoprotector. Por ejemplo, el ácido eicosapentanoico (EPA) y los ácidos grasos omega-3 inhiben el desarrollo de cáncer cutáneo en modelos murinos<sup>22</sup>; además, reducen el nivel de mediadores proinflamatorios e inmunosupresores como PGE<sub>2</sub>, IL-8, IL-6 y TNF- $\alpha$ , así como la expresión de COX-2, disminuyendo así la respuesta inflamatoria cutánea<sup>89</sup>. Ambos lípidos han demostrado disminuir el daño en el ADN inducido por la radiación UV y aumentar el umbral para la quemadura solar. El principal inconveniente es que todos estos estudios se han hecho administrando una cantidad relativamente grande de aceite de pescado que va de 4 a 10 g al día<sup>90</sup>.

### Combinaciones de antioxidantes

Al igual que se hace con los fotoprotectores tópicos, en los fotoprotectores orales se tiende a combinar sustancias, mayormente de efecto antioxidante, potenciando así el efecto fotoprotector global. Por ejemplo, la ya bien conocida combinación de vitaminas C y E aumenta

significativamente el efecto fotoprotector respecto a cuando se administran de forma separada<sup>91</sup>. Seresis<sup>®</sup> es una combinación de antioxidantes que contiene niveles fisiológicos de lípidos y compuestos solubles en agua, incluyendo carotenoides ( $\beta$ -caroteno y licopeno), vitaminas C y E, selenio y proantocianidinas; la administración de dosis repetidas de Seresis<sup>®</sup> disminuyó el eritema inducido por la radiación UVB así como la expresión de MMP-1 y -9<sup>92</sup>. Otra combinación estudiada en animal de experimentación sometido a exposición crónica de radiación UVB, es una mezcla de antioxidantes con vitamina C, vitamina E, pycnogenol y aceite de primula; este preparado administrado por vía oral inhibe la producción de MMP, aumentando la síntesis de colágeno y reduciendo así la formación de arrugas<sup>93</sup>.

## Nuevas estrategias en fotoprotección

### Estimulación de la melanogénesis

El bronceado es la principal respuesta fotoprotectora fisiológica de nuestra piel. Se considera que el bronceado provee un factor de protección solar que oscila entre 2 y 4, además de reducir el fotodaño del ADN. De hecho, existe una relación inversa entre el contenido de melanina de nuestra epidermis y dichos fotoproductos del ADN. Parece que el daño en el ADN inducido por la radiación UV o su reparación son algunas de las señales iniciales que estimulan la melanogénesis. De esto se deduce que estimulando la producción de melanina en sí misma, sin haber una exposición solar previa, se reduciría el daño en el ADN cutáneo<sup>94</sup>.

### Forskolin

Una buena forma de incrementar la pigmentación cutánea es intervenir en alguna de las señales celulares que inducen la melanogénesis. Forskolin es un diterpenoide que penetra en la célula, activando la adenilato ciclasa que media el efecto de la  $\alpha$ -MSH en los melanocitos sin actuar a través del receptor MC1 y, por tanto, sin precisar exposición solar previa. Un reciente estudio ha demostrado que la aplicación tópica diaria de forskolin en ratones durante 3 meses induce eumelanina, la cual ejerce un efecto fotoprotector persistente que se traduce en un aumento de la DEM. Además, esto se acompaña de un aumento de melanocitos en la epidermis y un engrosamiento de la misma debido al acúmulo de queratinocitos nucleados<sup>95</sup>. La ventaja de esta sustancia fotoprotectora sería su capacidad adicional de estimular la fotoprotección en aquellos individuos con la variante no funcionante de receptor MC1R, caracterizados por pelo rubio o pelirrojo e incapaces de broncearse; esto se ha comprobado en modelos murinos transgénicos<sup>96</sup>.

### Análogos de la hormona estimulante de los melanocitos ( $\alpha$ -MSH)

Otra estrategia para estimular la melanogénesis es el uso de análogos de  $\alpha$ -MSH. Tres fragmentos análogos (melanotan I, II y III) han demostrado *in vitro* ser agonistas del receptor MC1R estimulando la melanogénesis. Dos de ellos favorecen además la reparación del ADN fotodañado y reducen los niveles de ERO inducidas por la radiación UV<sup>97</sup>. Los

melanotan se piensa que inducen el bronceado simulando la acción de la  $\alpha$ -MSH en los receptores MC1 de los melanocitos<sup>98,99</sup>. Curiosamente, la administración de melanotan-1 en inyección subcutánea estimula la síntesis de eumelanina en humanos, induciendo un bronceado con una duración prolongada (casi 1 mes)<sup>100</sup>. Melanotan 1 (nombre genérico de la afamelanotida) está en ensayos clínicos en fase III como fármaco fotoprotector para fotodermatitis como la protoporfiria eritropoyética o la erupción polimorfa lumínica (Clinuvel Pharmaceuticals Limited. Annual report 2008. [www.clinuvel.com/resources/pdf/annual\\_reports/2008/annual\\_report\\_2008.pdf](http://www.clinuvel.com/resources/pdf/annual_reports/2008/annual_report_2008.pdf)). De hecho, se ha demostrado que administrado a dosis de 20 mg, dos veces al día, durante 60 días, aumenta la tolerancia al sol en pacientes con protoporfiria eritropoyética, disminuyendo sus efectos adversos<sup>101</sup>.

Los riesgos asociados a los efectos farmacológicos de los análogos de la melanocortina no están claros. Por ahora se han recogido la aparición de flushing facial, náuseas y vómitos<sup>102</sup>. Sin embargo, una de las preocupaciones más importantes es que estas sustancias no son específicas del receptor de la melanocortina sino que interactúan con otros sistemas fisiológicos. Además, se han descrito casos de aparición de nevus melanocíticos eruptivos en personas que se habían inyectado durante varias semanas tanto melanotan I como II<sup>103-106</sup>.

## Fotoprotección frente a la radiación infrarroja

Por último y de forma separada, abordaremos el tema de la protección frente a la radiación infrarroja (RI). La RI ( $\lambda$ 760 nm–1 mm) supone más de la mitad de la energía solar que alcanza la piel humana y se ha dividido en A, B y C. Mientras que las RIB y RIC no penetran profundamente en la piel, más del 65% de la IRA alcanza la dermis y el 17% el tejido celular subcutáneo. Además, hay que considerar que un tercio de la radiación solar que nos llega del sol lo hace en forma de IRA.

Investigaciones recientes demuestran que la radiación infrarroja y la exposición al calor inducen angiogénesis e infiltrado inflamatorio, disrupción de la matriz dérmica extracelular mediante la inducción de MMP y alteración de las proteínas estructurales de la dermis, contribuyendo por tanto al envejecimiento prematuro de la piel<sup>107</sup>. Por esta razón parece que una fotoprotección completa de la piel debe incluir protección frente a la RI, en concreto frente a la IRA.

Actualmente, no hay filtros físicos o químicos específicos frente a esta región electromagnética, no obstante es posible que los ya disponibles posean esta propiedad, lo que se está investigando en la actualidad.

Una aproximación fotoprotectora frente a la radiación infrarroja es nuevamente el uso de antioxidantes, especialmente aquellos cuya diana está en la mitocondria, entre otras la epigallocatequina-galato y la mitoquinona (MitoQ<sup>TM</sup>, Antipodean Pharmaceuticals), derivado del coenzima Q. Así, la aplicación tópica de estos antioxidantes en la piel humana antes de la RI ha demostrado evitar sus efectos deletéreos en la expresión de genes dérmicos<sup>107</sup>.

Por todo lo expuesto, algunos fotoprotectores han añadido a sus etiquetas la capacidad de proteger frente a

la radiación IR. No obstante, la interpretación de este etiquetado es difícil puesto que no existen test estandarizados para medir el índice de protección frente a dicha radiación. Algunos autores han propuesto la dosis mínima de calentamiento de la piel como método de medición<sup>108</sup>, lo cual no parece muy útil considerando que la porción más dañina de la RI, la IRA no induce calentamiento a diferencia de las IRB e IRC.

## Conclusiones

A tenor de lo expuesto, existen una gran cantidad de sustancias de muy diversa índole que a través de diferentes mecanismos ejercen un efecto fotoprotector en la piel, es decir mitigan los efectos nocivos de la radiación solar. Sin embargo, todavía hay muchas preguntas acerca de cuál es «la fotoprotección que necesitamos». No cabe duda de que la excesiva exposición solar es perjudicial para la piel y los ojos. En este sentido, la luz UV se incluye en el décimo informe sobre cancerígenos de *National Institute of Environmental Health Sciences* Twombly<sup>109</sup>. Por otro lado, la radiación solar es un requisito vital con importantes beneficios para salud, muchos de ellos mediados por la síntesis de vitamina D<sup>110</sup>. En la actualidad, los fotoprotectores son muy útiles para prevenir las quemaduras solares y probablemente el fotoenvejecimiento y algunos cánceres cutáneos. No obstante, necesitan mejorar la protección frente a la radiación UVA e infrarroja. Por otro lado, la seguridad de los mismos es esencial y no se deben escatimar esfuerzos para garantizar su fotoestabilidad, no-mutagenicidad, minimizar su absorción sistémica e inocuidad para el medio ambiente. Por último, es importante considerar que aunque muchas de las sustancias expuestas en esta revisión han demostrado poseer efectos fotoprotectores significativos *in vitro* o en animales, han de demostrar su seguridad y su efectividad en humanos antes de ser ampliamente utilizados. Por todo ello, es necesario educar a la población para que haga un uso adecuado de los fotoprotectores por ahora comercializados, sin olvidar la importancia del uso de ropas y sombreros o de evitar la exposición solar en las horas centrales del día. Este es el mensaje que todas las sociedades de dermatología basándose en la evidencia disponible hasta ahora están transmitiendo a la población.

La fotoprotección no es necesaria en cualquier circunstancia (no cuando UVI < 3) ni quizás de forma indiscriminada para cualquier tipo de piel (los fototipos más oscuros tienen un mayor riesgo de déficit de vitamina D). Cada vez son más las evidencias de que la vitamina D es esencial para muchos procesos de nuestro organismo, por lo que su síntesis cutánea y su ingesta, ya sea a través de los alimentos o en suplementos, deben proporcionarnos la cantidad necesaria y suficiente. Como hemos visto en esta revisión, las nuevas sustancias o estrategias de fotoprotección persiguen una forma más fisiológica e inteligente de protegernos de los efectos nocivos del sol. La fotoprotección y la fotoexposición requieren un equilibrio que permita evitar el cáncer cutáneo permitiendo todos aquellos efectos beneficiosos que el sol nos proporciona a los seres vivos.

## Financiación

Grupo de Investigación reconocido por el Gobierno de Aragón B-85 «Fotobiología y Dermatología».

## Conflicto de intereses

Salvador González es consultor de Industrial Farmaceutica Cantabria (IFC), empresa que ha financiado algunos de los estudios revisados en el presente artículo.

## Bibliografía

- González S, Fernández-Lorente M, Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. *Clin Dermatol.* 2008;26:614–26.
- Dinkova-Kostova A. Phytochemicals as protectors against ultraviolet radiation: versatility of effects and mechanisms. *Planta Med.* 2008;74:1548–59.
- Kligman L. Prevention and repair of photoaging: sunscreens and retinoids. *Cutis.* 1989;43:458–65.
- Thompson S, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med.* 1993;329:1147–51.
- Neale R, Williams G, Green A. Application patterns among participants randomized to daily sunscreen use in a skin cancer prevention trial. *Arch Dermatol.* 2002;138:1319–25.
- Van der Pols J, Williams G, Pandeya N, Logan V, Green A. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2546–8.
- Seité S, Christiaens F, Bredoux C, Compan D, Zucchi H, Lombard D, et al. A broad-spectrum sunscreen prevents cumulative damage from repeated exposure to sub-erythemal solar ultraviolet radiation representative of temperate latitudes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:219–22.
- Moyal D, Fourtanier A. Broad-spectrum sunscreens provide better protection from solar ultraviolet-simulated radiation and natural sunlight-induced immunosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(Suppl 2):S149–54.
- Huncharek M, Kupelnick B. Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: a meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies. *Am J Public Health.* 2002;92:1173–7.
- Rigel D. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(Suppl 2):S129–32.
- Sano T, Kume T, Fujimura T, Kawada H, Moriwaki S, Takema Y. The formation of wrinkles caused by transition of keratin intermediate filaments after repetitive UVB exposure. *Arch Dermatol Res Feb.* 2005;296:359–65.
- Krutmann J. Ultraviolet A radiation-induced biological effects in human skin: relevance for photoaging and photodermatosis. *J Dermatol Sci.* 2000;23(Suppl 1):S22–6.
- Fourtanier A, Moyal D, Seité S. Sunscreens containing the broad-spectrum UVA absorber, Mexoryl SX, prevent the cutaneous detrimental effects of UV exposure: a review of clinical study results. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008;24:164–74.
- Lapidot N, Gans O, Biagini F, Sosonkin L, Rottman C. Advanced sunscreens: UV absorbers encapsulated in sol-gel glass microcapsules. *JSST.* 2003;26:67–72.
- Damiani E, Astolfi P, Cionna L, Ippoliti F, Greci L. Synthesis and application of a novel sunscreen-antioxidant. *Free Radic Res.* 2006;40:485–94.
- Venditti E, Spadoni T, Tiano L, Astolfi P, Greci L, Littarru GP, et al. *In vitro* photostability and photoprotection studies of a novel 'multi-active' UV-absorber. *Free Radic Biol Med.* 2008;45:345–54.
- Janjua N, Kongshoj B, Andersson A, Wulf H. Sunscreens in human plasma and urine after repeated whole-body topical application. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:456–61.
- Touitou E, Godin B. Skin nonpenetrating sunscreens for cosmetic and pharmaceutical formulations. *Clin Dermatol.* 2008;26:375–9.
- Villalobos-Hernández J, Müller-Goymann C. *In vitro* erythematous UV-A protection factors of inorganic sunscreens distributed in aqueous media using carnauba wax-decyl oleate nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007;65:122–5.
- Villalobos-Hernández J, Müller-Goymann C. Novel nanoparticulate carrier system based on carnauba wax and decyl oleate for the dispersion of inorganic sunscreens in aqueous media. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005;60:113–22.
- Villalobos-Hernández J, Müller-Goymann C. Sun protection enhancement of titanium dioxide crystals by the use of carnauba wax nanoparticles: the synergistic interaction between organic and inorganic sunscreens at nanoscale. *Int J Pharm.* 2006;322:161–70.
- Sies H, Stahl W. Nutritional protection against skin damage from sunlight. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:173–200.
- Pinnell S. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:1–19. quiz 20–12.
- Goto S, Kogure K, Abe K, Kimata Y, Kitahama K, Yamashita E, et al. Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1512:251–8.
- Philips N, Keller T, Hendrix C, Hamilton S, Arena R, Tuason M, et al. Regulation of the extracellular matrix remodeling by lutein in dermal fibroblasts, melanoma cells, and ultraviolet radiation exposed fibroblasts. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:373–9.
- Martínez-Flórez SG-GJ, Culebras JM, Tuñón MJ. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp.* 2002;17:271–8.
- Ross J, Kasum C. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:19–34.
- Wei H, Saladi R, Lu Y, Wang Y, Palep S, Moore J, et al. Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *J Nutr.* 2003;133(Suppl 1):3811S–9S.
- Widyarini S, Spinks N, Husband A, Reeve V. Isoflavonoid compounds from red clover (*Trifolium pratense*) protect from inflammation and immune suppression induced by UV radiation. *Photochem Photobiol.* 2001;74:465–70.
- Brand R, Jendrzewski J. Topical treatment with (–)-epigallocatechin-3-gallate and genistein after a single UV exposure can reduce skin damage. *J Dermatol Sci.* 2008;50:69–72.
- Katiyar S. Silymarin and skin cancer prevention: anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects (Review). *Int J Oncol.* 2005;26:169–76.
- Widyarini S. Protective effect of the isoflavone equol against DNA damage induced by ultraviolet radiation to hairless mouse skin. *J Vet Sci.* 2006;7:217–23.
- Lin J, Tournas J, Burch J, Monteiro-Riviere N, Zielinski J. Topical isoflavones provide effective photoprotection to skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008;24:61–6.
- Tong X, Van Dross R, Abu-Yousif A, Morrison A, Pelling J. Apigenin prevents UVB-induced cyclooxygenase 2 expression: coupled mRNA stabilization and translational inhibition. *Mol Cell Biol.* 2007;27:283–96.
- Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002;40:158–68.

36. Sime S, Reeve V. Protection from inflammation, immunosuppression and carcinogenesis induced by UV radiation in mice by topical Pycnogenol. *Photochem Photobiol.* 2004;79:193–8.
37. Afaq F, Adhami V, Ahmad N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003;186:28–37.
38. Reagan-Shaw S, Afaq F, Aziz M, Ahmad N. Modulations of critical cell cycle regulatory events during chemoprevention of ultraviolet B-mediated responses by resveratrol in SKH-1 hairless mouse skin. *Oncogene.* 2004;23:5151–60.
39. Aziz M, Afaq F, Ahmad N. Prevention of ultraviolet-B radiation damage by resveratrol in mouse skin is mediated via modulation in survivin. *Photochem Photobiol.* 2005;81:25–31.
40. Saija A, Tomaino A, Trombetta D, De Pasquale A, Uccella N, Barbuzzi T, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of caffeic and ferulic acids as topical photoprotective agents. *Int J Pharm.* 2000;199:39–47.
41. Murray J, Burch J, Streilein R, Iannacchione M, Hall R, Pinnell S. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:418–25.
42. Oresajo C, Stephens T, Hino P, Law R, Yatskayer M, Foltis P, et al. Protective effects of a topical antioxidant mixture containing vitamin C, ferulic acid, and phloretin against ultraviolet-induced photodamage in human skin. *J Cosmet Dermatol.* 2008;7:290–7.
43. Yusuf N, Irby C, Katiyar S, Elmets C. Photoprotective effects of green tea polyphenols. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23:48–56.
44. Rutter K, Sell D, Fraser N, Obrenovich M, Zito M, Starke-Reed P, et al. Green tea extract suppresses the age-related increase in collagen crosslinking and fluorescent products in C57BL/6 mice. *Int J Vitam Nutr Res.* 2003;73:453–60.
45. Hsu S. Green tea and the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:1049–59.
46. Dvorakova K, Dorr R, Valcic S, Timmermann B, Alberts D. Pharmacokinetics of the green tea derivative, EGCG, by the topical route of administration in mouse and human skin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;43:331–5.
47. Camouse MM, Domingo DS, Swain F, Conrad EP, Matsui MS, Maes D, et al. Topical application of green and white tea extracts provides protection from solar-simulated ultraviolet light in human skin. *Exp Dermatol.* 2009;18:522–6.
48. Garcia F, Pivel J, Guerrero A, Brieva A, Martínez-Alcázar M, Caamano-Somoza M, et al. Phenolic components and antioxidant activity of Fernblock, an aqueous extract of the aerial parts of the fern *Polypodium leucotomos*. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2006;28:157–60.
49. Capote R, Alonso-Lebrero J, García F, Brieva A, Pivel J, González S. *Polypodium leucotomos* extract inhibits trans-urocanic acid photoisomerization and photodecomposition. *J Photochem Photobiol B.* 2006;82:173–9.
50. Philips N, Smith J, Keller T, González S. Predominant effects of *Polypodium leucotomos* on membrane integrity, lipid peroxidation, and expression of elastin and matrixmetalloproteinase-1 in ultraviolet radiation exposed fibroblasts, and keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2003;32:1–9.
51. Philips N, Conte J, Chen Y, Natrajan P, Taw M, Keller T, et al. Beneficial regulation of matrixmetalloproteinases and their inhibitors, fibrillar collagens and transforming growth factor-beta by *Polypodium leucotomos*, directly or in dermal fibroblasts, ultraviolet radiated fibroblasts, and melanoma cells. *Arch Dermatol Res.* 2009;301:487–95.
52. Alcaraz M, Pathak M, Rius F, Kollias N, González S. An extract of *Polypodium leucotomos* appears to minimize certain photoaging changes in a hairless albino mouse animal model. A pilot study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1999;15:120–6.
53. Afaq F, Zaid M, Khan N, Dreher M, Mukhtar H. Protective effect of pomegranate-derived products on UVB-mediated damage in human reconstituted skin. *Exp Dermatol.* 2009;18:553–61.
54. Syed D, Malik A, Hadi N, Sarfaraz S, Afaq F, Mukhtar H. Photochemopreventive effect of pomegranate fruit extract on UVA-mediated activation of cellular pathways in normal human epidermal keratinocytes. *Photochem Photobiol.* 2006;82:398–405.
55. Hampton T. Broccoli extract may help reduce UV skin damage. *JAMA.* 2007;298:2731.
56. Talalay P, Fahey J, Healy Z, Wehage S, Benedict A, Min C, et al. Sulforaphane mobilizes cellular defenses that protect skin against damage by UV radiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:17500–5.
57. Lu Y, Nolan B, Lou Y, Peng Q, Wagner G, Conney A. Voluntary exercise together with oral caffeine markedly stimulates UVB light-induced apoptosis and decreases tissue fat in SKH-1 mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:12936–41.
58. Hwang I, Yoo K, Kim D, Jeong S, Won C, Moon W, et al. An extract of *Polygonum multiflorum* protects against free radical damage induced by ultraviolet B irradiation of the skin. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39:1181–8.
59. Kullavanijaya P, Lim H. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:937–58. quiz 959–962.
60. Hamanaka H, Miyachi Y, Imamura S. Photoprotective effect of topically applied superoxide dismutase on sunburn reaction in comparison with sunscreen. *J Dermatol.* 1990;17:595–8.
61. Yarosh D. Enhanced DNA repair of cyclobutane pyrimidine dimers changes the biological response to UV-B radiation. *Mutat Res.* 2002;509:221–6.
62. Wolf P, Maier H, Müllegger R, Chadwick C, Hofmann-Wellenhof R, Soyer H, et al. Topical treatment with liposomes containing T4 endonuclease V protects human skin *in vivo* from ultraviolet-induced upregulation of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha. *J Invest Dermatol.* 2000;114:149–56.
63. Yarosh D, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. *Xeroderma Pigmentosum Study Group. Lancet.* 2001;357:926–9.
64. Stege H, Roza L, Vink A, Grewe M, Ruzicka T, Grether-Beck S, et al. Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:1790–5.
65. Wulff B, Schick J, Thomas-Ahner J, Kusewitt D, Yarosh D, Oberyszyn T. Topical treatment with OGG1 enzyme affects UVB-induced skin carcinogenesis. *Photochem Photobiol.* 2008;84:317–21.
66. Arad S, Konnikov N, Goukassian D, Gilchrist B. T-oligos augment UV-induced protective responses in human skin. *FASEB J.* 2006;20:1895–7.
67. Arad S, Zattra E, Hebert J, Epstein EJ, Goukassian D, Gilchrist B. Topical thymidine dinucleotide treatment reduces development of ultraviolet-induced basal cell carcinoma in Ptch-1+/- mice. *Am J Pathol.* 2008;172:1248–55.
68. Wilgus T, Koki A, Zweifel B, Kusewitt D, Rubal P, Oberyszyn T. Inhibition of cutaneous ultraviolet light B-mediated inflammation and tumor formation with topical celecoxib treatment. *Mol Carcinog Oct.* 2003;38:49–58.
69. Kitazawa M, Iwasaki K, Sakamoto K. Iron chelators may help prevent photoaging. *J Cosmet Dermatol.* 2006;5:210–7.
70. Warskulat U, Reinen A, Grether-Beck S, Krutmann J, Häussinger D. The osmolyte strategy of normal human keratinocytes in maintaining cell homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2004;123:516–21.

71. Buenger J, Driller H. Ectoin: an effective natural substance to prevent UVA-induced premature photoaging. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004;17:232–7.
72. Draeos Z. Self-tanning lotions: are they a healthy way to achieve a tan? *Am J Clin Dermatol*. 2002;3:317–8.
73. Faurischou A, Janjua N, Wulf H. Sun protection effect of dihydroxyacetone. *Arch Dermatol*. 2004;140:886–7.
74. Gambichler T, Krämer H, Boms S, Skrygan M, Tomi N, Altmeyer P, et al. Quantification of ultraviolet protective effects of ptyriacitrin in humans. *Arch Dermatol Res*. 2007;299:517–20.
75. Stahl W, Heinrich U, Aust O, Tronnier H, Sies H. Lycopene-rich products and dietary photoprotection. *Photochem Photobiol Sci*. 2006;5:238–42.
76. Jeon H, Kim J, Kim W, Lee S. Effects of oral epigallocatechin gallate supplementation on the minimal erythema dose and UV-induced skin damage. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22:137–41.
77. Meeran S, Akhtar S, Katiyar S. Inhibition of UVB-induced skin tumor development by drinking green tea polyphenols is mediated through DNA repair and subsequent inhibition of inflammation. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1258–70.
78. Moehrle M, Dietrich H, Patz C, Häfner H. Sun protection by red wine? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7:29–32. 29–33.
79. Erden Inal M, Kahraman A. The protective effect of flavonol quercetin against ultraviolet A induced oxidative stress in rats. *Toxicology*. 2000;154:21–9.
80. Erden Inal M, Kahraman A, Köken T. Beneficial effects of quercetin on oxidative stress induced by ultraviolet A. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:536–9.
81. González S, Pathak M. Inhibition of ultraviolet-induced formation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, erythema and skin photosensitization by *Polypodium leucotomos*. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1996;12:45–56.
82. Middelkamp-Hup M, Pathak M, Parrado C, García-Caballero T, Rius-Díaz F, Fitzpatrick T, et al. Orally administered *Polypodium leucotomos* extract decreases psoralen-UVA-induced phototoxicity, pigmentation, and damage of human skin. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:41–9.
83. Middelkamp-Hup M, Pathak M, Parrado C, Goukassian D, Rius-Díaz F, Mihm M, et al. Oral *Polypodium leucotomos* extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:910–8.
84. Siscovick J, Zapolanski T, Magro C, Carrington K, Prograis S, Nussbaum M, et al. *Polypodium leucotomos* inhibits ultraviolet B radiation-induced immunosuppression. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24:134–41.
85. Andrés-Lacueva C, Monagas M, Khan N, Izquierdo-Pulido M, Urpi-Sardá M, Permanyer J, et al. Flavanol and flavonol contents of cocoa powder products: influence of the manufacturing process. *J Agric Food Chem*. 2008;56:3111–7.
86. Williams S, Tamburic S, Lally C. Eating chocolate can significantly protect the skin from UV light. *J Cosmet Dermatol*. 2009;8:169–73.
87. Abel E, Hendrix S, McNeely S, Johnson K, Rosenberg C, Mossavar-Rahmani Y, et al. Daily coffee consumption and prevalence of nonmelanoma skin cancer in Caucasian women. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16:446–52.
88. Kerzendorfer C, O'Driscoll M. UVB and caffeine: inhibiting the DNA damage response to protect against the adverse effects of UVB. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1611–3.
89. Verschooten L, Claerhout S, Van Laethem A, Agostinis P, Garzyn M. New strategies of photoprotection. *Photochem Photobiol*. 2006;82:1016–23.
90. Rhodes L, O'Farrell S, Jackson M, Friedmann P. Dietary fish-oil supplementation in humans reduces UVB-erythema sensitivity but increases epidermal lipid peroxidation. *J Invest Dermatol*. 1994;103:151–4.
91. Eberlein-König B, Ring J. Relevance of vitamins C and E in cutaneous photoprotection. *J Cosmet Dermatol*. 2005;4:4–9.
92. Greul A, Grundmann J, Heinrich F, Pfützer I, Bernhard J, Ambach A, et al. Photoprotection of UV-irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002;15:307–15.
93. Cho H, Lee M, Lee J, No K, Park S, Lee H, et al. Anti-wrinkling effects of the mixture of vitamin C, vitamin E, pycnogenol and evening primrose oil, and molecular mechanisms on hairless mouse skin caused by chronic ultraviolet B irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23:155–62.
94. Gilchrist B, Eller M, Yaar M. Telomere-mediated effects on melanogenesis and skin aging. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2009;14:25–31.
95. Spry M, Vanover J, Scott T, Abona-Ama O, Wakamatsu K, Ito S, et al. Prolonged treatment of fair-skinned mice with topical forskolin causes persistent tanning and UV protection. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;22:219–29.
96. D'Orazio J, Nobuhisa T, Cui R, Arya M, Spry M, Wakamatsu K, et al. Topical drug rescue strategy and skin protection based on the role of Mc1r in UV-induced tanning. *Nature*. 2006;443:340–4.
97. Abdel-Malek Z, Ruwe A, Kavanagh-Starner R, et al. alpha-MSH tripeptide analogs activate the melanocortin 1 receptor and reduce UV-induced DNA damage in human melanocytes. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;22:635–44.
98. Wikberg J, Mutulis F. Targeting melanocortin receptors: an approach to treat weight disorders and sexual dysfunction. *Nat Rev Drug Discov*. 2008:307–23.
99. Wikberg J, Muceniece R, Mandrika I, Prusis P, Lindblom J, Post C, et al. New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacol Res*. 2000;42:393–420.
100. Dorr R, Dvorakova K, Brooks C, Lines R, Levine N, Schram K, et al. Increased eumelanin expression and tanning is induced by a superpotent melanotropin [Nle4-D-Phe7]-alpha-MSH in humans. *Photochem Photobiol*. 2000;72:526–32.
101. Harms J, Lautenschlager S, Minder C, Minder E, Harms J, Lautenschlager S, Minder C, Minder E. An alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue in erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med*. 2009;360:306–7.
102. Hadley M, Dorr R. Melanocortin peptide therapeutics: historical milestones, clinical studies and commercialization. *Peptides*. 2006;27:921–30.
103. Cardones A, Grichnik J. alpha-Melanocyte-stimulating hormone-induced eruptive nevi. *Arch Dermatol*. 2009;145:441–4.
104. Cousen P, Colver G, Helbling I. Eruptive melanocytic naevi following melanotan injection. *Br J Dermatol*. 2009;161:707–8.
105. Langan E, Ramlogan D, Jamieson L, Rhodes L. Change in moles linked to use of unlicensed “sun tan jab”. *BMJ*. 2009;338:b277.
106. Del Marmol V, Luger T, Neumann N, Ortonne J. Public health issues arising from sale of illegal and potentially unsafe “tanning chemicals”. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;22:648.
107. Schroeder P, Calles C, Krutmann J. Prevention of infrared-A radiation mediated detrimental effects in human skin. *Skin Therapy Lett*. 2009;14:4–5.
108. Lee H, Lee D, Cho S, Chung J. Minimal heating dose: a novel biological unit to measure infrared irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22:148–52.
109. Twombly R. New carcinogen list includes estrogen, UV radiation. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:185–6.
110. Brannon P, Yetley E, Bailey R, Picciano M. Overview of the conference “Vitamin D and Health in the 21st Century: an Update”. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:483S–90S.