

EFECTOS DE LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA Y LOS NUEVOS AVANCES EN FOTOPROTECCIÓN

**TRABAJO DE FIN DE GRADO
CURSO 2014-15**



Autora: Clara Auría Caballero

Directora: Desirée Pereboom Maicas

Dpto. Farmacología y Fisiología

Facultad de Medicina

Universidad de Zaragoza

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	2
PALABRAS CLAVE	3
INTRODUCCIÓN:	3-18
CONCEPTO DE RADIACIÓN	3
LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA	5
EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN	7
RESULTADOS Y CONCLUSIONES	19-23
BIBLIOGRAFIA:	23
RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS	23
BIBLIOGRAFÍA UTILIZADA	24-27

1. RESUMEN

El objetivo del trabajo es valorar los efectos fisiológicos de la radiación ultravioleta, tanto negativos (afectación epidérmica, ocular e inmunológica) como positivos (su papel en relación de la vitamina D). Es importante conocer la repercusión de la radiación UV ya que los nuevos avances en fotoprotección están focalizados en evitar estos efectos negativos a través de nuevos protectores biológicos.

Uno de ellos es un antioxidante de la familia de los flavonoides (QUERCETINA). Esta molécula ha demostrado disminuir las consecuencias negativas que produce la radiación sobre la piel, disminuyendo de manera significativa el efecto de los radicales libres sobre el ADN y disminuyendo la fibrosis.

Con ello se abre una ventana de posibilidades terapéuticas ya que los estudios confirman que el uso de esta molécula de forma profiláctica antes de tratamiento tanto quimioterápico como radioterápico consigue disminuir de manera considerable sus efectos secundarios.

1. ABSTRACT

The purpose of this review is to value not only the UVA's negative effects such as the damage on the skin, eyes or immunological system, but also the positive one, the effect in relation to the D vitamin. It's important to know these effects because the new advances on UV protection are based on them.

This review is focus on the study of an antioxidant molecule called QUERCETINE. This molecule is not only able to decrease the power of free radicals that lead radiation, but also avoid the collagen overgrowth on the skin. The therapeutic advantages of quercetine make it suitable for a prophylactic effect before chemotherapy and radiotherapy, decreasing the consequences of these treatments.

2. PALABRAS CLAVE

APOPTOSIS, KERATINOCYTE, MELANOCYTE, OXIDATIVE STRESS, IMMUNOSUPPRESSION, UV IRRADIATION, PHOTOPROTECTION, QUERCETINE

3. INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTO DE RADIACIÓN:

La radiación se define como la emisión, propagación y transferencia de energía en cualquier medio en forma de ondas electromagnéticas o partículas.

Para describir estas ondas electromagnéticas recurrimos a tres parámetros fundamentales:

- **LONGITUD DE ONDA (λ):** Es la distancia entre las crestas de dos ondas consecutivas, y se mide en **unidades de longitud (m)**. La amplitud de la onda depende de la potencia radiante de la fuente emisora.
- **FRECUENCIA (ν ó f):** Es el número de veces que oscila una onda en un segundo y se mide en **hercios (Hz)**.
- **ENERGÍA (E):** La energía transportada por una radiación electromagnética se puede medir en **Julios (J)**, aunque más frecuentemente se mide en **electronvoltios (eV)**.

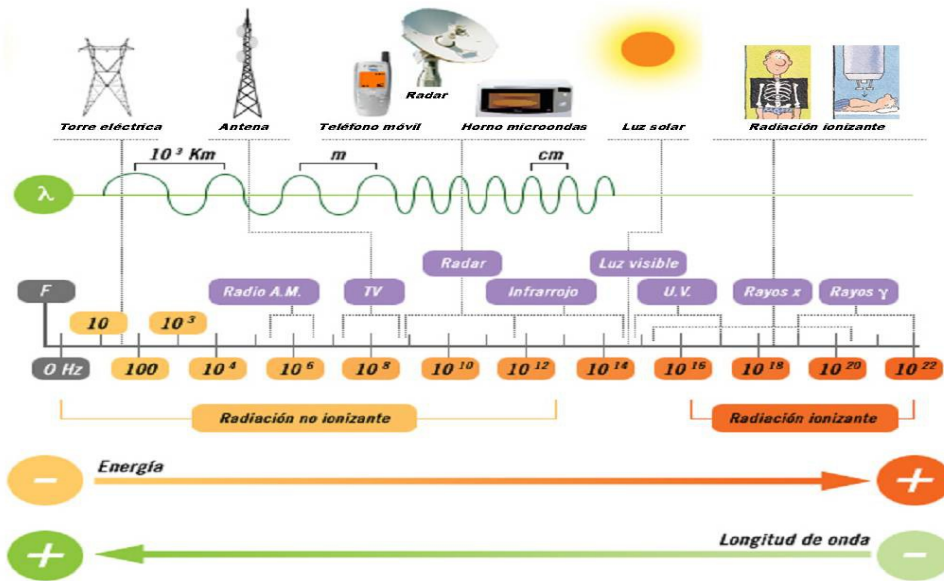


Figura 1. Clasificación de las longitudes de onda en función de su energía.¹

A MAYOR FRECUENCIA, MAYOR ENERGÍA.

A MENOR LONGITUD DE ONDA, MAYOR FRECUENCIA Y ENERGÍA DE RADIACIÓN.

Las radiaciones electromagnéticas se clasifican en dos grandes grupos en función de su energía, es decir, en función del tipo de cambios que provocan en los átomos con los que interactúan:

RADIACIONES IONIZANTES. Corresponden a las radiaciones de mayor energía (menor longitud de onda) dentro del espectro electromagnético. Son los rayos X y los rayos gamma.

Tienen energía suficiente como para arrancar electrones de los átomos con los que interactúan, es decir, para producir ionizaciones.

RADIACIONES NO IONIZANTES. Estas radiaciones no tienen suficiente energía para producir ionizaciones en los átomos con los que interactúan y de ahí su nombre. Son las ondas de radio, las microondas, los rayos infrarrojos, la luz visible, los rayos ultravioleta^{1 2}

2. LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

La región UV abarca el intervalo de longitudes de onda de 100 a 400 nm y se divide en las tres bandas siguientes:

UV-A:

- Presenta longitudes de onda entre 320 y 400 nm.
- Alcanza mayor profundidad
- Produce bronceado con mínimo de eritema cutáneo

UV-B:

- Presenta longitudes de onda entre 290 y 320 nm.
- Más superficial
- Tiene 2000 veces más riesgo de quemadura que el UV-A.

Este efecto fototóxico es empleado en tratamientos como la terapia fotodinámica.

UV-C:

- Presenta longitudes de onda entre 200 y 290 nm.
- Ejerce el efecto más energético de todo el espectro UV.
- Gran poder bactericida.

Cuando la luz solar atraviesa la atmósfera, el ozono, el vapor de agua, el oxígeno y el dióxido de carbono absorben toda la radiación UVC y aproximadamente el 90% de la radiación UVB. La atmósfera absorbe la radiación UVA en menor medida. En consecuencia, la radiación UV que alcanza la superficie terrestre se compone en su mayor parte de rayos UVA, con una pequeña parte de rayos UVB.³

Para medir las consecuencias de la intensidad de esta radiación nos basamos en el ÍNDICE DE RADIACIÓN UV.⁴ Este índice se basa en la relación

RADIACIÓN UV Y LOS NUEVOS AVANCES EN FOTOPROTECCIÓN

entre el ángulo en que está ubicado el Sol en las diferentes épocas de año, las mediciones de ozono total (Fuerteventura es la zona donde el nivel de ozono es más bajo en España), la altura ó elevación sobre el nivel del mar de las ciudades y la radiación UV.

Se expresa como un valor de 1 al 11 y nos expresa cuan intensa es la radiación UV en el área de residencia.

Un mayor número significa un riesgo mayor de exposición a los rayos UV, es decir un mayor riesgo de quemadura solar y de daño en la piel.

CATEGORÍA DE EXPOSICIÓN	INTERVALO DE VALORES DEL IUV
BAJA	< 2
MODERADA	3 A 5
ALTA	6 A 7
MUY ALTA	8 A 10
EXTREMADAMENTE ALTA	11+

Tabla 1: Categorías de exposición a la radiación UV

Figura 2: Categorías de exposición a la radiación UV⁴

3. EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN

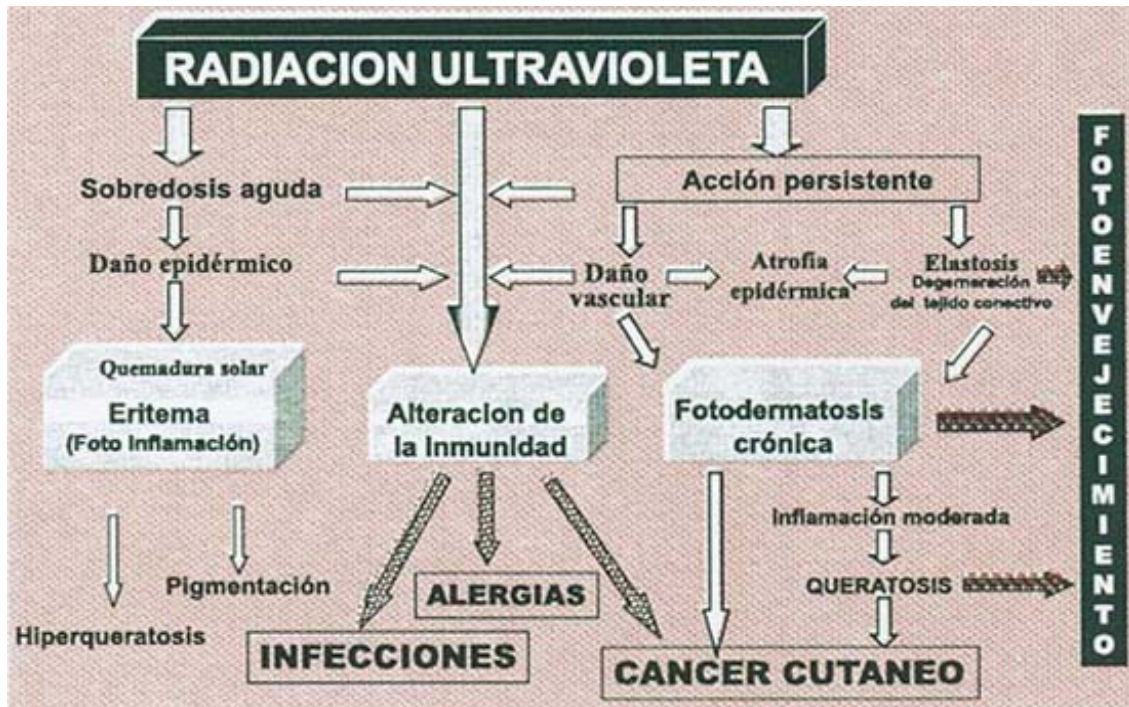


Figura 3. Efectos fisiológicos de la radiación UV.¹³

AUMENTO DEL ESTRES OXIDATIVO:

El impacto de fotones de energía sobre las células produce una disminución o transformación de la actividad de las enzimas antioxidantes (glutathion reductasa, glutathion peroxidasa, superóxido dismutasa y catalasas.) Estas enzimas son las encargadas de neutralizar los radicales libres y peróxidos (oxígeno singlet y radical hidroxilo) y evitar los daños producidos por estos. Como consecuencia de esta anulación se produce una inflamación sobre los fosfolípidos de membranas, el ADN y las proteínas.

Sobre el ADN, la lesión más significativa es la formación de dímeros de pirimidina, lo que supone una modificación en la transducción de señales y la transcripción de los genes y proteínas.^{6,7}

ALTERACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA.

La mutagénesis en forma de dímeros de pirimidina y la consecuente aparición de modificaciones en la transcripción de genes diana conduce a una importante alteración en el sistema inmune a nivel sistémico.

A nivel local, la respuesta inmunológica innata de la piel también se afecta. La alteración de las células de Langerhans de la epidermis y de los queratinocitos condiciona la presentación y estimulación de los linfocitos TH1.

Los primeros sufren alteraciones morfológicas, cuantitativas y funcionales migrando hacia los ganglios periféricos donde ya no tienen su capacidad estimuladora, mientras que los segundos secretan diversos mediadores solubles que tienen actividades inmunosupresoras, especialmente la interleucina (IL) 10 y el factor de necrosis tumoral, evitando por tanto la respuesta inmune.

Esta disminución de las capacidades del sistema inmune favorece a la infección de bacterias, virus, parásitos y hongos a nivel cutáneo junto con la aparición de neoplasias ^{8, 9,10}

AUMENTO DE LA APOPTOSIS

La apoptosis es una destrucción o muerte celular programada que tiene como fin controlar el desarrollo y crecimiento de las células. Este proceso es imprescindible ya que hace posible la destrucción de las células dañadas, evitando así la replicación indiscriminada de una célula mutada. En las células en proceso de apoptosis sus núcleos se encogen, y con frecuencia se fragmentan. De esta manera, pueden ser eficientemente fagocitadas por macrófagos o por células del tejido adyacente.

El gen p53 es el encargado en llevar a cabo todo este proceso, ya que se encarga de producir la detención del ciclo celular en el punto de control G1/S o G2/M cuando se reconoce el daño en el ADN, evitando así su replicación y favoreciendo su apoptosis.

Las mutaciones de pirimidina que sufre el ADN como consecuencia directa de la radiación pueden producir alteraciones en la expresión de este

gen generando que las células mutadas sean resistentes a los mecanismos de apoptosis y puedan llegar a malignizarse.

La hiperqueratosis y acantosis son los defectos primarios de esta alteración.¹¹

3.1. PIEL

3.1.1. EFECTOS SOBRE LAS CAPAS DE LA PIEL:

En la piel las células encargadas de absorber la radiación UV son los queratinocitos y melanocitos.

Debido a que la capacidad de penetración de la radiación UV en la piel es inversa a su energía se producirán distintos efectos según el tipo de radiación que esté actuando:

- LA RADIACIÓN UVA tiene el mayor poder penetración y alcanza hasta la dermis profunda, donde se encuentran tanto los queratinocitos como los melanocitos.
- LA RADIACIÓN UVB tiene un poder de penetración intermedia y por tanto, los queratinocitos serán los que se verán afectados con más intensidad. Si se aumenta el tiempo de exposición y la concentración de energía sobre la piel también se producirán alteraciones en los melanocitos
- LA RADIACIÓN UVC tiene muy poca penetración, será prácticamente absorbido en su totalidad por la capa córnea de la piel.^{12, 13,14}

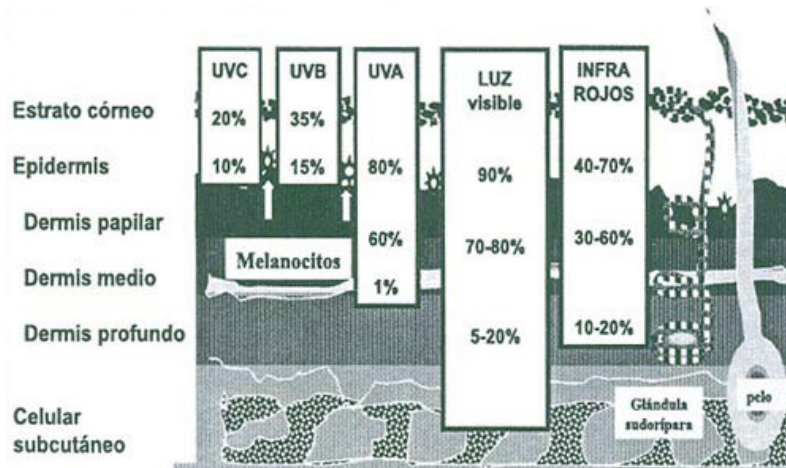


Figura 4. Grado de penetración de la radiación UV ¹⁴

LA CAPA CÓRNEA:

La estimulación de la mitosis de los queratinocitos produce engrosamiento del estrato córneo, que puede triplicarse a las 72 horas de exposición solar y actúa como defensa frente a la radiación. A las 6 semanas de abandonar la exposición, el grosor epidérmico desciende hasta niveles normales.

EPIDERMIS:

Se producen dos efectos:

1. **ERITEMA:** Hay una dilatación de los vasos superficiales por liberación de histamina produciendo un enrojecimiento de la piel.
 - ERITEMA DE PRIMER GRADO: a las 6 horas y persiste entre 1 a 3 días. Desaparece en uno o dos días sin dejar pigmentación.
 - ERITEMA DE SEGUNDO GRADO: Aparece a las 2 horas y persiste 3 días. Se acompaña de descamación y ligera pigmentación.
 - ERITEMA DE TERCER GRADO: Eritema severo con ampollamiento y exudado de la piel. Deja pigmentación en la piel.
 - Eritema de cuarto grado: Enrojecimiento intenso que aparece en alrededor de 2 horas después de la aplicación y que va aumentando

hasta la aparición de un exudado cutáneo y la formación de vesículas. Persiste durante semanas y deja una fuerte pigmentación.

2. **BRONCEADO:** La radiación UV estimula a los melanocitos para la producción de pigmentación melánica, que a su vez puede ser:

- **DIRECTA:** La radiación UVA produce una estimulación de la fotooxidación de la melanina preformada, sin estimular la melanogénesis. Este efecto se observa en la primera hora tras la exposición y desaparece a las tres horas. Es la base de los tratamientos de rayos UVA y no protege de la radiación UVB.
- **INDIRECTA:** La radiación UVB es la causante del verdadero bronceado, pigmentación verdadera o melanogénesis.^{12, 13} La pigmentación verdadera es un proceso enzimático, en el que, a partir de la tirosina y su transformación en dopa, se sintetiza melanina. Este proceso se establece en un plazo de 48 horas tras la exposición y tiene su máximo a los 14 días; desaparece a las 4-6 semanas de abandonar la exposición.

DERMIS

El principal efecto de la radiación sobre la dermis es el fotoenvejecimiento.

Se entiende como fotoenvejecimiento a los cambios clínicos y microscópicos de la piel fotoexpuesta crónicamente. Estos criterios clínicos e histológicos permiten diferenciarlo del envejecimiento fisiológico.

- Clínicamente se encuentran arrugas superficiales y profundas, surcos, piel engrosada, manchas pigmentarias, coloración amarillenta o cetrina, laxitud, telangiectasias. Además en el contexto de una piel muy fotodañada usualmente se agregan lesiones premalignas y malignas.
- Histológicamente, el sello del fotoenvejecimiento está dado por la elasticidad de la dermis debido a un proceso degenerativo de la fibra elástica propio del daño por radiación UV. La ausencia de súperóxido

dismutasas de la dermis permite que la radiación UV genere radicales libres que dañan directamente fibras elásticas y colágenas y la matriz extracelular dérmica.

La reserva biológica protectora individual frente al sol se pierde con los años. En personas de 80 años de edad la piel expuesta tiene un envejecimiento suplementario de 30 años comparado con la piel no expuesta de la misma persona.

3.1.2. TUMORES DE PIEL:

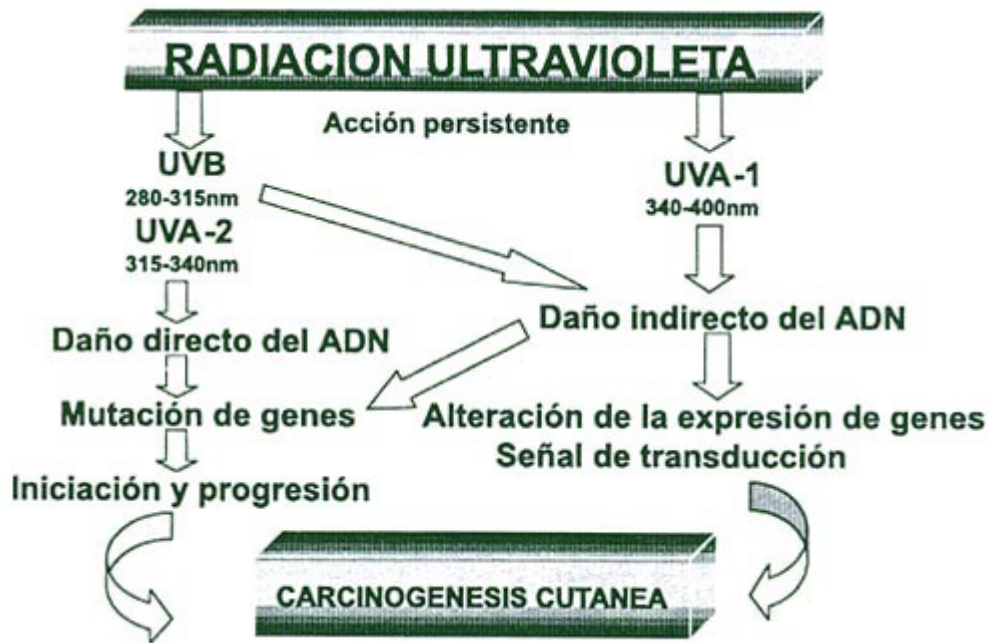


Figura 5. Efecto mutagénico de la radiación UV sobre la piel ¹⁴

CARCINOMAS DE PIEL- NO MELANOMAS

La exposición excesiva a la radiación ultravioleta (UV) de la luz solar se asocia de forma directa con la aparición de tumores no-melanoma. La formación de dímeros de pirimidina y la acumulación de mutaciones inducidas por la radiación UV en p53 no reparadas, hace que las células sean resistentes a los mecanismos de apoptosis y puedan llegar a malignizarse.

Son menos letales pero pueden difundir fácilmente y causar desfiguración.

- **CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES.** Son el tipo más frecuente de cáncer de piel. Su origen se basa en las células epidérmicas pluripotenciales de la capa basal y menos frecuentemente de los anexos cutáneos.

Clínicamente aparecen como pequeños y escamosos bultos o nódulos en la cabeza o en el cuello. Son de crecimiento lento y raramente metastatiza.

- **CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS:** Tumores que pueden aparecer como nódulos o con un área roja y escamosa. Sin embargo, al contrario de lo que ocurre con los carcinomas de células basales, pueden tener un crecimiento y metastatización rápida.^{13,14}

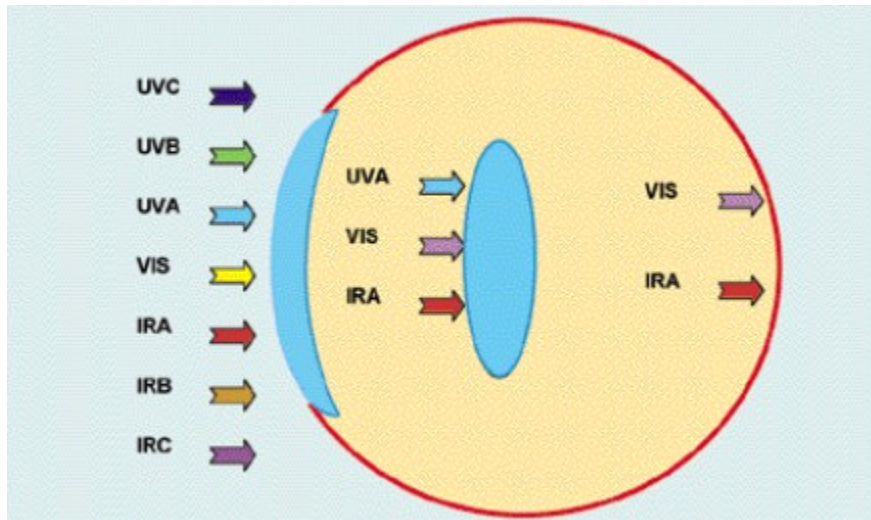
MELANOMA

Uno de los factores de riesgo más importantes es la exposición a UVB, debido a la alta energía de los fotones que son capaces de interactuar con el ADN, producir un grave daño en los sistemas de replicación y reparación de los melanocitos y favorecer la hiperproducción de estos.

El melanoma es la forma más seria de cáncer de piel y una de las más comunes entre adolescentes y adultos jóvenes de edades entre 15 y 29 años. Aparece como una masa o elevación pigmentada que eventualmente sangra, crece o cambia de color y su letalidad se basa en su alta capacidad metastatizante y de invadir estructuras próximas.¹⁵

3.2. AFECTACIÓN OCULAR

El ojo también es un receptor directo de la energía ultravioleta y por



tanto también sufre las consecuencias de su impacto.

Figura 6. Efecto de la radiación en las distintas estructuras oculares⁴

Los efectos de la radiación a nivel ocular dependerán de la longitud de onda expuesta y de las estructuras afectadas. Así pues podremos ver distintas patologías en:

- **CÓRNEA:** La patología más frecuente se conoce como "oftalmía de las nieves". Consiste en quemaduras a nivel del epitelio corneal causadas por la exposición al excesivo reflejo de la luz sobre la nieve.
- **CONJUNTIVA:** El efecto directo de la radiación produce conjuntivitis, aunque no es el único factor de riesgo. El ángulo de incidencia de la luz sobre esta membrana también ocasiona patología.
- **CRISTALINO:** Se encarga de la absorción de casi toda la radiación comprendida entre 295 y 400 nm. de esta manera se reduce la cantidad de radiación UV que llega a la retina actuando como un filtro. Sin embargo, si la exposición solar en el cristalino es excesiva se pueden acumular proteínas y a la larga evolucionar hacia una catarata.

- **RETINA:** a pesar de la protección del cristalino, puede ser también afectada. Los dos tipos de lesiones que se pueden originar son fotoquímicas (degeneración macular asociada a la edad) o térmicas (retinopatía solar).⁴

3.3. RADIACIÓN UV Y VITAMINA D

La vitamina D se encarga de regular el calcio en el organismo, fomentando la absorción de este en el intestino.

ABSORCIÓN

La vitamina D es una vitamina liposoluble y exógena. Se considera que el 80-90% de la vitamina D en seres humanos proviene de la síntesis cutánea a partir de la acción de la radiación UVB. La fuerza con la que esta influirá sobre la absorción de la vitamina dependerá además de:

- La cantidad melanina de la piel, es decir, que las personas con mayor concentración de melanina necesitan pasar más tiempo al sol para obtener los mismos niveles de vitamina D.
- El grado de incidencia de los rayos UV sobre la piel, por tanto en los países lejanos al ecuador y en invierno será necesario un suplemento en la dieta de esta vitamina.

METABOLISMO

La vitamina D que se obtiene en la piel no es activa. Su forma inicial es llamada D3 colecalciferol y deberá pasar primero por hígado y después por riñón para obtener el producto final activo:

1,25 (OH)₂ D₃ (1,25 Dihidroxicolecalciferol).



Figura 7: Metabolismo de la vitamina

EFFECTO SOBRE LA FOTOPROTECCIÓN

La relación entre la vitamina D y radiación UV se estrecha aun más, ya que hay autores que defienden que la propia vitamina D es una respuesta innata contra los efectos negativos de la radiación UV (el daño en el ADN, engrosamiento de la piel y fotocarcinogénesis).

Por tanto, manteniendo los niveles de vitamina D en rango, no solo las cifras de calcio y fósforo consiguen controlar la transmisión neuromuscular y la mineralización ósea, sino que favorecen una fotoprotección natural a la radiación UV.^{17, 18,19}

3.4. FOTOPROTECCION:

La piel presenta una defensa natural frente a la radiación UV:

- A nivel epidérmico se defiende con sustancias como la melanina, el ácido urocánico, y el triptófano.
- A nivel de la dermis, gracias a la llegada de la circulación sanguínea, la hemoglobina, la bilirrubina tisular y el β -caroteno son los encargados de la absorción de la UVR.
- Además las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y compuestos antioxidantes de bajo peso molecular también desempeñan un papel importante.

Sin embargo, a pesar de esta protección natural, debido a la gran cantidad de energía desprendida por la radiación, es necesario el uso de fotoprotectores. Estos fotoprotectores pueden tener efecto:

- **FÍSICO** Ejercen una protección física dispersando la radiación.
Son sustancias inorgánicas como el dióxido de titanio y el óxido de zinc.
- **QUÍMICO**: Presentan en su estructura grupos cromóforos que absorben la UVR. Su efectividad depende en gran medida de su amplio espectro de absorción de esta.
Son los compuestos orgánicos: metabolitos derivados del PABA, salicilatos, cinamatos, benzofenonas, bencimidazoles, antralinatos y derivados terpénicos. ¹⁶
- **BIOLOGICO**: Consiguen una reducción de los radicales libres, consiguiendo con ello un menor del impacto de la radiación al disminuir sus efectos negativos. Los más importantes son: Los carotenoides, las micosporinas, los polifenoles, algunas fuentes principales de flavonoides (**Quercetina**, Té verde, Granada (Pomegranate), Silimarina, Genisteína, Apigenina) y polifenoles no flavonoides (Curcumina, Resveratrol)^{20, 21}

4.DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La **quercetina** es un flavonoide que se encuentra presente en algunas frutas (manzanas, uvas, olivas, limones, tomates), vegetales (cebollas, brócoli) y bebidas (té, vino tinto). A nivel sistémico se ha descubierto que presenta efectos antitrombóticos, antihipertensivos y anticarcinógenos.

Pero el efecto que despierta mayor interés es su relación con la radiación UV, ya que presenta una acción protectora frente a todas las acciones dañinas de esta radiación y una importante disminución de envejecimiento cutáneo tras su exposición.

Vicentini y su equipo lo demuestran en su publicación de 2015 a partir de dos ensayos clínicos^{22, 23}. Para ello se basan en las distintas repercusiones tanto a nivel histológico como genómico que sufren dos grupos de ratones expuestos a radiación UVB. Un grupo de ratones está protegido con aceite que contiene microemulsión de quercetina y al otro grupo de animales no se le administró ningún tipo de protección. Los resultados observados después de la exposición de la radiación son a distintos niveles:

- **A nivel histológico** se valora tanto la formación de eritema como el engrosamiento de la piel. Cuando se irradia la piel con UVB, se produce un eritema y sobrecrecimiento de fibras de colágeno y elastina por alteración en la ruta metabólica de enzimas proteolíticas MMPs que se encargan de degradar estas fibras. En el grupo de ratones control de este estudio, a nivel histológico se observó un crecimiento y desarrollo indiscriminado de colágeno, pero en el grupo de animales protegidos con el aceite que contiene microemulsión de quercetina el eritema y engrosamiento de la piel era menor y además la capacidad antioxidante de esta molécula disminuyó el daño de la matriz extracelular.

- **El daño en el ADN** también va a ser inferior en el grupo protegido con la quercetina.

La acción directa de la radiación es la disminución de la enzima antioxidante glutathion y por consiguiente el aumento de los radicales libres. Los niveles serológicos de glutathion en los ratones tratados con la fórmula tópica de quercetina permanecen muy semejantes a los de los ratones no irradiados, no habiendo un aumento patológico de estos. Además, la quercetina posee una estructura capaz de neutralizar algunos oxidantes junto con su capacidad de activar ella misma estructuras enzimáticas antioxidantes por sí misma. Por tanto, su capacidad protectora se hace evidente en su acción frente a la acción fototóxica de la radiación y puede ser la base para tratamiento de fotoprotección.

Estos efectos tan favorables nos permiten abrir puertas a ciertos avances terapéuticos, como se demuestra en los siguientes estudios.

En la publicación de Ali y Dixit de 2015²⁵ y Manca²⁹ se demuestra la efectividad de la profilaxis oral con quercetina a un grupo de ratones antes de la exposición con un agente cancerígeno, el 7,12, dimetil benzol. Hay un segundo grupo que no tiene esta profilaxis y es enfrentado directamente al 7,12, dimetil benzol. Los resultados demuestran que el segundo grupo presenta una disminución de los niveles de glutathion, superóxido dismutasa y catalasa respecto a los niveles normales. La diferencia de estos niveles con los del grupo de los animales protegidos era significativa, ya que se mantenían prácticamente normales, demostrando unos niveles de eficacia muy similares a otras sustancias profilácticas como el Nitroxido pirolin^{24, 25}

El aumento de radicales libres tras un tratamiento quimioterápico es una de las principales causas de todas los efectos secundarios que sufren estos pacientes y con un tratamiento previo profiláctico, podríamos disminuir significativamente estas consecuencias, tal y como demuestran dos estudios del 2015 de Wang en el cáncer de ovario y Liu en el de pulmón.^{26, 27}

El estudio de Horton del 2013 ²⁸ concluye con que la fibrosis de la piel y la consecuente contractura de la zona irradiada es un efecto secundario tardío tras el tratamiento radioterápico debido a la estimulación del factor de crecimiento de TGF-B sobre la piel irradiada. Una profilaxis con quercetina a nivel oral ²⁹ ha demostrado disminuir esta estimulación. Esto condiciona un avance significativo en la profilaxis de efectos secundarios negativos en el tratamiento del cáncer

El sistema inmune es otro de los grandes afectados por la radiación. En la publicación de Steerenberg de 2015 se demuestra que los antioxidantes que contienen algunas frutas y verduras, entre ellos la quercetina, tienen un efecto beneficioso sobre la inmunosupresión inducida por la radiación UV en el tratamiento de la hipersensibilidad por contacto. El estudio histológico de la epidermis sobre un grupo de ratones tras acabar su tratamiento de su hipersensibilidad con una alimentación rica en antioxidantes previa demuestra con valores estadísticamente significativos que la disminución de células de Langerhans es menor en los ratones que tienen profilaxis frente a los que no la tienen. Esto demuestra, por tanto, el efecto de los antioxidantes sobre la protección frente a la inmunosupresión local.³⁰

Como conclusión a esta revisión bibliográfica podemos decir que:

Los efectos más importantes de la radiación UV sobre las células son su acción oxidante, inmunosupresora, fibrótica, queratinizante, necrótica y apoptótica, con una consecuencia directa de envejecimiento de la piel y aparición de neoplasias.

Sin embargo, no todo es negativo y la radiación también tiene efectos positivos, como la participación en el metabolismo de la vitamina D y del calcio.

Dentro de los sistemas de protección frente a la radiación ultravioleta, la quercetina se puede considerar como un agente fotoprotector con propiedades muy efectivas para neutralizar los efectos negativos de la radiación a nivel

sistémico. El flavonoide de origen vegetal quercetina se ha demostrado que posee efectos anti-fibrosis muy beneficiosos y es un antioxidante protector ante agentes cancerígenos como el 7,12-dimetil benzol.

Por tanto, el estudio de flavonoides de fotoprotección como la quercetina, abre nuevas opciones terapéuticas que en el futuro pueden tener una importante repercusión.

5. BIBLIOGRAFIA

RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS

Para realizar la revisión bibliográfica sobre las publicaciones actuales, primero es necesario obtener la máxima información posible sobre el estado actual del tema y obtener un marco de referencia adecuado sobre el que trabajar.

Para ello he recurrido a:

1. www.epagov/sunwise/uvindex.hym1 (página europea oficial sobre la radiación UV).
2. www.articulos.sld.cu/category/monografia-infrarroja-y-ultravioleta (Monografía sobre la radiación infrarroja y ultravioleta 2010-2011)
3. www.who.int/uv/publications/en/uvispa.pdf (Guía internacional sobre los índices de radiación ultravioleta)
4. www.uv.es/visual/solar.pdf (Guía europea sobre la afectación visual de la radiación)

BIBLIOGRAFÍA UTILIZADA:

Sin embargo, mi máxima fuente de información ha sido a partir de base de datos de MEDLINE: Base de datos de la National Library of Medicine

La base de datos de Medline puede consultarse de forma gratuita en ingles en la siguiente URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>.

5. Ubaldo Tentoni: *Bases de Radiofísica*
6. Rajnochová A, Galandáková A, Šianská J, [Doleža D](#), [Lichnovská R](#), Ulrichová J, Vostálová J. (2012) "DNA damage after acute exposure of mice skin to physiological doses of UVB and UVA light" Vol. 304: 407-412
7. Wenk J, Brenneisen P, Meewes C, Wlaschek M, Peters T , Blandschun R, Wenijan M, Kuhr L , Schneider L, Scharffetter-Kochanek K (2001) "UV-Induced Oxidative Stress and Photoaging". Vol 29: 83-94
8. F. Aubin. (2003)" Fotoimmunología: Efectos inmunológicos de la radiación ultravioleta e implicaciones en dermatología" Vol: 37: 1–8
9. Sleijffers A1,Garssen J, Van Loveren H. (2002) "Ultraviolet radiation, resistance to infectious diseases, and vaccination responses". Vol. 28: 111–121
10. Norval M. (2008) "Effects of solar radiation on the human immune system".Vol.23 19-28
11. C. M. Cabrera Morales, M. A. López-Nevot. (2006) "Efectos de la radiación ultravioleta (UV) en la inducción de mutaciones de p53 en tumores de piel" Vol.29 : 7
12. Larsson P , Andersson E , Johansson U , Ollinger K and Rosda I. (2005) "Ultraviolet A and B affect human melanocytes and keratinocytes differently. A study of oxidative alterations and apoptosis." Vol14: 117– 123.

13. Montagna W, Kirchner S, Carlisle K. (1989) "Histology of sun-damaged human skin". Vol 21: 907-918
14. Honeyman J. (2002) "Efectos de la radiación ultravioleta en la piel." Vol. 12 N° 2
15. Wang SQ¹, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW, Bart RS, Ronald O. (2001) "Ultraviolet A and melanoma: a review vol." 44: 837-46.
16. Jeanmough M. (1994); Capital solar cutáneo y fotoprotección. Vol. 44: 247-254.
17. R.M. Masvidal Alibercha, S. Ortigosa Gómezb, M.C. Baraza Mendozaa, O. Garcia-Algar (2012) "Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría." Vol. 77 Núm.4 :279-279
18. Osmanovic ,Sandström ,Gillstedt M, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, Wennberg Larkö AM, F Holick M , Krogstad AL. (2012) "Vitamin D: production after UVB exposure - a comparison of exposed skin regions." Vol. 54: 109–117.
19. Gordon-Thomson C, Tongkao-on W, Song EJ, Carter SE, Dixon KM, Mason RS. (2014) "Protection from ultraviolet damage and photocarcinogenesis by vitamin D compounds". Vol. 810:303-28.
20. Mejía Giraldo J.C., Atehortúa L., Puertas Mejía M.A. (2014) "Fotoprotección: mecanismos bioquímicos, punto de partida hacia mejores filtros solares" Vol. 12(4):272-281.
21. Adebayo SA, Dzoyem J.P, Shai AC., Eloff B. (2015) "The anti-inflammatory and antioxidant activity of 25 plant species used traditionally to treat pain in southern African." Vol. 27; 15:159.
22. Vicentini FT, Fabiana T. M. C., Yris M. Fonseca, Dimitrius L. Pitol , Mamie M. Iyomasa², M. Vitória L. B. Bentley, Maria J. (2015) "Evaluation of

- Protective Effect of a Water-In-Oil Microemulsion. Incorporating Quercetin against UVB-Induced Damage in Hairless Mice Skin". Vol.13 (2):274-85.
23. Vicentini FT, Vaz MM, Fonseca YM, Bentley MV, Fonseca MJ. (2011) "Characterization and stability study of a water-in-oil microemulsion incorporating quercetinDrug" Vol.37 (1):47-55.
24. Tabaczar S, Domeradzka K, Czepas J, Piasecka-Zelga J, Stetkiewicz J, Gwoździński K, Koceva-Chyła A (2015) "Anti-tumor potential of nitroxyl derivative Pirolin in the DMBA-induced rat mammary carcinoma model: A comparison with quercetin" Vol 67(3):527-34. .
25. Ali H , Dixit S (2015) "Quercetin attenuates the development of 7,12-dimethyl benz (a) anthracene (DMBA) and croton oil-induced skin cancer in mice." Vol. 29(2):139-44.
26. [Wang Y](#), [Han A](#), [Chen E](#), [Singh RK](#), [Chichester CO](#), [Moore RG](#), [Singh AP](#), [Vorsa N](#). (2015) "The cranberry flavonoids PAC DP-9 and quercetin aglycone induce cytotoxicity and cell cycle arrest and increase cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells." Vol 15(5):24-34.
27. [Liu Y](#), [Wu YM](#), [Zhang PY](#) (2015) "Protective effects of curcumin and quercetin during benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in mice". Vol.17 (9)36-43
28. Horton JA, Li F, Chung EJ, Hudak K, White A, Krausz K, Gonzalez F, Citrin D. Radiat Res. (2013) "Quercetin inhibits radiation-induced skin fibrosis." Vol.180(2):205-15
29. Manca ML, Castangia I, Pando D, Escribano E, Valenti D, Lampis S, Fadda AM, Manconi M. (2014) "Improvement of quercetin protective effect against oxidative stress skin damages by incorporation in nanovesicles." Vol.123 (5) 66-74

30. Karuppagounder V ,Arumugam S, Thandavarayan RA,Pitchaimani V, Sreedhar R, Afrin R, Harima M, Suzuki H, Nomoto M, Miyashita S, Suzuki K, Nakamura M,Watanabe K. (2015) “Modulation of HMGB1 translocation and RAGE/NFκB cascade by quercetin treatment mitigates atopic dermatitis in NC/Nga transgenic mice.” Vol 24(6):418-23685