

Simposio LA ROCHE POSAY

Mexoplex ofrece alta protección frente a la radiación UVA reduciendo la cantidad de filtros UV

Los protectores solares con mayor factor de protección frente a UVA son más eficaces en prevenir la isomerización del ácido urocánico

Los cánceres de piel no melanoma suponen un importante problema de salud en la actualidad: sólo en Estados Unidos son diagnosticados 1.000.000 al año, siendo la latitud y el fototipo cutáneo los principales factores de susceptibilidad del cáncer de piel. En el hemisferio norte, hasta el 25% de los adultos tiene al menos una queratosis actínica, porcentaje que se dispara en países como Australia, en los que se llega al 60% de los adultos. Además, el riesgo de progresión de una queratosis actínica hacia carcinoma espinocelular *invasivo* es de 1 por cada 1000 al año.

Pese a estos preocupantes datos, la doctora Gillian Murphy, del Departamento de *Dermatología* del Hospital Beaumont de Dublín, Irlanda, aseguró en su intervención que las queratosis actínicas y carcinomas espinocelulares pueden prevenirse tanto en pacientes que no han padecido nunca estos tumores como en aquellos que ya los han sufrido. La evidencia científica disponible asevera que los protectores solares son útiles en la prevención de queratosis actínicas y carcinomas cutáneos espinocelulares, además de prevenir lesiones fotoinducidas en el ADN. A este respecto, en 2002 un estudio demostró que los fotoprotectores reducían la producción de dímeros de timina, mutación foto-inducida que se cree clave en la inducción de cambios en la regulación génica que producen cáncer cutáneo.

Sin embargo, la doctora Murphy advirtió sobre la incorrecta utilización de estos protectores solares, razón principal de la falta de datos en torno a los carcinomas basocelulares y los melanomas. Un estudio determinó que la cantidad media de protector solar en un grupo era de 0,7 mg/cm², mucho menor de la cantidad óptima. Otro estudio realizado en un grupo de pacientes con elevada fotosensibilidad utilizó espectroscopia de fluorescencia para estimar la cantidad de fotoprotector aplicada. Al inicio del estudio, los pacientes se aplicaban cantidades inferiores a los 0,1 mg/cm², siendo los niveles medios en la cara de

0,33 mg/cm², cifra que aumentó hasta los 1,5 mg/cm² después de recibir instrucciones sobre cómo aplicarse correctamente el protector solar. Según explicó la experta, los carcinomas espinocelulares y los lentigos malignos están relacionados con la dosis acumulada de radiación UV, pero la aparición de carcinomas basocelulares tiene mayor relación con las quemaduras solares intermitentes durante el primer tercio de la vida.

Las consecuencias de la exposición solar

Por otra parte, las consecuencias biológicas y clínicas de la exposición solar fueron analizadas por el doctor Françoise Bernard. Estas consecuencias comprenden desde una simple quemadura hasta repercusiones a largo plazo como el fotoenvejecimiento o la aparición de cánceres cutáneos. La radiación UV es capaz de reducir los fenómenos de hipersensibilidad retardada y de contacto, aumentar la susceptibilidad a las infecciones, abolir la reacción injerto contra huésped y promover la aparición y crecimiento de cánceres cutáneos. La radiación UVA tiene efectos negativos tanto a niveles biológicos como clínicos y para evaluar los efectos biológicos de esta radiación y valorar la eficiencia de los fotoprotectores el equipo del doctor Benard desarrolló un modelo *in vitro* de piel humana. Este modelo les permitió examinar los efectos cutáneos de la exposición a la radiación ultravioleta. Los investigadores, tras comparar los resultados de dos fotoprotectores distintos pero con idéntico SPF dedujeron que el SPF por sí solo es un mal indicador del grado de protección frente a UVA. Además, para valorar los efectos de la radiación UV en lo que concierne a la expresión génica sometieron a este modelo *in vitro* a radiación UVA previa aplicación, en algunos casos, de fotoprotector en su superficie. El fotoprotector utilizado fue *Anthelios XL*[®], un

producto equilibrado con un elevado valor tanto de SPF como de PPD, lo que refleja su capacidad de absorber tanto UVA como UVB. La aplicación de fotoprotector demostró ser capaz de evitar la desaparición de los fibroblastos dérmicos más superficiales dos días después de ser sometidos a radiación UVA. Para estudiar la modulación en la expresión génica utilizaron muestras control, muestras irradiadas sin fotoprotección y muestras irradiadas previa aplicación del fotoprotector mencionado. Con muestras tisulares logradas 8 horas después de la exposición a la radiación UVA se obtuvo el ARNt de los queratinocitos epidérmicos, así como de los fibroblastos dérmicos. Analizada comparativamente la expresión génica con *arrays* cuantitativos de PCR, estudiando 227 genes en los fibroblastos dérmicos y 244 en los queratinocitos epidérmicos los investigadores observaron que los genes seleccionados estaban relacionados con la especificidad característica de cada tipo celular, además de otros en relación con el estrés oxidativo y la inflamación. Cuando se analizaron los perfiles de expresión génica no aparecieron diferencias significativas entre los fibroblastos dérmicos de las muestras control (no irradiadas) y los de las muestras irradiadas previa aplicación de fotoprotector, demostrando la gran eficiencia del fotoprotector testado frente a UVA. A continuación, estudiaron la ratio existente en la expresión génica, comparando en primer lugar las muestras irradiadas sin fotoprotector con las muestras control, y en segundo lugar las muestras expuestas a UVA previa aplicación de fotoprotector con las muestras control. La radiación UVA induce cambios en la expresión génica en ambos tipos celulares estudiados, especialmente en los fibroblastos dérmicos, hecho que demuestra su elevada capacidad de penetración cutánea y la gran susceptibilidad de este subtipo celular. En las muestras irradiadas sin fotoprotector se observaron casos tanto de regulación al alza como a la baja de múltiples genes, en algunas ocasiones llegando a multiplicar por 25 los niveles de expresión génica normales, como en el caso de COX-2. En las muestras irradiadas previa fotoprotección, los cambios en la expresión génica fueron notablemente menores en ambos tipos celulares. La gran diferencia existente en el número de genes modulados en ambos casos demostró una vez más la gran eficiencia del fotoprotector.

El último paso en el estudio realizado por el equipo del doctor Bernard fue correlacionar los resultados observados en los niveles de expresión génica con la producción de las proteínas correspondientes, que son las que finalmente llevan a cabo los efectos tangibles. La demostración de la correlación existente entre los niveles de ARNm y la cantidad de proteína finalmente secretada verificó de nuevo la capacidad del fotoprotector de prevenir dicho efecto, tanto en la producción de ARNm como de proteínas.

Fotoprotectores en la prevención de la foto-inmunosupresión

En el mismo sentido que el doctor Bernard incidió el doctor André Rogier al presentar las conclusiones de su experiencia sobre cómo los fotoprotectores son capaces de prevenir la foto-inmunosupresión.

En primer lugar el doctor Rogier presentó los resultados de un estudio realizado con voluntarios sanos de fototipo II que no habían estado expuestos a la radiación solar u otras fuentes de radiación UV durante 3 meses, a los que se irradió con una fuente de UVB + UVA (290-390 nm) o con una fuente de UVA pura (320-400 nm), utilizando tres tipos distintos de fotoprotectores. Dos de ellos tenían idéntico valor de protección frente a UVB (SPF 60), pero distinto valor de protección frente a UVA (PPD). El tercer fotoprotector utilizado tenía un valor bajo tanto de SPF como de PPD. Los tres tipos distintos de fotoprotectores se aplicaron a razón de 2 mg/cm² cada uno sobre unas áreas concretas de la espalda, 15 minutos antes de ser expuestos a radiación UV. Una vez acabado el experimento, los investigadores recogieron muestras superficiales de la piel expuesta mediante *tape-stripping* y se cuantificaron los niveles de ácido urocánico.

Los niveles de producción de *cis*-ácido urocánico variaron ampliamente en función del fotoprotector utilizado. Así, quedó demostrado que los protectores solares con mayor factor de protección frente a UVA eran más eficaces en prevenir la isomerización del ácido urocánico. Ésta diferencia también se constató entre los dos productos de idéntico SPF pero distinto PPD.

En otro trabajo efectuado en colaboración con el doctor Thomas Luger el equipo del doctor Rogier evaluó la expresión de IL-10, citocina relacionada con la inmunosupresión. Este estudio les permitió comprobar que tras la exposición a radiación UV existe producción *in vivo* de citocinas inmunosupresoras como IL-10, hecho que puede ser evitado mediante la utilización adecuada de un fotoprotector de amplio espectro frente a UVB/UVA.

Por último, el doctor Rogier mostró los resultados de otro estudio diseñado para verificar la capacidad *in vivo* del fotoprotector de prevenir la inmunosupresión fotoinducida. A voluntarios sanos se les aplicó un *patch-test* compuesto de distintos antígenos (difteria, tétanos y estreptococo, entre otros), frente a los que el sistema inmunitario de cada individuo puede responder en forma de eritema e induración. Tras un período de lavado de una semana los voluntarios fueron irradiados de forma unilateral con radiación UV, previa utilización, de un fotoprotector. Diez días después, se volvieron a aplicar los *patch-test* sobre las mismas áreas y tras 24 h se midió de nuevo el diámetro de induración en los antígenos reactivos. Dos tipos distintos de fotoprotectores de idéntico SPF fueron utilizados en este estudio, uno de amplio espectro contra

UVB/UVA, y otro únicamente activo contra UVB. El fotoprotector de amplio espectro fue capaz de prevenir la inmunosupresión fotoinducida tanto en el área irradiada como en el área distal no irradiada, observándose reacciones de hipersensibilidad tardía equiparables a los individuos control. El fotoprotector únicamente activo frente a UVB obtuvo resultados equiparables a los observados en las áreas irradiadas sin fotoprotector, con inmunosupresión tanto a nivel local como en las áreas testadas alejadas.

“Este estudio demuestra claramente el papel de la radiación UVA en la inmunosupresión inducida por la radiación UV y constata que tan sólo un fotoprotector de amplio espectro, activo frente a UVA, es capaz de prevenir dicha inmunosupresión reafirmando, una vez más, que el valor de SPF de una crema fotoprotectora no es indicativo del nivel de protección frente a UVA”, aseguró el doctor Rogier para finalizar.

Mesoplex, fotoprotector eficaz de amplio espectro frente a UVB y UVA

Una vez establecida la importancia de utilizar un fotoprotector eficiente de amplio espectro frente a las radiaciones UVB y UVA, el doctor Martin Josso

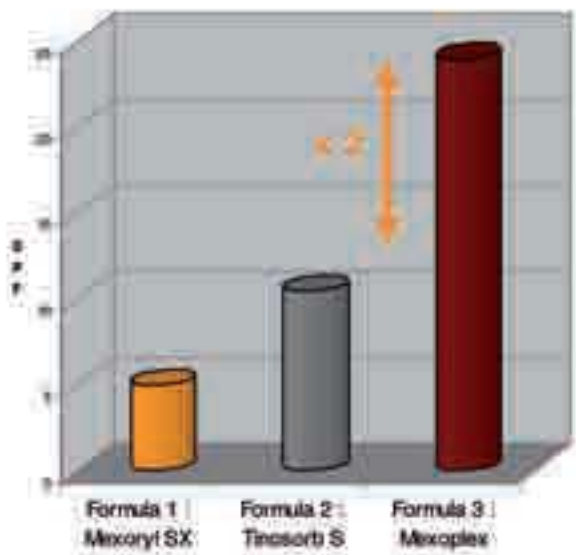
presentó en su exposición el último avance en la investigación en este campo: Mexoplex®.

El objetivo principal de L’Oreal al desarrollar este nuevo protector fue incrementar la protección frente a UVA intentando a la vez disminuir la cantidad de filtros UV. Para lograrlo, en primer lugar, los investigadores de L’Oreal realizaron un estudio *in Vitro* mediante el que valoraron el SPF y el UVA PF. Al aumentar la concentración de Mexoryl SX, capaz de bloquear UVA de longitud de onda corta, lógicamente observaron un incremento en el UVA PF. Cuando añadieron el filtro *Tinosorb S* al Mexoryl SX, la eficacia aumentó, lo cual también es lógico. Pero entonces observaron

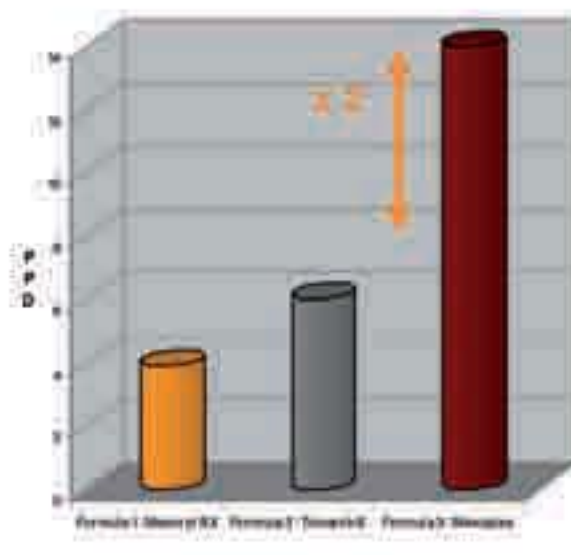
un incremento mucho más rápido de lo esperado en la eficacia global del fotoprotector, tanto en SPF como en UVA PF, al emplear una concentración fija del 3% de *Tinosorb S* y obtener pequeños aumentos en la concentración de *Mexoryl SX*. Tan sólo añadir *Tinosorb S* amplificó el potencial del *Mexoryl SX* y permitió ganar hasta 10 puntos de UVA PF (PPD). Este hecho también pudo constatar en posteriores estudios realizados *in vivo*, diseñados con el objetivo de descubrir la forma óptima de combinar ambos activos para conseguir el máximo sinergismo sin aumentar la concentración global de filtros UV.

Sinergia de Mexoplex®: eficacia *in vivo*

Eficacia comparada de las tres formulaciones con la misma cantidad de filtros UV



Mexoplex® dobla la protección frente a UVB



Mexoplex® dobla la protección frente a UVA

La utilización de un fotoprotector eficaz es fundamental para prevenir la aparición de cánceres cutáneos. Los expertos participantes en el simposio de La Roche Possey “Fotoprotección en relación con la prevención de cánceres cutáneos”, celebrado en el marco del Congreso Mundial de Cáncer de Piel, abordaron cómo actúan los fotoprotectores en la prevención de los tumores, las consecuencias biológicas y clínicas de la exposición solar y presentaron el último avance en fotoprotección, Mexoplex®.

El equipo encabezado por el doctor Josso dirigió también sus esfuerzos a resolver el problema de foto-estabilidad del filtro *Parsol 1789* (*avobenzona*), el único filtro conocido activo frente a UVA de mayor longitud de onda.

“Hace unos años, en l’Oreal descubrimos que era posible foto-estabilizar este filtro añadiendo otro filtro UV, el *octocrileno*, capaz de absorber el exceso de energía captado por la *avobenzona* al ser expuesta a la luz y responsable de su inactivación. Y esto es lo que hemos estado haciendo durante muchos años. Pero, recientemente, nos planteamos si podía existir otra forma de foto-estabilizar el *Parsol 1789* sin tener que añadir otro filtro UV”, explicó el experto.

Tras un nuevo estudio y la colaboración con un laboratorio asociado al CNRS francés descubrieron el intermediario clave que debían estabilizar sin necesidad de añadir otro filtro UV al que transferir el exceso de energía acumulado. Así, comprobaron que tras una hora de exposición solar, tan solo quedaba entre el 20 y el 30% del *Parsol 1789* no estabilizado inicialmente aplicado. Al añadir el Mexoplex, estas cifras aumentaron hasta superar el 90%.

La nueva fórmula, conocida como *Fluide Extreme XL 50+*, resultó así de la combinación del efecto sinérgico observado y del descubrimiento de un nuevo foto-estabilizador para el *Parsol 1789*.

Para valorar la efectividad del nuevo protector solar *in vivo*, los investigadores realizaron un estudio mediante el que verificar su efecto en la prevención de la erupción polimorfa lumínica (EPL), una fotodermatosis muy sensible a la radiación UVA. Se comparó el nuevo *Fluide Extreme* con otro fotoprotector comercial. 10 pacientes con historia previa de EPL fueron irradiados con UVA de gran longitud de onda. En las áreas sin fotoprotección, todos mostraron signos de EPL, 8 de ellos de forma moderada y 2 de ellos de forma grave. En las áreas donde se aplicó el fotoprotector comercial, tres pacientes mostraron signos de EPL. En cambio, con *Fluide Extreme* sólo hubo un caso de EPL.

Finalmente, fue realizada una prueba de uso durante los meses de comienzo del verano, cuando la gente es más sensible al EPL, en Sudáfrica, entre 41 pacientes con antecedentes de EPL y fototipos I, II y III, a los que se aplicó el nuevo fotoprotector dos veces al día durante 15 días, sin modificar sus hábitos de exposición solar. Se les indicó que comunicaran cualquier erupción cutánea y al final del estudio fueron evaluados por un dermatólogo. De los 41 pacientes incluidos, tan sólo uno aquejó eritema, probablemente fue debido a una aplicación incorrecta.

“En suma, con esta nueva tecnología se ha conseguido diseñar una nueva gama de protectores solares con alta protección frente a UVA, reduciendo la cantidad de filtros UV y con una eficacia global excelente”, concluyó el doctor Josso.