

Actualización en fotoinmunología

Adriana R. Cruz A.

Lucy García R.

RESUMEN

El campo de la fotobiología continúa captando gran parte de la atención en el área que investiga los efectos de la radiación no ionizante en el sistema inmune. La mayoría de los estudios se han realizado en murinos, por los dilemas éticos que ellos pueden plantear al realizarse en humanos. La radiación UVB siempre ha sido la más implicada en el desarrollo de la inmunosupresión, pero la UVA, implicada en la formación de las especies reactivas de oxígeno, cobra cada vez más importancia. Se tiene evidencia suficiente para afirmar que la radiación ultravioleta induce la inmunosupresión al producir alteraciones en la presentación del antígeno, en la señalización intra e intercelular y al facilitar el desarrollo de una respuesta inmune con patrón Th2. Existen implicaciones clínicas importantes resultado de la inmunosupresión, como enfermedades infecciosas que pueden ser más graves o, lo que ha llamado la atención a algunos autores, la posible disminución en la eficacia de la vacunación en países tropicales. Continúan siendo un enigma las longitudes de onda precisas que afectan el sistema inmune, lo que hace pensar que el espectro para producir tales efectos es amplio. Por esto debe indicarse el uso de bloqueadores solares de amplio espectro con adecuada protección para UVB y UVA.

Palabras clave: fotoinmunología, radiación ultravioleta, fotobiología, inmunosupresión, ácido urocánico.

INTRODUCCIÓN

El estudio de los efectos de la radiación no ionizante en el sistema inmune es una disciplina relativamente nueva, desarrollada en los últimos veinte años, pero es en la última década

en donde se han logrado mayores avances. Ha cobrado mayor importancia a partir de la observación de un incremento global de la población expuesta a altas dosis de radiación ultravioleta por actividades al sol como el bronceado, por el uso y abuso de cámaras bronceadoras, lámparas fluorescentes y de tungsteno, e incluso por tratamientos médicos como la fototerapia, que se ha relacionado con el incremento de cáncer de piel o la susceptibilidad a adquirir infecciones.

La piel constituye uno de los órganos con función inmunológica más importante del ser humano, contiene su propio tejido linfoide (denominado tejido linfoide asociado a la piel) con células efectoras como las células de Langerhans, los queratinocitos y otras. Además, es el blanco principal de la radiación ultravioleta. En este artículo se analizarán de manera práctica y sencilla los principios de la fotoinmunología y sus aplicaciones clínicas.

PRINCIPIOS DE FOTOBIOLOGÍA

Radiación ultravioleta (RUV)

La radiación solar está compuesta por radiación ionizante y no ionizante; en este último espectro se encuentran los rayos ultravioleta. La RUV a su vez se divide en A, B y C según la longitud de onda; los UVA son los de mayor longitud de onda y los UVC los de menor longitud (Figura 1). Los UVC no llegan a la superficie terrestre, pues todos son filtrados por la capa de ozono, mientras que 2% a 5% de los UVB y 95% a 98% de los UVA alcanzan a filtrarse a través de esta barrera estratosférica.¹

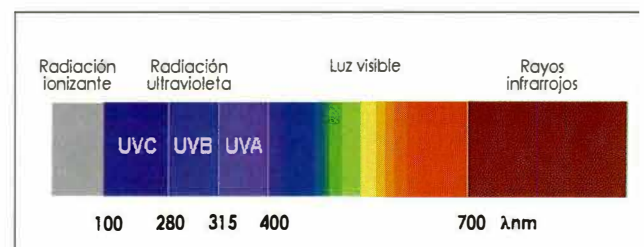


Figura 1. Espectro de la radiación solar.

Adriana R. Cruz A. *RIII Dermatología, Universidad del Valle, Cali.*

Lucy García *Docente adjunta, Universidad del Valle, Cali.*

Correspondencia: Adriana Cruz, Hospital Universitario, 4o. piso, Cali, Colombia.

Efectos biológicos

Para que se pueda llevar a cabo una reacción fotobiológica en la piel se requieren moléculas capaces de absorber radiación, llamadas cromóforos, como ácido urocánico, ácido nucleico, porfirinas, melanina, bilirrubinas, betacarotenos, hemoglobina, algunos aminoácidos aromáticos, queratinas y colágenos. Ellos son excitados en fracciones de segundo, y liberan fotoproductos responsables de los cambios bioquímicos y los daños por estrés oxidativo. Se desencadenan mecanismos de reparación enzimática, fosforilación de proteínas e inducción de genes. Estos eventos producen efectos en las células de manera directa o indirecta como proliferación, mutagénesis, formación de radicales libres y oxidación de lípidos, que a su vez se traducen en efectos biológicos observables como eritema, edema, descamación, hiperplasia, inducción tumoral o inmunosupresión.²

Transmisión de la RUV a través de la piel

El estrato córneo contiene cromóforos como el ácido urocánico y la queratina que absorben radiación con longitudes de onda menores a 290 nm. Sólo un pequeño porcentaje de ondas menores de 320 nm alcanzan la dermis y de todas formas producen efectos biológicos. En la Figura 2 se muestra cómo a medida que incrementa la longitud de onda la penetra-

ción a la piel es mayor, lo que indica que los UVA tienen una oportunidad mayor de generar efectos en las células.

RADIACIÓN ULTRAVIOLETA E INMUNOSUPRESIÓN

Siempre se consideró que la UVB por tener una menor longitud de onda tenía una mayor capacidad de producir daño celular y genético directo. Sin embargo, a los efectos generados por la UVA se les ha dado importancia en los últimos diez años, porque tiene el doble de ancho de banda en nanómetros que la UVB (80 nm vs. 40 nm), por el alto porcentaje que llega a la superficie terrestre (90% a 95% vs. 5% a 10%), por su mayor penetración a la piel e incluso su capacidad de atravesar vidrios y ropa blanca. La UVA está implicada en la formación de especies reactivas de oxígeno que intervienen en los mecanismos de inmunosupresión.^{3,4}

Se postula que la RUV actúa al desencadenar una cascada de eventos que se inician con la absorción de uno o varios cromóforos de manera local y terminan generando acciones inmunológicas sistémicas. Algunos de los mecanismos iniciadores de la inmunomodulación, producidos por la activación de estos cromóforos, son daño de membranas, inducción de factores de transcripción nuclear, daño en el ADN e isomerización del ácido urocánico. Estas alteraciones conducen a una presentación anormal del antígeno, a cambios en la señalización intra e intercelular y facilitan el desarrollo de una respuesta inmune con patrón Th 2.³

Alteración de la función presentadora de antígeno

La presentación inadecuada de los antígenos es uno de los mecanismos principales de inmunosupresión, al ser las células de Langerhans uno de los blancos principales de la RUV. Yoshikawa comprobó que el número de células de Langerhans disminuye dramáticamente luego de ser expuestas a UVB. En sus experimentos demostró que con dosis de UVB de 144 mJ/cm² por cuatro días el número de estas células disminuía de 565 a 17/mm².⁵ Además de disminuir en número

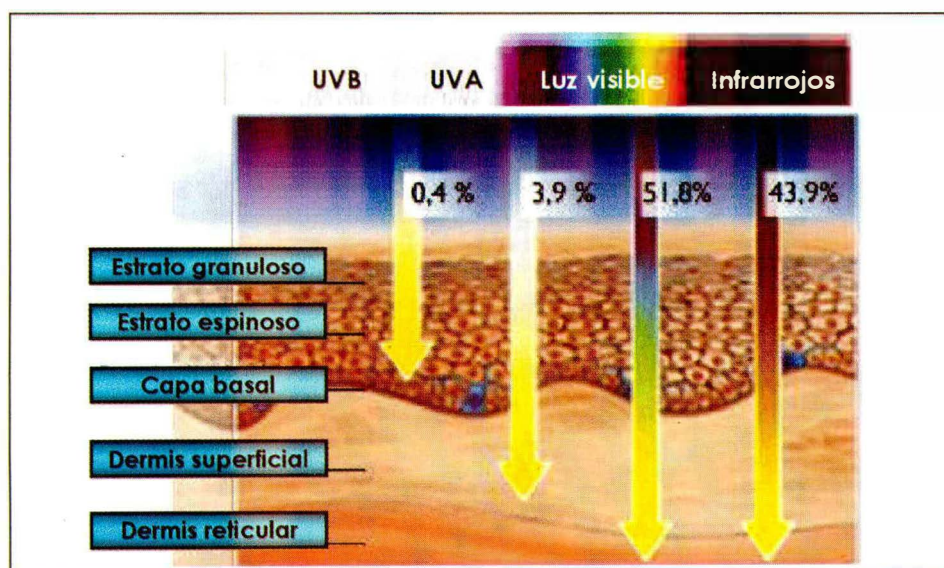


Figura 2. Penetración de la radiación solar a la piel.

Actualización en fotoimmunología

y migrar hacia la dermis para escapar de la RUV, se altera su capacidad de presentar antígenos. Esto sucede porque ellas pierden sus procesos dendríticos y disminuyen su motilidad. También expresan en forma deficiente sus coestimuladores, al parecer por defectos en el citoesqueleto y/o por disminución en su motilidad hacia la superficie celular.⁵

Algunos autores han descrito que en la raza blanca estos cambios son más drásticos cuando se comparan con personas de piel oscura.⁶ Los resultados obtenidos por Norris y Poston⁷ muestran liberación de ELAM-1 (molécula que interviene en el reclutamiento de macrófagos) post irradiación cutánea, como un intento de suplir el déficit de células de Langerhans.

Otro factor que disminuye la efectividad del proceso de presentación antigénica es la liberación de factor transformante del crecimiento beta (TGF β) por parte de los queratinocitos, que induce una expresión alterada de genes en los linfocitos CD4+, caracterizada por una síntesis deficiente de IL-2R α .⁸ Los queratinocitos además muestran una capacidad disminuida de estimular los linfocitos T.⁵ La inversión de la relación CD4+/CD8+, hasta dos semanas post irradiación,⁹ y la síntesis aumentada de IL-4 que desvían la respuesta hacia un patrón Th2,⁹ también interfieren con la capacidad presentadora de antígeno.

Cambios en linfocitos T

Los linfocitos T muestran una sensibilidad mucho mayor a la RUV que los queratinocitos, monocitos o linfocitos B.³ Inicialmente se observa una disminución significativa en el número de linfocitos T, que puede ser consecuencia de la fototoxicidad y posteriormente se evidencia una inversión en la relación de linfocitos CD4+/CD8+.^{3,10}

Cambios en Natural Killer

Tanto la UVA como la B inhiben la actividad de las células Natural Killer (NK), elementos importantes en la inmunidad innata del individuo, capaces de destruir antígenos sin necesidad de ser presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad. La dosis requerida para la inhibición de las células NK es de 3 mJ/cm², que es la dosis obtenida al exponerse doce minutos al sol del mediodía en el verano.³ Al ser expuestas a la RUV, las células NK liberan especies reactivas de oxígeno y mueren por procesos líticos; en otras se activa la apoptosis. En algunos trabajos se ha demostrado cómo la adición de superóxido dismutasa evita la supresión de estas células luego de ser expuestas a RUV.¹¹

RUV y respuesta de hipersensibilidad retardada

La dermatitis de contacto alérgica es el prototipo de la reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV mediada por células y mide de cierta manera la inmunidad celular. Con la exposición controlada a UVB se puede suprimir este tipo de respuesta en pacientes susceptibles a esta inhibición.⁵ Otros autores, entre ellos Skov *et al.*, no lograron demostrar la diferencia en susceptibilidad entre los voluntarios, y sugieren como explicación que la inhibición de la respuesta de hipersensibilidad retardada es más dosis-dependiente: los autores observaron que en los voluntarios con exposición baja (0,75 MED UVB diarios por cuatro días) se alcanzó una inhibición de la respuesta tipo hipersensibilidad retardada al dinitroclorobenceno en 68% de ellos, mientras que en los que recibieron alta exposición (2 MED UVB diarios por cuatro días) se logró una inhibición de la respuesta en el 95% de los expuestos.¹²

La inmunosupresión no sólo se evidencia en áreas irradiadas sino en partes alejadas, es decir, los efectos son sistémicos. Esto se ha demostrado en forma experimental al observar la inhibición de la respuesta de hipersensibilidad retardada al dinitroclorobenceno, al aplicarlo en áreas no irradiadas en pacientes que previamente habían sido expuestos a UVB en otras regiones anatómicas.¹²

Cambios en citoquinas

La RUV induce cambios importantes en los patrones de citoquinas epidérmicas, e involucra tanto las citoquinas pro-inflamatorias como las anti-inflamatorias.

a. Interleuquina 1 (IL-1)

La IL-1 y su antagonista, IL-1ra, se encuentran elevadas, pero el incremento del IL-1ra es mayor, lo que produce finalmente efectos inmunosupresores.³

b. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)

La RUV eleva la transcripción del RNA mensajero del TNF α , implicado en la respuesta inflamatoria de la exposición a UVB. El TNF α se ha relacionado con la formación de las células de quemadura solar, al encontrarse que anticuerpos anti-TNF α reducen la apoptosis de queratinocitos inducida por RUV.¹³ También contribuye a la depleción de las células de Langerhans, alterando la presentación del antígeno.³

Actualización en fotoimmunología

c. Interleuquina 6 (IL-6)

No se sabe bien si su síntesis aumentada *in vivo* se debe a un efecto directo de la RUV o es una consecuencia del incremento de la IL-1. Es una de las principales citoquinas pirógenas responsables de la elevación de la temperatura corporal luego de una quemadura solar. También se le han demostrado acciones anti-inflamatorias al estimular la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que lleva a una producción de glucocorticoides endógenos y suprime la síntesis continua de IL-1 y TNF α .³

d. Interleuquina 10 (IL-10)

Algunos investigadores han observado en murinos que la aparición de los macrófagos inducidos por la RUV es la responsable de los niveles aumentados de esta citoquina y de la generación de linfocitos T supresores, favoreciendo así la respuesta inmune tipo Th 2. Sin embargo, los estudios en humanos no evidencian claramente el incremento de esta citoquina.³

e. Interleuquinas 12 y 15 (IL12, IL-15)

Aunque los trabajos han mostrado resultados contradictorios en cuanto al comportamiento de estas citoquinas, hay una tendencia a creer que existe un incremento en la IL-15,³ y una disminución en la síntesis de IL-12, que favorece la respuesta Th 2.

ÁCIDO UROCÁNICO

El ácido urocánico (UCA), considerado el segundo cromóforo en importancia en cuanto a reacciones fotoquímicas se refiere, fue aislado en 1874 de la orina del perro, de ahí su nombre. Se sintetiza por la enzima histidin amonía liasa durante la queratinización a partir de productos de la dieta ricos en histidina, y es el 0.5% al 0.7% del peso seco del estrato córneo. Su función es absorber la RUV en longitudes de onda de 290 nm a 340 nm al pasar de su estado natural *trans*-UCA a *cis*-UCA (Figura 3).³

Aunque no se han observado cambios importantes en la concentración del ácido urocánico entre los diferentes tipos de piel, dosis de eritema mínimo o grosor del estrato córneo, sí se ha evidenciado que pacientes con carcinomas basocelulares o espinocelulares, al estar expuestos a la RUV, producen más *cis* UCA comparado con los controles;¹⁴ no

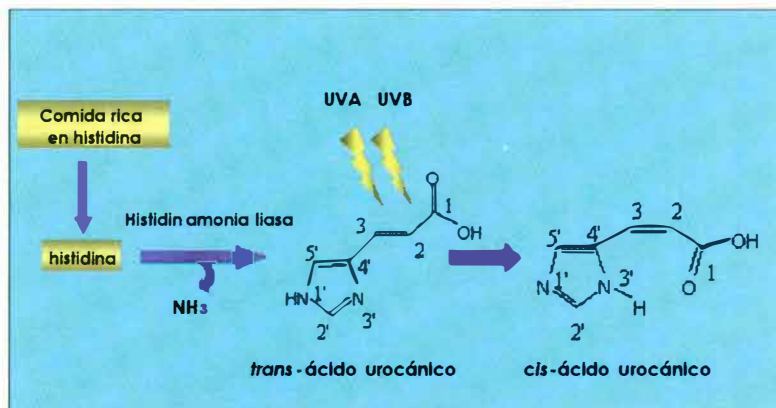


Figura 3. Síntesis del ácido urocánico e isomerización al exponerse a la RUV.

se conoce aún la importancia clínica de estos hallazgos. Por otro lado, se ha intentado utilizar el UCA como filtro solar, pero el aplicar a la piel *trans*-UCA en cantidades 200 veces mayor que los encontrados normalmente sólo aportó un SPF de 1.58.¹⁵

Ácido urocánico e inmunomodulación

El UCA ejerce varios efectos sobre el sistema inmune. Activa la transcripción del TNF α , inhibe la síntesis de IL-1, disminuye la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad-1, y al alterar las células presentadoras de antígeno locales y sistémicas disminuye la función presentadora de antígeno.³ Además, el *trans*-UCA inhibe las células *NK in vitro*⁶ y la reacción mixta leucocitaria en un 20%.¹⁷ Al parecer estos efectos inmunomoduladores se median a través de las prostaglandinas, pues el UCA estimula la producción de la prostaglandina E2 (PGE2) por parte de monocitos y queratinocitos,³ y la indometacina previene la inmunosupresión en ratones irradiados.¹⁸

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA FOTOIMMUNOSUPRESIÓN

Fotoinmunosupresión e infecciones

Existe una asociación entre la gravedad de infecciones como herpes, listeria y borrelia y las zonas irradiadas.¹⁹ Se ha visto en ratones cómo la infección por malaria y *H. influenza* genera más morbilidad cuando éstos son

Actualización en fotoimmunología

expuestos a RUV B, posiblemente por su efecto sobre la IL-10, el TNF α y la IL1 α , importantes en la fisiopatología de las enfermedades anteriormente mencionadas.²⁰

Fotoinmunosupresión y cáncer de piel

La radiación ultravioleta provoca mutaciones en el ADN, como las llamadas "huella de la RUV" (C→T y CC→TT), y dímeros de pirimidina que alteran genes supresores y oncogenes que inducen la tumorigénesis. Se crean además unos antígenos asociados con el tumor en estas células afectadas, que no son detectadas de una manera eficaz por las células de Langerhans que se encuentran alteradas por la RUV.¹⁹ Además del déficit en el sistema presentador de antígeno, los otros cambios descritos previamente que contribuyen a la mala vigilancia anti-tumoral, como el incremento de citoquinas anti-inflamatorias, el desvío hacia una respuesta Th 2, el aumento de los linfocitos T supresores, la disminución de la función de las células NK, y la isomerización del UCA facilitan el desarrollo y multiplicación de las células tumorales.

Fotoinmunosupresión y vacunación

Varios investigadores se han interrogado si en los países tropicales la vacunación se afecta por la fotoinmunosupresión. Estudios en ratones mostraron cómo la respuesta de inmunidad celular a la vacuna de la hepatitis B se disminuía al exponer los animales a RUV antes de vacunarlos,²¹ pero el mismo trabajo en humanos no condujo a resultados similares.²⁰ Aunque la respuesta principal a la vacuna de la hepatitis B es la inmunidad humoral, no la celular, queda la inquietud sobre la capacidad de reaccionar de la respuesta inmune a antígenos provenientes de las vacunas en países tropicales.²⁰

FOTOPROTECCIÓN

Dieta

Se han analizado varios agentes comunes en la dieta para ver si tienen alguna injerencia con la respuesta inmune a la RUV. En el Cuadro 1 se resumen algunos de los hallazgos encontrados en la literatura.

Agente	Efecto
Flavonoides ²²	• Antioxidante • Regulan la función celular al estimular o inhibir la fosforilación de proteínas • Intervienen en la síntesis de citoquinas y de sus receptores
Fenólicos del té verde ^{23,24}	• Disminuyen la formación de dímeros de pirimidina • Disminuyen la síntesis de IL-10 • Disminuyen el infiltrado de macrófagos y polimorfonucleares que se observa luego de la exposición a RUV B
Piridoxina ³	• Reduce la supresión de la respuesta de hipersensibilidad de contacto
Selenio ^{3,24}	• Antioxidante
Ácidos grasos ω 3 ³	• Disminuyen la susceptibilidad a desarrollar eritema luego de la exposición a UVB • Disminuyen los niveles de PGE2 al interferir con el metabolismo de la vía ciclooxigenasa
Vitamina E ³	• Ejerce una protección parcial contra la alteración de las células de Langerhans inducida por la RUVA
β -carotenos ²⁵	• Evitan la supresión de la respuesta de hipersensibilidad retardada que se da con la RUV

Cuadro 1. Principales efectos modulares de la función inmune de elementos presentes en la dieta.

Bloqueadores solares

La capacidad de protección de los bloqueadores solares se mide con el factor de protección solar (SPF), que indica la dosis de RUV que induce el eritema mínimo perceptible con bordes definidos, en un área de piel con bloqueador a dosis de 2 mg/cm^2 dividido por la dosis de eritema mínimo en piel sin bloqueador. Esto quiere decir que es una medida casi exclusivamente para la RUVB, que es la que induce más eritema. En vista de la reconocida importancia de las dosis de RUVA para producir inmunosupresión, y del interesante hallazgo que las personas de piel oscura no presentan eritema pero sí inmunosupresión al exponerse a la radiación solar, es necesario crear un factor de protección inmune (IPF).

El uso de bloqueadores con agentes de amplio espectro, tanto para UVA como para UVB, ha demostrado reducir la isomerización del UCA, la inmunosupresión inducida por UVB en la respuesta de hipersensibilidad de contacto al DNCB, y la infiltración de macrófagos.

CONCLUSIÓN

La fotobiología es un área nueva en la ciencia médica, que con sus investigaciones cada vez se acerca al mejor entendimiento de las alteraciones causadas por la radia-

ción ultravioleta. Sin embargo, casi todos los estudios son en animales, que tienen comportamientos y actitudes hacia la exposición a la radiación solar muy diferentes del ser humano. Es necesario insistir en la creación de nuevos trabajos, profundizar en el conocimiento de las longitudes de onda más patogénicas, perfeccionar los principios activos de los bloqueadores solares y, lo que es más importante, educar a la población joven para lograr algún día un cambio en las tendencias o hábitos hacia la exposición solar.

SUMMARY

Ultraviolet rays can exert a variety of biological effects including inhibition of the immune system. These immunosuppressive properties are of major medical concern since they are not only responsible for the exacerbation of infectious diseases, but also are one of the main contributors to the induction of skin cancer. This is why understanding the mechanisms by which ultraviolet radiation alters the immune system is of primary importance. This article reviews the modulations induced in the human immune system by the ultraviolet radiation.

Key words: ultraviolet radiation, photobiology, photoimmunology, immunosuppression, urocanic acid.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kripke ML. Carcinogenesis: Ultraviolet Radiation. En : Fitzpatrick T, Eisen A, Wolf K, Freedberg I, et al. *Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill 1999: 465-472.
2. Kochevar IE, Pathak MA, Parrish JA. Photophysics, Photochemistry and Photobiology. En : Fitzpatrick T, Eisen A, Wolf K, Freedberg I, et al. *Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill. 1999: 220-229.
3. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation of the human immune system. *Br J Dermatol* 1999; 140: 995-1009.
4. Baron ED, Stevens SR. Sunscreens and immune protection. *Br J Dermatol* 2002; 146: 933-937.
5. Yoshikawa T, Rae V, Bruñis-Slot W, et al. Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 530-536.
6. Hollis DE, Scheibner A. Ultrastructural changes in epidermal Langerhans cells and melanocytes in response to ultraviolet irradiation in Australians of Aboriginal and Celtic descent. *Br J Dermatol* 1998; 119: 21-31.
7. Norris P, Poston RN, Thomas DS, et al. The expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in experimental cutaneous inflammation: a comparison of ultraviolet B erythema and delayed hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 763-770.
8. Stevens SR, Shibaki A, Meunier L, et al. Suppressor T cell-activating macrophages in ultraviolet-irradiated human skin induce a novel TGF β dependent deficient IL-2 α expression. *J Immunol* 1995; 155: 5601-5607.
9. Stevens SR, Tarry-Lehmann M, Cooper KD. Distinct cytokine use and production by T cells after activation by Langerhans cells versus macrophages infiltrating UV-irradiated epidermis. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 490.
10. Hersey P, Haran G, Hasic E, et al. Alteration of T cell subsets and induction of suppressor T cell activity in normal subjects after exposures to sunlight. *J Immunol* 1983; 31: 171-174.
11. Gilmour JW, Vestey JP, George S, et al. Effect of phototherapy and urocanic acid isomers on natural killer cell function. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 169-174.
12. Skov L, Hansen H, Barker JN. Contrasting effects of ultraviolet-A and ultraviolet-B exposure on induction of contact sensitivity in human skin. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 585-588.
13. Schwarz A, Bhardwaj R, Aragene Y. Ultraviolet B induced apoptosis of keratinocytes: evidence for partial involvement of tumor necrosis factor in the formation of sunburn cells. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 922-927.
14. De Fine Olivarius GE, Lock-Anderson J, Gronhøj LF, et al. Urocanic acid isomers in patients with basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998; 138: 986-992.
15. De Fine Olivarius GE, Wulf HC, Crosby J, et al. The sunscreening effect of urocanic acid. *Photodermatol Photoimmunol, Photomed* 1996; 12: 95-99.
16. Gilmour JW, Vestey JP, Norval M. Effect of phototherapy and urocanic acid isomers on natural killer cell function. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 169-174.
17. Hurks MHM, Out-Luiting C, van der Molen R, et al. Differential suppression of the human mixed epidermal cell lymphocyte reaction (MECLR) and mixed lymphocyte reaction (MLR) by cis-urocanic acid. *Photochem Photobiol* 1997; 65: 616-621.
18. Chung HT, Burnham DK, Robertson B, et al. Involvement of prostaglandins in the immune alterations caused by the exposure of mice to ultraviolet radiation. *J Immunol* 1986; 137: 2478-2484.
19. Granstein RD. Photoimmunology. En : Fitzpatrick T, Eisen A, Wolf K, Freedberg I, et al. *Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill 1999: 1562-1571.
20. Norval M. What's new in photoimmunology. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 136-137.
21. Sleijffers A, Garssen J, de Gruijl FR, et al. UVB exposure impairs immune responses alter hepatitis B vaccination in two different mouse strains. *Photochem Photobiol* 2002; 75: 541-546.
22. Middleton E Jr, Kandaswami C. Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 1167-1179.

23. Katiyar SK, Bergamo BM, Praveen K, *et al.* Green tea polyphenols: DNA photodamage and photoimmunology. *J Photochem Photobiol* 2001; 65: 109-114.
24. Pinnell ShR, Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 1-19.
25. Fuller CJ, Faulkner H, Bendich A, *et al.* Effect of β -carotene supplementation on photosuppression of delayed-type hypersensitivity in normal young men. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 684-690.