

HELIOCARE

ASPA-FERNBLOCK®
PATENTED TECHNOLOGY



REVOLUCIONARIA
TECNOLOGÍA
DE **CANTABRIA LABS**
QUE LO CAMBIA TODO

ASPA-FERNBLOCK®

HELIOCARE

Protégete del sol con la
nueva tecnología revolucionaria
que lo cambia todo

TODO
NUEVO
BAJO
EL  SOL

HELIOCARE
CON ASPA-FERNBLOCK®

Optimiza la funcionalidad de la vitamina D
para que tu piel reciba sólo lo mejor del sol



ASPA-FERNBLOCK®



ÍNDICE

cantabria labs

HELIOCARE



ASPA-FERNBLOCK® : NUEVA TECNOLOGÍA DE ORIGEN NATURAL PATENTADA

ANTECEDENTES	7
UN NUEVO EXTRACTO	9
INVESTIGACIÓN Y HALLAZGOS	10
1. Efecto fotoprotector biológico	10
2. Efecto fotoprotector tópico combinando con FILTROS Químicos	12
- EFECTO BOOSTER	12
- LONG LASTING	13
3. Efecto sobre los receptores de VITAMINA D (VDR)	14
- Receptores de Vitamina D: un nuevo paradigma	14
- Receptores de Vitamina D en la piel, estrés oxidativo y ASPA-FERNBLOCK®	15
CONCLUSIÓN	17
REFERENCIAS	18



★ REVOLUCIONARIA TECNOLOGÍA DE CANTABRIA LABS QUE LO CAMBIA TODO

ASPA-FERNBLOCK® : NUEVA TECNOLOGÍA DE ORIGEN NATURAL PATENTADA



ANTECEDENTES

La radiación solar es uno de los factores de estrés ambiental que más condicionan la vida en la superficie terrestre.^{1,2} Se ha demostrado ampliamente que la exposición excesiva a la radiación solar tiene importantes efectos perjudiciales sobre la salud de la piel, como daños en el ADN, carcinogénesis, inflamación, inmunosupresión, hiperpigmentaciones y fotoenvejecimiento.³ En las últimas décadas, los avances en fotobiología han facilitado el desarrollo de estrategias eficaces de fotoprotección,⁴ que tienen el potencial de prevenir, entre otros, el cáncer de piel.⁵

En la actualidad, los expertos en la materia consideran que el futuro de las recomendaciones fotoprotectoras parece avanzar hacia **esquemas personalizados**, teniendo en cuenta el amplio abanico de elementos intrínsecos y extrínsecos que determinan las necesidades específicas de cada individuo, y ajustando los elementos fotoprotectores en consecuencia.^{4,6,7}

Como parte de estas estrategias, existen diferentes bloqueadores solares, siendo indiscutible el papel de los filtros solares. Sin embargo, más allá del uso clásico de las acciones tópicas, los **ingredientes sistémicos** se están abriendo paso progresivamente en los recursos de fotoprotección. Aunque debido a su novedad todavía necesitan más pruebas que respalden su uso en monoterapia, existen pruebas sólidas que apoyan su importante papel como complemento de una estrategia fotoprotectora combinada con medidas tópicas,⁸ especialmente en poblaciones vulnerables.



HELIOCARE

Más allá de modificar la cantidad de radiación que llega a la célula, la fotoprotección sistémica es capaz de potenciar los mecanismos endógenos de la célula para protegerse de los peligros de la radiación y autorepararse⁹

Así pues, teniendo en cuenta el cambio clínico hacia una fotoprotección más personalizada,⁴ la búsqueda de nuevas tecnologías que se integren en estas novedosas estrategias fotoprotectoras, se convierte en una necesidad apremiante.

En este escenario, los **extractos naturales** son una de las fuentes más atractivas y prometedoras de ingredientes fotoprotectores.^{10,11} Por un lado, algunos organismos producen moléculas, como flavonoides específicos y aminoácidos tipo micosporina, capaces de absorber la radiación ultravioleta (RUv), la parte más dañina del espectro solar, siendo por tanto de gran interés en el desarrollo de filtros naturales.¹²⁻¹⁴



Por otro lado, los extractos de origen vegetal con **propiedades antioxidantes** son de especial interés debido a que el incremento de ROS (Reactive Oxygen Species) inducido por la radiación solar es uno de los eventos clave en la mediación de sus posteriores efectos deletéreos sobre las células y tejidos de la piel,¹⁵ y los compuestos antioxidantes tienen el potencial de amortiguar la producción y la actividad de los ROS.¹⁶ Es por esto por lo que los expertos recomiendan las **combinaciones de diferentes filtros con compuestos antioxidantes** ya que podrían maximizar las capacidades del filtro y minimizar al mismo tiempo la cantidad de ROS producidas.¹⁷

Todos estos beneficios potenciales junto con una buena aceptación por parte del público en general y la presunción de ser menos dañinos para el medio ambiente; han mantenido una búsqueda muy activa de ingredientes de origen natural con potencial fotoprotector.¹⁸

Cantabria Labs ya cuenta con una fuente natural bien conocida y que lleva estudiando más de 20 años, el *Polypodium leucotomos*. El extracto estandarizado de esta planta, Fernblock®, ha reportado múltiples beneficios tanto por vía oral como por vía tópica.

Cantabria Labs, inicia la búsqueda de plantas cuyos extractos contengan moléculas diferentes a las de Fernblock®, con el fin de que puedan aportar propiedades complementarias.

La búsqueda se centra en regiones de la Tierra con gran irradiación solar, pero a diferentes latitudes y altitudes respecto a donde crece *Polypodium leucotomos*, con la expectativa de que la evolución haya seguido un camino distinto y, por lo tanto, las estrategias de defensa, frente a la radiación solar, de esas plantas sean diferentes.

 REVOLUCIONARIA TECNOLOGÍA DE CANTABRIA LABS QUE LO CAMBIA TODO

UN NUEVO EXTRACTO

Esta búsqueda tiene éxito en Sudáfrica, donde se encuentra *Aspalathus linearis*, un arbusto que recientemente ha demostrado propiedades muy prometedoras^{9,20}

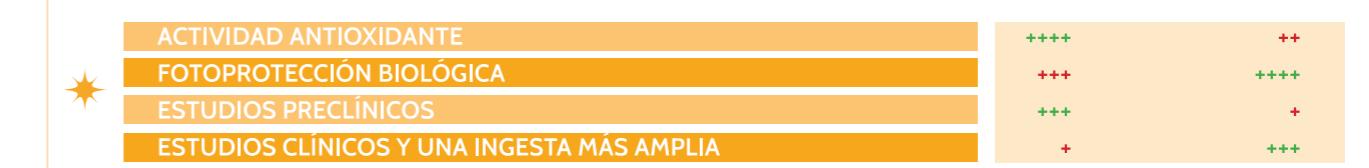
Aspalathus linearis (Brum.f.) Dahlg., es un arbusto endémico de la región de Cederberg en Sudáfrica (21), con importantes propiedades bioactivas reportadas como antioxidantes, antiinflamatorias, antimutagénicas, anticancerígenas, antidiabéticas, cardioprotectoras y neuroprotectoras.²² Dichas actividades biológicas derivan de su composición rica en **polifenoles**, con especial representación de los **flavonoides**, donde destacan los C y O-glicósidos con notable actividad antioxidante. De especial interés son 3 dihidrochalconas: aspalathina y linearthina,²⁰ específicas de la especie (*Aspalathus linearis*), y

nothofagina (restringida a unas pocas especies vegetales aparte del *Aspalathus linearis*). Los extractos de A.l. también contienen ciertas flavonas isoméricas (relativamente más comunes) como la orientina, la isorientina y la isovitexina;²³ en menor proporción, otros flavonoides como la luteolina; y los flavonoles quercetina, isoquerçetina y rutina.²³

Se identifican dos tipos principales de extractos de A.l. Por un lado, el tipo tradicional sometido al proceso de fermentación (utilizado en su administración como infusión), conocido como «fermentado» (en adelante A.I.F); y por otro, el extracto «no fermentado» (A.I.U), con composiciones muy diferentes.

Cantabria Labs, se plantea una investigación que aborde las propiedades fotoprotectoras de ambos extractos de A.l.

Molécula	% peso A.I.U	% peso A.I.F
Isoorientina	0,93	0,50
Orientina	1,02	0,26
Aspalatina	5,00	0,08
Vitexina	0,19	0,04
Hiperósido	0,02	<0,01
Rutina	0,05	0,01
Isovitetina	0,19	0,11
Notofagina	0,85	0,04
Quercetina	0,59	0,20
Luteolina	0,05	0,27



INVESTIGACIÓN Y HALLAZGOS

1. EFECTO FOTOPROTECTOR BIOLÓGICO

Para explorar el efecto fotoprotector de ambos extractos de A.l., en primer lugar, establecimos un modelo experimental de alto rendimiento utilizando cultivos de Fibroblastos Dérmiticos Humanos Normales (FDHN) sometidos a radiación UVB, lo que nos permitió comprobar el efecto fotoprotector de los diferentes tratamientos.²⁵

Aplicando este modelo celular observamos un claro efecto fotoprotector (evidenciado por un incremento de la viabilidad celular relativa) cuando los cultivos fueron pretratados con extractos acuosos de A.l., imitando los resultados en diferentes modelos experimentales publicados previamente (Figura 1).

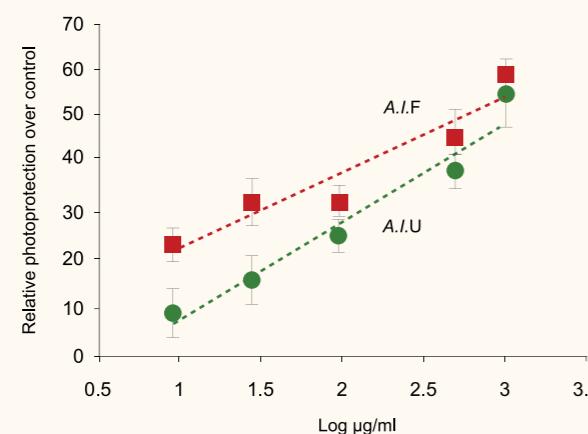


FIGURA 1

El eje X representa la concentración de los extractos utilizados en los tratamientos, expresada en escala logarítmica. El eje Y representa los valores medios de las medidas relativas de fotoprotección. La supervivencia de las muestras no tratadas fue del 54,75%. Dosis de irradiación UVB = 0,8 J/cm². Los diferentes extractos se probaron a 10, 30, 100, 500 y 1000 µg/ml. Para todos los puntos de datos $n \geq 4$ pocillos independientes de células. Las barras de error representan el error estándar de la media (SEM). Se dibujan las líneas de tendencia de los datos.

A la luz de estos resultados, probamos una combinación específica de ambos extractos y observamos un **efecto fotoprotector sinérgico** (Figura 2). La mayor fotoprotección mostrada **no se asoció a las propiedades antioxidantes de los extractos**. Podemos pues, plantear la hipótesis de que el efecto fotoprotector no se debe únicamente a la actividad antioxidante, como sucede con otros ingredientes que poseen exclusivamente esta propiedad, sino que en estos extractos intervienen otros mecanismos aún por identificar que contribuyen al efecto fotoprotector.

Por último, con el objetivo de seguir avanzando hacia el desarrollo de una nueva tecnología fotoprotectora, estudiamos su rendimiento en **combinaciones más amplias con Fernblock®** otro extracto botánico, derivado del helecho *Polypodium leucotomos* (EPL), y con propiedades fotoprotectoras ampliamente estudiadas.²⁴ Esta combinación es la que comercialmente denominamos **ASPA-FERNBLOCK®**. En este ensayo, observamos un **efecto complementario**, lo que respalda el potencial de la tecnología **ASPA-FERNBLOCK®** para ser incorporada en estrategias fotoprotectoras (Figura 3).

REVOLUCIONARIA TECNOLOGÍA DE CANTABRIA LABS QUE LO CAMBIA TODO

ASPA-FERNBLOCK® es la nueva tecnología fotoprotectora de Cantabria labs a base de la combinación exclusiva de 2 extractos diferentes de *Aspalathus linearis* y uno de *Polypodium leucotomos* (Fernblock®)

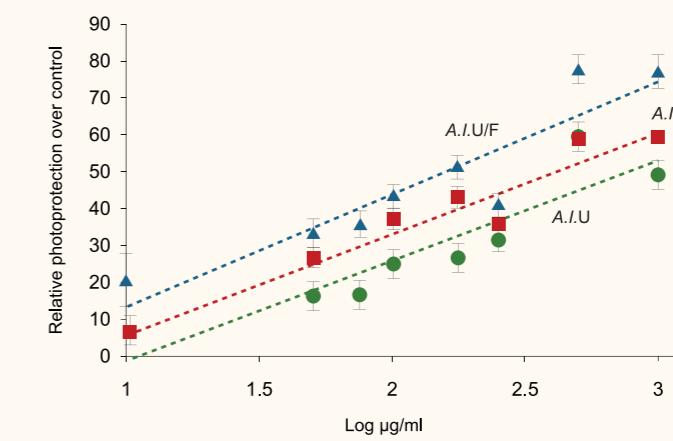


FIGURA 2

Una combinación específica A.I.U-A.I.F muestra un efecto fotoprotector reforzado. El eje X representa la concentración de los extractos utilizados en el tratamiento, para A.I.U, A.I.F y una combinación específica A.I.U-A.I.F. Las concentraciones se expresan a escala logarítmica. Los diferentes extractos se probaron a 10, 50, 75, 100, 175, 250, 500 y 1000 µg/ml. El eje Y representa los valores medios del efecto fotoprotector mostrado por los fibroblastos. Para todas las muestras $n \geq 4$ pocillos independientes de células. Las barras de error representan el error estándar de la media (SEM). Se trazaron las líneas de tendencia de los datos.

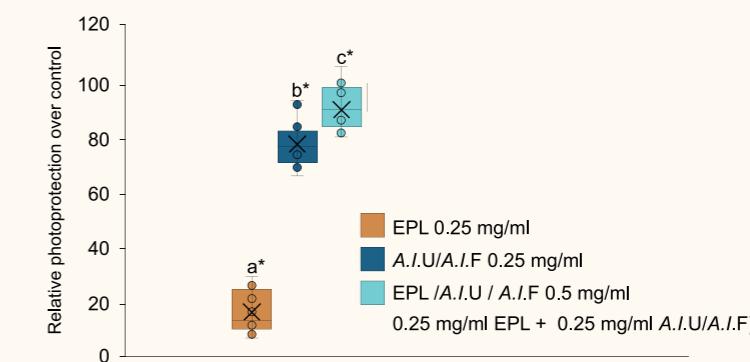


FIGURA 3

Comparación valores de fotoprotección obtenidos para EPL (naranja), A.I.F/A.I.U (azul oscuro), y EPL/A.I.F/A.I.U (azul claro). Las letras representan grupos estadísticos distintos ($p\text{-value} \leq 0,05$; Student's t-Test). $n=16$. (26)

2. EFECTO FOTOPROTECTOR TÓPICO COMBINANDO CON FILTROS QUÍMICOS

EFFECTO BOOSTER

Análisis espectrales demuestran que la incorporación de A.I.U/A.I.F a mezclas con filtros de referencia, proporciona un aumento significativo del SPF (Factor de Protección Solar) y UVA-PF (Factor de Protección al UVA); sugiriendo un potencial efecto booster para formulaciones fotoprotectoras tópicas.²⁶

La combinación específica de extractos de *Aspalathus linearis*, en presencia de filtros solares aumenta significativamente los valores de SPF y UVA-PF in vitro (Figura 4a y 4b).

Esto se pudo comprobar in vitro, pero también en vivo en una fórmula comercial. Ésta fue diseñada en primer lugar para un SPF 50. La reformulación con la nueva tecnología elevó el SPF casi un 15%, obteniendo finalmente un producto con SPF50+.

	Product 1	Product 1+ A.I.U/F1
SPF	57,9	66,3
SD	6,9	7,7
C	4,9	5,5
IC (%)	8	8

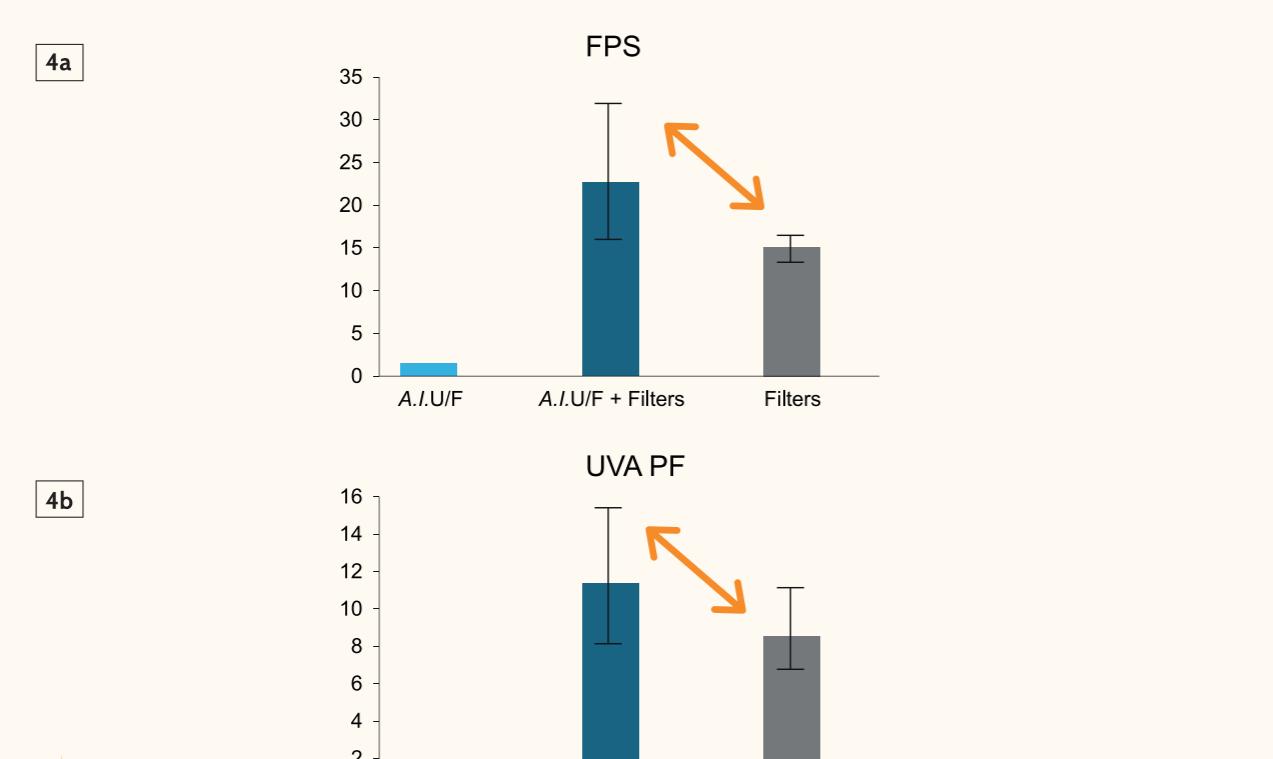


FIGURA 4

La combinación A.I.U/A.I.F en presencia de filtros solares aumenta significativamente los valores de SPF y UVA-PF in vitro. Efecto filtrante evaluado mediante análisis espectrales de absorción siguiendo el protocolo de la ISO 24443:2012. a) Comparativa de los valores SPF in vitro de la combinación de los extractos en presencia o no de una combinación de filtros químicos de referencia. b) Comparativa de los valores UVA-PF in vitro de la combinación de extractos en presencia o no de una combinación de filtros. Representación de valores promedio ± SD. * p-value ≤ 0,01 (Student's t-Test). n=4. (26)

LONG LASTING

La combinación de extractos aporta fotoestabilidad a una combinación de filtros químicos de referencia, manteniendo durante más tiempo los valores de SPF y UVA-PF en condiciones de irradiación²⁶ (Figura 5a y 5b).

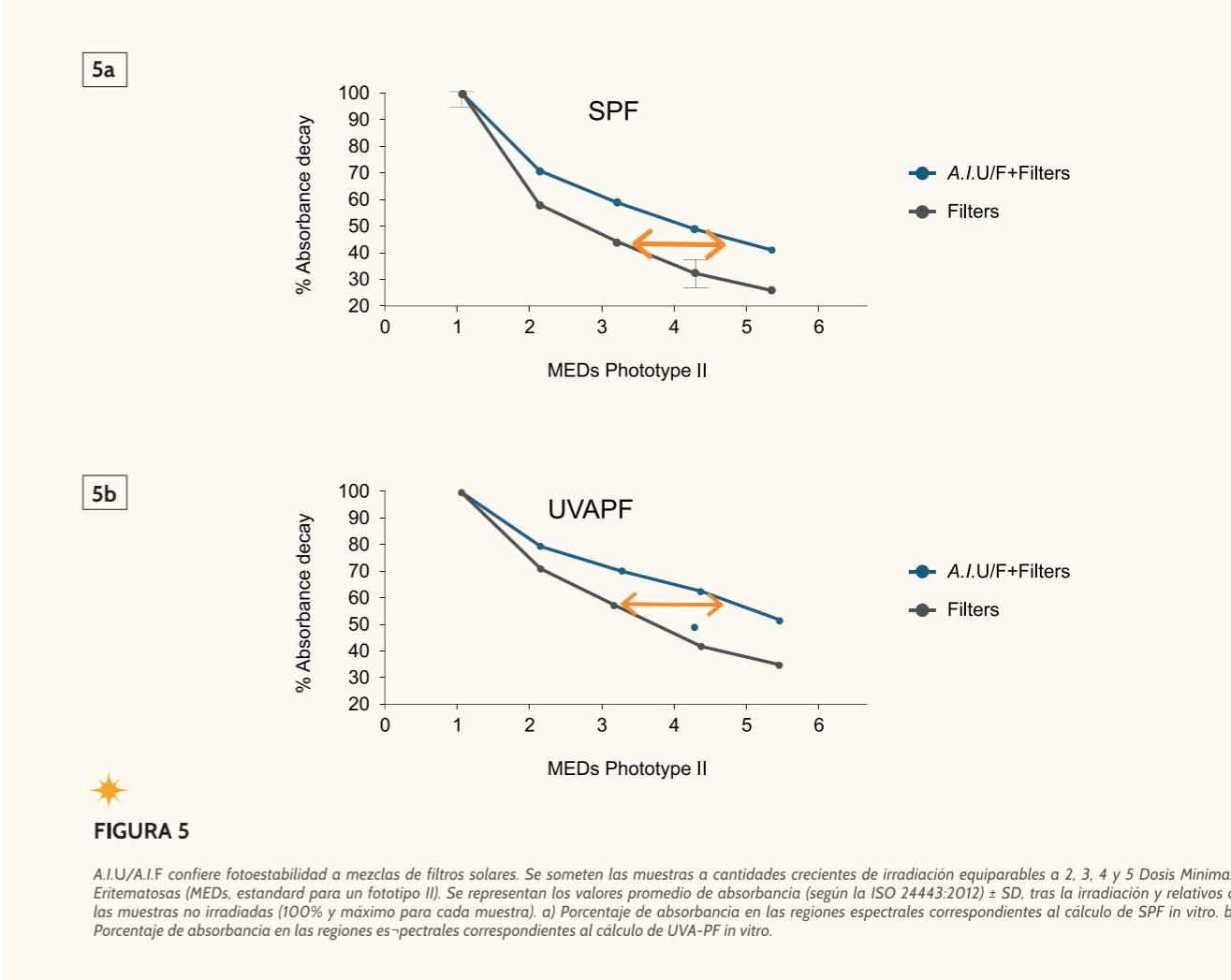


FIGURA 5

A.I.U/A.I.F confiere fotoestabilidad a mezclas de filtros solares. Se someten las muestras a cantidades crecientes de irradiación equiparables a 2, 3, 4 y 5 Dosis Minimas Eritematosas (MEDs, estandar para un fototipo II). Se representan los valores promedio de absorción (según la ISO 24443:2012) ± SD, tras la irradiación y relativos a las muestras no irradiadas (100% y máximo para cada muestra). a) Porcentaje de absorción en las regiones espectrales correspondientes al cálculo de SPF in vitro. b) Porcentaje de absorción en las regiones espectrales correspondientes al cálculo de UVA-PF in vitro.

3. EFECTO SOBRE LOS RECEPTORES DE VITAMINA D (VDR)

RECEPTORES DE VITAMINA D: UN NUEVO PARADIGMA

La síntesis de la Vitamina D activa comienza en la piel (27). Tras la exposición solar, el 7-dehidrocolesterol de la piel absorbe la radiación UVB (290 a 325 nm) y se convierte en previtamina D3, que sufre diferentes isomerizaciones e hidroxilaciones para convertirse en Vitamina D activa o 1,25(OH)-Vitamina D3.²⁸

La 1,25(OH)-Vitamina D3 además de mantener la homeostasis calcio/fosfato, promueve la diferenciación e inhibe la proliferación de ciertas células, lo que sugiere un papel potencial en la quimioprevención del cáncer.²⁸

Los VDR se consideran una nueva diana terapéutica en la prevención de cáncer cutáneo

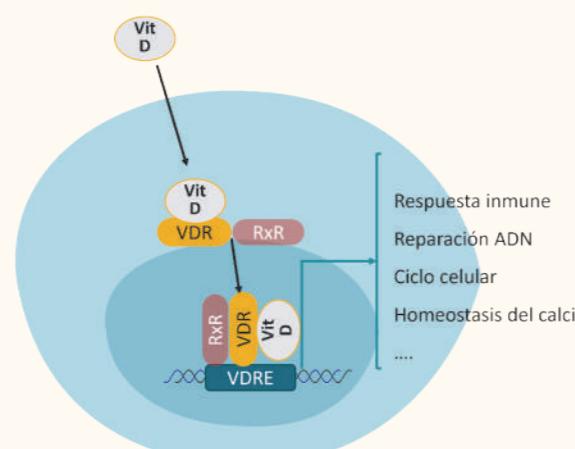


FIGURA 6

La Vitamina D ejerce sus funciones uniéndose al **receptor de Vitamina D (VDR)** (Figura 6). El VDR es un miembro de la super familia de receptores nucleares y desempeña un papel central en las acciones biológicas de la vitamina D.²⁹

Cada vez existen más evidencias y publicaciones que destacan la relevancia de este receptor en la señalización de la Vitamina D y como su ausencia y/o polimorfismos pueden contribuir al desarrollo de determinadas enfermedades.³⁰ En lo referente al cáncer cutáneo, está ampliamente demostrado el papel de los **VDR como supresor de tumores en la piel.**³¹ Los VDR son necesarios para la reparación normal del daño en el ADN. En ausencia de VDR, reparación del ADN se ve afectada, lo que conduce a la acumulación de mutaciones que predisponen a la transformación maligna.³¹

Así pues, el análisis de la dinámica de los VDR en los diferentes tejidos y en particular en la piel, es fundamental para comprender la importancia fisiopatológica de la vitamina D y podría ser clave para el desarrollo de **nuevas modalidades terapéuticas dirigidas al receptor.**

RECEPTORES DE VITAMINA D EN LA PIEL, ESTRÉS OXIDATIVO Y ASPA-FERNBLOCK®

Previos estudios han confirmado la correlación inversa entre estrés oxidativo y la expresión de receptores de Vitamina D.³²

Considerando que la piel es un órgano altamente sometido a estrés oxidativo ya que en él confluyen desencadenantes internos y externos (como la radiación ultravioleta), se propone, por primera vez, la evaluación de la dinámica del VDR,³³ específicamente en células y tejidos cutáneos sometidas a un estrés oxidativo, así como un posible papel protector de **ASPA-FERNBLOCK®** teniendo en cuenta su alta capacidad antioxidante.

Por lo tanto, para simular este daño, tratamos células

HaCaT con varias dosis de peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

En cultivos de queratinocitos humanos (HaCaT) el incremento en el estrés oxidativo provoca una reducción en los niveles del VDR (Figura 1a primera columna y 1b barras grises).

ASPA-FERNBLOCK® no altera los niveles del VDR en ausencia de estrés oxidativo (Figura 1a primera fila y 1b tres primeras barras).

Pretratamientos con **ASPA-FERNBLOCK®** previenen la reducción de los niveles del VDR ocasionada por el estrés oxidativo (Figura 7a y 7b).

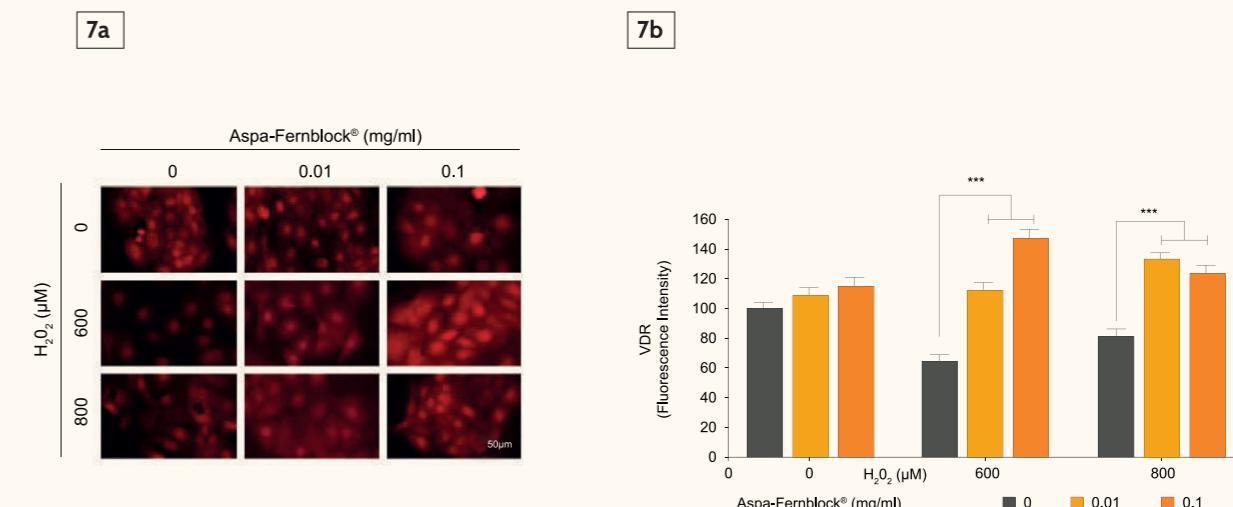


FIGURA 7

ASPA-FERNBLOCK® previene la reducción del VDR inducida por estrés oxidativo en queratinocitos (HaCaT). Evaluación del efecto del estrés oxidativo (inducido por H_2O_2) ASPA-FERNBLOCK®, y ambos, en los niveles del VDR mediante inmunofluorescencia. a) Inmunofluorescencia del VDR. b) Cuantificación de los niveles de intensidad de fluorescencia proveniente de VDR en relación a la señal nuclear. Se representan valores medios de cada grupo ± SD; ***: p < 0.0001 n = 3.

HELIOCARE

En biopsias de piel, el estrés oxidativo induce modificaciones de los queratinocitos basales, (licuefacción, primer panel de la Figura 7a indicados con flechas). **ASPA-FERNBLOCK®** parece prevenir dicho daño tisular.

En el tejido completo se reproducen los resultados observados en *in vitro*: por un lado, el estrés oxidativo disminuye los niveles del VDR; y por otro lado **ASPA-FERNBLOCK®** evita tal disminución, preservando los niveles basales del VDR (Figura 8a y b).

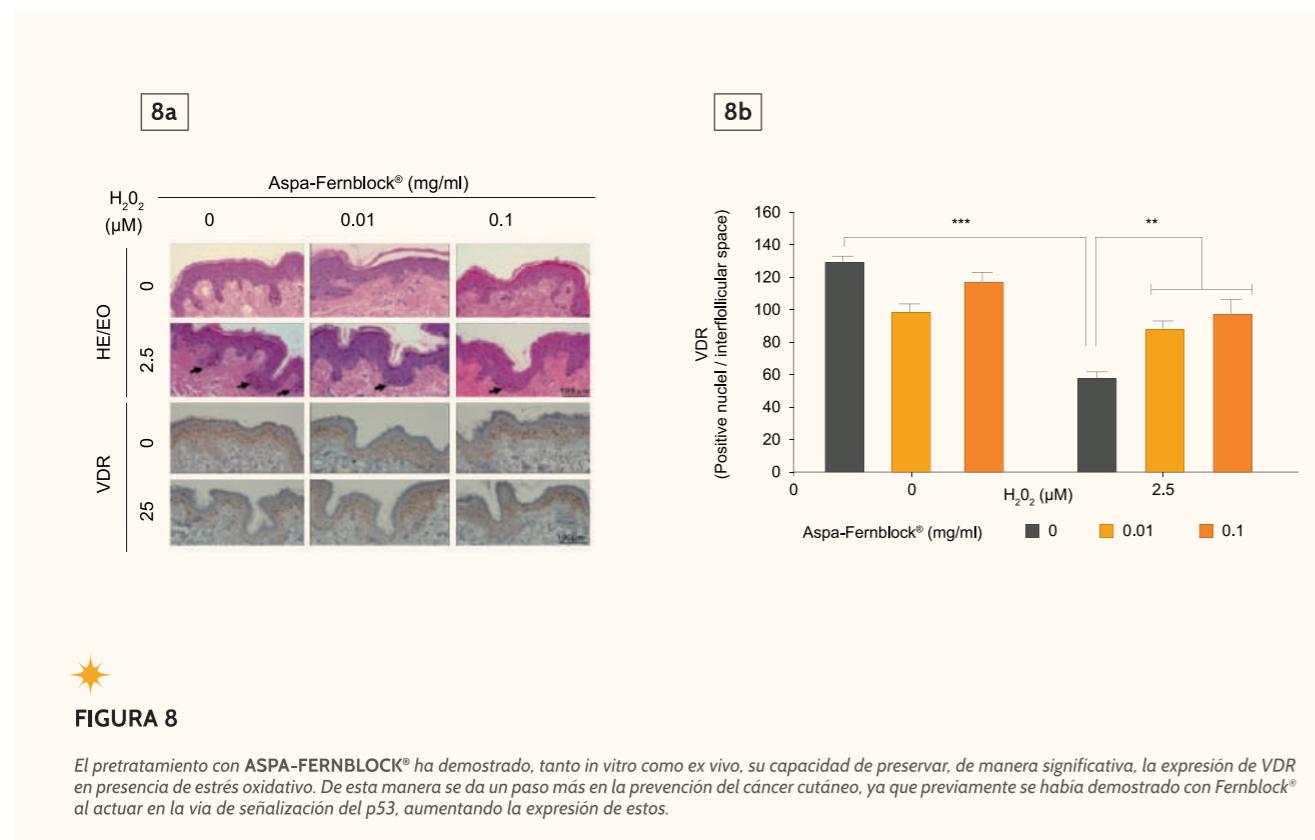


FIGURA 8

El pretratamiento con **ASPA-FERNBLOCK®** ha demostrado, tanto *in vitro* como *ex vivo*, su capacidad de preservar, de manera significativa, la expresión de VDR en presencia de estrés oxidativo. De esta manera se da un paso más en la prevención del cáncer cutáneo, ya que previamente se había demostrado con Fernblock® al actuar en la vía de señalización del p53, aumentando la expresión de estos.

Está demostrado que la señalización de la vitamina D, tanto en la pre-clínica como en la clínica, a través de sus receptores, es de gran importancia en la prevención de cáncer de piel.³¹

ASPA-FERNBLOCK® se postula como un ingrediente a considerar para incluir en las estrategias fotoprotectoras, ya que ayuda a mejorar la señalización de la Vitamina D a través de su receptor VDR.

Próximos estudios *in vivo*, valorarán los niveles de estos receptores, así como otros marcadores fotoprotectoros, tras la ingesta de **ASPA-FERNBLOCK®**.

 REVOLUCIONARIA TECNOLOGÍA DE CANTABRIA LABS QUE LO CAMBIA TODO

CONCLUSIÓN

ASPA-FERNBLOCK® representa una tecnología revolucionaria con extraordinarios efectos fotoprotectores, posicionándose como un bioactivo con efecto similar al de un filtro. Con **ASPA-FERNBLOCK®**, se avanza e innova en las estrategias de prevención del cáncer cutáneo al mejorar la funcionalidad de la vitamina D en la piel, utilizando sus receptores VDR como una diana terapéutica.

Heliocare, siempre pionero en fotoprotección





REFERENCIAS

1. Roy, S. Impact of UV Radiation on Genome Stability and Human Health. *Adv Exp Med Biol* 2017, 996, 207–219, doi:10.1007/978-3-319-56017-5_17.
2. Lucas, R.M.; Yazar, S.; Young, A.R.; Norval, M.; Grujil, F.R. de; Takizawa, Y.; Rhodes, L.E.; Sinclair, C.A.; Neale, R.E. Human Health in Relation to Exposure to Solar Ultraviolet Radiation under Changing Stratospheric Ozone and Climate. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2019, 18, 641–680, doi:10.1039/C8PP90060D.
3. Schuch, A.P.; Moreno, N.C.; Schuch, N.J.; Menck, C.F.M.; Garcia, C.C.M. Sunlight Damage to Cellular DNA: Focus on Oxidatively Generated Lesions. *Free Radical Biology and Medicine* 2017, 107, 110–124, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.029.
4. Burq, M.; Verschoore, M. Historical Perspective on Sunscreens: Shift towards Worldwide Individualized Photoprotection. *Journal of Photochemistry and Photobiology* 2024, 19, 100219, doi:10.1016/j.jpp.2023.100219.
5. Garbe, C.; Forsea, A.-M.; Amaral, T.; Arenberger, P.; Autier, P.; Berwick, M.; Boonen, B.; Bylaite, M.; Marmol, V. del; Dreno, B.; et al. Skin Cancers Are the Most Frequent Cancers in Fair-Skinned Populations, but We Can Prevent Them. *European Journal of Cancer* 2024, 204, doi:10.1016/j.ejca.2024.114074.
6. Gracia-Cazaña, T.; Aguilera, J.; Navarro-Bielsa, A.; González, S.; Lim, H.W.; Gilaberte, Y. New Trends on Personalized Sunscreens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2024, 40, e12967, doi:10.1111/phpp.12967.
7. González, S.; De Gálvez, M.V.; De Troya, M.; Rodríguez-Luna, A.; Calzavara-Pinton, P. Personalized Medical Photoprotection: Determining Optimal Measures for Susceptible Patient Groups., doi:10.2174/18743722-v17-e230109-2022-20.
8. Searle, T.; Ali, F.R.; Al-Niaimi, F. Systemic Photoprotection in 2021. *Clinical and Experimental Dermatology* 2021, 46, 1189–1204, doi:10.1111/ced.14697.
9. Parrado, C.; Philips, N.; Gilaberte, Y.; Juarranz, A.; González, S. Oral Photoprotection: Effective Agents and Potential Candidates. *Front. Med.* 2018, 5, doi:10.3389/fmed.2018.00188.
10. Saewan, N.; Jimtaisong, A. Natural Products as Photoprotection. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2015, 14, 47–63, doi:10.1111/jocd.12123.
11. Oliveira, A.M.S.; de Souza Batista, D.; de Castro, T.N.; Alves, I.A.; Souto, R.B.; Mota, M.D.; Serafini, M.R.; Rajkumar, G.; Cazedey, E.C.L. The Use of Natural Extracts with Photoprotective Activity: A 2015–2023 Patent Prospection. *Photochem Photobiol Sci* 2024, 23, 853–869, doi:10.1007/s43630-024-00559-w.
12. de la Coba, F.; Aguilera, J.; Korbee, N.; de Gálvez, M.V.; Herrera-Ceballos, E.; Álvarez-Gómez, F.; Figueiroa, F.L. UVA and UVB Photoprotective Capabilities of Topical Formulations Containing Mycosporine-like Amino Acids (MAAs) through Different Biological Effective Protection Factors (BEPFs). *Marine Drugs* 2019, 17, 55, doi:10.3390/md17010055.
13. Li, L.; Chong, L.; Huang, T.; Ma, Y.; Li, Y.; Ding, H. Natural Products and Extracts from Plants as Natural UV Filters for Sunscreens: A Review. *Animal Models and Experimental Medicine* 2023, 6, 183–195, doi:10.1002/ame2.12295.
14. He, hailun; Li, anqi; Li, shiqin; Tang, jie; Li, li; Xiong, lidan Natural Components in Sunscreens: Topical Formulations with Sun Protection Factor (SPF). *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021, 134, 111161, doi:10.1016/j.biopha.2020.111161.
15. Wei, M.; He, X.; Liu, N.; Deng, H. Role of Reactive Oxygen Species in Ultraviolet-Induced Photodamage of the Skin. *Cell Division* 2024, 19, 1, doi:10.1186/s13008-024-00107-z.
16. Juan, C.A.; Pérez de la Lastra, J.M.; Plou, F.J.; Pérez-Lebeña, E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *Int J Mol Sci* 2021, 22, 4642, doi:10.3390/ijms22094642.
17. Giacomoni, P.U. Appropriate Technologies to Accompany Sunscreens in the Battle Against Ultraviolet, Superoxide, and Singlet Oxygen. *Antioxidants* 2020, 9, 1091, doi:10.3390/antiox911091.
18. Resende, D.I.S.P.; Jesus, A.; Sousa Lobo, J.M.; Sousa, E.; Cruz, M.T.; Cidade, H.; Almeida, I.F. Up-to-Date Overview of the Use of Natural Ingredients in Sunscreens. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022, 15, 372, doi:10.3390/ph15030372.
19. Keet, L.; Magcwebeba, T.; Abel, S.; Louw, A.; Gelderblom, W.; Lilly, M. Modulation of UVB-Induced Oxidative Stress and Inflammation in Skin Keratinocytes (HaCaT) Utilising Unfermented Rooibos and Honeybush Aqueous Extracts. *Journal of Photochemistry and Photobiology* 2024, 22, 100242, doi:10.1016/j.jpp.2024.100242.
20. Akinfenwa, A.O.; Abdul, N.S.; Marnewick, J.L.; Hussein, A.A. Protective Effects of Linearthin and Other Chalcone Derivatives from Aspalathus linearis (Rooibos) against UVB Induced Oxidative Stress and Toxicity in Human Skin Cells. *Plants (Basel)* 2021, 10, 1936, doi:10.3390/plants10091936.
21. Joubert, E.; Gelderblom, W.C.A.; Louw, A.; de Beer, D. South African Herbal Teas: Aspalathus linearis, Cyclopia Spp. and Athrixia Phylloides—A Review. *Journal of Ethnopharmacology* 2008, 119, 376–412, doi:10.1016/j.jep.2008.06.014.
22. Abdul, N.S.; Marnewick, J.L. What Has Been the Focus of Rooibos Health Research? A Bibliometric Overview. *Journal of Herbal Medicine* 2023, 37, 100615, doi:10.1016/j.jhermed.2022.100615.
23. Joubert, E.; Gelderblom, W.C.A.; De Beer, D. Phenolic Contribution of South African Herbal Teas to a Healthy Diet. *Natural Product Communications* 2009, 4, 1934578X0900400507, doi:10.1177/1934578X0900400507.
24. Rodríguez-Luna, A.; Zamarrón, A.; Juarranz, Á.; González, S. Clinical Applications of Polypodium Leucotomos (Fernblock®): An Update. *Life (Basel)* 2023, 13, 1513, doi:10.3390/life13071513.
25. I. Cáceres, L. Haya, E. Haro, F. J. Moreno, D. Montalvo, L. Nieto, S. González, A. López. A combination of Aspalathus linearis natural extracts, as a new technology for photoprotection strategies.
26. A. López, I. Cáceres, L. Haya, M. Vitale , L. Nieto, P. Sepúlveda, M. V. Gálvez, J. Aguilera, S. González. Una nueva tecnología para el abordaje de la fotoprotección. Poster CILAD 2024.
27. M.F. Holick, Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 80 (2004) 1678S–1688S.
28. K.K. Deeb, D.L. Trump, C.S. Johnson, *Nat. Rev. Cancer* 7 (2007) 684–700.
29. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys.* 2012 Jul 1;523(1):123–33.
30. Uitterlinden, A.G.; van Leeuwen, J.P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004, 338, 143–156.
31. Daniel D Bikle. The Vitamin D Receptor as Tumor Suppressor in Skin. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1268:285–306.
32. Jain SK, Parasanathan R, Achari AE, Kanikarla-Marie P, Bocchini JA Jr. Glutathione Stimulates Vitamin D Regulatory and Glucose-Metabolism Genes, Lowers Oxidative Stress and Inflammation, and Increases 25-Hydroxy-Vitamin D Levels in Blood: A Novel Approach to Treat 25-Hydroxyvitamin D Deficiency. *Antioxid Redox Signal.* 2018 Dec 10;29(17):1792–1807.
33. M. Mascaraquea, E. Carrascoa, A. López , I. Cáceres, M. Vitale, L. Haya, L. Nieto, M. Gallego-Renteroa, S. González y Á. Juarranz. Expresión del receptor de vitamina d en piel expuesta a estrés oxidativo y el efecto protector de ASPA-FERNBLOCK®. Poster CILAD 2024.



REVOLUCIONARIA TECNOLOGÍA DE CANTABRIA LABS QUE LO CAMBIA TODO